ЭВОЛЮЦИЯ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА | EVOLUTION OF TICK-BORNE ENCEPHALITIS
(С МОМЕНТА ОТКРЫТИЯ ВОЗБУДИТЕЛЯ ПО НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ) | (FROM THE DISCOVERY OF THE PATHOGEN TO THE PRESENT)



EVOLUTION OF TICK-BORNE ENCEPHALITIS
(FROM THE DISCOVERY OF THE PATHOGEN TO THE PRESENT)

ЭВОЛЮЦИЯ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА

(С МОМЕНТА ОТКРЫТИЯ ВОЗБУДИТЕЛЯ ПО НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ)

All printing services

ООО «ТФП»

МИНИСТЕРСТВО
НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Федеральное государственное автономное научное учреждение
«Федеральный научный центр исследований и разработки
иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН»
(Институт полиомиелита)

ЭВОЛЮЦИЯ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА

(С МОМЕНТА ОТКРЫТИЯ ВОЗБУДИТЕЛЯ ПО НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ)

(коллективная монография)

Под редакцией доктора медицинских наук,
профессора, академика РАЕН
В.В. ПОГОДИНОЙ
доктора медицинских наук, профессора,
член-корреспондента РАН
А.А. ИШМУХАМЕТОВА

ООО «ТФП»

Москва
2021

MINISTRY
OF SCIENCE AND HIGHER EDUCATION
OF THE RUSSIAN FEDERATION

Federal State Autonomous Scientific Institution
«Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development
of Immune-and-Biological Products of RAS»
(Institute of Poliomyelitis)

EVOLUTION OF TICK-BORNE ENCEPHALITIS

(FROM THE DISCOVERY OF THE PATHOGEN TO THE PRESENT)

(collective monograph)

Edited by Doctor of Medical Sciences,
Professor, Academician of RANS
V.V. POGODINA
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Corresponding Member of RAS
A.A. ISHMUKHAMETOV

LLC «TFP»

Moscow
2021

УДК 616.8-00
ББК 56.12+51.9
Э 158
DOI 10.48359/978-5-6046253-0-9.2021.29.63.001

Рецензенты:
Малеев В.В. – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН
Сергеев А.Г. – доктор медицинских наук, профессор

ЭВОЛЮЦИЯ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА (С МОМЕНТА ОТКРЫТИЯ ВОЗБУДИТЕЛЯ ПО НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ) / Под ред. д.м.н., проф., академика РАЕН В.В. Погодиной и д.м.н., проф., член-корр. РАН А.А. Ишмухаметова. Тверь: ООО «ТФП», 2021. – 344 с.

Книга представляет собой сборник статей, посвященных актуальной вирусной инфекции для России и некоторых стран мира – клещевому энцефалиту. В монографии рассматриваются вопросы эволюции, эпидемиологической обстановки на современном этапе и на протяжении периода изучения клещевого энцефалита на отдельных эндемичных территориях. Подробно излагаются накопленные данные о генетической гетерогенности вируса, феномене смены субтипов (подтипов), клинических проявлениях острого и хронического клещевого энцефалита, патоморфозе и патогенезе заболевания, летальных исходах, вызванных сибирским субтипом вируса, доминирующим на бóльшей части территории России, а также роли смешанных клещевых инфекций в структуре инфекционной патологии. Большое внимание уделено эффективности вакцинопрофилактики клещевого энцефалита в отношении сибирского и дальневосточного субтипов возбудителя, анализу причин заболеваемости среди привитых, выяснению механизмов сохранения вируса в иммунном организме, особенностям лабораторной диагностики острого и хронического клещевого энцефалита у привитых и вопросам специфической и неспецифической профилактики.

Книга предназначена для эпидемиологов, вирусологов, инфекционистов, неврологов, а также других специалистов, интересующихся проблемой клещевого энцефалита. Может использоваться в качестве учебного пособия при подготовке и повышении квалификации врачей-специалистов, студентов старших курсов биологических, медицинских факультетов и аспирантов.

ISBN 978-5-6046253-0-9

Reviewers:
Maleev V.V. – doctor of medical science, professor, academician of RAS
Sergeev A.G. – doctor of medical science, professor

EVOLUTION OF TICK-BORNE ENCEPHALITIS (FROM THE DISCOVERY OF THE PATHOGEN TO THE PRESENT) / Edited by MD, prof., academician of RANS V.V. Pogodina and MD, prof., corresponding member of RAS A.A. Ishmukhametov. Tver: LLC «TFP», 2021. – 344 p.

The book is a collection of articles devoted to the current viral infection for Russia and some countries of the world, – tick-borne encephalitis. The monograph deals with evolution, the current epidemiological situation and during the period of study of tick-borne encephalitis in certain endemic territories. The accumulated data on the genetic heterogeneity of virus, the subtype change phenomenon, clinical manifestations of acute and chronic tick-borne encephalitis, pathomorphosis and pathogenesis of disease, deaths caused by the Siberian subtype virus, which dominates in the most of Russia, as well as the role of mixed tick-borne infections in the structure of infectious pathology are presented in detail. Great attention is paid to the effectiveness of vaccine prophylaxis of tick-borne encephalitis for the Siberian and Far Eastern subtypes of pathogen, analysing the causes of morbidity among the vaccinated, understanding the mechanism of the preservation of the virus in the immune organism, the features of laboratory diagnosis of acute and chronic tick-borne encephalitis in vaccinated individuals and to questions of specific and non-specific prevention.

The book is intended for epidemiologists, virologists, infectious disease specialists, neurologists, as well as other specialists interested in the problem of tick-borne encephalitis. It can be used as a teaching aid in the training and advanced training of medical specialists, senior students of biological, medical faculties and graduate students.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ 14

ГЛАВА 1 **КЛЕЩЕВОЙ ЭНЦЕФАЛИТ В ПРОШЛОМ И НАСТОЯЩЕМ**

1.1. **Эволюция клещевого энцефалита за 80-летний период: основные проявления, вероятные причины** (Н.М. Колясникова, С.Г. Герасимов, А.А. Ишмухаметов, В.В. Погодина) 16

1.2. **Клещевой энцефалит: современная эпидемиологическая ситуация в Российской Федерации** (Е.И. Андаев, А.К. Носков, А.Я. Никитин, С.В. Балахонов) 31

ГЛАВА 2 **ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ВИРУСА КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА**

2.1. **История открытия и изучения сибирского субтипа вируса клещевого энцефалита** (В.В. Погодина, Н.М. Колясникова, Л.С. Карань, С.Г. Герасимов, Ж.П. Санчес-Пиментель, Е.Г. Демьяновская, А.А. Ишмухаметов) 45

2.2. **Феномен смены подтипов вируса клещевого энцефалита в природе и эксперименте** (Н.М. Колясникова, С.Г. Герасимов, Л.С. Карань, В.В. Погодина) 60

2.3. **Генетическое разнообразие и географическое распространение сибирского субтипа вируса клещевого энцефалита** (С.Е. Ткачев, И.В. Бабкин, Г.С. Чичерина, И.В. Козлова, М.М. Верхозина, Т.В. Демина,Ю.П. Джиоев, В.И. Злобин, Н.В. Тикунова) .. 74

2.4. **Сибирский подтип вируса клещевого энцефалита в Восточной Сибири: выявление, локация, генетическая вариабельность** (В.И. Злобин, И.В. Козлова, М.М. Верхозина, Т.В. Демина, Ю.П. Джиоев, А.И. Парамонов, Е.К. Дорощенко, О.В. Лисак, О.В. Сунцова, Д.О. Киселев, Ю.С. Савинова) 90

2.5. **Реконструкция сайтов рекомбинации в геномах штаммов сибирского генотипа вируса клещевого энцефалита методами биоинформатики** (Ю.П. Джиоев, А.И. Парамонов, И.В. Козлова, С.Е. Ткачев, Т.В. Демина, М.М. Верхозина, В.Б. Локтев, Ю.С. Букин, Е.К. Дорощенко, О.В. Лисак, О.В. Сунцова, Ю.С. Савинова, Л.А. Степаненко, Д.О. Киселев, В.И. Злобин) 105

2.6. **Генотипическая структура популяций вируса клещевого энцефалита в Восточной Сибири** (Е.И. Андаев, О.В. Мельникова, Р.В. Адельшин, Е.А. Сидорова, А.Г. Трухина) 114

ГЛАВА 3 **ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ**

3.1. **Изменение ареалов *Ixodes ricinus* и *Ixodes persulcatus* на протяжении полувека** (Ю.С. Коротков) 139

3.2. **Эпидемиология клещевого энцефалита на территории Южного Урала в современных условиях** (С.В. Лучинина, И.В. Фельдблюм) 150

3.3. **Изменение эпидемиологической ситуации по клещевому энцефалиту в Зауралье за 30-летний период** (В.В. Погодина, М.С. Щербинина, С.М. Скрынник, Н.Г. Бочкова, Н.М. Колясникова, Н.А. Широкова) 159

3.4. **Эпидемиологическая ситуация по клещевому энцефалиту в регионах Центрального Федерального округа России на современном этапе и результаты исследования структуры популяции возбудителя** (С.Г. Герасимов, Л.В. Смирнова, С.Л. Разумовский, Т.А. Дружинина, Н.М. Колясникова, В.И. Троицкий) 171

ГЛАВА 4 **КЛИНИКА И ПАТОГЕНЕЗ**

4.1. **Клинико-эпидемиологические особенности клещевого энцефалита в условиях циркуляции сибирского подтипа вируса клещевого энцефалита на территории Ярославской области** (Т.А. Дружинина, С.Г. Герасимов, Н.С. Баранова, Л.А. Шишкина) 182

4.2. **Клиническая характеристика клещевого энцефалита в Кемеровской области** (В.А. Семенов) 189

4.3. **Клинические проявления клещевого энцефалита в Хабаровском крае** (Т.А. Захарычева, Т.В. Мжельская) 201

4.4. **Патоморфоз клещевого энцефалита в Хабаровском крае** (Т.А. Захарычева, Т.В. Мжельская) 213

4.5. **Основы патогенеза клещевого энцефалита и нерешенные вопросы** (В.В. Погодина) 222

4.6. **Сибирский подтип вируса клещевого энцефалита: летальные исходы** (Н.М. Колясникова, Л.С. Карань, В.В. Погодина) 229

4.7. **Сибирский подтип: хронический клещевой энцефалит** (В.В. Погодина, Н.М. Колясникова, Е.Г. Демьяновская) 237

4.8. **Патология мозга человека при остром клещевом энцефалите, вызванном сибирским субтипом вируса** (В.Я. Кармышева) 248

4.9. **К вопросу о смешанных клещевых инфекциях на современном этапе** (Н.М. Колясникова, Г.В. Маленко, М.С. Щербинина, В.В. Погодина) 259

ГЛАВА 5 **СПЕЦИФИЧЕСКАЯ И НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА**

5.1. **Профилактика клещевого энцефалита: исторические и современные аспекты** (В.В. Погодина, Н.М. Колясникова) 268

5.2. **Состояние поствакцинального иммунитета у сельского и городского населения эндемичной территории** (М.С. Щербинина, В.В. Погодина, Н.М. Колясникова) 278

5.3. **Защитный титр антител при клещевом энцефалите в отношении сибирского и дальневосточного подтипов вируса** (В.В. Погодина, М.С. Щербинина, Н.М. Колясникова) 286

5.4. **Особенности лабораторной диагностики у вакцинированных пациентов** (В.В. Погодина, М.С. Щербинина, В.А. Семенов, Н.Г. Бочкова, А.А. Ишмухаметов, С.Г. Герасимов, Н.М. Колясникова) 291

5.5. **Механизмы сохранения и репродукции вируса клещевого энцефалита в вакцинированном организме по экспериментальным и клинико-вирусологическим данным** (В.В. Погодина, Л.С. Левина, М.С. Щербинина, Е.Г. Демьяновская, Н.М. Колясникова) 305

5.6. **Неспецифическая профилактика клещевого энцефалита** (Н.И. Шашина, И.В. Успенский) 312

5.7. **Организация профилактики клещевого энцефалита на высокоэндемичной территории Республики Алтай** (Л.Д. Щучинова, В.И. Злобин) 329

CONTENTS

INTRODUCTION 14

CHAPTER 1 **TICK-BORNE ENCEPHALITIS IN THE PAST AND IN THE PRESENT**

1.1. **Evolution of tick-borne encephalitis over an 80-year period: main manifestations, probable causes** (N.M. Kolyasnikova, S.G. Gerasimov, A.A. Ishmukhametov, V.V. Pogodina) 16

1.2. **Tick-borne encephalitis: the current epidemiological situation in the Russian Federation** (E.I. Andaev, A.K. Noskov, A.Ya. Nikitin, S.V. Balakhonov) 31

CHAPTER 2 **GENETIC HETEROGENEITY OF TICK-BORNE ENCEPHALITIS VIRUS**

2.1. **History of discovery and study of the Siberian subtype of tick-borne encephalitis virus** (V.V. Pogodina, N.M. Kolyasnikova, L.S. Karan, S.G. Gerasimov, J.P. Sanchez-Pimentel, E.G. Demyanovskaya, A.A. Ishmukhametov) 45

2.2. **Sutype change phenomenon of tick-borne encephalitis virus in nature and experiment** (N.M. Kolyasnikova, S.G. Gerasimov, L.S.Karan, V.V. Pogodina) 60

2.3. **Genetic variety and geographical distribution of the Siberian subtype of tick-borne encephalitis virus** (S.E. Tkachev, I.V. Babkin, G.S. Chicherina, I.V. Kozlova, M.M. Verkhozina, T.V. Demina, Yu.P. Dzhioev, V.I. Zlobin, N.V. Tikunova) 74

2.4. **Siberian subtype of tick-borne encephalitis virus in Eastern Siberia: detection, location, genetic variability** (V.I. Zlobin, I.V. Kozlova, M.M. Verkhozina, T.V. Demina, Yu.P. Dzhioev, A.Yu. Paramonov, E.K. Doroshchenko, O.V. Lisak, O.V. Suntsova, D.O. Kiselev, Yu.S. Savinova) 90

2.5. **Reconstruction of recombination sites of the Siberian genotype strains of tick-borne encephalitis virus by bioinformatics methods** (Yu.P. Dzhioev, A.I. Paramonov, I.V. Kozlova, S.E. Tkachev, T.V. Demina, M.M. Verkhozin, V.B. Loktev, Yu.S. Bukin, E.K. Doroshchenko, O.V. Lisak, O.V. Suntsova, Yu.S. Savinova, L.A. Stepanenko, D.O. Kiselev, V.I. Zlobin) 105

2.6. **Genotypic structure of tick-borne encephalitis virus populations in Eastern Siberia** (E.I. Andaev, O.V. Melnikova, R.V. Adel'shin, E.A. Sidorova, A.G. Trukhina)..... 114

CHAPTER 3 **EPIDEMIOLOGICAL AND ENVIRONMENTAL ASPECTS**

3.1. **Change in the ranges of *Ixodes ricinus* and *Ixodes persulcatus* over half a century** (Yu.S. Korotkov)..... 139

3.2. **Epidemiology of tick-borne encephalitis in the Southern Urals in modern conditions** (S.V. Luchinina, I.V. Fel'dblum) 150

3.3. **Change in the epidemiological situation of tick-borne encephalitis in Trans-Urals over a 30-year period** (V.V. Pogodina, M.S. Shcherbinina, S.M. Skrynnik, N.G. Bochkova, N.M. Kolyasnikova, N.A. Shirokova)..... 159

3.4. **Epidemiological situation of tick-borne encephalitis in regions of Central Federal District of Russia at the present stage and results of the population structure study of the pathogen** (S.G. Gerasimov, L.V. Smirnova, S.L. Razumovsky, T.A. Druzhinina, N.M. Kolyasnikova, V.I. Troitsky) 171

CHAPTER 4 **CLINIC AND PATHOGENESIS**

4.1. **Clinical and epidemiological features of tick-borne encephalitis in the conditions of circulation of the Siberian subtype of tick-borne encephalitis virus in Yaroslavl region** (T.A. Druzhinina, S.G. Gerasimov, N.S. Baranova, L.A. Shishkina)..... 182

4.2. **Clinical characteristics of tick-borne encephalitis in Kemerovo region** (V.A. Semenov) 189

4.3. **Clinical manifestations of tick-borne encephalitis in Khabarovsk Territory** (T.A. Zakharycheva, T.V. Mzhelskaya) 201

4.4. **Pathomorphosis of tick-borne encephalitis in Khabarovsk Territory** (T.A. Zakharycheva, T.V. Mzhelskaya) 213

4.5. **Foundations of the pathogenesis of tick-borne encephalitis and unresolved issues** (V.V. Pogodina)..... 222

4.6. **Siberian subtype of tick-borne encephalitis virus: deaths** (N.M. Kolyasnikova, L.S. Karan, V.V. Pogodina) 229

4.7. **Siberian subtype: chronic tick-borne encephalitis** (V.V. Pogodina, N.M. Kolyasnikova, E.G. Demyanovskaya)..... 237

4.8. **Human brain pathology in acute tick-borne encephalitis caused by the Siberian subtype of the virus** (V.Ya. Karmysheva) ... 248

4.9. **On the issue of mixed tick-borne infections at the current stage** (N.M. Kolyasnikova, G.V. Malenko, M.S. Shcherbinina, V.V. Pogodina) 259

CHAPTER 5 **SPECIFIC AND NON-SPECIFIC PREVENTION OF TICK-BORNE ENCEPHALITIS**

5.1. **Prevention of tick-borne encephalitis: historical and modern aspects** (V.V. Pogodina, N.M. Kolyasnikova) 268

5.2. **State of post-vaccination immunity in the rural and urban population of the endemic territory** (M.S. Shcherbinina, V.V. Pogodina, N.M. Kolyasnikova)..... 278

5.3. **Protective titer of antibodies for tick-borne encephalitis against the Siberian and Far Eastern subtypes of the virus** (V.V. Pogodina, M.S. Shcherbinina, N.M. Kolyasnikova)..... 286

5.4. **Features of laboratory diagnostics in vaccinated patients** (V.V. Pogodina, M.S. Shcherbinina, V.A. Semenov, N.G. Bochkova, A.A. Ishmukhametov, S.G. Gerasimov, N.M. Kolyasnikova) 291

5.5. **Mechanisms of preservation and reproduction of the tick-borne encephalitis virus in a vaccinated organism according to experimental and clinical and virological data** (V.V. Pogodina, L.S. Levina, M.S. Shcherbinina, E.G. Demyanovskaya, N.M. Kolyasnikova) 305

5.6. **Nonspecific prevention of tick-borne encephalitis** (N.I. Shashina, I.V. Uspensky)..... 312

5.7. **Organization of prevention of tick-borne encephalitis in the highly endemic territory of Altai Republic** (L.D. Shchuchinova, V.I. Zlobin) 329

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – антиген
АД – артериальное давление
АО – автономная область
АПЗ – алиментарный путь заражения
АТ – антитело
АЧ – азиатская часть
ББМ – байесовский бинарный метод
БМ – белые мыши
БОЕ – бляшкообразующая единица
ВКЭ – вирус клещевого энцефалита
ВКЭ-ДВ – вирус клещевого энцефалита дальневосточного субтипа
ВКЭ-Евр – вирус клещевого энцефалита европейского субтипа
ВКЭ-Сиб – вирус клещевого энцефалита сибирского субтипа
ВЯЭ – вирус японского энцефалита
ГАЧ – гранулоцитарный анаплазмоз человека
ГЭБ – гематоэнцефалический барьер
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ЕЧ – европейская часть
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
ИИ – индекс инвазивности
ИКБ – иксодовый клещевой боррелиоз
ИФА – иммуноферментный анализ
КВЭ – клещевой вирусный энцефалит
КИЗ – клещевые инфекционные заболевания
КК – культура клеток
КП – коэффициент позитивности
КТ – компьютерная томография
ККЭ – комплекс клещевого энцефалита
КЭ – клещевой энцефалит
$ЛД_{50}$ – летальная доза, вызывающая гибель 50% животных
ЛЗН – лихорадка Западного Нила
МГНК – молекулярная гибридизация нуклеиновых кислот
М.м.о – мягкая мозговая оболочка
МРТ – магнитно-резонансная томография
МФА – метод флуоресцирующих антител
МЭ – менингоэнцефалитическая форма
МЭЧ – моноцитарный эрлихиоз человека
НБМ – нелинейные белые мыши
НС – нервная система
ОАК – общий анализ крови
ОГЛ – Омская геморрагическая лихорадка
ОКЭ – острый клещевой энцефалит
ОП – оптическая плотность
ОТ-ПЦР – полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией
ОФКЭ – очаговая форма клещевого энцефалита
ПААГ – полиакриламидный гель
ПДРФ – полиморфизм длин рестрикционных фрагментов
ПМ – полиомиелитическая форма
ПЦР – полимеразная цепная реакция
ПЭМ – полиоэнцефаломиелитическая форма
РАЕН – Российская Академия Естественных Наук
РДПА – реакция диффузионной преципитации в агаре
РН – реакция нейтрализации
РН – радикулоневритическая форма
РНК – рибонуклеиновая кислота
РНИФ – реакция непрямой иммунофлуоресценции
РСК – реакция связывания комплемента
РТГА – реакция торможения гемагглютинации
РФ – Российская Федерация
СГТ – среднегеометрический титр
СКЭБИ – смешанная клещевая энцефалит-боррелиозная инфекция
СЛЭВ – вирус Сент-Луис энцефалита
СМЖ – спинномозговая жидкость
СМП – средний многолетний показатель
СПЖ – средняя продолжительность жизни
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СПЭВ – перевиваемая культура клеток почек эмбриона свиньи
$ТЦД_{50}$ – тканевая цитопатогенная доза, вызывающая гибель 50% клеток монослоя
УЗДГ – ультразвуковая допплерография
УОБО – Усть-Ордынский Бурятский округ
УФО – Уральский федеральный округ
ФО – федеральный округ
ХКЭ – хронический клещевой энцефалит
ЦПД – цитопатогенное действие
ЦНС – центральная нервная система
ЦРБ – Центральная районная больница
ЦСЖ – цереброспинальная жидкость
ЦФО – Центральный федеральный округ
ЭКГ – электрокардиограмма
ЭМГ – электромиография
ЭНМГ – электронейромиография
ЭЭГ – электроэнцефалограмма
ЯМРТ – ядерно-магнитная резонансная томография
BF – байесовский фактор
Ig – иммуноглобулин
lg – логарифм
mNic – внутримозговое заражение
mNsc – подкожное заражение
MRCA – последний общий предок
ORF – открытая рамка считывания
TBEV – вирус клещевого энцефалита

ПРЕДИСЛОВИЕ

Все мы изучили, все, похоже, знаем,
Но проблема нерешенная стоит –
Двадцать первый век, а он не исчезает –
Всем известный клещевой энцефалит.
Разработаны серьезные подходы
Для защиты от инфекции людей,
Только вирус не исчезнет из природы,
Где так много зараженных им клещей.
Много сделано во время экспедиций
По Приморью и Сибири, на Урале.
Будем долго помнить молодые лица,
Всех, с кем в тех походах мы бывали.
Есть статьи и диссертации, награды,
Но теперь задача новая стоит –
Все объединить и написать нам надо
Про сибирский клещевой энцефалит!

В.В. Погодина

Среди многих открытий в области микробиологии открытие клещевого энцефалита и его возбудителя занимает особое место, поскольку стало мощным стимулом к развитию отечественной медицинской вирусологии и формированию крупных научных школ в области онковирусологии, вакцинологии, эпидемиологии, патогенеза и иммунологии вирусных инфекций, природной очаговости болезней.

За годы активного изучения клещевого энцефалита чрезвычайно расширился его нозоареал, и клещевой энцефалит стал серьезной медицинской проблемой Евразии. Природные очаги клещевого энцефалита обнаружены в Европе, России, Китае, Южной Корее, Японии. Ежегодно в мире регистрируются около 10000–12000 случаев заболевания. В Российской Федерации пик заболеваемости клещевым энцефалитом пришелся на 1996 г., когда было зарегистрировано около 10000 больных. Начиная с 1990-х гг. свыше 90% случаев заболевания регистрируются за пределами Дальнего Востока, на территории Урала и Сибири. Существенно пополнились представления об эпидемиологии и клинике клещевого энцефалита, строении и свойствах возбудителя, о его серотипах и генотипах. Созданы новые виды вакцин: культуральная инактивированная неочищенная и инактивированные культуральные очищенные концентрированные вакцины. Каждое открытие в области клещевого энцефалита становилось предметом научных дискуссий. В связи с различной тяжестью течения клещевого энцефалита в пределах Евразии дискутировался вопрос о трех нозологических формах, вызываемых различными генотипами вируса клещевого энцефалита. Открытия в области молекулярной биологии вируса клещевого энцефалита и молекулярной эпидемиологии инфекции поставили вопрос о количестве генотипов вируса, в том числе об отдельном сибирском подтипе (генотип 3) и его патогенном потенциале. В настоящее время сибирский подтип вируса клещевого энцефалита является доминирующим в европейской части России, на Урале и Сибири и определяет весь спектр клинических форм, включая очаговые формы с летальным исходом. Наблюдаются патоморфоз, изменение тяжести заболевания, в том числе появление необычных геморрагических форм, особо тяжелых очаговых форм с многоуровневым поражением нервной системы. Однако, несмотря на обширную информацию, полученную за период изучения клещевого энцефалита, остается еще немало дискуссионных и нерешенных вопросов. Очевидно, что эта природно-очаговая инфекция до сих пор актуальна для многих стран мира. В терапии клещевого энцефалита большой проблемой остается отсутствие высокоэффективных этиотропных препаратов. Требуют уточнения стандарты специфической лабораторной диагностики заболевания, тактика вакцинации и ревакцинаций против клещевого энцефалита, выяснение причин заболеваемости привитых, а также летальных исходов среди них, которые регистрируются не только на территории России, но и странах Европы.

Настоящая монография представляет собой коллективный труд и написана специалистами, имеющими большой опыт теоретических и практических исследований в области этиологии, эпидемиологии, экологии, молекулярной биологии, патогенеза, клиники, лабораторной диагностики острого и хронического клещевого энцефалита, профилактики данного заболевания, а также в изучении проблемы смешанных клещевых инфекций. В книге представлен анализ состояния знаний по каждому разделу проблемы, отражены как сложившиеся представления, так и новые тенденции.

Инициатором и вдохновителем создания данной монографии явилась доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕН, всемирно известный ученый, вирусолог Ванда Вацлавовна Погодина. К сожалению, ее жизнь оборвалась до завершения работы над данной книгой. Коллектив авторов постарался сохранить предложенные Вандой Вацлавовной концепцию и структуру книги, завершил труд о клещевом энцефалите с акцентом на актуальную информацию по сибирскому подтипу вируса. Ванда Вацлавовна всю свою жизнь посвятила проблеме изучения клещевого энцефалита в различных ее аспектах. Ее вклад велик и еще долго будет изучаться и анализироваться ее соратниками, учениками и последователями.

Выражаем огромную благодарность академику РАН В.В. Малееву и доктору медицинских наук, профессору А.Г. Сергееву за работу по рецензированию монографии.

Н.М. Колясникова

ГЛАВА 1

КЛЕЩЕВОЙ ЭНЦЕФАЛИТ В ПРОШЛОМ И НАСТОЯЩЕМ

1.1. Эволюция клещевого энцефалита за 80-летний период: основные проявления, вероятные причины

(Н.М. Колясникова, С.Г. Герасимов, А.А. Ишмухаметов, В.В. Погодина)

За относительно короткий период, прошедший со времени открытия вируса клещевого энцефалита (ВКЭ), существенно расширились представления о распространении и характере вызываемой им инфекции – клещевом энцефалите (КЭ). Нозоареал КЭ в настоящее время охватывает бóльшую часть территории России, не менее 24 европейских государств, в числе которых страны Восточной Европы (Прибалтийские государства, Украина, Беларусь, Болгария, Румыния, Польша, Чехия, Словакия, Словения, Сербия, Хорватия) и частично Центральной и Западной Европы (Австрия, Венгрия, Германия, Нидерланды, Швейцария), Северной Европы и Скандинавии (Дания, Финляндия, Швеция, Норвегия), Средиземноморья (Франция и северо-восток Италии), а также страны Северо-Восточной Азии (север Японии, Китая, Монголии) и Центральной Азии (Казахстан) [1].

На настоящий момент исследованы эпидемиологические особенности КЭ, получены данные о генетической структуре возбудителя, выделены основные генотипы и серотипы ВКЭ, изучены особенности клинической картины, совершенствуется диагностика, достигнуты определенные успехи в лечении и профилактике.

Вместе с тем остается ряд неразрешенных проблем, касающихся КЭ. Очевидно, что эта природно-очаговая инфекция до сих пор актуальна для многих стран мира. В терапии КЭ большой проблемой остается отсутствие высокоэффективных этиотропных препаратов. Требуют уточнения стандарты специфической лабораторной диагностики заболевания, тактика вакцинации и ревакцинаций против КЭ, а также выяснение причин заболеваемости привитых.

Рассматривая различные актуальные проблемы, касающиеся той или иной нозологии, все чаще приходится сталкиваться с отмечаемым различными специалистами фактом, что современное течение ряда болезней зачастую существенно отличается от того, что описывалось в литературе еще несколько десятков лет назад.

Со временем прослеживается тенденция к тем или иным изменениям, затрагивающим не только клинические, но и эпидемиологические аспекты инфекционных заболеваний, вследствие чего применительно к инфекционным болезням стало вводиться понятие «эволюция». Так, в 2003 г. вышла книга, в которой, в частности, рассмотрены эпидемиологические особенности различных инфекций, начиная с периодов дореволюционного, Гражданской войны, СССР и современного [2]. В других работах анализируются изменения патоморфоза инфекционной патологии, увеличение стертых и субклинических форм и вероятные причины этого процесса, а также эволюция детских инфекций, отмечается смещение их на взрослое население и др. [3, 4].

А.В. Дубов описывает эволюционные преобразования природно-очаговых инфекций, отмечая, в частности, изменение путей проникновения ВКЭ в аспекте эволюционных изменений в системе макроорганизм-микроорганизм и др. [5].

Применительно к КЭ важно учитывать, что это природно-очаговая инфекция с трансмиссивным механизмом передачи, и значимыми факторами здесь служат не только изменения, которые претерпевает популяция возбудителя и хозяина, но также и популяция переносчика [5, 6].

Такие фундаментальные моменты, как понимание и прослеживание изменений, затрагивающих различные элементы паразитарной системы, вероятно, позволят более эффективно решать практические задачи.

Изучая и анализируя этиологические и эпидемиологические данные, клинические проявления клещевого энцефалита за более чем 80-летнюю историю с момента его открытия, мы выделили ряд изменений, которые затрагивают возбудителей, переносчиков и, как следствие, влекут за собой трансформацию в эпидемиологии и клинической картине данного заболевания и прослеживаются на разных территориях.

Мы объединили их термином эволюция КЭ, которая проявляется в нескольких аспектах, перечисленных ниже.

I. Эпидемиологические и экологические аспекты:
- расширение нозоареала;
- рост заболеваемости в конце XX века и на рубеже XX–XXI веков;
- эндемичность пригородных и городских территорий;
- усиление антропогенной трансформации естественных ландшафтов;
- изменение ареала, видового состава иксодовых клещей – переносчиков ВКЭ, сроков их сезонной активности;
- появление популяций клещей с аномалиями экзоскелета как показатель изменения экологической ситуации.

II. Клинические аспекты:
- патоморфоз (клинические и патоморфологические аспекты);
- смешанные клещевые трансмиссивные инфекции.

III. Этиологические аспекты:
- изменение генетической структуры популяции ВКЭ и вирулентности штаммов;
- распространение сибирского подтипа ВКЭ;
- распространение европейского подтипа ВКЭ;
- изменение уровня популяционного иммунитета.

В настоящей статье будут подробно изложены изменения, происходящие в указанных аспектах, и описаны факты, на основании которых были обозначены выделенные показатели эволюции КЭ.

Изменения эпидемиологии и экологии КЭ в России и их вероятные причины

На рубеже XX–XXI веков в Российской Федерации был отмечен беспрецедентный рост заболеваемости КЭ – 10 000 и более случаев в год [6]. Безусловно, одним из факторов, сыгравшим значительную роль в этой ситуации, стала

отмена массовых акарицидных обработок препаратом ДДТ при отсутствии альтернативных масштабных методов борьбы с клещами-переносчиками [7, 8].

Рассматриваются и другие факторы, которые привели к росту заболеваемости. Среди таковых выделяют постоянно действующие факторы (урбанизация, миграционные процессы, развитие и доступность различных видов транспорта, психоэмоциональные нагрузки, экономические проблемы и др., т.е. факторы социального порядка), временно (доступность медицинской помощи, уровень профилактических мероприятий) и сезонно действующие факторы (абиотические, биотические) [6–11].

В последние годы эндемичными стали пригородные и городские территории, зоны дачного строительства, кладбища, городские парки и т.д. [10]. Во многих регионах (Челябинская, Свердловская [11, 12], Томская [9], Ярославская [13] области) до 75% и более заболевших в современный период составляют невакцинированные городские жители. Однако в некоторых регионах такой особенности не прослеживается (Костромская, Курганская области) [13, 14].

Тенденции к преимущественной заболеваемости КЭ горожан на различных территориях могли способствовать такие социальные факторы, как развитие сети дорог, рост «автомобилизации» населения, развитие строительства дачных и других объектов. С одной стороны, все это увеличивает вероятность контакта населения с природными очагами КЭ, а с другой – приводит к их трансформации.

В результате разных видов воздействия человека на природу изменяются естественные ландшафты, нарушаются сформировавшиеся природные экосистемы. В конечном итоге это приводит к формированию антропогенно-трансформированных и даже антропургических очагов ВКЭ [15].

Следует отметить, что в 90-е гг. XX в. и на рубеже XX–XXI вв. усилению трансформации очагов трансмиссивных клещевых инфекций мог поспособствовать тот факт, что во многих регионах пришло в упадок сельское хозяйство. Это привело к зарастанию полей кустарником и мелколесьем, и на таких территориях могли создаваться благоприятные условия для обитания синантропных грызунов – прокормителей клещей-переносчиков ВКЭ [16].

Кроме того, вследствие упразднения лесничеств лесные массивы стали приходить в неудовлетворительное состояние, что, по-видимому, явилось дополнительным фактором, повлиявшим на экологию природных очагов КЭ.

Антропургическим очагам КЭ в современный период придается наибольшее эпидемиологическое значение [16]. Так, в частности, А.В. Дубов рассматривает антропогенную трансформацию естественных природных ландшафтов как важнейший фактор эволюции КЭ и отмечает, что когда речь идет об очагах, где циркулирует возбудитель КЭ, то на гомеорез (определенные онтогенетические пути, способствующие возникновению стандартных фенотипов независимо от внешней среды и генетических воздействий) большое влияние оказывает хозяйственная деятельность человека, приводящая, в частности, к изменениям в структуре прокормителей [5].

Другие авторы также отмечают изменение структуры прокормителей клещей в городских очагах, где, помимо основных классических (мышевидных грызунов), таковыми могут стать бродячие собаки, кошки, крысы, а также вороны [17].

Говоря об эволюции инфекций, отдельные авторы также придают значение дополнительным внешним факторам, таким как природные катаклизмы и миграционные процессы, что может быть актуальным и для КЭ [4].

Изменение ареала, видов и структуры доминирующих клещей – переносчиков вируса КЭ

Изменение структуры доминирующих клещей-переносчиков КЭ и ареала иксодовых клещей наблюдается на различных территориях. В Вологодской области в 70-е гг. XX века 98,9% клещей относились к *I.ricinus* [18]. В настоящее время в этой области доминирует *I.persulcatus* [19]. В.А. Терновой и соавт. исследовали на городских и пригородных участках г. Томска 5 видов клещей: *I.persulcatus, I.pavlovskyi, I.triangulicеps, D.reticulatus, H.concinna* [20]. В городских биотопах доминировал *I.pavlovskyi*, в пригородах – *I.persulcatus*. По результатам ПЦР зараженность имаго *I.pavlovskyi* превышала таковую у *I.persulcatus* в 1,6 раза [20].

Описано существование в популяциях иксодовых клещей особей с аномалиями экзоскелета, которые связывают с повышенным содержанием в их организме тяжелых металлов, в первую очередь кадмия и свинца. А.Н. Алексеев и соавт. [21] исследовали влияние антропогенного фактора на онтогенез иксодовых клещей. На Куршской Косе (Калининградская область) популяция *I.ricinus* с аномалиями экзоскелета за 6 лет (2004–2010 гг.) возросла с 12,7 до 42,5%. Была изучена динамика появления аномалий экзоскелета на разных стадиях жизненного цикла клещей. Повышенное содержание кадмия было найдено в потомстве F1 и F2. Аккумуляция кадмия и свинца в организме клещей влияет на метаболизм и действует на формирование хитинового экзоскелета [21].

Изменения по локусу лактатдегидрогеназы и аномалии экзоскелета выявлены среди клещей *I.persulcatus* в антропогенно-трансформированных регионах Иркутской области [22]. Аномалии найдены при мониторинге популяций различных видов клещей в пригороде Санкт-Петербурга, в городах Великий Новгород, Череповец, Новосибирск, а также в ряде стран (Англия, Швейцария, Польша, Литва, США и др.) [21].

Также появлению различных аномалий у клещей, по всей вероятности, способствовало широкое применение акарицидов в конце XX в. Появление аномальных клещей рассматривается как маркер экологического неблагополучия местности [22].

За последние 50 лет значительные изменения произошли в ареале клещей *I.persulcatus*. Среди вероятных причин изменения ареала переносчиков рассматриваются антропогенная трансформация природных ландшафтов, изменение численности позвоночных животных. Однако основной причиной этого явления большинство экспертов считают глобальные изменения климата [23, 24]. Так показано, что сократилась южная часть ареала клещей *I.persulcatus* и одновременно отмечается выраженное расширение северной части ареала, в частности, они перестали встречаться в Орловской, Калужской, Тульской областях и др., но стали обнаруживаться в Архангельской области, в республиках Карелия и Коми и скандинавских странах (Норвегия, Швеция и Финляндия), в том числе за полярным кругом [24]. При этом ареал клещей *I.ricinus* изменился в меньшей степени, отмечается увеличение их численности за счет осеннего удлинения вегетационного периода [24].

С распространением клещей-переносчиков на север связано расширение нозоареала КЭ в соответствующем направлении.

Изменения в клинике и патоморфологии КЭ

Изменения имеют неодинаковую направленность на различных территориях, и потому их описание иногда носит противоречивый характер.

Так, многолетние исследования на Урале выявили изменения тяжести течения КЭ во времени, которые определяют как клинический и морфологический патоморфоз [25]. В этом регионе отмечены несколько отличительных особенностей патологического процесса в центральной нервной системе (ЦНС). Во-первых, локализация процесса имела место преимущественно в передних рогах шейного отдела спинного мозга, стволе мозга, базальных ядрах и коре головного мозга. В большинстве наблюдаемых случаев патологический процесс распространялся по длиннику передних рогов, а также и по поперечнику спинного мозга. В направлении головного мозга тяжелые изменения доходили до зрительных бугров. Во-вторых, имело место тотальное выпадение нервных клеток по всему длиннику передних рогов спинного мозга с дискомплексацией и деструкцией нервной ткани. Третьей особенностью явилось то, что клеточная воспалительная реакция была выражена крайне слабо или практически отсутствовала, и нейронофагические узелки встречались крайне редко. И последним важным моментом стало развитие деструктивного отека, чего не наблюдалось ранее. В то же время было прослежено, что на Среднем Урале в целом, а также в Западной Сибири проявление патоморфоза КЭ заключается в перераспределении синдромов в сторону более доброкачественного течения [26, 27]. Однако наряду с этим отмечено, что очаговые формы КЭ протекают тяжелее, в виде многоуровневого с различной комбинацией поражения структур головного мозга, ствола и спинного мозга, которые, в отличие от одноуровневых, сопровождаются сочетанным поражением ЦНС на церебральном, стволовом, спинальном уровнях [12, 28].

Тяжелейшие очаговые формы КЭ с летальным исходом регистрируются не только на Дальнем Востоке [29], но и в Сибири, на Урале, в Центральном и Северо-Западном регионах России [9, 13, 19, 26, 28].

В частности, с 60-х гг. XX в. в Свердловской области отмечены следующие проявления патоморфоза: утяжеление течения и степени выраженности общеинфекционного, общемозгового, энцефалитического, полиоэнцефалитического и полиомиелитического синдромов; удлинение лихорадочного периода и появление атипичной двухволновой лихорадки, нарастание степени выраженности показателей воспалительных изменений в общем анализе крови и ликвора; появление различных форм КЭ при алиментарном заражении, в том числе с тяжелым течением и летальным исходом [30].

Доказана роль сибирского подтипа ВКЭ в этиологии тяжелых очаговых форм заболевания [31].

Кроме того, зарегистрированы атипичные случаи геморрагических проявлений при КЭ [32].

Генетическое разнообразие вируса КЭ, изменение структуры вирусной популяции

Развитие методов иммуно- и генотипирования ВКЭ выявило антигенную и генетическую гетерогенность штаммов. В настоящее время общепризнано существование трех подтипов (субтипов) ВКЭ – дальневосточного, европейского и сибирского (синоним – урало-сибирский). В.И. Злобин обозначает эти подтипы как генотипы 1, 2, 3 [33]. Подтипы ВКЭ подразделяются на кластеры. G. Grard et al. [34] предложили пересмотреть таксономию ВКЭ, в частности объединить дальневосточный и сибирский подтипы. Эта позиция не разделяется В.Б. Локтевым [35] и другими специалистами. G. Grard et al. [34] проводили генетическое сопоставление прототипных штаммов каждого подтипа без учета их генетического разнообразия. Ряд авторов [33, 36] исследовали обширные наборы штаммов ВКЭ, что позволило не только установить различия дальневосточного и сибирского подтипов, но и показать широту распространения сибирского подтипа и его доминирование на большей части территории России за пределами Дальнего Востока.

Сибирский подтип подразделяется на азиатский и восточноевропейский топоварианты, и внутри каждого топоварианта выделяют по 2 подгруппы, в зависимости от маркерной аминокислоты, находящейся в позиции 234 гена белка Е [37]. Прототипным штаммом для одной из азиатских подгрупп является штамм Заусаев (содержит в маркерной позиции 234 гистидин), для другой – штамм Васильченко (содержит в данной позиции глутамин). Аналогично для восточноевропейских штаммов – в одной подгруппе прототипным является штамм Yaroslavl-142, содержащий в маркерной позиции гистидин, а другую подгруппу составляют вологодские штаммы с уникальной мутацией в позиции 234 – тирозин вместо гистидина или глутамина (прототипный штамм Vologda-658) [36–38].

В целом европейская популяция сибирского подтипа неоднородна. Так, была выделена балтийская группа штаммов, которая рассматривается как отдельный кластер. Между тем финские штаммы DQ451293-Kokkola-84, DQ451296-Kokkola-118, DQ451295-Kokkola-102, DQ451294-Kokkola-86 наиболее близки вологодским штаммам FJ214138-Vologda-911-74, Vologda-208-98 и ярославскому штамму FJ214144-Yaroslavl-80 [36–38].

Уникальные геноварианты ВКЭ были также выявлены в Кемеровской области. В частности, изоляты 377 и 294, выделенные из клещей в Кемеровском и Крапивинском районах [39].

В регионах Восточной Сибири выявлены штаммы с уникальной генетической структурой – 178-79 и 886-84 [33, 40]. Своеобразие этих штаммов заключается в мозаичной структуре генов, содержащих участки геномов двух и всех трех известных подтипов ВКЭ соответственно [41]. В настоящее время штамм 178-79 рассматривается как самостоятельный генотип 4, представленный единственным штаммом, а касательно штамма 886-84 выявлена большая группа, насчитывающая уже 21 штамм, гомологичный прототипному [40]. Среди них некоторые были также выделены на территории Монголии [42]. Авторами доказано, что эти штаммы составляют отдельный, самостоятельный генотип 5 (байкальский) [40].

Новым направлением в молекулярной эпидемиологии стал мониторинг вирусных популяций на основе изучения хронологических рядов штаммов [36, 38]. Проводилось генотипирование изолятов РНК и штаммов ВКЭ, полученных из клещей из природных стаций и клещей, снятых с людей, а также биоматериала от больных КЭ (ткани различных отделов ЦНС, кровь) с дальнейшим анализом структуры вирусных популяций за разные временные интервалы. Было прослежено изменение генетической структуры популяций ВКЭ за почти 70-летний период в Свердловской области [36, 38], за 50 лет – в Кемеровской области [38, 39], за 30 лет – в Курганской, Ярославской областях [36, 38, 43].

В Свердловской области в 1939–1945 гг. доля дальневосточного подтипа достигала свыше 95%, в 1959–1960 гг. доли обоих подтипов были почти

равными, а в 2003–2007 гг. доля сибирского подтипа достигала 95% и выше [36, 38]. В Кемеровской области в 1953–1963 гг. соотношение дальневосточного и сибирского подтипов ВКЭ также было почти равным, а начиная с конца 1960-х – начала 1970-х годов доля дальневосточного подтипа ВКЭ стала снижаться [36,38]. В 2003–2015 гг. на территориях обоих регионов доля сибирского подтипа в исследованных вирусных популяциях равна 98–100% [36, 38, 39]. В Курганской области сибирский подтип доминировал на протяжении всего периода наблюдений, а в современный период популяция его достигла 100% [36, 38].

Также в 2014 г. сибирский подтип ВКЭ составлял до 100% вирусных популяций в республиках Тыва [44], Хакасия и Красноярском крае [45]. Имеющиеся данные позволяют считать, что в Красноярском крае также произошло изменение генетической структуры популяции ВКЭ за 30-летний период. В 2002–2003 гг. был обследован биоматериал (ткани различных отделов ЦНС) от пяти умерших пациентов из Красноярского края. Все изоляты РНК принадлежали к сибирскому подтипу ВКЭ [42].

Изменения в структуре популяции ВКЭ выявлены и на территории Центрального федерального округа (ЦФО) России. В Ярославской области в 1983–1989 гг. доля дальневосточного подтипа превалировала – он был выявлен в клещах *I.persulcatus* при отсутствии в них сибирского подтипа [43]. В 1990–1993 гг. отмечался так называемый период симпатрии, когда были выявлены 6 микст-штаммов (политиповых штаммов), содержащих геномы дальневосточного и сибирского подтипов из клещей и от больных КЭ [43, 46]. С конца 90-х гг. XX в. по настоящее время сибирский подтип абсолютно доминирует в регионе, РНК дальневосточного подтипа не была обнаружена ни в одном экземпляре клеща или биоматериале от больных [43]. Так, за разные периоды времени в регионах Урала, Западной и Восточной Сибири, а также ЦФО прослежено изменение генетической структуры вирусной популяции возбудителя КЭ, в результате которого общим является вытеснение из популяции дальневосточного подтипа. Произошедшие изменения впервые описаны нами как феномен смены подтипов ВКЭ [36]. Отмечена связь этого явления с антропогенной трансформацией естественных природных ландшафтов. На примере некоторых регионов (Вологодская область) показано абсолютное доминирование сибирского подтипа, однако не было прослежено изменение структуры популяции во времени за период наблюдений [38, 47]. Одновременно с этим на ряде территорий до настоящего времени наблюдается коциркуляция двух и даже трех подтипов ВКЭ – Иркутская область, Забайкальский край и другие [31, 45]. О смене доминирующего подтипа ВКЭ на определенной территории также свидетельствуют изменения иммунной структуры у проживающего на ней населения.

В 1978–1979 гг. была изучена структура естественного иммунитета у населения разных регионов с выявлением в реакции нейтрализации антител, избирательно реагирующих со штаммами сибирского и дальневосточного подтипов ВКЭ. В Красноярском крае из общего числа серопозитивных сывороток 12% реагировали только со штаммом Айна сибирского подтипа, 27% – со штаммом Софьин дальневосточного подтипа и 63% – со штаммами обоих подтипов в Курганской области – соответственно 8%, 6,5% и 85,5%. В Ярославской области сывороток, реагирующих со штаммом Айна, не было выявлено, со штаммом Софьин – 28%. Полученные данные свидетельствуют о циркуляции на данной территории в указанные годы дальневосточного подтипа ВКЭ [48]. В настоящее время на данных территориях абсолютно доминирует сибирский подтип, что доказано выделением большого количества штаммов и изолятов ВКЭ [45].

Проведенные исследования позволяют сделать вывод, что смена подтипов ВКЭ имеет единую направленность – исчезновение дальневосточного подтипа и замещение его сибирским, однако происходит это асинхронно и не во всех природных очагах КЭ. В период коциркуляции двух подтипов ВКЭ из клещей, из крови больных и из мозга погибших пациентов в ряде регионов выделяли микст-штаммы (политиповые штаммы), сочетающие фрагменты геномов двух подтипов в области генов E и NS1 [36, 38, 41]. Расчет частоты изоляции микст-штаммов показывает, что они составляют до 15–18% вирусной популяции [46].

Проблема смены подтипов ВКЭ и сам этот термин стали предметом дискуссии. Существуют разные гипотезы о причинах этого явления. Факт исчезновения из вирусной популяции дальневосточного подтипа не оспаривается. Однако термин «смена подтипов» отрицается в частности С.Ю. Ковалевым [49], уделившим особое внимание условиям появления и исчезновения дальневосточного подтипа, связывая их с реализацией программы переселения ценных пород зверей и птиц в 1930–1990 гг., когда около полумиллиона особей животных были переселены с Дальнего Востока. С.Ю. Ковалев показал, что среди штаммов ВКЭ в Свердловской области в 1966–1986 гг. дальневосточный подтип составлял 18,6% [49], и выделение им единственного и последнего на настоящий момент штамма дальневосточного подтипа (что составило 0,003% от выделенных изолятов в регионе) датируется 2007–2008 гг. Однако данная гипотеза имеет ряд серьезных противоречий. Переселение полумиллиона особей животных недостаточно для обширных пространств, на которых (вне Дальнего Востока) выявлен дальневосточный подтип ВКЭ. Известны успешные примеры переселения (*ондатра*) и неудачные (*ценные сорта соболя*). Грызуны, являющиеся основными прокормителями клеща на ранних стадиях развития, не могли входить в перечень переселяемых видов животных.

В другой гипотезе [50] основное внимание уделяется антропогенной трансформации естественных природных ландшафтов, хотя не уточняется, как именно изменения природных очагов, клещей, прокормителей и других факторов способствуют доминированию сибирского подтипа ВКЭ.

Третья гипотеза уделяет основное внимание особенностям штаммов сибирского подтипа, которые благоприятствовали его широкому распространению в природе. К таким особенностям относятся выраженная способность к персистенции [48], которая чаще всего наблюдается у зараженных животных-прокормителей клещей. Другой особенностью является антигенная дефектность штаммов, выделенных из клещей. Штаммы, лишенные гемагглютинирующей и преципитирующей активности, имеют уникальные точечные мутации, способны распространяться двумя видами клещей – *I.ricinus* и *I.persulcatus*, при этом они могут передаваться невиремическим путем от зараженных клещей к незараженным [51].

Циркуляция европейского подтипа вируса КЭ на территории России

Представления о том, что на территории бывшего СССР распространен европейский подтип ВКЭ, основаны на характеристике ряда штаммов в 30–60-е гг. XX в. и на ретроспективном их генотипировании. Первым является штамм 256, изолированный М.П. Чумаковым в 1939 г. из клещей *I.ricinus*

в Белоруссии. В конце 40-х – начале 50-х гг. XX в. при изучении так называемого молочного двухволнового менингоэнцефалита А.А. Смородинцевым и соавт. [52] в Ленинградской области и двухволновой молочной лихорадки М.П. Чумаковым и С.Г. Дроздовым в Московской области [53] были изолированы из клещей *I.ricinus* и больных людей штаммы Абсеттаров, В-22 и Пан, которые имели некоторые антигенные отличия от штамма Софьин дальневосточного подтипа [53]. Ретроспективно штаммы Абсеттаров и Пан, также как и ранее описанный штамм 256, были генотипированы и определены как штаммы европейского подтипа [54]. Таким образом, можно считать, что европейский подтип присутствовал в Иркутской, Ленинградской и Московской областях в конце 30-х, 40–50-е и начале 60-х гг. прошлого века.

В настоящее время циркуляция штаммов европейского подтипа установлена в Иркутской области, Республике Алтай, где доля данного подтипа в популяциях ВКЭ составляет 4% и 6–7% соответственно [45]. Выявлен европейский подтип также в Московской области в 2017 г. [55].

В целом на изменения, касающиеся популяции возбудителя КЭ, могут оказывать влияние различные факторы, в первую очередь экологические, которые обсуждались выше. В аспекте рассмотрения эволюции возбудителя и эволюции КЭ как инфекции стоит вновь упомянуть работу А.В. Дубова, который придает большое значение эволюции микроорганизма, которая идет быстрее, чем эволюция макроорганизма, и является причиной изменений инфекционного процесса [5]. Вирусы, в принципе, являются довольно изменчивыми микроорганизмами, особенно это касается РНК-содержащих. На примере высоко изменчивого вируса гриппа, в частности, было прослежено, что РНК мутирует в миллионы раз быстрее, чем ДНК [56]. Помимо этого важным фактором, влияющим на эволюцию возбудителя, считают и противоэпидемические мероприятия, включая вакцинацию, что наиболее актуально для управляемых, в частности детских, инфекций [4], а также применение антибиотиков. Известно, что ряд антибиотиков обладает иммунодепрессивными свойствами [57, 58]. Антибиотики применяют как для терапии вторичных инфекций при КЭ, так и для лечения случаев его сочетанной (смешанной) инфекции с заболеваниями бактериальной природы – иксодовым клещевым боррелиозом (ИКБ), гранулоцитарным анаплазмозом и моноцитарным эрлихиозом человека. Совместно с этиотропными препаратами для лечения КЭ (противоклещевой специфический иммуноглобулин, препараты интерферона, рибонуклеаза) и патогенетической терапией на исход клещевой смешанной инфекции может влиять прием антибактериальных препаратов, которые подавляют иммунный статус больного, что усугубляет течение КЭ. В литературе описаны случаи микст-инфекции КЭ и ИКБ, когда после улучшения состояния на фоне приема доксициклина внезапно развилась тяжелая очаговая форма КЭ с летальным исходом [59].

Проблема вакцинопрофилактики КЭ

А.С. Караванов [60] впервые обратил внимание на снижение уровня коллективного иммунитета к ВКЭ у населения Западного Урала. Позже эти данные были подтверждены во многих регионах страны. Так, в 2013 г. в РФ в среднем популяционный иммунитет составлял 5,97%, по регионам: Уральский федеральный округ (ФО) – 25,74%; Сибирский ФО – 14,72%; Дальневосточный ФО – 11,47%; Приволжский ФО – 3,92%; Центральный ФО – 0,33% [61].

Снижение коллективного иммунитета может быть вызвано различными причинами. Одним из факторов, способствующих его снижению, считают неблагоприятную экологическую обстановку, в частности антропогенное загрязнение окружающей среды. В качестве примера можно привести данные, касающиеся вируса гриппа: под влиянием присутствия хлоридов кадмия и цинка, а также под влиянием радиации в зараженных этим вирусом клетках снижается синтез интерферона более чем в 60 раз. Считается, что это может приводить к повышению восприимчивости людей к вирусу и способствовать развитию эпидемий [62]. Так, загрязнение солями кадмия территорий некоторых регионов России, упоминаемое ранее в аспекте влияния на экзоскелет клещей, может оказывать негативное воздействие на неспецифические механизмы иммуногенеза человека и т.д., что требует дополнительного изучения. Другой вероятной причиной снижения коллективного иммунитета может быть неблагоприятная экономическая ситуация в регионах, которая приводит к уменьшению как объемов вакцинации, так и ревакцинации населения.

Коллективный иммунитет к ВКЭ может также и повышаться, чему способствует, в первую очередь, проведение массовой иммунизации населения. Это можно проследить на примере Свердловской области, единственного региона, в котором уже более 20 лет реализуется программа массовой вакцинопрофилактики против КЭ. В 2015 г. охват вакцинацией населения составил 83% [11]. В результате достигнута высокая эпидемиологическая эффективность – около 99%; заболеваемость КЭ снизилась с 43 (1996 г.) до 2,6 на 100 тыс. населения (2015 г.); уменьшилось количество очаговых форм среди вакцинированных, а уровень иммунной прослойки среди населения региона вырос с 28% (1996 г.) до 78,2% (2015 г.) [11, 63, 64]. Однако на сегодняшний день в большинстве эндемичных по КЭ регионов РФ на практике данная профилактическая мера в подобных масштабах не осуществляется. Нужно отметить высокий процент охвата вакцинацией населения против КЭ в Челябинской области – 71,3% [11]. В других эндемичных по КЭ регионах РФ в настоящее время охват вакцинацией значительно ниже и составляет 3–40% [65, 66]. На территории ЦФО – в Ярославской области – охват взрослого населения вакцинацией к 2018 г. составил 18,3%, детей в высокоэндемичных районах – свыше 70% [13]. В наиболее эндемичном по КЭ регионе ЦФО – Костромской области на 2016 г. привитость взрослого населения составила 4,2%, детского – 1% [13]. Для достижения эпидемиологической эффективности вакцинации на эндемичных по КЭ территориях необходимо охватить вакцинацией не менее 95% населения.

Смешанные клещевые инфекции

В последние годы весьма актуальной стала проблема смешанных инфекций, переносимых иксодовыми клещами, среди которых наиболее распространенными являются КЭ и ИКБ. В настоящее время доступны коммерческие наборы реагентов на основе ПЦР, в том числе для одновременной детекции в клещах группы патогенов – возбудителей КЭ, ИКБ, эрлихиоза и анаплазмоза (ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, г. Москва).

В разных регионах РФ варьируются как зараженность клещей всеми вышеперечисленными патогенами, так и частота сочетанных заболеваний КЭ и ИКБ. Показатели частоты микст-инфекций КЭ и ИКБ в конце XX – начале XXI века составляли от 3,4–4,8% в Свердловской и Тюменской областях [67–69] и до 38,4% на Южном Урале [70]. В Кемеровской области у детей с подтвержденным диагнозом КЭ сочетанная инфекция КЭ + ИКБ, по данным А.В. Дементьева и соавт., колебалась от 17 до 49,4%, и частота микст-инфекций могла значительно различаться в разные годы [71].

Заключение

В последнее время появилась новая информация, касающаяся распространенности ВКЭ, генетического разнообразия подтипов, сравнительной характеристики клинической картины КЭ в различных регионах и странах. Среди штаммов дальневосточного подтипа выделяют 4 группы в зависимости от генетических особенностей [72]. Показано, что данный подтип распространен от Балканского полуострова до Японии и Китая [72–74]. Касательно сибирского подтипа ВКЭ установлено, что он распространен от балканских государств на западе до Казахстана и Кыргызстана на юго-востоке [75, 76]. Штаммы европейского подтипа впервые выявлены на азиатской территории России, в Южной Корее из диких грызунов [77–79]. Особенностью европейского подтипа, согласно современным данным, являются относительно слабая патогенность, отсутствие хронических форм, частое развитие двухволнового течения заболевания. Иммунная прослойка среди населения в зоне распространения европейского подтипа колеблется от 14% (Дания) до 39% (на территории Аландских островов, Финляндия) [73].

Анализируя все вышеизложенные научные факты, данные и гипотезы, можно сделать вывод о том, что процесс эволюции КЭ обоснованно существует и происходит он в условиях изменения внешних факторов (климат, антропогенное воздействие на окружающую среду и др.), которые, вероятно, и являются его главными направляющими силами. При этом данный эволюционный процесс не является однородным; он идет асинхронно на разных территориях и требует дополнительного изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Erber W., Schmitt H.-J., Vukovic Jankovich T. Epidemiology by country – an overview. In: Dobler G., Erber W., Schmitt H-J., editors. Tick-Borne Encephalitis. Singapore: Global Heals Press; 4th edition 2021. P. 154–170.
2. Покровский В.И., Онищенко Г.Г., Черкасский Б.Л. Эволюция инфекционных болезней в России в XX в. Москва: Медицина; 2003. 664 с.
3. Абаев Ю.К. Эволюция болезней и нозологический принцип в медицине // Медицинские новости. 2008. № 4. С. 8–15.
4. Учайкин В.Ф., Шамшева О.В. Эволюция детских инфекций // Детские инфекции. 2010. Т. IX, № 3. С. 3–6.
5. Дубов А.В. Экологический гомеорез в механизме эволюции вирулентности и путей проникновения в организм человека возбудителей природно-очаговых инфекций // Детские инфекции. 2014. Т. XXVI, № 3. С. 36–39.
6. Коренберг Э.И. Клещевой энцефалит. Эволюция инфекционных болезней в России в XX веке. Москва: Медицина; 2003. С. 387–404.
7. Горчаковская Н.Н., Преображенская Н.К., Окулова Н.М. и др. Колебания численности компонентов биоценоза клещевого очага (Салаирский кряж) и разрушение природного очага с помощью акарицидов. Расширенное заседание Комитета по борьбе с клещевым энцефалитом // Автореф. докл. на расширенном заседании Комитета по борьбе с клещевым энцефалитом. Омск. 1962. С. 47–50.
8. Коротков Ю.С., Шеланова Г.Н., Богданова Н.Г. Динамика заболеваемости клещевым энцефалитом в Удмуртии на протяжении полувека (1957–2007 гг.) // Медицинская вирусология. 2008. Т. XXV. С. 80–89.
9. Жукова Н.Г., Команденко Н.И., Подоплекина Л.Е. Клещевой энцефалит в Томской области. Томск: STT; 2002. 254 с.
10. Злобин В.И., Львов Д.К. Клещевой энцефалит. В кн.: Львов Д.К., ред. Медицинская вирусология: Руководство. М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2008. С. 548–552.
11. Ладыгин О.В., Быков И.П., Романенко В.В. и др. Анализ заболеваемости клещевым энцефалитом на Среднем и Южном Урале за период 2011–2015 гг. // Национальные приоритеты России. 2016. № 4 (22). С. 41–44.
12. СОЦМП (Свердловский областной центр медицинской профилактики). Методические указания // Эпидемиология, этиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика клещевого энцефалита. Екатеринбург: Экс-Пресс; 2004. 72 с.
13. Герасимов С.Г., Смирнова Л.В., Разумовский С.Л. и др. Эпидемическая ситуация по клещевому энцефалиту в регионах Центрального федерального округа России // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2019. Т. VIII, № 4 (31). С. 17–23.
14. Щербинина М.С., Скрынник С.М., Левина Л.С. и др. Состояние поствакцинального иммунитета к вирусу клещевого энцефалита у населения высокоэндемичной территории в условиях доминирования сибирского подтипа возбудителя // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2018. Т. XVII, № 2. С. 27–36.
15. Гольдфарб Л.Г. Изучение эпидемиологического процесса при клещевом энцефалите в связи с задачами профилактики. Дисс. ...докт. мед. наук. Москва; 1973.
16. Кучерук В.В. Избранные труды. Москва: Товарищество научных изданий КМК; 2006. 405 с.
17. Хохуткин И.М., Большаков В.Н., Бердюгин К.И. и др. Экологические проблемы клещевого энцефалита в антропогенной среде. В сб.: Материалы региональной научно-практической конференции «Совершенствование защиты населения территорий от чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера в условиях Уральского региона. Особенности, проблемы, пути решения», 28–29 апреля 1998 г. Екатеринбург. 1998. С. 110–111.
18. Кошкина Т.В., Чумаков М.П., Сарманова Е.С. и др. Сравнительная характеристика очагов клещевого энцефалита в центральной и северо-западной частях Вологодской области // Вопросы медицинской вирусологии. 1975. С. 306–307.
19. Лесникова М.В., Лесников И.Р., Филоненко И.В. и др. Особенности клещевого энцефалита на территории Вологодской области // Медицинская вирусология. 2007. Т. XXIV. С. 53–58.
20. Терновой В.А., Кононова Ю.В., Москвитина Н.С. и др. Вирус клещевого энцефалита в городских и пригородных биотопах г. Томска. В сб.: Всероссийская научно-практическая конференция «Современные научные и прикладные аспекты клещевого энцефалита», 15–16 ноября 2007 г. Москва. 2007. С. 110–120.
21. Alekseev A.N., Dubinina H.V., Jushkova O.V. Influence of anthropogenic pressure on the system «Tick–Tick-borne Pathogens». Sofia–Moscow–St.Petersburg: Pensoft; 2010. 190 p.
22. Никитин А.Я., Козлова Ю.А., Прадедова Е.В. и др. Фенотипическое и генотипическое разнообразие таежного клеща на территории Иркутской области // Журнал инфекционной патологии. 2009. Т. XVI, № 3. С. 156–160.
23. Zanotto P.M., Gao G.F., Gritsun T.S. et al. An Arbovirus cline across the Northen Hemisphere // Virology. 1995. Vol. 210, № 1. P. 152–159.
24. Коротков Ю.С. Изменения ареалов I.ricinus и I.persulcatus на протяжении полувека // Медицинская вирусология. 2017. Т. XXXI, № 1. С. 29.
25. Ерман Б.А., Дроздова Л.И, Зайцева Л.Н. и др. Патологическая анатомия современного клещевого энцефалита на Урале. Екатеринбург: УрГСХА; 1999. 85 с.
26. Волкова Л.И., Образцова Р.Г. Клиническая картина острого клещевого энцефалита на Среднем Урале. В кн.: Леонова Г.Н., Сомова-Исачкова Л.М., ред. «Клещевой энцефалит». Владивосток: Приморский полиграфкомбинат, 2002. С. 88–98.
27. Ирусалимский А.П. Клещевой энцефалит. Руководство для врачей // Новосибирск. 2002. 359 с.
28. Волкова Л.И., Ковтун О.П., Галунова А.Б. Клиника острых и хронических форм клещевого энцефалита на Среднем Урале // Вестник УГМА. 2010. Вып. 21. С. 59–69.
29. Леонова Г.Н. Клещевой энцефалит: актуальные аспекты. Москва: Изд-во И.В. Бабабанов; 2009. 168 с.
30. Образцова Р.Г. Патоморфоз клещевого энцефалита на Среднем Урале. Екатеринбург: УрГСХА, Уральское изд-во; 2008. 228 с.
31. Андаев Е.И., Трухина А.Г., Карань Л.С. и др. Клещевой энцефалит в Читинской области и этиология очаговых форм с летальным исходом // Бюлл. СО РАМН. 2007. Т. IV, № 126. С. 60–65.

32. Ternovoy V.A., Kurzhukov G.P., Sokolov Y.V. et al. Tick-Borne Encephalitis with Hemorrhagic Syndrome, Novosibirsk Region, Russia, 1999 // Emerging Infectious Diseases. 2003. Vol. 9. P. 743–746.
33. Злобин В.И., Верхозина М.М., Демина Т.В. и др. Молекулярная эпидемиология клещевого энцефалита // Вопросы вирусологии. 2007. Т. 52, № 6. С. 4–13.
34. Grard G., Moureau G., Charrel R.H. et al. Genetic characterization of tick-borne flaviviruses: new insight into evolution, pathogenetic determinants and taxonomy // Virology. 2007. Vol. 361, № 1. P. 80–92.
35. Локтев В.Б. Вирус клещевого энцефалита. Генетические особенности и его изменчивость в современном мире // Бюлл. СО РАМН. 2007. № 4 (126). С. 14–21.
36. Погодина В.В., Карань Л.С., Колясникова Н.М. и др. Эволюция клещевого энцефалита и проблема эволюции возбудителя // Вопросы вирусологии. 2007. Т. 52, № 5. С. 16–21.
37. Карань Л.С., Погодина В.В., Фролова Т.В. и др. Генетические различия восточноевропейской и азиатской популяций вируса клещевого энцефалита сибирского подтипа // Бюллетень сибирской медицины. 2006. Т. V, № S1. С. 24–35.
38. Колясникова Н.М. Мониторинг структуры популяции вируса клещевого эцефалита в Уральском, Западно-Сибирском и Северо-Западном регионах России (вирусологические и молекулярно-биологические исследования). Дисс. ...канд. мед. наук. Москва; 2008. 216 с.
39. Ефимова А.Р., Карань Л.С., Дроздова О.М. и др. Современная эпидемиологическая ситуация по клещевому энцефалиту и генетическое разнообразие ВКЭ на территории Кемеровской области // Медицинская вирусология. 2015. Т. XXIX, № 1. С. 3–15.
40. Козлова И.В., Верхозина М.М., Дёмина Т.В. и др. Восточная Сибирь – уникальная территория обитания различных генотипов и геновариантов вируса клещевого энцефалита // Медицинская вирусология. 2017. Т. XXXI, № 1. С. 27.
41. Карань Л.С., Браславская С.И., Мязин А.Е. Развитие методов детекции и генотипирования вируса клещевого энцефалита на основе амплификационных технологий // Вопросы вирусологии. 2007. Т. 52, № 6. С. 17–22.
42. Хаснатинов М.А., Данчинова Г.А., Кулакова Н.В. и др. Генетическая характеристика возбудителя клещевого энцефалита в Монголии // Вопросы вирусологии. 2010. Т. 55, № 3. С. 27–32.
43. Герасимов С.Г. Эволюция клещевого энцефалита в Центральном федеральном округе России. Моделирование смены подтипов возбудителя в эксперименте. Дисс. ...канд. мед. наук. Москва; 2012. 212 с.
44. Мельникова О.В., Адельшин Р.В., Трушина Ю.Н. и др. Обследование территории Республики Тыва на некоторые природно-очаговые инфекции // Инфекционные болезни. 2014. Т. 12, № 4. С. 48–55.
45. Верхозина М.М. Молекулярная эпидемиология и экология вируса клещевого энцефалита в Восточной Сибири. Дисс. ...докт. биол. наук. Иркутск; 2014. 369 с.
46. Погодина В.В., Карань Л.С., Колясникова Н.М. и др. Политиповые штаммы в генофонде вируса клещевого энцефалита // Вопросы вирусологии. 2012. Т. 57, № 3. С. 30–36.
47. Лесникова М.В., Колясникова Н.М., Смелков С.Н. Эпидемиологическая ситуация по клещевому энцефалиту в Вологодской области на современном этапе // Медицинская вирусология. 2015. Т. XXIX, № 2. С. 94.
48. Погодина В.В., Фролова М.П., Ерман Б.А. Хронический клещевой энцефалит. Этиология, иммунология, патогенез. Новосибирск: Наука; 1986. 232 с.
49. Ковалев С.Ю., Мухачева Т.А. Проблема «смены» генотипа вируса клещевого энцефалита на Урале за последние 60 лет // Национальные приоритеты России. 2011. № 2 (5). Спец. вып. С. 151–153.
50. Липин С.И., Жезмер В.Ю. К вопросу об эволюции природных очагов клещевого энцефалита в Восточной Сибири (Предбайкалье). В кн.: «Природно-очаговые инфекции в районах народнохозяйственного освоения Сибири и Дальнего Востока». Омск: Омский мед. институт; 1983. С. 36–40.
51. Хаснатинов М.А., Ustanikova K., Фролова Т.В. и др. Точечные мутации в Е-белке вируса клещевого энцефалита определяют утрату гемагглютинирующей активности и усиливают невиремическую трансмиссию вируса к новому клещу-переносчику // Медицинская вирусология. 2009. Т. XXVI. С. 132–133.
52. Смородинцев А.А., Дробышевская А.И., Ильенко В.Н. Этиология и иммунология двухволнового вирусного менингоэнцефалита // Новости медицины. 1953. Т. 38. С. 44–51.

53. Чумаков М.П., Беляева А.П., Дроздов С.Г. О природе так называемой двухволновой молочной лихорадки и ее взаимосвязях с омской клещевой геморрагической лихорадкой (ОГЛ), клещевым (весенне-летним) энцефалитом и шотландским клещевым энцефалитом овец // Тезисы доклада на 7-й сессии АМН СССР. 1954. С. 37–39.
54. Ecker M., Allison S., Meixner T. et al. Sequence analysis and genetic classification of tick-borne encephalitis viruses from Europe and Asia // General Virology. 1999. Vol. 80. P. 179–185.
55. Makenov M., Karan L., Shashina N. et al. First detection of Tick-borne encephalitis virus in Ixodes ricinus ticks and their rodents hosts in Moscow, Russia // Ticks and Tick-borne Diseases, 2019. Vol. 10, № 6. 101265. doi:10.1016/j.ttbdis. 2019. 101265.
56. Жданов В.М. Эволюция вирусов. Москва: Медицина; 1980. 374 с.
57. Маленко Г.В., Погодина В.В., Кармышева В.Я. Стрептомицин – активатор персистирующего вируса клещевого энцефалита // Вопросы вирусологии. 1984. № 2. С. 217–223.
58. Маленко Г.В., Погодина В.В., Фролова М.П., Иванникова Т.А. Стратегия выбора антибиотиков для терапии бактериальных инфекций, ассоциирующихся с хроническим клещевым энцефалитом // Вопросы вирусологии. 1996. № 3. С. 138–141.
59. Алексеев А.Н., Дубинина Е.В., Вашукова М.А. и др. Боррелии как вероятные антагонисты вируса клещевого энцефалита: паразитологический и клинический аспекты проблемы // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 2001. № 3. С. 3–11.
60. Караванов А.С., Пиванова Г.П., Бычкова М.В. и др. Динамика гуморального иммунитета к вирусу клещевого энцефалита у населения трех регионов // Вопросы вирусологии. 1988. № 5. С. 633–638.
61. Носков А.К. Ильин В.П., Андаев Е.И. и др. Заболеваемость клещевым вирусным энцефалитом в Российской Федерации по федеральным округам в 2009–2013 гг., эпидемиологическая ситуация в 2014 г. и прогноз на 2015 г. // Проблемы особо опасных инфекций. 2015. № 1. С. 46–50.
62. Дубинин Н.П., Засухина Г.Д., Львова Г.Н. и др. Синтез вирусиндуцированного интерферона при воздействии на клетки облучения и химических мутагенов // Доклады Академии наук СССР. 1977. Т. 232. С. 680.
63. Романенко В.В., Анкудинова А.В., Килячина А.С. Эффективность программы массовой вакцинопрофилактики клещевого энцефалита в Свердловской области // Вестник Уральской государственной медицинской академии. Екатеринбург. 2010. Т. 21. С. 125–132.
64. Есюнина М.С. Современные тенденции заболеваемости клещевым вирусным энцефалитом в условиях различных тактик иммунизации и усовершенствование эпидемиологического надзора и контроля. Дисс. ...канд. мед. наук. Пермь; 2015. 153 с.
65. Погодина В.В., Щербинина М.С., Герасимов С.Г., Колясникова Н.М. Современные проблемы специфической профилактики клещевого энцефалита. Сообщение I: вакцинопрофилактика в зоне доминирования сибирского подтипа возбудителя // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2015. Т. 14, № 5 (84). С. 77–84.
66. Погодина В.В., Щербинина М.С., Скрынник С.М. и др. Эпидемиологическая ситуация по клещевому энцефалиту и вакцинопрофилактика в Курганской области (1983–2017 гг.) // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2018. Т. 17, № 4 (101). С. 46–56.
67. Лесняк О.М., Пономарёв Д.Н., Волкова Л.И. и др. Некоторые аспекты эпидемиологии Лайм-боррелиоза в Свердловской области // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 1995. № 1. С. 7–19.
68. Волкова Л.И., Анкудинова М.В., Рудаков И.Л. и др. Клинико-эпидемиологические особенности микст-инфекций, передающиеся иксодовыми клещами в Свердловской области. В сб.: Материалы научно-практической конференции «Клещевые боррелиозы», 19–21 ноября 2002 г. Ижевск. 2002. С. 89–91.
69. Козлов Л.Б., Мефодьев В.В., Огурцов А.А. Микст-инфекция иксодового клещевого боррелиоза и клещевого энцефалита в Тюменской области. Научно-практическая конференция «Клещевые боррелиозы», 19–21 ноября 2002 г. Ижевск. 2002. С. 161–162.
70. Конькова-Рейдман А.Б., Злобин В.И., Тарасов В.Н. и др. Эпидемиологическая характеристика облигатных трансмиссивных клещевых инфекций в Южно-Уральском регионе России // Журнал инфекционной патологии. 2010. Т. 17, № 3. С. 79–81.

71. Дементьев А.В., Апалькова Е.Н., Субботин А.В. и др. В сб.: Материалы научно-практической конференции «Клещевые боррелиозы», 19–21 ноября 2002 г. Ижевск. 2002. С. 121.
72. Demina T.V., Dzhioev Y.P., Verkhozina M.M. et al. Genotyping and characterization of the geographical distribution of tick-borne encephalitis virus variants with a set of molecular probes // Medical virology. 2010. Vol. 82, № 6. P. 965–76.
73. Dobler G., Tkachev S. General epidemiology of tick-borne encephalitis. In: Dobler G, Erber W, Schmitt H.-J., eds. Tick-Borne Encephalitis (TBE). Global Heals Press. Singapore; 2018. P. 103–110.
74. Hubalek Z., Rudolf I. Tick-borne encephalitis viruses in Europe // Parasitology Research. 2012. Vol. 111. P. 9–36.
75. Abdiyeva K., Turebekov N., Shapiyeva Z. et al. The south of Kazakhstan is a hotspot for the Siberian Subtype of Tick-borne encephalitis virus. In: 15-th Medical Biodefense Conference abstracts, 26–29 April 2016. Munich, Germany. 2016. P. 31.
76. Hay J., Keh K.B., Dasgupta D. et al. Biosurveillance in Central Asia: Successes and Challenges of Tick-borne Disease Research in Kazakhstan and Kyrgyzstan // Front Public health. 2016. № 4. P. 4.
77. Kim S.Y., Yun S.M., Han M.G et al. Isolation of Tick-borne encephalitis viruses from wild rodents, South Korea // Vector Borne Zoonotic Diseases. 2008. Vol. 8. № 1. P. 7–13.
78. Kim S.Y., Jeong Y.E., Yun S.M. et al. Molecular evidence for Tick-borne encephalitis virus in ticks in South Korea // Medical and Veterinary Entomology (Med Vet Entomol). 2009. Vol. 23, № 1. P. 15–20.
79. Yun S.M., Kim S.Y., Ju Y.R. et al. First complete genomic characterization of two Tick-borne encephalitis virus isolates obtained from wild rodents in South Korea // Virus Genes. 2011. Vol. 42, № 3. P. 307–316.

1.2. Клещевой энцефалит: современная эпидемиологическая ситуация в Российской Федерации

(Е.И. Андаев, А.К. Носков, А.Я. Никитин, С.В. Балахонов)

Клещевой энцефалит (КЭ), широко распространенный в Евразии, для Российской Федерации (РФ) остается одной из наиболее социально значимых природно-очаговых инфекций. Заболеваемость населения во многом зависит от активности природных очагов, объемов и адресности мер специфической и неспецифической профилактики, а также комплекса социально-экономических причин, обусловливающих интенсивность контактов населения с переносчиками возбудителя – иксодовыми клещами [1, 2, 3].

Заболеваемость КЭ на территории России за 81 год наблюдений (рис. 1) проявляет слабовыраженный, но высокодостоверный тренд к росту (коэффициент линии регрессии (b) = 0,025 ± 0,0065; $P < 0{,}001$). Эпидемический процесс характеризуется двумя хорошо выраженными завершенными макроциклами, причины формирования которых широко обсуждаются в научных публикациях, но единое мнение по этому поводу отсутствует [4, 5, 6, 7, 8]. На фоне двух макроциклов наблюдаются высокочастотные колебания (рис. 1), которые могут отражать стохастические и/или закономерные, но еще более сложно причинно-следственно обусловленные события.

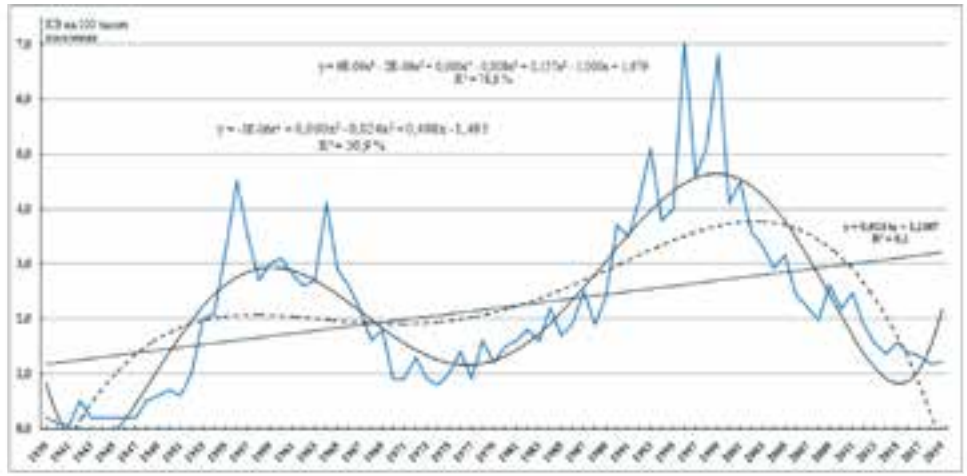


РИС. 1. **ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ КЭ В РФ ($^{0}/_{0000}$) В ПЕРИОД С 1939 ПО 2017 гг.**

Математическое моделирование эпидемического процесса является важным звеном прогнозирования. Не углубляясь в методологию проблемы прогноза временных рядов, обратим внимание на качественную разницу вывода о перспективе изменения эпидемиологической ситуации в стране в зависимости от выбранной модели полинома, аппроксимирующего кривую макроциклов КЭ. Фактически макроциклы заболеваемости значительно

лучше аппроксимируются полиномом шестой степени (коэффициент детерминации (R^2) равен 78,8%) по сравнению с четвертой (R^2 = 50,9%). При этом, как следует из графиков полиномов (рис. 1), более низкая его степень указывает на отсутствие тенденции к росту заболеваемости КЭ в ближайшие годы, соответственно, и достаточности проводимых мер профилактики. В отличие от этого принятие полинома шестой степени предполагает возможность скорого начала очередного подъема заболеваемости КЭ, что, в свою очередь, означает необходимость усиления мер специфической и неспецифической профилактики заболевания.

Исторически первый из известных подъемов заболеваемости КЭ, рассматриваемый нами по сглаженным полиномом данным, произошел в 1939–1958 гг. (b = 0,19 ± 0,029; P < 0,001). В литературе этот подъем связывают с масштабным народнохозяйственным строительством, освоением территорий Сибири и Дальнего Востока, улучшением клинико-эпидемиологической и лабораторной диагностики КЭ [5,7,8,9].

Завершился первый макроцикл (1959–1974 гг.) достоверным снижением уровня заболеваемости (b = -0,18 ± 0,029; P < 0,001). Обычно (и на наш взгляд, справедливо) этот спад объясняют эффективными противоклещевыми обработками эндемичных по КЭ территорий высокоперсистентным инсектоакарицидом ДДТ, в том числе с использованием авиации [4, 5, 8, 9, 10]. Однако известно, что окончательный запрет на применение ДДТ датируется 1989 г. А начало нового макроцикла приходится на 1979–1982 гг. Причины несовпадения рассматриваемых временных отрезков в известной нам литературе не рассматриваются.

Новый подъем заболеваемости КЭ (b = 0,22 ± 0,022; P < 0,001) продолжался до 1999 г. Особенностью этой волны стало максимальное за всю историю наблюдений число больных КЭ, зарегистрированное в 90-е г. XX в. (рис. 1). Причину роста инцидентности КЭ одни авторы видят в потеплении климата, расширении ареала и численности иксодовых клещей; другие – в изменившихся экономических условиях, преимущественном действии социального фактора [5, 8, 11]. Для этого временного отрезка характерны кризис мер неспецифической профилактики, обусловленный запретом на применение персистентных акарицидов и отсутствием эффективных низкоперсистентных препаратов, а также нормативных документов по использованию подобных средств; изменение параметров эпидемического процесса, выразившееся в росте заболеваемости городского населения; формирование антропургических очагов КЭ [5, 7, 8, 11, 12]. Вместе с тем, именно в это время в стране был накоплен богатый опыт экстренной специфической профилактики КЭ, уточнены контингенты риска, достигнут прогресс в области фундаментальных исследований филогении вируса [13, 14, 15, 16].

Естественные факторы в виде постепенной деградации природных очагов на освоенных территориях [2, 11, 15, 17] в совокупности с совершенствованием методических подходов к специфической профилактике, а несколько позже наращиванием объемов и разработкой оптимальных тактико-методических приемов неспецифической профилактики [7, 12, 18, 19, 20] привели к очередному снижению заболеваемости КЭ (рис. 1). Этот период начался с 2000 г. и продолжается по настоящее время (b = -0,16 ± 0,013; P < 0,001). Одним из факторов этого процесса может быть и недавно статистически подтвержденное снижение вирусофорности иксодовых клещей, выявленное при анализе данных оперативного мониторинга по всем эндемичным субъектам страны [21].

Между тем разнообразие ландшафтно-климатических и экологических зон на обширной территории РФ, в том числе благоприятных для обитания и расширения ареала основных переносчиков вируса – клещей рода *Ixodes* (*I.ricinus, I.persulcatus*, а на ряде территорий Сибири и Дальнего Востока – *I.pavlovskyi*), наряду с существенными отличиями социальных и экономических условий жизни в отдельных субъектах, влияющих на характер распределения населения по эндемичным по КЭ территориям, его численность и плотность, как следствие – на степень контактов людей с переносчиками возбудителя, формируют особенности эпидемического процесса, выражающиеся в формировании не совпадающих по времени точек экстремумов уровня заболеваемости, наклонов линий ее изменения [9, 22, 23, 24].

Нами проведен сравнительный анализ особенностей эпидемического процесса КЭ в субъектах европейской (ЕЧ) и азиатской (АЧ) частей РФ за два десятилетних периода (1997–2006 гг. и 2007–2016 гг.) и за 2017–2019 гг. в РФ, соответствующих периоду снижения заболеваемости второго макроцикла, который последовал после исторического максимума больных в 1996 г. (10298 случаев). Для анализа использованы материалы формы № 2 государственной статистической отчетности «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» в 1997–2016 гг.

Динамика заболеваемости в 1997–2016 гг.

За двадцать лет (1997–2016 гг.) в РФ отмечено 85936 случаев болезни. По уровню средних многолетних показателей (СМП) все эндемичные субъекты РФ распределены на три группы: с низким – от единичных случаев КЭ до 2,9 на 100 000 населения ($^0/_{0000}$); средним (3,0–8,4$^0/_{0000}$) и высоким (более 8,4$^0/_{0000}$) уровнем заболеваемости.

В первое десятилетие (1997–2006 гг.) на территории страны зарегистрировано 58585 случаев КЭ, то есть 68,2% от всех за двадцатилетний период. СМП составил 4,0 ± 0,05$^0/_{0000}$. Больные регистрировались в 55 субъектах страны. Число административных территорий с регистрируемыми случаями КЭ изменялось по годам от 41 (1997 г.) до 47 (2001 г. и 2003 г.). Ежегодно заболевания отмечались в 37 субъектах, причем в 10 наблюдались спорадические проявления (менее 10 случаев). В группу с высоким СМП заболеваемости отнесены 15 субъектов РФ, где зарегистрировано 48166 случаев болезни (82,2% от всех за данный период времени). На территории ЕЧ РФ в эту группу вошли Удмуртская Республика (СМП – 28,8$^0/_{0000}$) и Пермский край (13,8$^0/_{0000}$). Значительно больше субъектов с высокой инцидентностью КЭ находилось в АЧ страны: Томская область (40,2$^0/_{0000}$), Красноярский край (32,6$^0/_{0000}$), Республики Алтай (27,0$^0/_{0000}$), Хакасия (26,4$^0/_{0000}$), Тыва (23,0$^0/_{0000}$), Иркутская (20,9$^0/_{0000}$), Курганская (16,8$^0/_{0000}$), Тюменская (15,9$^0/_{0000}$) области, Республика Бурятия (15,3$^0/_{0000}$), Кемеровская (11,6$^0/_{0000}$), Свердловская (11,0$^0/_{0000}$), Новосибирская (10,8$^0/_{0000}$) и Челябинская (8,6$^0/_{0000}$) области. В группу со средней интенсивностью эпидемического процесса вошли девять субъектов (6482 случая КЭ, 11,1% от всех заболевших за период). В том числе на территории ЕЧ – шесть: Республика Карелия (7,6$^0/_{0000}$), Кировская (6,6$^0/_{0000}$), Вологодская (4,5$^0/_{0000}$), Костромская (4,0$^0/_{0000}$), Архангельская (3,6$^0/_{0000}$) и Новгородская (3,2$^0/_{0000}$) области; в АЧ – три: Алтайский (5,9$^0/_{0000}$), Забайкальский (5,6$^0/_{0000}$) и Приморский (5,3$^0/_{0000}$) края. Низкий уровень заболеваемости регистрировался в 25 субъектах ЕЧ страны и трех – АЧ.

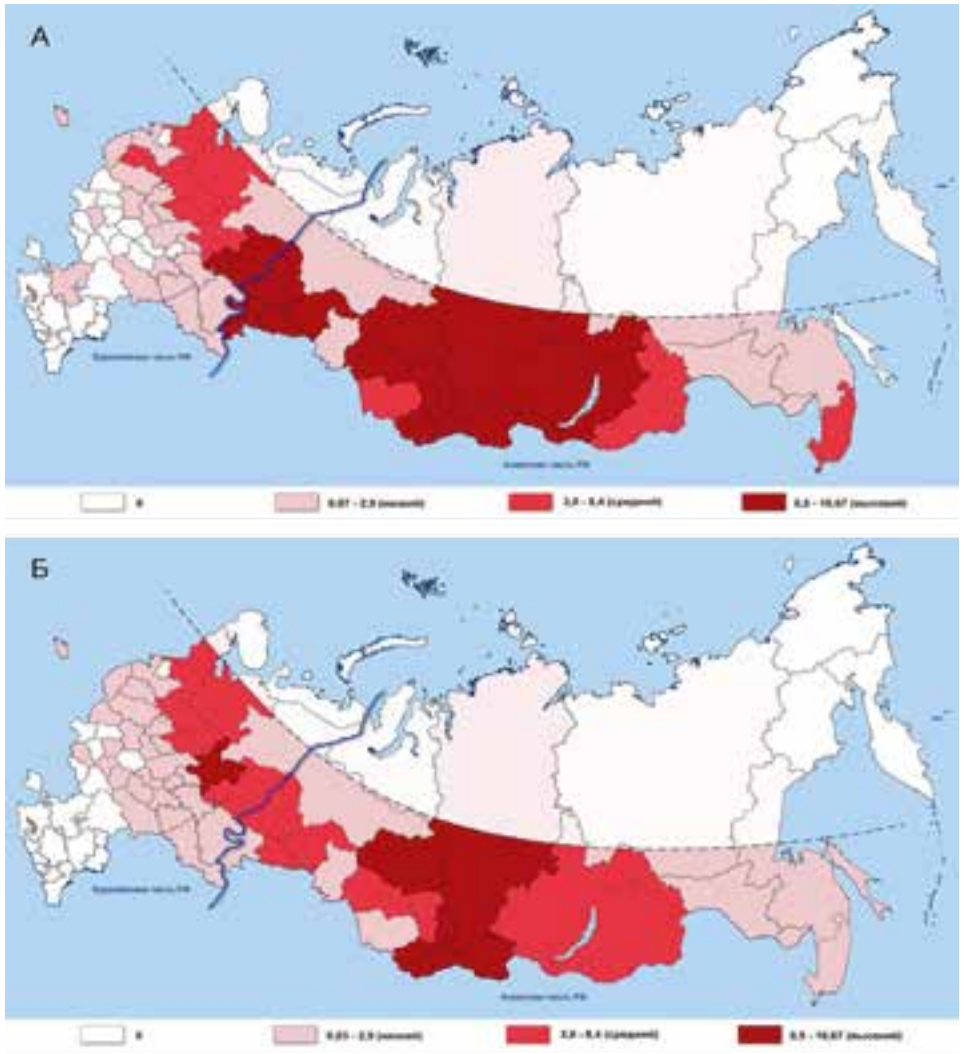


РИС. 2. **СРЕДНИЕ МНОГОЛЕТНИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ КЭ ($^0/_{0000}$) В СУБЪЕКТАХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В 1997–2006 гг. (А) И 2007–2016 гг. (*Б*)**

Таким образом, в 1997–2006 гг. в РФ сформировалось два самостоятельных кластера территорий с высокой интенсивностью эпидемического процесса. Первый охватывал Предуралье, Южный, Средний и часть Северного Урала – на эти территории пришлось 35,3% всех больных в стране. Второй включал южные регионы Сибири, где отмечено 46,9% заболевших (рис. 2А).

За второй десятилетний период (2007–2016 гг.) зарегистрирован 27351 случай КЭ (31,8%). СМП составил 1,9 ± $0{,}04^0/_{0000}$. Несмотря на снижение заболеваемости более чем в 2 раза по сравнению с предшествующим десятилетием, количество субъектов, в которых выявлялись больные, увеличилось до 60. Вместе с тем в 13 из них наблюдались спорадические случаи. В разные годы заболевания регистрировались в 43 (2015 г.) – 52 (2009 г.) субъектах страны; ежегодно – в 39. Наиболее интенсивно эпидемический процесс

протекал в АЧ нозоареала КЭ. В группу субъектов с высоким уровнем заболеваемости вошло шесть административных территорий: в ЕЧ – Кировская область ($8{,}8^0/_{0000}$); в АЧ – граничащие между собой Республика Алтай ($16{,}7^0/_{0000}$), Красноярский край ($16{,}2^0/_{0000}$), Томская область ($16{,}2^0/_{0000}$), Республики Хакасия ($10{,}6^0/_{0000}$) и Тыва ($10{,}6^0/_{0000}$). Средняя интенсивность заболеваемости установлена на территории шести субъектов ЕЧ и восьми АЧ; низкая – в 20 и трех соответственно (рис. 2Б).

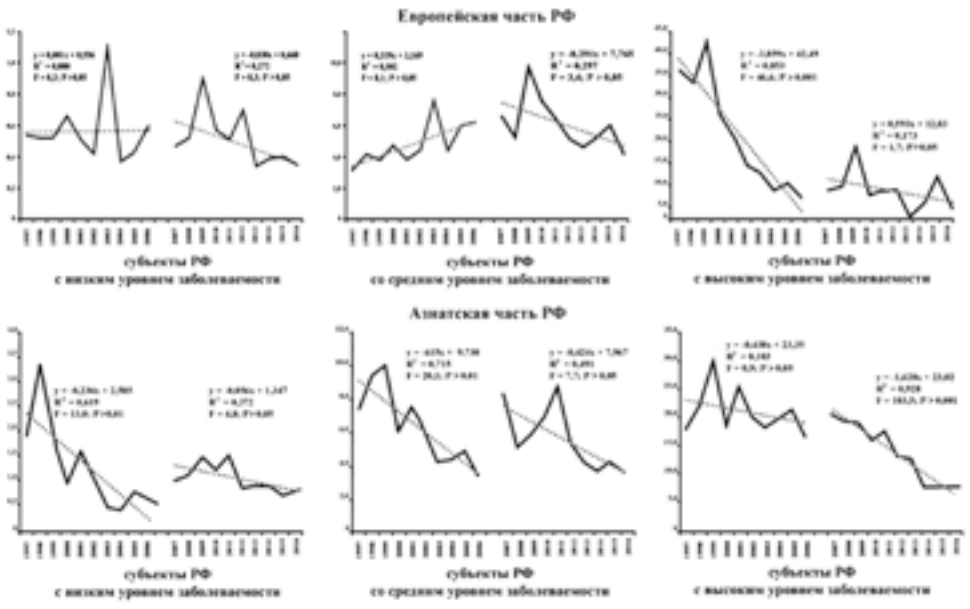
Как показано на рис. 2 (А и Б), интенсивность эпидемического процесса в стране за последнее десятилетие значительно снизилась. В то же время увеличилось количество административных территорий в Центральном и Приволжском федеральных округах (ФО), где регистрируются единичные случаи заболевания людей, в основном связанные с присасыванием клещей при посещении эндемичных по КЭ территорий других субъектов. Снижение заболеваемости во второй период наблюдений (2007–2016 гг.) произошло во всех субъектах РФ, отнесенных по первому периоду (1997–2006 гг.) к группам с высоким и средним СМП КЭ. Причем выявились колебания инцидентности с периодичностью в три-четыре года.

Отклонения от общих по стране тенденций эпидемического процесса КЭ наблюдались только в Кировской области. На территории этого субъекта отмечено увеличение СМП с 6,6 ± $0{,}7^0/_{0000}$ (1997–2006 гг.) до 8,8 ± $0{,}8^0/_{0000}$ (2007–2016 гг.), что позволило Кировскую область, единственную в стране, переместить из группы со средним уровнем заболеваемости в группу с высоким. По мнению Бондаренко А.Л. и др. [25], на интенсивность эпидемического процесса во многом повлияло смещение факторов, обусловливающих высокий риск заражения людей, из южных районов области в центральные и северные. На южных территориях, где в прошлом преобладал алиментарный путь заражения, произошло резкое сокращение поголовья коз. В центральных и северных – значительно увеличилось число контактов населения с клещами в связи с высоким антропогенным воздействием на лесные биотопы.

Следует отметить, что динамика заболеваемости КЭ за два анализируемых периода (1997–2006 гг. и 2007–2016 гг.) на территориях ЕЧ и АЧ имела как общие черты, так и существенные отличия (рис. 3). Из общих черт отметим тенденцию к снижению заболеваемости КЭ: в ЕЧ снижение составило 39,0% (с 14500 до 8841 случая); в АЧ – в 2,4 раза (с 44085 до 18510 заболевших).

Различия коснулись характера динамики эпидемического процесса в группах с различным уровнем заболеваемости на территориях ЕЧ и АЧ страны. Так, в группе субъектов ЕЧ с высокой заболеваемостью КЭ (рис. 3) в 1997–2006 годах наблюдался достоверный линейный тренд к ее снижению ($P < 0{,}001$), в то время как на территориях со средними значениями, наоборот, отмечалось увеличение показателя ($P < 0{,}05$). Однако во втором периоде (2007–2016 гг.) значимые тенденции к изменению уровня КЭ на территории ЕЧ отсутствовали во всех группах субъектов. Единичные случаи КЭ в субъектах с низкими СМП не оказывали существенного влияния на динамику эпидемического процесса.

На территории ЕЧ страны в группе субъектов с высоким уровнем заболеваемости КЭ в 1997–2006 гг. (рис. 3) наблюдался достоверный линейный тренд к снижению числа больных ($P < 0{,}001$), в то время как на территориях со средними СМП, наоборот, отмечалось увеличение показателя ($P < 0{,}05$). Во втором периоде (2007–2016 гг.) достоверный тренд к снижению заболеваемости



ПРИМЕЧАНИЯ: R2 – КОЭФФИЦИЕНТ ДЕТЕРМИНАЦИИ; F – КРИТЕРИЙ ФИШЕРА;
P – УРОВЕНЬ ЗНАЧИМОСТИ ДЛЯ КОЭФФИЦИЕНТА НАКЛОНА ЛИНИИ РЕГРЕССИИ.

РИС. 3. **ДИНАМИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ КЭ В 1997–2006 гг. И 2007–2016 гг. В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ НА ЕВРОПЕЙСКОЙ И АЗИАТСКОЙ ТЕРРИТОРИЯХ СТРАНЫ В СУБЪЕКТАХ С РАЗЛИЧНОЙ ИНТЕНСИВНОСТЬЮ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ($^0/_{0000}$)**

отсутствовал во всех группах субъектов. Заболеваемость на территориях низкими СМП не оказывала существенного влияния на динамику эпидемического процесса.

На территории АЧ РФ (рис. 3) в первое десятилетие прослеживался достоверный линейный тренд к постепенному снижению заболеваемости в субъектах с низкой ($P < 0,01$) и средней ($P < 0,01$), во втором десятилетии – со средней ($P < 0,05$) и высокой ($P < 0,001$) интенсивностью эпидемического процесса.

Установленные отличия динамики эпидемического процесса (рис. 3) свидетельствуют о неравномерном снижении заболеваемости КЭ на территориях ЕЧ и АЧ страны. Причины этого, вероятно, отражают социально-экономические условия, обуславливающие степень контактов восприимчивого населения с переносчиком, зараженным вирусом КЭ, и требуют дальнейшего изучения.

Заболеваемость в 2017–2019 гг.

Уровень заболеваемости КЭ в РФ в 2017–2019 гг. ($1,24^0/_{0000}$; 5436 случаев) явился продолжением многолетнего (2007–2017 гг.) устойчивого ($P < 0,05$) снижения (рис. 4).

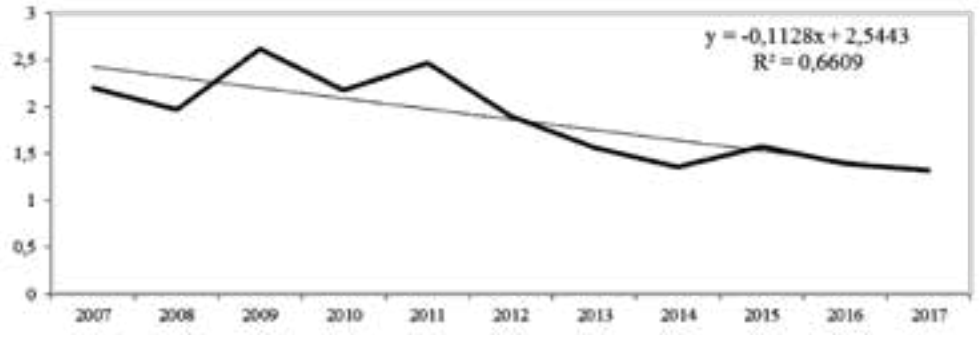


РИС. 4. **ДИНАМИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ КЭ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В 2007–2017 гг. ($^0/_{0000}$)**

Характеристика эпидемического процесса отражала рассмотренные нами выше основные особенности, сформировавшиеся за последнее десятилетие. Традиционно максимальное количество больных в 2017–2019 гг. (2497) отмечено в субъектах Сибирского ФО, что составило 45,9% от всех по стране (в эту цифру не вошли случаи КЭ по Забайкальскому краю и Республике Бурятия за 2019 г., так как эти субъекты перешли в состав Дальневосточного ФО). СМП в Сибирском ФО в 2017–2019 гг. ($4,47^0/_{0000}$) превысил средний по стране в 3,6 раза. Наиболее интенсивно эпидемический процесс протекал в Красноярском крае ($9,62^0/_{0000}$), Республике Тыва ($10,1^0/_{0000}$), Томской области ($5,66^0/_{0000}$) и Республике Алтай ($6,29^0/_{0000}$). В остальных субъектах Сибирского ФО уровень заболеваемости превышал аналогичный по стране от 1,1 раза (Алтайский край – $1,14^0/_{0000}$) до 7,7 раза (Красноярский край – $9,62^0/_{0000}$). На субъекты Приволжского и Уральского ФО пришлось 34,1% больных (922 случая и 935 случаев соответственно). Высокие уровни заболеваемости выявлены в Кировской ($8,63^0/_{0000}$), Тюменской ($5,12^0/_{0000}$) областях, Пермском крае ($4,23^0/_{0000}$) и Курганской области ($3,61^0/_{0000}$). Кроме того, показатели заболеваемости выше среднего по стране отмечены в Удмуртской Республике ($3,37^0/_{0000}$), Челябинской ($2,39^0/_{0000}$) и Свердловской ($2,4^0/_{0000}$) областях. В Центральном ($0,17^0/_{0000}$) и Северо-Западном ($1,71^0/_{0000}$) ФО отмечено 915 случаев болезни (199 и 716 соответственно), что составило 16,8% от всех заболевших по стране. Из субъектов этих округов необходимо выделить Республику Карелия ($5,12^0/_{0000}$), Вологодскую ($5,77^0/_{0000}$) и Костромскую ($4,96^0/_{0000}$) области; в остальных субъектах уровень заболеваемости был ниже среднего по стране либо незначительно его превышал.

На территорию Дальневосточного ФО (в границах до 2019 г.) пришлось лишь 2,0% больных КЭ. СМП заболеваемости КЭ в этом регионе ниже среднероссийского и составил в Приморском и Хабаровском краях $1,06^0/_{0000}$ и $0,43^0/_{0000}$ соответственно.

Смертность и показатели летальности

Объективным параметром, позволяющим оценить напряженность эпидемического процесса, является показатель смертности от КЭ. Высокие средние многолетние показатели смертности (2009–2016 гг.) не зависели от географического расположения субъекта РФ: Архангельская область ($0,2^0/_{0000}$), Еврейская АО ($0,19^0/_{0000}$), Забайкальский край ($0,15^0/_{0000}$), Кировская

область ($0{,}15^0/_{0000}$), Республика Тыва ($0{,}14^0/_{0000}$), Новосибирская, Томская области и Приморский край ($0{,}12^0/_{0000}$), Костромская ($0{,}11^0/_{0000}$), Псковская ($0{,}1^0/_{0000}$), Свердловская ($0{,}08^0/_{0000}$) области и Республика Бурятия ($0{,}08^0/_{0000}$).

Как и общее число заболевших КЭ, динамика летальных исходов во всех ФО, за исключением Сибирского, имеет тенденцию к снижению, при этом в Сибирском ФО она находится на стабильном уровне. Ежегодно в РФ от тяжелых форм КЭ умирает 20–30 человек. Показатель летальности за период 2009–2018 гг. колебался от 1,1% (2011 г.) до 1,9% (2017 г.) и в среднем составил 1,5% (суммарно 382 летальных исхода). На отдельных территориях (особенно на Дальнем Востоке) показатель летальности достигал более высоких значений и варьировался от 8 до 18,8%. Леонова Г.Н. полагает, что высокая летальность в Приморье является следствием занижения показателя заболеваемости КЭ [26]. Наибольшее количество летальных исходов отмечено в Красноярском крае (34 случая), Свердловской (32), Новосибирской (29) областях, Приморском крае (22), Челябинской (21), Архангельской (21), Кировской (18), Кемеровской (17) областях, Забайкальском крае (15), Иркутской области (14), Пермском крае (12) и Томской области (11). На эти субъекты пришлось 69,5% от всех случаев смерти от КЭ. Максимальные СМП летальности регистрировались в субъектах Дальневосточного ФО: Еврейская АО – 18,8%; Хабаровский край – 14,0%; Приморский край – 9,2%; Амурская область – 8,0%. Из субъектов других ФО, имеющих эндемичные по КЭ территории, необходимо выделить Новгородскую – 6,2%, Оренбургскую – 4,7%, Ярославскую – 4,3%, Архангельскую – 3,5% области; Забайкальский край – 3,7% и Ханты-Мансийский АО – 3,3%.

В эпидемический сезон 2019 г. в 12 субъектах РФ зарегистрировано 23 (1,47%) случая КЭ с летальным исходом. Причем все умершие не были вакцинированы против КЭ и поздно обратились в медицинскую организацию. Наибольшее количество летальных исходов выявлено в Красноярском крае – 4 случая, Вологодской, Новосибирской, Томской областях – по 3 случая.

Этиологическая роль разных субтипов вируса КЭ в формировании летальных исходов

В последние годы по результатам изучения патоморфологического материала подтверждается участие вируса КЭ (ВКЭ) сибирского субтипа (с его абсолютным доминированием) в формировании тяжелых форм болезни с летальным исходом как в Сибири, так и в европейской части страны, на Урале [27]. В 2018–2019 гг. в Референс-центре по мониторингу за КЭ исследовано 103 пробы секционного материала (фрагменты отделов головного и спинного мозга) из 11 субъектов РФ. Определить субтип ВКЭ удалось в пробах от 14 больных из 28. Установлено, что в 93% случаев летальный исход обусловлен ВКЭ сибирского субтипа трех групп: «Заусаев» (выявлен у 11 больных из Челябинской, Архангельской, Иркутской, Кировской областей, Красноярского и Забайкальского краев, г. Санкт-Петербурга); «Васильченко» – у одного больного из Республики Алтай; балтийской группы – у одного больного из Вологодской области. В одном случае в пробах секционного материала из Новосибирской области обнаружен ВКЭ европейского субтипа [28]. В Приморье у людей, умерших от КЭ, до настоящего времени изолирован ВКЭ только дальневосточного субтипа [26, 29].

Оценка риска заболевания КЭ на основе степени контакта с переносчиком

Значительное влияние на интенсивность и динамику эпидемического процесса оказывают степень контактов населения с переносчиками возбудителя на эндемичных по КЭ территориях, а также объемы и адресность мер специфической и неспецифической профилактики болезни, осуществляемых территориальными органами исполнительной власти, медицинскими и профилактическими организациями.

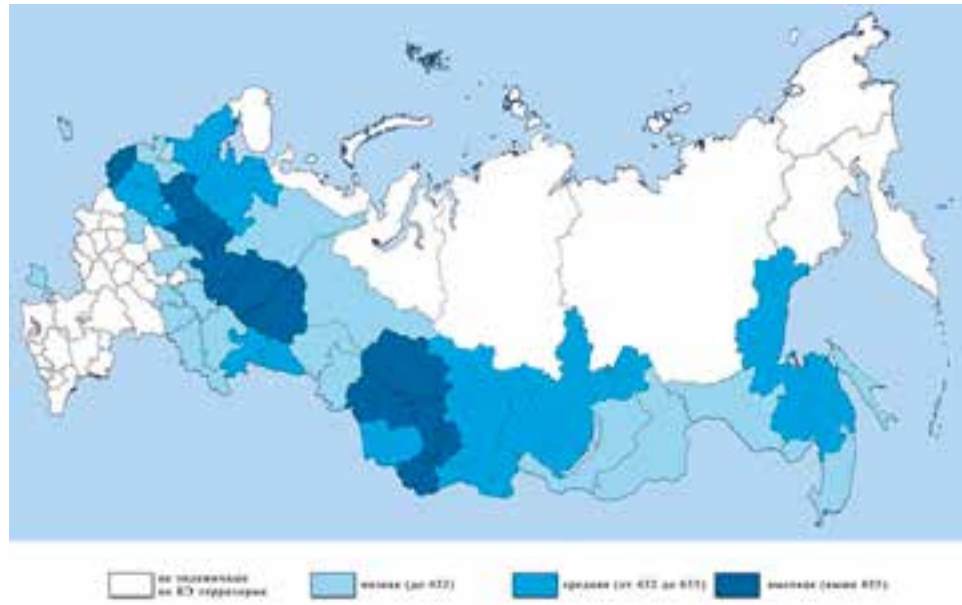


РИС. 5. **СРЕДНИЕ МНОГОЛЕТНИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ОБРАЩАЕМОСТИ НАСЕЛЕНИЯ В МЕДИЦИНСКИЕ ОРГАНИЗАЦИИ С ПРИСАСЫВАНИЕМ КЛЕЩЕЙ ($^0/_{0000}$) В 2009–2017 гг.**

Анализ многолетних данных свидетельствует, что в период с 2009 по 2017 гг. в 46 субъектах страны, имеющих эндемичные по КЭ территории, за медицинской помощью по поводу присасывания клеща обратилось 3811077 человек – в среднем 423453 ежегодно (рис. 5). Количество пострадавших лиц уменьшается, однако этот тренд статистически незначим ($P > 0{,}05$). СМП числа лиц, обратившихся в медицинские организации по поводу присасывания клеща, по субъектам страны колебался от 504,1 (Еврейская АО) до 33898,2 (Свердловская область).

При анализе показателя обращаемости в медицинские организации пострадавших от присасывания клещей не учитывается видовая принадлежность клеща, в связи с чем исключена возможность проведения дифференцированного анализа случаев присасывания основных и второстепенных переносчиков вируса. По этой причине интенсивный показатель количества лиц, обратившихся за медицинской помощью по поводу присасывания клеща на 100 тыс. населения, рассматриваемый как присасываемость ($^0/_{0000}$), даже с учетом эндемичности территории не может в полной мере отображать риски заболевания КЭ, хотя он, несомненно, должен учитываться при определении объемов и участков акарицидных обработок.

Использование СМП отношения числа заболевших КЭ в субъекте к числу зарегистрированных присасываний с последующей оценкой доверительного интервала изменения изучаемого показателя позволяет все эндемичные территории сгруппировать в три кластера: с высоким (> 0,7%), средним (0,4–0,7%) и низким (< 0,4%) риском заболевания. К первой группе относятся Красноярский край (2,4%), Республики Тыва (1,6%), Бурятия (1,5%), Хакасия, Курганская, Архангельская области (по 1,2%), Забайкальский (1,1%), Пермский (1,0%) края, Республики Алтай, Карелия, Коми, Новосибирская (по 0,9%), Иркутская, Кировская и Омская области (0,8%). Ко второй: Томская (0,7%), Костромская, Тюменская (по 0,6%), Ленинградская, Челябинская области, Удмуртская Республика, ХМАО (по 0,5%), г. Санкт-Петербург, Республика Башкортостан, Алтайский, Приморский края, Свердловская, Кемеровская, Вологодская и Калининградская области (по 0,4%). К третьей: Еврейская АО, Псковская область (по 0,3%), Республика Марий-Эл, Ярославская, Новгородская, Амурская области (по 0,2%), Хабаровский край, Ульяновская, Тверская, Оренбургская, Сахалинская, Ивановская области (по 0,1%), Республика Татарстан, Нижегородская (по 0,05%), Самарская (0,03%) и Московская области (0,01%).

Вышеизложенный подход позволяет выявлять субъекты страны с различным уровнем риска заболевания человека КЭ в случае присасывания клеща. Наибольший риск характерен для кластера субъектов, образующих первую группу, наименьший – третью. Выявленные различия могут быть связаны с широким спектром причин: лоймопотенциалом природных очагов на отдельных административных территориях субъектов; объемами и адресностью мер специфической профилактики (вакцинация населения, постоянно проживающего и временно находящегося в условиях риска заражения), серопрофилактики и эффективностью применения мер коллективной и индивидуальной неспецифической защиты (акарицидные обработки, соблюдение лицами, посещающими эндемичные территории, требований к защитной одежде, правил поведения в лесу).

Аналогично можно провести расчеты эпидемиологических рисков проявления КЭ после присасывания клещей для любых уровней административного деления страны. Например, у населения ФО риск заболевания КЭ составляет: в Сибирском – 0,9%; в Северо-Западном, Приволжском и Уральском – по 0,5%; в Центральном и Дальневосточном – по 0,2%. В среднем по РФ – 0,6%. Расчет этого показателя по муниципальным образованиям отдельных субъектов РФ позволит оценить эффективность и адресность мер специфической и неспецифической профилактики КЭ, проводимых на их территориях.

Учитывая обширный нозоареал КЭ в нашей стране и, соответственно, имеющиеся территориальные особенности (различия) эпидемического процесса, анализ статистической информации об объемах мероприятий специфической и неспецифической профилактики КЭ в субъектах и отдельных муниципальных образованиях позволяет намечать пути их совершенствования. В таблице отражены основные эпидемиологические показатели в совокупности с объемами специфической и неспецифической профилактики КЭ в группе субъектов РФ с высоким уровнем риска заболевания (> 0,7%). Результаты исследования свидетельствуют, что в сгруппированных по этому критерию территориях отмечаются существенные различия по уровням заболеваемости КЭ и присасываемости клещей, а также объемам специфической и неспецифической профилактики.

ТАБЛИЦА.

ОСНОВНЫЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ И ОБЪЕМЫ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ В ГРУППЕ СУБЪЕКТОВ РФ С ВЫСОКИМ УРОВНЕМ РИСКА ЗАБОЛЕВАНИЯ КЭ (> 0,7%)

Субъект РФ	Средние многолетние показатели					
	2007–2016 гг.		2009–2017 гг.	охват населения (%)		противоклещевые обработки (га)
	риск заболевания КЭ (%)	уровень заболеваемости КЭ ($^{0}/_{0000}$)	уровень присасываемости ($^{0}/_{0000}$)	вакцинацией против КЭ	противоклещевым иммуноглобулином	
Красноярский край	2,4	высокий (16,2)	средний (643,9)	6,5	66,9	1364,1
Республика Тыва	1,6	высокий (10,6)	средний (606,2)	3,9	69,9	186,9
Республика Бурятия	1,5	средний (5,6)	низкий (361,2)	5,3	36,1	2170,4
Республика Хакасия	1,4	высокий (10,6)	высокий (668,8)	11,2	50,5	683,3
Курганская область	1,4	средний (8,2)	средний (534,3)	7,6	38,6	1035,4
Архангельская область	1,2	средний (7,1)	средний (527,5)	2,2	34,2	610,7
Забайкальский край	1,1	средний (4,4)	низкий (371,8)	3,0	66,0	1804,6
Пермский край	1,0	средний (7,6)	высокий (802,2)	7,5	3,8	4990,7
Республика Алтай	0,9	высокий (16,7)	высокий (1472,6)	11,1	51,0	460,8
Республика Карелия	0,9	средний (5,5)	средний (568,7)	1,8	23,3	565,4
Новосибирская область	0,9	средний (6,1)	высокий (717,9)	5,6	74,6	2456,3
Республика Коми	0,9	низкий (1,6)	низкий (210,8)	1,6	43,0	453,3
Иркутская область	0,8	средний (5,7)	средний (578,5)	2,3	18,4	3513,3
Кировская область	0,8	высокий (8,8)	высокий (1114,1)	3,3	8,5	2367,4
Омская область	0,8	низкий (2,1)	низкий (269,8)	4,5	26,6	3487,0

Так, в Республиках Алтай, Хакасия и Кировской области на фоне высокого уровня заболеваемости отмечается высокий уровень присасываемости; в Республике Тыва и Красноярском крае – высокий уровень заболеваемости и средний уровень присасываемости; в Пермском крае и Новосибирской области – средний и высокий уровни соответственно; в Республике Карелия, Архангельской, Иркутской и Курганской областях – средний и средний; в Республике Бурятия и Забайкальском крае – средний и низкий. Сравнивая эти данные, можно предположить, что вакцинация населения против КЭ не всегда носит «адресный» характер и зачастую не доходит до людей, которым специфическая профилактика показана.

В Республике Коми и Омской области, на территории которых отмечаются низкие уровни рассматриваемых показателей (табл.), осуществляемый в настоящее время комплекс мероприятий специфической и неспецифической профилактики КЭ следует считать достаточным для обеспечения эпидемиологического благополучия. Вместе с тем уменьшение объемов профилактики, равно как и изменение лоймопотенциала природных очагов, может привести к росту заболеваемости.

Исходя из высоких показателей присасываемости клещей во многих субъектах страны, проводимые мероприятия неспецифической профилактики не являются достаточными. На сегодняшний день особое значение приобретает развитие мер индивидуальной защиты (противоклещевые костюмы, правильное поведение в лесу в период активности клещей) при недопустимости снижения финансирования и объемов акарицидных работ.

В заключение необходимо отметить, что, несмотря на регистрируемое с начала нового тысячелетия снижение заболеваемости, эпидемиологическая ситуация по КЭ в РФ остается сложной и требует постоянного внимания на федеральном, региональном и муниципальном уровнях. Лечение больных КЭ и осуществление комплекса профилактических мер являются затратными в финансовом отношении мероприятиями для юридических лиц и частных предпринимателей, медицинских и профилактических организаций, в целом для страны. В связи с чем необходимы разработка, научное обсуждение и практическое внедрение дифференцированных подходов к организации и проведению комплекса профилактических мероприятий для отдельных эндемичных по КЭ административных территорий с учетом их социально-экономических особенностей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амосова Л.И., Балашов Ю.С., Другова Е.В. и др. Отв. ред. Н.А. Филиппова. Таежный клещ Ixodes persulcatus Schulze (Acarina. Ixodidae). Морфология, систематика, экология, медицинское значение. Ленинград: Наука; 1985. 420 с.
2. Коренберг Э.И., Помелова В.Г., Осин Н.С. // Под ред. Гинцбурга А.Л., Злобина В.Н. Природно-очаговые инфекции, передающиеся иксодовыми клещами. Москва; 2013. 463 с.
3. Злобин В.И., Рудаков Н.В., Малов И.В. Клещевые трансмиссивные инфекции. Новосибирск: Наука; 2015. 224 с.
4. Хазова Т.Г. Мониторинг очагов актуальных инфекций, передаваемых кровососущими членистоногими, в Центральной Сибири. Автореф. ...дисс. докт. мед. наук. Тюмень; 2006. 42 с.
5. Львов Д.К., Злобин В.И. Стратегия и тактика профилактики клещевого энцефалита на современном этапе // Вопросы вирусологии. 2007. Т. 52, № 5. С. 26–30.
6. Коренберг Э.И. Современные черты природной очаговости клещевого энцефалита: новые черты или хорошо забытые? // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 2008. № 3. С. 3–8.
7. Коренберг Э.И. Природная очаговость инфекций: современные проблемы и перспективы исследований // Зоологический журнал. 2010. Т. 89, № 1. С. 5–18.
8. Пеньевская Н.А. // Под ред. Рудакова Н.В. Оценка эффективности этиотропной профилактики инфекций, передающихся иксодовыми клещами: проблемы теории и практики. Омск: Омский научный вестник; 2010. 232 с.
9. Носков А.К., Никитин А.Я., Андаев Е.И. и др. Клещевой вирусный энцефалит в Российской Федерации: особенности эпидемического процесса в период устойчивого спада заболеваемости, эпидемиологическая ситуация в 2016 г., прогноз на 2017 г. // Проблемы особо опасных инфекций. 2017. № 1. С. 37–43.
10. Коренберг Э.И., Кучерук В.В., Панфилова С.С. и др. Тактика и планирование специфической профилактики клещевого энцефалита в Удмуртской АССР // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 1974. № 4 (22). С. 400–404.
11. Злобин В.И., Горин О.З. Клещевой энцефалит. Этиология, эпидемиология и профилактика в Сибири. Новосибирск: Наука; 1996. 177 с.
12. Никитин А.Я., Антонова А.М. Учеты, прогнозирование и регуляция численности таежного клеща в рекреационной зоне г. Иркутска // Иркутск: Иркутский государственный университет; 2005. 116 с.
13. Вотяков В.И., Злобин В.И., Мишаева Н.П. Клещевые энцефалиты Евразии (вопросы экологии, молекулярной эпидемиологии, нозологии, эволюции). Новосибирск: Наука; 2002. 438 с.
14. Злобин В.И., Беликов С.И., Джиоев Ю.П. и др. Молекулярная эпидемиология клещевого энцефалита. Иркутск: РИО ВСНЦ СО РАМН; 2003. 272 с.
15. Погодина В.В., Колясникова Н.М. Преобразование популяций вируса клещевого энцефалита в условиях антропогенной трансформации природных очагов // Медицинская вирусология. 2008. Т. XXV. С. 103–114.
16. Леонова Г.Н., Беликов С.И., Кондратов И.Г. и др. Современные достижения в проблеме клещевого энцефалита, вакцинопрофилактика // Медицинская вирусология. 2009. Т. XXVI. С. 107–108.
17. Алексеев А.Н., Дубинина Е.В., Юшкова О.В. Функционирование паразитарной системы «клещ–возбудители» в условиях усиливающегося антропогенного пресса. Санкт-Петербург: ЗАО «Инсанта»; 2008. 146 с.
18. Шашина Н.И. Научные основы разработки средств индивидуальной защиты людей от нападения иксодовых клещей – переносчиков возбудителей опасных заболеваний. Автореф. дисс. ...докт. биол. наук. Москва; 2007. 46 с.
19. Шашина Н.И., Германт О.М., Лубошникова В.М. О неспецифической профилактике клещевого энцефалита в начале XXI века // Бюлл. СО РАМН. 2007. № 4 (126). С. 111–115.
20. Шашина Н.И., Германт О.М. Биологические особенности таежного клеща (Ixodespersulcatus, Ixodidea) и методы защиты людей // Зоологический журнал. 2010. Т. 89, № 1. С. 115–121.
21. Никитин А.Я., Андаев Е.И., Яцменко Е.В. и др. Эпидемиологическая ситуация по клещевому вирусному энцефалиту в Российской Федерации в 2019 г. и прогноз на 2020 г. // Проблемы особо опасных инфекций. 2020. № 1. С. 33–42.
22. Никитин А.Я., Балахонов С.В., Андаев Е.И. и др. Эпидемиологическая обстановка по клещевому энцефалиту, ее прогноз и основные направления профилактических мероприятий в регионах Сибири // Проблемы особо опасных инфекций. 2008. № 4. Вып. 98. С. 21–24.
23. Никитин А.Я. Носков А.К., Андаев Е.И. и др. Эпидемиологическая ситуация по клещевому вирусному энцефалиту в Российской Федерации в 2015 г. и прогноз на 2016 г. // Проблемы особо опасных инфекций. 2016. № 1. С. 40–43.
24. Носков А.К., Ильин В.П., Андаев Е.И. и др. Заболеваемость клещевым вирусным энцефалитом в Российской Федерации и по федеральным округам в 2009–2013 гг., эпидемиологическая ситуация в 2014 г. и прогноз на 2015 г. // Проблемы особо опасных инфекций. 2015. № 1. С. 46–50.
25. Бондаренко А.Л., Утенкова Е.О. Природно-очаговые инфекции. Киров; 2009. 262 с.
26. Леонова Г.Н. О нозологической неоднородности и эволюции клещевого энцефалита // Тихоокеанский медицинский журнал. 2010. № 3. С.19–22.

27. Левина Л.С., Погодина В.В., Карань Л.С. и др. Вирусологическая и молекулярно-генетическая диагностика летальных случаев энцефалита на Урале, в Западной Сибири и европейской части России. Молекулярная диагностика-2014. VIII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием, 18–20 марта 2014 г. / Ред. Покровский В.И. Москва: ООО «Издательство МБА»; 2014. Т. 1. С. 500–501.
28. Сидорова Е.А., Бондарюк А.Н., Мельникова О.В. и др. Эпидемиология тяжелых форм клещевого вирусного энцефалита с летальным исходом, изоляция и характеристика возбудителя // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2019. № 37 (37). С. 31–32.
29. Леонова Г.Н. Динамика эпидемической ситуации по клещевому энцефалиту на Дальнем Востоке // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2015. Т. 14, № 3 (82). С. 17–22.

ГЛАВА 2

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ВИРУСА КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА

2.1. История открытия и изучения сибирского субтипа вируса клещевого энцефалита

(В.В. Погодина, Н.М. Колясникова, Л.С. Карань, С.Г. Герасимов, Ж.П. Санчес-Пиментель, Е.Г. Демьяновская, А.А. Ишмухаметов)

Вирус клещевого энцефалита (ВКЭ) открыт первой дальневосточной экспедицией под руководством Л.А. Зильбера. В течение трех месяцев были выделены 29 штаммов, из которых сохранились 2. Штамм Софьин выделен южным экспедиционным отрядом (руководитель – А.Д. Шеболдаева) и штамм Обор – северным экспедиционным отрядом под руководством Е.Н. Левкович. Последующими экспедициями М.П. Чумакова было показано, что случаи заболевания КЭ не ограничивались территорией Дальнего Востока, они встречались в Сибири, на Урале, в Казахстане и Европейской части страны [1]. В 1939 г. в Белоруссии из клещей *Ixodes ricinus* М.П. Чумаковым был изолирован штамм № 256 [1]. До этого времени с данным видом клещей связывался вирус шотландского энцефаломиелита овец (*Louping ill*). В связи с изоляцией штамма № 256 Л.А. Зильбером и соавторами были опубликованы статьи о существовании шотландского энцефаломиелита овец на территории СССР [2]. В 1948 г. ВКЭ был впервые выделен на территории Европы как из клещей *I.ricinus*, так и от больных, в связи с чем вопрос о существовании вируса овец *Louping ill* в СССР не подтвердился. Данный вид клещей *I.ricinus* является переносчиком ВКЭ во всех европейских странах. В то же время, в связи с изоляцией штамма № 256 в Белоруссии дискуссия приобрела другой характер: существование географических, клинических и антигенных вариантов ВКЭ. М.П. Чумаков придерживался мнения о единстве КЭ [3]. Другие авторы считали возможным связывать с антигенными различиями штаммов разные нозологические формы КЭ, что нашло отражение в монографии В.И. Вотякова [4].

Антигенная классификация штаммов ВКЭ проводилась следующими методами: реакция связывания комплемента (РСК), реакция нейтрализации (РН), реакция торможения гемагглютинации (РТГА) [5]. D. Clark в реакции диффузионной преципитации в агаре (РДПА) с перекрестно адсорбированными сыворотками разделила 28 штаммов на два антигенных типа: восточный и западный (центральноевропейский) [6]. Не был типирован только штамм № 119, выделенный в Кемеровской области в 1953 г. Позднее, в 2004 г., этот штамм был генотипирован Л.С. Карань и В.В. Погодиной как штамм сибирского субтипа.

С.Г. Рубин и М.П. Чумаков на основании модифицированной РДПА описали своеобразие штамма Айна, отличавшегося от штаммов дальневосточного и центральноевропейского вариантов [7]. Данный штамм был изолирован Н.Н. Краминской и Р.Р. Живоляпиной в 1963 г. от ребенка с хронической формой КЭ [8]. Авторы на основании кинетических РСК и РН отнесли этот штамм к центральноевропейскому варианту, однако данные С.Г. Рубина и М.П. Чумакова не совпадали с этой характеристикой. В 1981 г. в журнале «Вопросы вирусологии» № 5 были опубликованы две статьи о существовании серотипа Айна/1448, связи штаммов этого серотипа с острыми и хроническими формами КЭ и их влиянии на формирование популяционного иммунитета [9, 10]. Описывались свойства большого количества штаммов, выделенных из клещей *I.persulcatus*, грызунов и от больных на территории Иркутской области и Республики Бурятия. Позднее количество штаммов, принадлежащих к серотипу Айна/1448, значительно увеличилось [11]. Свойства штаммов и их роль в патогенезе острого и хронического КЭ были описаны в монографии «Хронический клещевой энцефалит» [12]. Были определены критерии, позволяющие отнести штаммы к самостоятельному серотипу: повторность изоляции, определенный ареал, связь со всеми звеньями эпидемиологической цепи (клещи, прокормители клещей – грызуны, больные КЭ), роль в формировании популяционного иммунитета в результате инаппарантной инфекции. К серотипу Айна/1448, получившему название по прототипному штамму, были отнесены штаммы Васильченко, выделенный при лихорадочной форме КЭ, и Васенкова, изолированный из крови человека после присасывания клеща и инаппарантно протекавшей инфекции. К данному серотипу на основании модифицированной РДПА также были отнесены многочисленные штаммы, выделенные Н.Н. Краминской от больных с хронической формой КЭ: штаммы 41/65, 437, 518, 592 и др.

А.Г. Трухина изучила 81 штамм ВКЭ, изолированный на территории Прибайкалья. По результатам модифицированной РДПА к дальневосточному серотипу отнесены 37 штаммов, к серотипу Айна – 41 штамм. Последняя группа включала штаммы, выделенные из клещей *I.persulcatus* и *Dermacentor*, птиц, мышевидных грызунов и от больных КЭ [13]. Три штамма не удалось типировать; они охарактеризованы как политиповые или промежуточные между двумя указанными серотипами. В работе А.Г. Трухиной по результатам комплекса серологических исследований, в том числе высокочувствительного метода РДПА, впервые отмечен необычный характер штаммов 886/84 и 178/79. Дальнейшие молекулярно-генетические исследования подтвердили сложную структуру данных штаммов и существование большого количества штаммов, родственных штамму 886/84, который в настоящее время рассматривается как новый байкальский генотип ВКЭ.

В работе В.И. Злобина и соавторов иммунотипирование штаммов ВКЭ проведено по растворимому антигену. Штаммы, подобные Айна, были описаны как урало-сибирский серотип с прототипным штаммом Лесопарк-11 [14].

Генетическая гетерогенность сибирского субтипа

С 1992 г. начинаются работы по генетической характеристике серотипа Айна. Была описана структура Е-белка штамма Васильченко, который стал прототипом сибирского субтипа ВКЭ [15]. Полный геном данного штамма был охарактеризован в 1997 г. [16]. Международным комитетом по таксономии вирусов было признано существование трех генотипов ВКЭ – дальневосточного, европейского и сибирского [17]. При сравнительном изучении двух штаммов – сибирского субтипа Васильченко и Заусаев были выявлены различия между ними. Указанные штаммы стали рассматриваться как представители двух кластеров сибирского субтипа [18].

Л.С. Карань и соавторы выявили генетические различия восточноевропейской и азиатской популяции ВКЭ сибирского субтипа [19]. Показано большое генетическое разнообразие нуклеиновых оснований гена Е при изучении 32 штаммов и 8 изолятов РНК ВКЭ, выделенных на территории Красноярского и Приморского краев, Томской, Кемеровской, Иркутской, Читинской, Свердловской, Новосибирской, Ярославской, Вологодской, Ленинградской областей, Литвы и Эстонии. При секвенировании полной последовательности гена Е обнаружена природная мутация вологодских штаммов – уникальная аминокислота тирозин (Y) – в позиции 234 белка Е вместо гистидина (H), характерного для группы штаммов Заусаев, или глютамина (Q), характерного для группы штаммов Васильченко. В европейской популяции сибирского субтипа помимо восточноевропейского топоварианта выделяется балтийская ветвь [20].

В Кемеровской области по результатам обследования клещей установлена генетическая структура популяции ВКЭ. В период 1953–1963 гг. одновременно выявился ВКЭ как сибирского, так и дальневосточного генотипов. В период 1967–1970 гг. на долю сибирского субтипа приходилось 94%. В последующие годы выявлялся только сибирский субтип. По результатам исследований, проведенных в 2008 и 2014 гг., обнаружен только сибирский генотип вируса с выраженным разнообразием генетических вариантов: Заусаев, Васильченко и европейский топовариант. Кроме того, выявлен новый геновариант сибирского субтипа, отличающийся на участке генома, кодирующего гликопротеин Е, длиной 1276 н.о. минимум на 11%. Подобные варианты выявлены в разных районах области [21]. Сходные новые варианты сибирского субтипа выявлены также в Новосибирской области [22].

Наиболее ранние штаммы сибирского субтипа относятся к 1941–1945 гг., что установлено благодаря ретроспективному генотипированию штаммов, имевшихся в уникальных коллекциях Е.Н. Левкович и М.П. Чумакова. Е.Н. Левкович изолировала ВКЭ из клещей *I.ricinus*, собранных в 1943 г. во время вспышки КЭ в Ленинградской области на Волховском фронте [23]. Одиннадцать штаммов были выделены из клещей путем заражения белых мышей и путем кормления клещей на мышах. Позднее было проведено генотипирование указанных штаммов, большинство отнесены к европейскому субтипу ВКЭ, два штамма – Волхов-2 и Волхов-4 – отнесены к сибирскому субтипу [24].

Среди уникальных штаммов из коллекции М.П. Чумакова при генотипировании большинство отнесено к дальневосточному субтипу, однако два штамма являлись политиповыми и представляли смесь двух субтипов – дальневосточного и сибирского. Один штамм – Байдар – был выделен в Казахстане, в районе Алматы, в 1941 г. из крови больного с очаговой формой КЭ. При клонировании данного штамма и генотипировании изолированных клонов удалось выделить линии дальневосточного и сибирского субтипов [25]. Второй политиповой штамм *Ix.persulcatus-45* был выделен М.П. Чумаковым из клещей, собранных на Среднем Урале. В данном штамме также сочетались дальневосточный и сибирский субтипы [26]. Приведенные данные свидетельствуют о существовании сибирского субтипа в 1941 г. на территории Казахстана, в 1943 г. – на территории Ленинградской области, в 1945 г. – на Урале. Целенаправленные исследования эволюции различных штаммов

ВКЭ, в том числе штаммов сибирского субтипа, указывают на возраст этих штаммов, исчисляемый сроком более сотни лет.

Ареал сибирского субтипа

Исследования в области молекулярной эпидемиологии КЭ, проведенные В.И. Злобиным, показали широкое распространение штаммов сибирского субтипа на территории Восточной и Западной Сибири, Урала и Поволжья [27]. Р.В. Адельшин показал, что западной границей ареала сибирского субтипа является Босния и Герцеговина [28]. Н.М. Колясникова изучила 16 штаммов, выделенных как на заповедных малонарушенных территориях (Польша, Белоруссия – Беловежская пуща), на островах Адриатического моря, так и в окультуренных лесах (Австрия, Чехия, Словакия и др). Сибирский субтип был обнаружен на территории Австрии – штамм 10 (клещ *I.ricinus*, 1955 г.) и Белоруссии – штамм 924 (клещ *I.ricinus*, 1945 г.). На указанных территориях переносчиком ВКЭ является клещ *I.ricinus* [26]. Северной границей распространения сибирского субтипа является архипелаг Коккола (Финляндия), где распространен клещ *I.persulcatus* [29]. Дальнейшие исследования показывают, что на севере Финляндии сибирский субтип вируса передается двумя видами клещей – *I.persulcatus* и *I.ricinus* [30]. Восточная граница распространения данного субтипа приходится на Восточную Сибирь, однако единичные штаммы изолированы на острове Сахалин [27], а также в Приморском крае – штамм 592/67, выделенный Н.Н. Краминской от пациента с хронической формой заболевания [8]. Южной границей распространения сибирского субтипа является Киргизия [27].

М.А. Хаснатинов [31] на основе филогенетического анализа уточнил географическое распространение отдельных кластеров (эволюционные линии) генотипов ВКЭ, включая сибирский субтип. На филогенетическом древе выделялись все основные кластеры ВКЭ: три основных субтипа ВКЭ, линии Васильченко, Заусаев, балтийская внутри сибирского субтипа [31]. Все основные кластеры формировались идентично вне зависимости от используемого метода анализа. По данным М.А. Хаснатинова, существует ассоциация формирования эволюционных линий с географическим местом изоляции ВКЭ. Степень распределения представлена как доля от общего числа изолированных в данном регионе исследуемых эволюционных линий, формирующих эту линию ВКЭ, в процентах. Линия Заусаев: Дальний Восток – 0,4%; Китай – 0,0%; Восточная Сибирь и Монголия – 4,4%; Западная Сибирь – 32,7%; Урал – 61,5%; Европейская часть РФ – 1,1%; Западная Европа – 0,0%; Кыргызстан – 0,0%. Линия Балтийская: Дальний Восток – 0,0%; Китай – 0,0%; Восточная Сибирь и Монголия – 0,0%; Западная Сибирь – 4,9%; Урал – 29,5%; Европейская часть РФ – 42,6%; Западная Европа – 21,3%; Кыргызстан – 1,6%. Линия Васильченко: Дальний Восток – 7,5%; Китай – 0,0%; Восточная Сибирь и Монголия – 20,0%; Западная Сибирь – 70,0%; Урал – 0,0%; Европейская часть РФ – 0,0%; Западная Европа – 1,3%; Кыргызстан – 1,3% [31].

Мониторинг структуры популяции ВКЭ

Иммунотипирование многочисленных штаммов ВКЭ методом РДПА, проведенное В.В. Погодиной, Н.Г. Бочковой, В.Ю. Жезмер, А.Г. Трухиной, а также В.И. Злобиным с соавторами по растворимому антигену, позволило установить территориальное распространение сибирского и дальневосточного серотипов, а в работах В.И. Злобина и европейского антигенного варианта. Эти работы относились к 70-м гг. и началу 90-х гг. XX в. В конце XX в. ситуация по КЭ резко изменилась, что выразилось в небывалом росте заболеваемости и формировании новой группы риска за счет невакцинированного городского населения. К этому периоду относится начало наших исследований по изучению структуры популяции ВКЭ в хронологическом аспекте. Идея формирования хронологических рядов штаммов была заимствована у Я.Я. Цилинского [32]. Реализовать эту идею было возможно лишь при наличии обширной коллекции штаммов, изолированных на определенной территории в течение значительного периода времени в 30–70 лет. Такая коллекция штаммов имелась в лаборатории клещевого энцефалита и других вирусных энцефалитов. Она включала уникальные штаммы, изолированные в 30–40 гг. XX в. М.П. Чумаковым и Е.Н. Левкович. В последующие годы многочисленные штаммы были выделены Е.С. Сармановой, В.В. Погодиной, Н.Г. Бочковой, Л.С. Левиной, М.В. Бычковой, Г.Г. Банновой и др. Большое значение имело использование метода массового генотипирования штаммов ВКЭ благодаря нашему сотрудничеству с ЦНИИ эпидемиологии – Л.С. Карань. Первые результаты были опубликованы в 2005 г. [33]. Отмечалось преобладание сибирского субтипа – 70% и более популяции ВКЭ на территории Красноярского края, Курганской и Иркутской областей в 80-е гг. XX в. Сравнивались различия европейской и азиатской популяции сибирского субтипа. Было показано, что цикличность годов подъема и спада уровня заболеваемости КЭ не коррелирует с генетическими особенностями вирусной популяции, в частности с доминированием сибирского субтипа. Штаммы всех субтипов – дальневосточного, европейского, сибирского – передаются алиментарным путем через молоко коз и коров. Не было различия в клинической симптоматике заболеваний, вызванных сибирским и дальневосточным субтипами вируса. В следующей работе, опубликованной в 2007 г., рассмотрены проблемы эволюции КЭ по эпидемиологическим и клиническим показателям и, как отдельная проблема, эволюция популяции ВКЭ [34]. На большом материале за 60–70-летний период было показано, что изменение структуры популяции однотипно на разных территориях (Свердловская, Курганская, Кемеровская, Иркутская области и др.) и в конечном итоге приводит к абсолютному доминированию от 80 до 100% сибирского субтипа. В этой работе мы впервые описали выявленный феномен как «смена подтипов» ВКЭ. Подобное явление наблюдалось у флавивирусов, переносимых комарами. Так, при японском энцефалите антигенный вариант Nakayama был связан с прокормлением комаров на птицах; на смену ему пришел антигенный вариант Джагар-01, что связывалось с кормлением комаров на свиньях.

Обнаруженное нами явление «смены подтипов» потребовало более глубокого изучения, что было проведено в диссертационных работах Е.Г. Безруковой [25], Н.М. Колясниковой [26], С.Г. Герасимова [35].

Изменение генетической структуры популяции ВКЭ за 30–60-летний период на территории Свердловской, Кемеровской и Ярославской областей показано в таблицах 1–3.

ТАБЛИЦА 1.

ИЗУЧЕНИЕ СТРУКТУРЫ ПОПУЛЯЦИИ ВКЭ В СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ (1939–2007 гг.)

Годы изоляции штаммов (РНК)	Общее число проб	Дальневосточный субтип		Сибирский субтип		Микст	
		число проб	число проб в %	число проб	число проб в %	число проб	число проб в %
1939–1945*	22	21*	95,5	0	0	1	4,5
1959–1960**	5	3	60	2	40	0	0
2003–2004	31	3	9,7	28	90,3	0	0
2006–2007	23	0	0	23	100	0	0

ПРИМЕЧАНИЕ: * – ШТАММЫ, ИЗОЛИРОВАННЫЕ ОТ УМЕРШИХ ПАЦИЕНТОВ И БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ КЭ.

** – ШТАММЫ, ИЗОЛИРОВАННЫЕ ПРИ ИНАППАРАНТНОЙ ИНФЕКЦИИ ИЗ КРОВИ ЛЮДЕЙ ПОСЛЕ ПРИСАСЫВАНИЯ КЛЕЩА;
ВСЕ ОСТАЛЬНЫЕ ШТАММЫ И ОБРАЗЦЫ РНК ВЫДЕЛЕНЫ ИЗ КЛЕЩЕЙ *IXODES PERSULCATUS*.

ТАБЛИЦА 2.

ИЗУЧЕНИЕ СТРУКТУРЫ ПОПУЛЯЦИИ ВКЭ В КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ (1953–2008 гг.)

Годы изоляции штаммов (РНК)	Общее число проб	Дальневосточный субтип		Сибирский субтип		Микст	
		число проб	число проб в %	число проб	число проб в %	число проб	число проб в %
1953–1963	5	2	40	3	60	0	0
1967–1970	62	0	0	58	93,5	4	6,5
2005	20	0	0	20	100	0	0
2008	25	0	0	25	100	0	0

ТАБЛИЦА 3.

ИЗУЧЕНИЕ СТРУКТУРЫ ПОПУЛЯЦИИ ВКЭ В ЯРОСЛАВСКОЙ ОБЛАСТИ (1988–2012 гг.)

Годы изоляции штаммов (РНК)	Общее	Дальневосточный субтип		Сибирский субтип		Микст	
		число проб	число проб в %	число проб	число проб в %	число проб	число проб в %
1988	1	1	100	0	0	0	0
1989	1	1	100	0	0	0	0
1990	3	0	0	1	33,3	2	66,7
1992	2	0	0	0	0	2	100
1993	3	0	0	1	33,3	2	66,7
1998	10	0	0	10	100	0	0
1999	3	0	0	3	100	0	0
2000	1	0	0	1	100	0	0
2001	2	0	0	2	100	0	0
2002	2	0	0	2	100	0	0
2003	2	0	0	2	100	0	0
2008	2	0	0	2	100	0	0
2009	2	0	0	2	100	0	0
2012	1	0	0	1	100	0	0

Как видно из таблиц, однотипные изменения генетической структуры популяции ВКЭ отмечены на Среднем Урале (Свердловская область), на территории Западной Сибири (Кемеровская область) и в Центральном федеральном округе (Ярославская область), однако если в Свердловской области «смена подтипов» проявилась в течение 60 последних лет, то в Ярославской области – за 30 лет. В Курганской области уже в 1983 г. преобладал сибирский субтип; только в одном случае от умершего больного был выделен штамм Курган-4 дальневосточного субтипа. Все клещи, исследованные в 2007 г., а также аутопсийный материал 2010 г. содержали ВКЭ сибирского субтипа.

Можно было ожидать, что описанное нами новое явление будет проанализировано в работах других специалистов с целью подтверждения или опровержения этих данных. Однако в ближайшие годы, после основной нашей статьи, опубликованной в 2007 г. [34], работы такого профиля не проводились. Не исключено, что причиной нехватки подобных работ является отсутствие значительного количества штаммов, выделенных на протяжении многих лет. В последние годы появился ряд публикаций, подтверждающих факт изменения генетической структуры популяции ВКЭ. Примером может служить Красноярский край, где в 80-е гг. XX в., по нашим данным, иммунная прослойка населения определялась серотипами Айна и Софьин [12]. По данным М.М. Верхозиной, в настоящее время на данной территории распространен только сибирский субтип [36]. О.В. Мельникова исследовала феномен «смены подтипов» на территории Иркутской области. По данным автора, с 1963 г. доля штаммов сибирского субтипа среди изолятов ВКЭ увеличивается с каждым годом. В период с 2006 по 2015 гг. все изоляты ВКЭ относились к сибирскому субтипу [37, 38]. На ряде территорий структура популяций ВКЭ представлена только на современном этапе и содержит исключительно сибирский субтип вируса. Это относится к республикам Тыва, Хакасия [36]. По Челябинской области также отсутствуют данные об изменении генетической структуры популяции ВКЭ в хронологическом аспекте. Публикации 2000-х гг. однозначно указывают на распространение сибирского субтипа ВКЭ [39, 40].

Причины доминирования сибирского субтипа: гипотезы

Причины доминирования сибирского субтипа недостаточно изучены; по этому вопросу существует три гипотезы.

Гипотеза № 1 представлена С.Ю. Ковалевым [41]. Автор подтверждает факт исчезновения дальневосточного субтипа и доминирования в настоящее время сибирского субтипа на Среднем Урале. Главным, по мнению автора,

является вопрос о причинах появления дальневосточного субтипа на неэндемичной для него территории. Согласно гипотезе, занос дальневосточного субтипа ВКЭ на Урал и другие территории Сибири был осуществлен в связи с реализацией государственной программы переселения ценных пород птиц и зверей в 30–90-е гг. XX в. Вместе с ценными породами птиц и зверей могли быть занесены клещи, инфицированные ВКЭ дальневосточного субтипа, которые на новой территории не создали собственной ниши.

Гипотеза № 2 предложена В.Ю. Жезмер (г. Иркутск) и поддерживается другими авторами, которые придают особое значение антропогенной трансформации природных ландшафтов. Никаких данных о том, что именно изменилось в условиях антропогенной трансформации, какие именно изменения в биоценозе благоприятствуют существованию именно сибирского субтипа ВКЭ, не определено.

Гипотеза № 3 основана на особенностях свойств штаммов сибирского субтипа, которые благоприятствуют их существованию в природе. Сибирский субтип в естественных условиях переносится двумя видами клещей – *I.persulcatus* и *I.ricinus*, что отличает этот субтип от европейского и дальневосточного. Для сибирского субтипа характерна персистентная инфекция, что установлено в экспериментах на обезьянах, сирийских хомяках [12], а также при обследовании полевых грызунов. В экспериментах на сирийских хомяках показано, что при подкожном заражении животных смесью штаммов дальневосточного и сибирского субтипов развивается персистентная инфекция с быстрым исчезновением из анализируемых проб дальневосточного субтипа [35]. Для штаммов сибирского субтипа характерна невиремическая трансмиссия ВКЭ между клещами [42, 43]. В основе этой гипотезы лежат работы специалистов России, Англии, Словакии [42].

Патогенность для человека

После первых сообщений о существовании сибирского субтипа ВКЭ сложилось малообоснованное представление о его невысокой патогенности для человека и о более легком течении заболевания. Другая оценка патогенности штамма сибирского субтипа дана В.И. Вотяковым и соавторами [44]. Авторы рассматривают существование трех отдельных нозологических форм в соответствии с разными генотипами вируса: дальневосточному субтипу соответствует «клещевой вирусный энцефаломиелит»; европейскому субтипу – «клещевой вирусный серозный менингит»; сибирскому субтипу – «клещевой вирусный менингоэнцефалит». Основаниями, по мнению авторов, являются разный характер поражения ЦНС и разные клетки-мишени. Сравнивается тяжесть морфологических изменений у пациентов в Хабаровском крае и Белоруссии. Авторы не приводят конкретных данных, характеризующих патогенность штаммов сибирского субтипа для человека, а также особенностей морфологических изменений мозга при летальных случаях заболевания КЭ. Следует сказать, что ни М.П. Чумаков [3], ни другие авторы, изучавшие КЭ в различных странах, не рассматривали заболевание как отдельные нозологические формы. В недавно опубликованной международной монографии «The Tick-Borne Encephalitis book» (4 издания: 2018, 2019, 2020 и 2021 гг.) представлены данные по всем европейским и азиатским странам эпидемиологического, клинического, вирусологического характера. При этом, независимо от имеющихся различий в особенностях этиологического агента, заболевание рассматривается как единая нозологическая форма КЭ [45].

Наши исследования [15, 16, 18, 25, 46, 48, 49] характеризуют КЭ, вызванный сибирским субтипом вируса, как заболевание, протекающее с обычными для данной инфекции клиническими проявлениями, в том числе острыми формами – лихорадочная, менингеальная, очаговые с различной клинической симптоматикой и формой хронического КЭ (ХКЭ), а также способное вызывать инаппарантную инфекцию.

Мы впервые обобщили информацию по данному вопросу, достоверность которой основана на клиническом обследовании пациентов ведущими специалистами, а также на обязательном выделении вируса или образцов РНК, их генотипировании и/или иммунотипировании в каждом случае заболевания или при инаппарантной инфекции.

Развитие инаппарантной инфекции

Работа проводилась в 1959–1965 гг. с ретроспективным генотипированием штаммов в 2004–2005 гг. В 1959–1960 гг. экспедиция в составе В.В. Погодина, Н.В. Шалунова, Н.А. Пьяных, С.М. Абрамова, М.И. Пискунова работала в поселке Бисерть Свердловской области. Целью экспедиции являлось выделение естественно аттенуированных штаммов ВКЭ от людей при инаппарантном течении инфекции как возможных кандидатов в штаммы для живой вакцины. Жители поселка и работники леспромхоза после присасывания клеща обращались в местную санэпидстанцию, где их обследовали, брали кровь, которой немедленно заражали белых мышей в экспедиционной лаборатории. Всего было выделено 8 штаммов ВКЭ при инаппарантной инфекции; клиническое повторное обследование проводилось доктором медицинских наук С.С. Магазаник. Лиофилизированные штаммы в 2004–2005 гг. были генотипированы Л.С. Карань [34], при этом 5 штаммов были отнесены к дальневосточному субтипу, 3 штамма – к сибирскому субтипу ВКЭ. Ранее проведенное экспериментальное изучение этих штаммов на рандомбредных мышах, Balb/C и других генетических линий, а также на сирийских хомяках выявило наиболее перспективные штаммы: Васенкова из сибирского субтипа и Винокуров из дальневосточного субтипа [25]. Эти штаммы, а также штамм Хабаровск-9, выделенный Л.А. Верета аналогичным способом, были изучены на обезьянах при их заражении в мозг в область таламуса. У двух обезьян, зараженных штаммом Васенкова, развилась тяжелая неврологическая симптоматика с резко выраженной атаксией туловища. Поражения конечностей имели характер вялых парезов. Наблюдались моно – и гемипарезы. У обезьян выявлена вирусемия; из всех отделов ЦНС выделен вирус в высоких титрах. Выявлены выраженные воспалительно-дегенеративные изменения, характеризовавшиеся чрезвычайной диффузностью процесса. Поражения регулярно обнаруживались в коре больших полушарий, в подкорковых узлах, зрительных буграх, среднем, продолговатом и спинном мозге. В ядрах и коре мозжечка наблюдались дегенерация нейронов, массовая гибель и выпадение клеток Пуркинье. На месте гибели нейронов развивалась бурная пролиферативная реакция микроглии и олигодендроглии с наличием в них дегенеративных изменений. Тяжелые поражения нервных клеток выявлялись в спинном мозге. Отмечены изменения мотонейронов передних рогов спинного мозга с выпадением значительного количества нервных клеток, что находило свое отражение в клинической картине заболевания [46].

Сходные изменения отмечены у обезьян, зараженных штаммами Винокуров и Хабаровск-9 [46]. В связи с полученными результатами штаммы Васенкова,

Винокуров и Хабаровск-9 были исключены из числа возможных кандидатов в живую вакцину против КЭ. Следует отметить, что аналогичным способом А.В. Дубов изолировал от человека при инаппарантной инфекции штамм Еланцев в Тюменской области [47]. На основе этого штамма была создана и применена живая вакцина, однако в связи с осложнениями производство и применение вакцины были прекращены.

Полученные нами данные показали, что инаппарантная инфекция может быть вызвана штаммами сибирского и дальневосточного субтипов, которые не проявляют патогенность для человека в условиях трансмиссивного заражения, но в то же время являются высокопатогенными при введении вируса непосредственно в мозг обезьяны [46].

Лихорадочная форма КЭ

Пациент Васильченко перенес лихорадочную форму КЭ (клиническое наблюдение профессора А.П. Иерусалимского). Вирус выделен Э.А. Кветковой и передан для изучения в Ленинград В.И. Ильенко и в Москву В.В. Погодиной. Генотипирование вируса в 1993 г. по Е-гену и в 1997 г. по полному геному проведено Т.С. Грицун, Т.В. Фроловой, В.В. Погодиной [15, 16].

Очаговая форма КЭ

Всего обследовано 32 случая КЭ очаговой формы с летальным исходом в 2001–2017 гг., а также 1 случай, относящийся к 1941 г. (клиническое наблюдение профессоров Л.И. Волковой, А.П. Иерусалимского, Р.А. Мейеровой, В.А. Семенова, Е.А. Стенько, Н.С. Барановой и других). Изолировано 18 штаммов ВКЭ и 15 образцов РНК ВКЭ. Все штаммы и РНК генотипированы как изоляты сибирского субтипа. В Ярославской области зарегистрировано 8 случаев. В 5 случаях изолирован вирус (штаммы Яр-46-2, Аверичкин, Белозеров, Жданова, Сухоруков) и 3 образца РНК. В Вологодской области изолированы 2 штамма, в Свердловской области 2 штамма выделены от больных с клиникой двухуровневой очаговой формы КЭ с поражением головного и спинного мозга. В Челябинской области 7 случаев летального исхода КЭ, изолирован 1 штамм (Челябинск-Абдрезаков-2012) и 6 образцов РНК. В Курганской области выделен 1 штамм Курган-118-2010. В Кемеровской области выделен 1 штамм и 1 образец РНК (Кичкильдеев-2013). В Красноярском крае от 5 умерших больных в 2001–2002 гг. из мозга выделены образцы РНК, в Иркутской области – 1 штамм, в Читинской области – 4 штамма. В 1941 г. М.П. Чумаковым был выделен штамм Байдар от больного в Казахстане. При ретроспективном генотипировании, проведенном Л.С. Карань, В.В. Погодиной, Е.Г. Безруковой, было выяснено, что штамм представляет смесь дальневосточного и сибирского субтипов ВКЭ. Из смешанной популяции были выделены 2 отдельные линии данного штамма [25]. Приведенные данные безусловно доказывают способность штаммов сибирского подтипа вызывать тяжелейшие острые формы заболевания с летальным исходом.

Хронический клещевой энцефалит

Более 10 штаммов, изолированных Н.Н. Краминской начиная с 1963 г., были переданы В.В. Погодиной для их изучения. Клиническое наблюдение больных проводилось Р.А. Мейеровой. Штаммы Айна/1448, 41-65, 437, 503, 515, 518, 592 и др. были иммунотипированы методом РДПА Н.Г. Бочковой и А.Г. Трухиной. Все штаммы принадлежали к сибирскому серотипу. Генотипирование проведено Л.С. Карань, В.В. Погодиной, Е.Г. Безруковой [25]. Особенности морфологии ЦНС при ХКЭ изучены на обезьянах, зараженных в мозг штаммами Айна, 41–65 и Васильченко [48]. У животных развился хронический процесс со стойкими параличами конечностей и фазой восстановления двигательных функций. Показана длительная персистенция вируса на фоне формирования специфического иммунитета. Подострая форма КЭ у обезьян характеризовалась удлиненным инкубационным периодом заболевания, замедленным течением и гибелью животных на 15–24-е дни. Патологический процесс в ЦНС этих животных сопровождался медленным темпом развития воспалительных изменений, постепенным вовлечением в процесс поражаемых при КЭ областей головного и спинного мозга, меньшей выраженностью инфильтративно-экссудативных явлений.

ХКЭ у обезьян характеризовался пролонгированным инкубационным периодом, прогрессирующим развитием неврологических симптомов в течение одного месяца с последующим сохранением параличей конечностей, появлением новых неврологических симптомов или, иногда, с частичным восстановлением двигательных функций. У обезьян с ХКЭ, зараженных штаммом Васильченко, в поздние сроки после заражения в ЦНС был выявлен хронический патологический процесс, характеризующийся прогрессирующим развитием воспалительных изменений, включающих сосудисто-инфильтративную реакцию, поражение нервных клеток и пролиферацию глии в разной степени выраженности. Очаги поражения в ЦНС были различной давности. При наличии старых заместительных процессов, развитии глиосклероза в участках гибели и значительного выпадения нейронов определялись свежие формирующиеся нейронофагические узелки, гиперплазия и гипертрофия микроглии, периваскулярная инфильтрация.

Еще один случай ХКЭ с летальным исходом развился у больного Заусаева, клиническое обследование которого проводилось проф. Н.Г. Жуковой. Штамм Заусаев изолирован в 1986 г. Т.В. Фроловой и В.В. Погодиной, генотипирование проведено в 2003 г. Т.С. Грицун, Т.В. Фроловой, В.В. Погодиной и др. [18, 48].

Приведенные данные показывают, что штаммы сибирского субтипа вызывают такие же формы инфекции и заболевания, как дальневосточный субтип ВКЭ, в том числе очаговые формы с летальным исходом с тяжелым поражением головного и спинного мозга. Особенность сибирского субтипа заключается в более частом развитии хронических форм заболевания. В настоящее время известны 20 случаев ХКЭ, при которых выделены штаммы вируса и проведено их генотипирование или иммунотипирование (табл. 4). Из них 14 штаммов отнесены к сибирскому субтипу, 5 – к дальневосточному и 1 являлся политиповым, сочетающим в себе сибирский и европейский субтипы [49]. В патогенезе ХКЭ значительная роль принадлежит вирусной персистенции. Наряду с этим существует другой механизм, впервые описанный В.М. Ждановым и соавт. [50], – интеграция генома ВКЭ в геном клеток мозга больного с прогрессирующим хроническим КЭ.

Исследования последних лет показывают, что данный интеграционный механизм достаточно широко распространен, поскольку установлен при обследовании человека и других млекопитающих [51].

ТАБЛИЦА 4.

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ШТАММОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ БОЛЬНЫХ ХКЭ

№ п/п	Наименование штамма	Форма ХКЭ	Субтип вируса
1	Айна/1448	ХКЭ, кожевниковская эпилепсия	Сибирский
2	41/65 (Irkutsk–41, GenBank)	Полиоэнцефаломиелит, кожевниковская эпилепсия, летальный исход	Сибирский
3	592	Полиоэнцефаломиелит, кожевниковская эпилепсия	Сибирский
4	3/65	ХКЭ, менингоэнцефалит	Сибирский
5	305	ХКЭ	Сибирский
6	508	ХКЭ	Сибирский
7	515	ХКЭ	Сибирский
8	518	ХКЭ	Сибирский
9	106/67	ХКЭ	Сибирский
10	806/62	ХКЭ	Сибирский
11	763/62	ХКЭ	Сибирский
12	437	ХКЭ	Сибирский
13	Заусаев (Za, GenBank)	ХКЭ	Сибирский
14	560	ХКЭ	Сибирский
15	45/69	Сирингомиелия	Сибирский + европейский
16	Тройник (Т-к)	ХКЭ, кожевниковская эпилепсия	Дальневосточный
17	Хромов	Рецидивирующая форма, летальный исход	Дальневосточный
18	1024	ХКЭ	Дальневосточный
19	Грубов	ХКЭ	Дальневосточный
20	Прищепа	ХКЭ	Дальневосточный

ЛИТЕРАТУРА

1. Чумаков М.П. Клещевой энцефалит человека. Дисс. ...докт. мед. наук. Москва; 1944. Т. I и II.
2. Зильбер Л.А., Шубладзе А.К. Louping ill в СССР [предварительное сообщение] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии (ЖМЭИ). 1944. № 12. С. 56–59.
3. Чумаков М.П., Беляева А.П. Этиологическое единство клещевого весенне-летнего энцефалита в восточных и западных зонах СССР [тезисы] // IV научная сессия Института неврологии АМН СССР. Москва; 1949. С. 3–7.
4. Вотяков В.И., Протас И.И., Жданов В.М. Западный клещевой энцефалит. Минск. Беларусь; 1978. 255 с.
5. Casals J. Antigenic classification of arthropod-borne viruses. In: Proceedings of the Sixth international congresses on tropical medicine and malaria, 5–13 Sept. 1958. Lisbon. 1959. Vol. 5. P. 34–47.
6. Clark D.H. Further studies on antigenic relationship among the viruses of the group B tick-borne complex // Bull. Wld. Hlth. Org. 1964. Vol. 31. P. 45–56.
7. Rubin S.G., Chumakov M.P. New data on the antigenic types of Tick-borne encephalitis (TBE) virus. In: Arboviruses in the Mediterranean Countries. Stuttgart. New York; 1980. P. 60–73.
8. Краминская Н.Н., Живоляпина Р.Р., Мейерова Р.А. Своеобразный штамм вируса КЭ, выделенный от больного с прогредиентным течением заболевания // В сб.: Актуальные проблемы вирусных инфекций: Материалы XI Научной сессии Института полиомиелита и вирусных энцефалитов, 19–22 октября 1965 г. Москва. 1965. С. 190–191.
9. Погодина В.В., Бочкова Н.Г., Левина Л.С. и др. Иммунологические и некоторые этиологические аспекты изучения серотипа Айна/1448 вируса КЭ // Вопросы вирусологии. 1981. № 6. С. 735–741.
10. Погодина В.В., Бочкова Н.Г., Корешкова Г.В. Свойства штаммов вируса клещевого энцефалита серотипа Айна/1448 // Вопросы вирусологии. 1981. № 6. С. 741–745.
11. Бочкова Н.Г., Жезмер В.Ю., Трухина А.Г. и др. Изучение серотипа Айна/1448 вируса клещевого энцефалита // Вопросы вирусологии. 1985. № 5. С. 572–575.
12. Погодина В.В., Фролова М.П., Ерман Б.А. Хронический клещевой энцефалит. Этиология, иммунология, патогенез. Новосибирск: Наука; 1986. 232 с.
13. Трухина А.Г. Особенности популяции возбудителя КЭ в зоне распространения двух серотипов вируса на территории Прибайкалья. Автореферат дисс. ...канд. мед. наук. Иркутск; 1989.
14. Злобин В.И., Дрокин Д.А., Мансуров П.Г. и др. Типирование штаммов вируса КЭ по растворимому антигену // Вопросы вирусологии. 1991. № 1. С. 24–27.
15. Gritsun T.S., Frolova T.V., Pogodina V.V. et al. Nucleotide and amino-acid sequence of the envelope glycoprotein of the Vasilchenko strain of the virus comparison with other flaviviruses // Virus Res. 1993. Vol. 27, № 2. P. 201–209.
16. Gritsun T.S., Venugopal K., Zanotto P.M. et al. Complete sequence of two tick-borne flaviviruses isolated from Siberia and the UK: analysis and signification of the 5'and 3' –UTRs // Virus Res. 1997. Vol. 49, № 1. P. 27–39.
17. Heinz F.X., Collet M.S., Purcell R.H. et al. Family Flaviviridae. Virus taxonomy: classification and nomenclature of viruses. Seventh report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. San Diego. 2000. P. 859–878.
18. Gritsun T.S., Frolova T.V., Zhankov A.I. et al. Characterization of a Siberian virus isolated from a patient with progressive chronic tick-borne encephalitis // Virology. 2003. Vol. 77, № 1. P. 25–36.
19. Карань Л.С., Погодина В.В., Фролова Т.В. и др. Генетические различия восточноевропейской и азиатской популяций вируса клещевого энцефалита сибирского подтипа // Бюллетень сибирской медицинской академии. 2006. Т. 5, Прил. 1. С. 24–27.
20. Golovljova I., Vene S., Sjolander K.B. et al. Characterization of tick-borne encephalitis virus from Estonia // Medical Virology. 2004. Vol. 74. P. 580–588.
21. Ефимова А.Р., Карань Л.С., Дроздова О.М. и др. Современная эпидемиологическая ситуация по клещевому энцефалиту и генетическое разнообразие ВКЭ на территории Кемеровской области // Медицинская вирусология. 2015. Т. XXIX, № 1. С. 3–15.
22. Ткачев С.Е., Боргояков В.Ю., Ливанова Н.Н. и др. Встречаемость генетических типов и подтипов вируса клещевого энцефалита на территории Новосибирского научного центра // Сибирский медицинский журнал. 2012. № 4. С. 41–44.
23. Левкович Е.Н. Вирусологические и иммунологические исследования вспышки энцефалита в Ленинградской области. В кн.: «Весенне-летний энцефалит в Ленинградской области» (труды врачей Волховского фронта). Санитарное управление Волховского фронта. Управление полиграфии и издательств Леноблсовета. 1945. С. 82–93.

24. Карань Л.С., Погодина В.В., Колясникова Н.Н. Сибирский подтип вируса клещевого энцефалита, доминирующий на территории России. Генетические кластеры // Медицинская вирусология. 2013. Т. XXVII, № 1. С. 87.
25. Безрукова Е.Г. Роль сибирского подтипа вируса клещевого энцефалита в этиологии острых и хронических форм заболевания (в сопоставлении с дальневосточным подтипом). Автореферат дисс. ...канд. мед. наук. Москва; 2009.
26. Колясникова Н.М. Мониторинг структуры популяций вируса клещевого энцефалита в Уральском, Западносибирском и Северо-Западном регионах России (вирусологические и молекулярно-биологические исследования). Дисс. ...канд. мед. наук. Москва; 2008. 216 с.
27. Злобин В.И., Горин О.З. Клещевой энцефалит. Этиология. Эпидемиология и профилактика в Сибири. Новосибирск: Наука; 1996. 177 с.
28. Адельшин Р.В., Злобин В.И., Беликов С.И. и др. Молекулярная эпидемиология клещевого энцефалита в европейской части России и некоторых странах Балтии, Восточной и Юго-Восточной Европы // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2006. Т. 27, № 2. С. 27–34.
29. Jääskeläinen A., Tikkakoski T., Uzcategui N. et al. Siberian subtype tick-borne encephalitis virus, Finland // Emerging Infectious Diseases. 2006. Vol. 12, № 10. P. 1568–71.
30. Jääskeläinen A.E., Tonteri E., Pieninkeroinen I. et al. Siberian subtype tick-borne encephalitis virus in I.ricinus in a newly emerged focus, Finland // Ticks and Tick-borne Diseases. 2016. Vol. 7, № 1. P. 216–223.
31. Хаснатинов М.А. Роль генетического разнообразия вируса КЭ и других клещевых патогенов в обеспечении устойчивого существования их эпидемиологически значимых природных очагов. Автореферат дисс. ...докт. биол. наук. Кольцово; 2019.
32. Цилинский Я.Я. Популяционная структура и эволюция вирусов. АМН СССР. Москва: Медицина; 1988. 240 с.
33. Погодина В.В. Мониторинг популяций вируса клещевого энцефалита и этиологической структуры заболеваемости за 60-летний период // Вопросы вирусологии. 2005. Т. 50, № 3. С. 7–13.
34. Погодина В.В., Карань Л.С., Колясникова Н.М. и др. Эволюция клещевого энцефалита и проблема эволюции возбудителя // Вопросы вирусологии. 2007. Т. 52, № 5. С. 16–21.
35. Герасимов С.Г. Эволюция клещевого энцефалита в Центральном федеральном округе России. Моделирование смены подтипов. возбудителя в эксперименте. Автореферат дисс. ...канд. мед. наук. Москва; 2012.
36. Верхозина М.М., Козлова И.В., Дёмина Т.В. и др. Молекулярно-эпидемиологическая и эколого-географическая характеристика вируса клещевого энцефалита в Восточной Сибири. В монографии: Инфекции, передаваемые клещами в Сибирском регионе / Ред. Власов В.В., Репин В.Е. Новосибирск: АНСибАК; 2017. С. 84–108.
37. Мельникова О.В., Адельшин Р.В., Анадаев Е.И. Изучение генотипического пейзажа вируса клещевого энцефалита в Прибайкалье // Медицинская вирусология. 2015. Т. XXIX (2). С. 97.
38. Мельникова О.В., Адельшин Р.В., Корзун В.М. и др. Характеристика изолятов вируса клещевого энцефалита из природных очагов в Иркутской области и уточнение генотипического пейзажа // Вопросы вирусологии. 2016. Т. 61, № 5. С. 229–234.
39. Конькова-Рейдман А.Б., Тер-Багдасарян Л.В., Злобин В.И. Изучение генетической структуры природных популяций вируса и эпидемиология клинических форм клещевого энцефалита на Южном Урале // Инфекционные болезни. 2013. Т. 11, № S1. С. 205.
40. Погодина В.В., Лучинина С.В., Степанова О.Н. и др. Необычный случай летального исхода клещевого энцефалита у пациента, привитого вакцинами разных генотипов (Челябинская область) // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2015. Т. 20, № 1. С. 56–64.
41. Kovalev S.Y., Kokarev V.S., Belyaeva I.V. Distribution of Far-Easter tick-borne encephalitis virus subtype strains in the former Soviet Union // The Jornal of general virology. 2010. Vol. 91, Pt. 12. P. 2941–2946.
42. Khasnatinov M.A., Gritsun T.S., Ustanikova K. et al. Non-hemagglutinating flaviviruses: molecular mechanisms for the emergence of new strains via adaptation to European tick // PLoS ONE. 2009. Vol. 4, № 10. P. e7295.
43. Khasnatinov M.A., Tuplin A. et al. Tick-borne encephalitis virus structural proteins are the primaty viral determainnts of non-viraemic transmition between ticks whereas non-structural proteins affect cytotoxicity // PLoS ONE. 2016. Vol. 11, № 16. C. e0158105.
44. Вотяков В.И., Злобин В.И., Мишаева Н.П. Клещевые энцефалиты Евразии (вопросы экологии, молекулярной эпидемиологии, нозологии, эволюции). Новосибирск: Наука; 2002. 438 с.
45. Dobler G., Erber W., Schmitt H.J., editors. Tick-Borne Encephalitis (TBE). Singapore: Global Heals Press; 4th edition. 2021. 386 p.
46. Фролова М.П., Сомова Л.М., Погодина В.В. Клещевой энцефалит, вызванный штаммами дальневосточного и сибирского субтипов. В кн.: ред. Ишмухаметов А.А. «Патология нейроинфекций, вызываемых вирусами комплекса клещевого энцефалита». Монография-атлас. Москва: Синтерия; 2018. С. 52–102.
47. Дубов А.В., Кошуков С.Д., Григорьева Л.В. и др. Морфологические изменения в центральной нервной системе обезьян при интрацеребральном введении вируса клещевого энцефалита (штамм Еланцев). В кн.: «Живая вакцина против клещевого энцефалита». Тюмень. 1969. С. 63–74.
48. Фролова М.П., Погодина В.В. Моделирование хронического клещевого энцефалита у обезьян. В кн.: ред. Ишмухаметов А.А. «Патология нейроинфекций, вызываемых вирусами комплекса клещевого энцефалита». Монография-атлас. Москва: Синтерия, 2018. С. 173–176.
49. Фролова Т.В., Погодина В.В., Фролова М.П. Серонегативная форма первично-прогредиентного (спонтанно-прогредиентного) хронического клещевого энцефалита // Медицина в Кузбассе. 2008. Спец. вып. № 5. С. 159–162.
50. Погодина В.В., Демьяновская Е.Г., Колясникова Н.М. Молекулярно-генетическая характеристика и патогенность штаммов, выделенных при хроническом клещевом энцефалите человека. В кн.: ред. Ишмухаметов А.А. «Патология нейроинфекций, вызываемых вирусами комплекса клещевого энцефалита». Монография-атлас. Москва: Синтерия; 2018. С. 165–172.
51. Жданов В.М., Терентьев В.Ф., Фатеева А.П. и др. Интеграция вирусного генома с геномом клеток мозга при прогрессирующем хроническом клещевом энцефалите // Вестник АМН СССР. 1977. № 7. С. 13–15.
52. Парамонов А.И., Джиоев Ю.П. Выявление интеграции генетического материала вируса клещевого энцефалита в геномы человека и других млекопитающих // Известия Иркутского государственного университета. 2011. Т. 4, № 4. С. 3–8.

2.2. Феномен смены подтипов вируса клещевого энцефалита в природе и эксперименте

(Н.М. Колясникова, С.Г. Герасимов, Л.С. Карань, В.В. Погодина)

Молекулярно-эпидемиологические исследования показали циркуляцию на территории России основных трех подтипов вируса клещевого энцефалита (ВКЭ): дальневосточного, сибирского (урало-сибирского) и европейского [1, 2, 3]. Дальневосточный подтип доминирует в Приморском, Хабаровском краях, на острове Сахалин [1], составляет до 40–70% вирусной популяции в Республике Бурятия и Читинской области [4]. Европейский подтип встречается на территории Восточной и Западной Сибири [5, 6]. Ареал сибирского подтипа чрезвычайно широк, он доминирует на бóльшей части территории страны, включая Центральный, Уральский, Северо-Западный регионы, Западную Сибирь, многие районы Иркутской области, Красноярского края [2, 7, 8, 9]. В настоящее время обозначены границы ареала сибирского подтипа ВКЭ. Северной границей является архипелаг Коккола (Финляндия), где популяция ВКЭ представлена только сибирским подтипом [10]. Западная граница ареала сибирского подтипа определена на основании генотипирования отдельных штаммов, выделенных на территориях Белоруссии, Западной Украины, Калининградской области, Крыма, Боснии и Герцеговины [11], а также Хорватии (остров Брач), Польши (Беловежская пуща), Австрии [12]. Восточная граница ареала приходится на Восточную Сибирь [7]. Единичные штаммы сибирского подтипа были выделены на острове Сахалин и в Приморском крае из клещей [11] и от больной хроническим клещевым энцефалитом [13, 14]. Южной границей ареала сибирского подтипа ВКЭ является Монголия [16] и Киргизия [11]. Таким образом, сибирский подтип доминирует на обширной территории России, исключая Дальний Восток и ряд областей Восточной Сибири. Остается неясным, когда и почему сибирский подтип стал доминирующим компонентом природных вирусных популяций.

Одним из методов изучения эволюции вирусов является генетический анализ хронологических рядов штаммов [15]. Построить хронологические ряды ВКЭ возможно для немногих территорий из-за утраты изолятов, выделенных в начале документированного исторического периода. Изучение коллекции штаммов М.П. Чумакова стало основой развития нового – хронологического – направления молекулярной эпидемиологии КЭ. Мониторинг генетической структуры популяций ВКЭ за 70-летний период выявил смену подтипов на Среднем Урале – вытеснение дальневосточного подтипа и замещение его сибирским [13]. Сходное изменение вирусной популяции прослежено за 30–60-летний период в Курганской, Кемеровской областях. На исследованных территориях в настоящее время сибирский подтип ВКЭ составляет 98–100% вирусной популяции [13].

В наших исследованиях для детекции ВКЭ и генотипирования штаммов и изолятов использовались 3 метода генотипирования ВКЭ [17]: секвенирование всего гена белка Е или его фрагмента длиной 211 нуклеотидных оснований, содержащего маркерную аминокислоту в 206-й позиции, уникальную для каждого генотипа; анализ ПДРФ и ОТ-ПЦР в режиме реального времени с гибридизационно-флуоресцентной детекцией с генотипспецифическими зондами.

Ранее явление смены подтипов было описано для флавивирусов, переносимых комарами. Так, в Японии в 30–40-х гг. XX в. циркулировал преимущественно иммунотип Накаяма – NIH вируса японского энцефалита (ВЯЭ). В 1950–1960-х гг. доминирующим стал иммунотип Джагар-01; выявились также промежуточные антигенные варианты. Изменение структуры популяции ВЯЭ было обусловлено сменой основных прокормителей комаров: в ранние годы – птицы, с 1950–1960-х гг. – свиньи [18, 19, 20].

Сходный процесс отмечен при изучении штаммов вируса Сент-Луис энцефалита (СЛЭВ), изолированных от людей, птиц, грызунов и комаров. Используя метод олигонуклеотидных фингерпринтов, D.W. Trent et al. [21] выявили «топотипы» СЛЭВ, распространенные в центральных и атлантических штатах США, Флориде, штатах Крайнего Запада и Мексике. Во Флориде генотип вируса изменился за 15-летний период. Изоляты из Мемфиса, Теннесси, выделенные в 1979–1980 гг., представляли новый генотип, который заменил предшествующий MS1 генотип.

Конкретные механизмы смены подтипов ВКЭ не изучены. В Свердловской, Кемеровской, Курганской областях наблюдаются сходные процессы – вытеснение дальневосточного подтипа и замещение его сибирским подтипом ВКЭ.

Структура популяций ВКЭ на Среднем Урале – в Свердловской области – охарактеризована нами на основании генотипирования штаммов и РНК ВКЭ, выделенных в периоды, отличающиеся по эпидемиологической ситуации.

В 1939–1945 гг. начинается официальная регистрация КЭ, учитываются ярко выраженные клинические формы, в основном среди сельских жителей (60 больных в 1944 г., 89 – в 1945 г.). Лабораторная диагностика и профилактика КЭ отсутствуют [22, 23, 24]. Данный этап представлен коллекцией штаммов, выделенных М.П. Чумаковым из клещей *I.persulcatus* от больных и погибших людей [25]. Ретроспективное генотипирование этих штаммов показало доминирование дальневосточного подтипа ВКЭ (21 из 22 штаммов (95,5%)). На циркуляцию сибирского подтипа указывает обнаружение единственного штамма, выделенного из *I.persulcatus* в 1945 г. (штамм *Ix.persulcatus-45*), в составе которого выявлены генетические структуры сибирского и дальневосточного подтипов [12].

Рядом исследователей охарактеризован период 1959–1960 гг., когда была внедрена серодиагностика КЭ (РСК – реакция связывания комплимента; РТГА – реакция торможения гемагглютинации). В этот период учитывались стертые формы. Число больных возросло до 302 (1959 г.) и 311 (1960 г.); среди них увеличилось количество городских жителей [22, 23, 24]. Проведенное нами ретроспективное генотипирование обнаружило циркуляцию двух подтипов ВКЭ: из 5 штаммов 3 отнесены к дальневосточному, 2 – к сибирскому подтипу. Штаммы были выделены в районе Бисерти (Сысертский район) от лиц, подвергшихся присасыванию клещей, где уровень зараженности клещей в 60–70-е гг. XX в. был особенно высок – 30% [23]. У всех людей наблюдалось бессимптомное течение КЭ [26].

Период с 1990 по 1999 г. в Свердловской области характеризуется резким ростом заболеваемости с пиками в 1993 и 1996 гг. – 1067 и 1824 больных соответственно [22, 24]. Штаммы этого периода не типировались.

ТАБЛИЦА 1. **ИЗМЕНЕНИЕ СТРУКТУРЫ ПОПУЛЯЦИЙ ВКЭ В СВЕРДЛОВСКОЙ, КЕМЕРОВСКОЙ, КУРГАНСКОЙ ОБЛАСТЯХ**

Область выделения	Метод определения подтипа ВКЭ	Год изоляции	Число генотипированных и иммунотипированных* изолятов и штаммов		Подтип изолятов и штаммов		
			штаммы	РНК из клещей	всего	дальневосточный	сибирский	микст
Свердловская область	ПЦР	1939–1945	22	0	22	21 (95,5%)	0	1 (4,5%)
	ПЦР, секвенирование	1959–1960	5	0	5	3 (60%)	2 (40%)	0
	ПЦР, ПДРФ, секвенирование	2003	3	10	13	3 (23,1%)	10 (76,9%)	0
		2004	0	18	18	0	18 (100%)	0
		2006	3	15	18	0	18 (100%)	0
		2007	0	5	5	0	5 (100%)	0
		2009	2	0	2	0	2 (100%)	0
		Всего	35	48	83	27 (32,5%)	55 (66,3%)	1 (1,2%)
Кемеровская область	ПЦР	1953–1963	5	0	5	2	3	0
		1967–1970	62	0	62	0	58 (92%)	4 (6,4%)
		2005	0	20	20	0	20 (100%)	0
		2008	0	20	20	0	20 (100 %)	0
		2014	0	11	11	0	11 (100%)	0
		Всего	67	51	118	2 (1,7%)	112 (94,9%)	4 (3,4%)
Курганская область	РДПА*	1983	8	0	8	1 (12,5%)	7 (87,5%)	0
		1990	3	0	3	2 (66,7%)	1 (33,3%)	0
	ПЦР	2007	9	46	55	0	55 (100%)	0
		2010	1	0	1	0	1 (100%)	0
		Всего	21	46	67	3 (4,5%)	64 (95,5%)	0

ПРИМЕЧАНИЕ. * – ПО МАТЕРИАЛАМ Н.Г. БОЧКОВОЙ, Л.С. ЛЕВИНОЙ (ЭКСПЕДИЦИОННЫЕ ОТЧЕТЫ 1983–1986 гг.).

На современном этапе наблюдается снижение уровня заболеваемости КЭ, которое связывают с массовой вакцинопрофилактикой [22, 27]. Болеют в основном городские жители. В эти годы в популяции ВКЭ доминирует сибирский подтип (табл. 1). Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) нами исследованы свыше 1000 клещей вида *I.persulcatus*. Генотипированы 54 образца (штаммы и изоляты РНК ВКЭ), из них к сибирскому подтипу отнесены 51 (94,5%), к дальневосточному – 3 (5,5%). Сходные данные сообщены С.Ю. Ковалевым и др.; авторы отнесли к сибирскому генотипу 95% изолятов, в двух случаях (5%) нашли европейский подтип ВКЭ. Дальневосточный подтип ВКЭ обнаружен не был [28, 29]. В таблице 1 приведена суммарная оценка структуры популяций ВКЭ в Свердловской, Кемеровской, Курганской областях за все годы.

Изменение структуры популяций ВКЭ прослежено нами еще на одной из территорий Уральского региона – Курганской области. Изучение эпидемиологической ситуации по КЭ в Курганской области в 80-е гг. XX в., определение вирусофорности клещей и серотипа выделенных штаммов были проведены тремя экспедициями ИПВЭ АМН СССР (Н.Г. Бочкова, Л.С. Левина).

Структура популяции ВКЭ на территории Курганской области в 1983–1990 гг. характеризовалась на основе иммунотипирования в РДПА 11 штаммов ВКЭ. В популяции, изолированной в эти годы из клещей *I.persulcatus*, доминировал сибирский подтип: 8 из 11 штаммов (72,7%). Иммунотипирование проводилось Н.Г. Бочковой; результаты отражены в отчетах и публикациях [2, 3].

Иммуноструктура населения к ВКЭ была изучена в 3 районах области, различающихся по уровню заболеваемости КЭ: Шадринском (интенсивный показатель заболеваемости на 100 тыс. населения в 1981 г. составил 75,6), в Каргапольском (спорадическая заболеваемость) и Притобольном (случаи КЭ не регистрировались).

В РТГА Н.Г. Бочковой были исследованы 1500 сывороток крови доноров из г. Шадринска и 500 сывороток крови сельского населения. Иммунная прослойка среди населения г. Шадринска составила 15%, в Шадринском районе – 20%, в Каргапольском – 8%, в Притобольном – 3%. Максимальные показатели (27–32%) в Шадринском районе были получены для возрастных групп 40–60 лет.

В реакции нейтрализации (РН) были исследованы 115 сывороток крови здорового населения и больных КЭ; 75 сывороток содержали антитела к ВКЭ (Л.С. Левина). Среди положительных проб, выявленных в РН, 63% содержали антитела одновременно к штаммам Айна/1448 и Софьин, 8% избирательно нейтрализовали штамм Айна/1448 и 6,5% – штамм Софьин.

Результаты типирования в РДПА штаммов, выделенных в 1983–1986 гг., указывали на доминирование в вирусной популяции штаммов серотипов Айна/1448 (63%) при одновременной циркуляции (27%) штаммов дальневосточного серотипа.

В то же время структура популяционного иммунитета, формирующегося вследствие многолетних контактов населения с клещами, свидетельствовала о практически равной частоте инфицирования штаммами сибирского (Айна/1448) и дальневосточного серотипов [30].

Оценивая в целом вирусологическую ситуацию по КЭ в Курганской области в период 1983–1986 гг., можно отметить высокий уровень зараженности

клещей *I.persulcatus* – до 32–53%, по данным ИФА и метода биопроб; участие штаммов двух серотипов (сибирского и дальневосточного) в формировании иммунной прослойки у населения и изоляцию штаммов ВКЭ указанных двух серотипов с преобладанием сибирского.

С целью характеристики структуры вирусных популяций КЭ на современном этапе в сезон 2007 г. на территориях Курганской области методом ПЦР нами были исследованы индивидуально 162 экземпляра клещей вида *I.persulcatus*. Результаты детекции ВКЭ и определения генотипа в клещах показали 89 положительных проб. Таким образом, уровень зараженности ВКЭ клещей в исследованных районах Курганской области (Шадринский, Каргапольский, Далматовский) в сезон 2007 г. составил 54,9%. Генотипирование 55 образцов (штаммы и изоляты РНК ВКЭ) показало их принадлежность к сибирскому подтипу ВКЭ. В 2007 г. нами не были обнаружены изоляты, относящиеся к дальневосточному подтипу ВКЭ. Выделенный в 2010 г. изолят РНК ВКЭ от умершего пациента также был отнесен к сибирскому подтипу ВКЭ. Таким образом, на современном этапе в Курганской области отмечается доминирование сибирского подтипа ВКЭ (табл. 1).

Изменение структуры популяций ВКЭ отмечено нами и в Западно-Сибирском регионе – на территории Кемеровской области.

Первые крупные эпидемии КЭ в Кемеровской области были зарегистрированы в 50-е гг. XX в. В 60-е гг. XX в. на долю этой области приходилось до 70% всей заболеваемости КЭ, регистрируемой в Западной Сибири [31]. В связи с масштабами эпидемий в данном регионе отрабатывались методы вирусологической и серологической диагностики КЭ [31], внедрялась первая культуральная вакцина [32], метод неспецифической профилактики на основе акарицидной обработки природных очагов стойким препаратом ДДТ [31, 32]. Е.Н. Левкович, Е.С. Сарманова и соавторы изолировали многочисленные штаммы ВКЭ из клещей вида *I.persulcatus*, от больных и погибших людей [31, 33].

Структура популяций ВКЭ в Кемеровской области охарактеризована нами на основе генотипирования 118 изолятов РНК ВКЭ (табл. 1). Показано, что первые вспышки КЭ в 1953–1963 гг. были вызваны дальневосточным и сибирским подтипами. В популяции 1967–1970 гг., изолированной из *I.persulcatus*, доминировал сибирский подтип: 58 из 62 штаммов (93,6%). Активно циркулирует сибирский подтип и на современном этапе. В 2005, 2008, 2014 гг. исследованы более 1000 клещей вида *I.persulcatus*, собранных в различных районах Кемеровской области. По результатам ПЦР и секвенирования все изоляты были отнесены к сибирскому подтипу ВКЭ; всего был генотипирован 51 образец.

Таким образом, за 80-летний период произошли кардинальные изменения в структуре популяций ВКЭ: дальневосточный подтип, который активно циркулировал в 40-е гг. XX в., был замещен сибирским подтипом, занявшим его экологическую нишу в начале XXI в. В разных ландшафтных подзонах Свердловской области (южная горная тайга, южная предгорная и равнинная тайга, подзоны сосново-березовых лесов и лесостепи Зауралья) процесс имел общую направленность – расселение сибирского подтипа. Полученные данные позволяют предположить, что переломным этапом в смене подтипа ВКЭ на Среднем Урале явились 60-е гг. XX в.

Причины смены подтипов ВКЭ могут быть связаны с комплексом экологических факторов, прежде всего с изменением экосистем вследствие антропогенной трансформации естественных ландшафтов. Интенсивная промышленная эксплуатация лесов, разнообразных природных ресурсов и другие виды хозяйственной деятельности и социальной активности привели к формированию производных лесов с новыми растительными группировками [23, 34]. На урбанизированных территориях появились принципиально новые очаги КЭ, приуроченные к зеленому поясу парково-дачных территорий крупных городов, мало связанные с таежными сообществами. Перераспределение очагов КЭ обусловлено изменениями экологических характеристик всех организмов, участвующих в сохранении и передаче возбудителя КЭ [34]. На урбанизированных территориях и в пригородных зонах функционирование очагов существенно меняется. Полагают, что потенциальными прокормителями клещей могут стать синантропные грызуны (крысы, домовые мыши), белки, безнадзорные кошки, собаки [34]. Если до 1960 г. основное эпидемиологическое значение имели природные очаги КЭ в необжитых массивах леса (до 75% заражений), то в 1961–1965 гг. в антропургических очагах вблизи населенных мест заразилось 73,6% заболевших, в 1966–1970 гг. – 78% [23]. В настоящее время болеют преимущественно городские жители, заразившиеся в пригородных зонах и городских парках. Клещевой энцефалит из таежной инфекции стал инфекцией городской и пригородных зон. Толерантность возбудителя к меняющимся факторам среды обитания определяется его экологической пластичностью. По-видимому, изменение структуры популяций ВКЭ отражает его экологическую пластичность на генетическом уровне. Однако конкретные механизмы, приводящие к смене подтипов ВКЭ, неясны.

Характер эволюционного процесса в популяциях ВКЭ в Кемеровской области сходен с таковым в Свердловской области, однако с ускоренной динамикой вытеснения дальневосточного подтипа. Уже к концу 60-х–в 70-е гг. XX в. сибирский подтип стал доминирующим. Причинами эволюционных преобразований популяций ВКЭ могут быть изменения экосистем в результате антропогенного нарушения природных ландшафтов и массивных акарицидных обработок, проводившихся до 1989 г. Разрушающее действие на природный очаг КЭ стойкого акарицида ДДТ показано в работах Н.Н. Горчаковской, М.П. Чумакова и др. [35, 36].

Почему именно сибирский подтип стал доминантным, какими селективными преимуществами он обладает, какие события на популяционном уровне обусловили смену подтипов – все эти вопросы требуют дальнейшего целенаправленного изучения.

Следует отметить, что однотипные изменения генетической структуры популяций ВКЭ, приведшие к доминированию сибирского подтипа, установлены также в Центральном регионе России – Ярославской области [37], Красноярском крае и Иркутской области [38, 39].

Существуют, однако, регионы, где структура популяций ВКЭ за весь период была представлена только сибирским подтипом, например Вологодская область [12]. При изучении вологодских штаммов методом секвенирования полной последовательности гена Е была обнаружена природная мутация – уникальная аминокислота тирозин (Y) в позиции белка Е вместо гистидина (H) или глутамина (Q), что отличает эти штаммы от всех известных представителей сибирского подтипа. Мутации выявлены у штаммов, выделенных в 1974–1975 гг. из суспензий клещей *I.persulcatus, I.ricinus*, и непосредственно при исследовании суспензий клещей *I.persulcatus* (изоляты РНК), из которых в 2006 г. были выделены 3 штамма. Часть вологодской

популяции ВКЭ на протяжении 30-летнего периода ее изучения имеет в своем составе особей со своеобразным геномом.

Таким образом, проведенное изучение структуры популяций ВКЭ в хронологическом аспекте позволило выявить смену подтипов ВКЭ в обследованных районах Уральского и Западно-Сибирского регионов России. В Северо-Западном регионе (Вологодская область) отмечена циркуляция только сибирского подтипа ВКЭ, несущего устойчивую мутацию в 234-й позиции белка Е.

Экспериментальное изучение процессов смены подтипов ВКЭ и образования микст-штаммов

Выявление феномена смены подтипов в естественных условиях, который был прослежен в ряде регионов за разные временные интервалы, послужило основанием для его моделирования в эксперименте.

Для исследования использовали штаммы ВКЭ сибирского и дальневосточного подтипов, изолированные на территориях, где произошла смена подтипов, и в природных популяциях, где в настоящее время доминирует сибирский подтип (Свердловская, Кемеровская, Курганская и Ярославская области) [40, 41, 42, 43, 44].

Смешанную инфекцию дальневосточного и сибирского подтипов ВКЭ изучали *in vivo* с варьированием многих условий и факторов – разные штаммы ВКЭ (сибирский и дальневосточный подтип), виды животных (белые мыши и сирийские хомяки), способ и последовательность заражения, формы инфекции (острая и хроническая) у животных и т.д. Эти вариации в какой-то степени были приближены к естественным условиям, отражая фенотипическое и генетическое многообразие штаммов ВКЭ, разную чувствительность животных, особенности течения инфекции у диких грызунов и развитие острых форм заболевания у человека.

Для детекции родительских штаммов и их потомства были применены современные молекулярно-биологические методы: ПЦР-методика «Ампли-сенс-TBEV-FRT» (ЦНИИ эпидемиологии, г. Москва) для детекции РНК и методика для генотипирования кДНК ВКЭ в ПЦР в режиме реального времени с генотип-специфическими зондами. Методики подробно описаны ранее [44].

В опыте со штаммами ВКЭ Ек-42 (дальневосточный подтип) и Ек-35 (сибирский подтип) при микст-инфекции сравнительно с моноинфекцией наблюдалось увеличение числа погибших мышей на 13–32% в 1-м пассаже и на 20–39% – во 2-м пассаже. Также при микст-инфекции отмечалось существенное укорочение средней продолжительности жизни (СПЖ) в двух пассажах на мышах и в 1-м – на хомяках.

В следующем опыте был использован другой штамм сибирского подтипа – Курган-265, а представитель дальневосточного подтипа был прежним – Ек-42. Смешанную инфекцию воспроизводили на сирийских хомяках. При заражении искусственной смесью двух штаммов инкубационный период сокращался на 1-2 дня сравнительно с моноинфекцией дальневосточного и особенно сибирским подтипом. При смешанной инфекции штаммами Ек-42 и Курган-265 в мозге большинства больных хомяков (83,3%) былы выявлены оба подтипа ВКЭ (табл. 2). Концентрация РНК каждого подтипа в мозге больных животных при смешанной инфекции была такой же, как и при моноинфекции. Было прослежено, что диссоциация микст-инфекции происходила медленнее, чем в опыте со штаммами Ек-42 и Ек-35, – смешанное потомство двух вирусов сохранялось в течение 5–6 суток.

ТАБЛИЦА 2.

РЕЗУЛЬТАТЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ СИБИРСКОГО И ДАЛЬНЕВОСТОЧНОГО ПОДТИПОВ ВКЭ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ СМЕШАННОЙ ИНФЕКЦИИ

Результат	Условия эксперимента	Проявление эффекта
1. Клинический эффект		
1.1. Синергизм	Одновременное инфицирование в мозг двумя подтипами – штаммами Ек-35 (*сиб) и Ек-42 (**дв) белых мышей и сирийских хомяков-подростков	Увеличение числа погибших животных Укорочение СПЖ
1.2. Подавление острой инфекции	Заражение подкожно взрослых хомяков и хомяков-подростков штаммами Авер (сиб) и Фатеев (дв) с интервалом в 2-4 дня	Увеличение частоты латентных форм
2. Моделирование образования микст-штаммов	Одновременное заражение хомяков в мозг штаммами Курган-265 (сиб) и Ек-42 (дв)	Независимая репродукция (83,3% проб) в течение 6 дней
3. Моделирование феномена смены подтипов ВКЭ. Селективные преимущества сиб подтипа, подавление репродукции дв подтипа ВКЭ	1) У хомяков-подростков, зараженных подкожно штаммами Авер (сиб) и Фатеев (дв) с интервалом в 2–4 дня	76,9% проб в потомстве популяции ВКЭ генотипированы как сибирский подтип
	2) При латентной инфекции у взрослых хомяков, зараженных штаммами Авер (сиб) и Фатеев (дв) в мозг и под кожу	80% проб в потомстве популяции ВКЭ генотипированы как сибирский подтип, концентрация сибирского подтипа в мозге выше, чем дальневосточного подтипа

ПРИМЕЧАНИЕ: *СИБ – СИБИРСКИЙ; **ДВ – ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЙ ПОДТИПЫ ВКЭ.

Исходя из результатов данных опытов, можно заключить, что смешанная инфекция дальневосточными и сибирскими подтипами ВКЭ приводила к развитию клинически выраженного заболевания животных, сопровождающегося эффектом синергизма (табл. 2), проявляющегося увеличением числа погибших мышей, сокращением продолжительности жизни мышей и хомяков. Выявлены два типа взаимодействия вирусных популяций дальневосточного и сибирского подтипов: независимая репродукция и конкурентное исключение с изменением типа взаимодействия в динамике инфекции.

Независимая репродукция дает формирование смешанного потомства двух подтипов. При заражении мышей штаммами Ек-42 (дв) и Ек-35 (сиб) независимая репродукция в мозге наблюдалась на уровне 1-го пассажа и сменялась конкурентными отношениями во 2-м пассаже, приводившими к размножению в ЦНС дальневосточного подтипа ВКЭ.

У хомяков, зараженных той же парой штаммов, период независимой репродукции отсутствовал, уже в 1-м пассаже размножался только дальневосточный

подтип возбудителя. Расщепление смешанной популяции происходило в разные сроки в зависимости от штаммов-партнеров, вида лабораторных животных и последовательности заражения.

В проведенных опытах селективными преимуществами обладал штамм Ек-42 дальневосточного подтипа в связи с ускоренным развитием патологического процесса у хомяков, присущим этому подтипу [30]. Механизм конкурентного исключения штаммов сибирского подтипа связан с их замедленной репродукцией [30], а также, по-видимому, с феноменом интерференции.

В следующих опытах с другими штаммами-партнерами удалось выявить условия, при которых селективные преимущества получал сибирский подтип ВКЭ. Данные опыты проводили на мышах и хомяках разных возрастов с использованием штаммов Фатеев (дальневосточный подтип) и Аверичкин (сибирский подтип) с разными способами заражения.

Преимущества сибирского подтипа проявились при подкожном заражении хомяков-подростков, а также развитии латентной инфекции у взрослых хомяков (60–65 г), зараженных в мозг и под кожу (табл. 2).

Хомяки-подростки. После внутримозгового заражения штаммами Аверичкин (сибирский подтип) и Фатеев (дальневосточный подтип) с интервалом в 3 дня в 73,9% генотипированных проб мозга и селезенки животных (до 32 дней) определялась РНК дальневосточного подтипа, и его концентрация в среднем была на 2 порядка выше. Это свидетельствовало о доминировании дальневосточного подтипа, подобно тому, что мы наблюдали в предыдущих опытах.

Однако при подкожном заражении хомяков двумя вирусами были получены иные результаты. Заражение проводили с интервалом в 2 дня в той же последовательности, при этом заболели 10 из 40 животных, 5 из числа больных погибли. У 30 (75%) животных отмечено бессимптомное течение инфекции. При генотипировании вирусного потомства смешанной инфекции из 48 исследованных биопроб 13 были положительными в ПЦР. Из этих 13 проб 10 содержали РНК сибирского подтипа, в одной пробе – смесь двух подтипов, в 2 пробах – дальневосточный подтип. Концентрация РНК сибирского подтипа была на уровне $1{,}15 \times 10^4$–$8{,}99 \times 10^4$ в мозге как у больных хомяков, так и у животных при бессимптомной инфекции (первые 2 недели после заражения).

Взрослые хомяки. Вначале животных заражали штаммом Аверичкин в мозг, спустя 4 суток вводили штамм Фатеев. При подкожном заражении интервал составлял 2 суток. Заражающие дозы обоих штаммов были практически равны: $1{,}34 \times 10^9$ и $8{,}93 \times 10^9$ копий РНК/мл. Хомяки при моно- и микстинфекции не болели клинически, однако была отмечена гибель 2 животных на 5-й день после подкожного введения штамма Аверичкин (моноинфекция) и на 8–10-е дни после подкожного заражения штаммом Фатеев (моноинфекция).

РНК ВКЭ выявлена в 70% биопроб, взятых от хомяков при моноинфекции штаммом Аверичкин. На ранних сроках концентрация РНК в ткани мозга была в пределах 10^4–10^5 копий/мл, на 21-й день – $9{,}22 \times 10^3$–$2{,}48 \times 10^4$ копий/мл. После подкожного заражения в ранние и отдаленные сроки инфекции в селезенке РНК содержалась в концентрации $3{,}2$–$7{,}55 \times 10^3$ копий/мл.

При моноинфекции штаммом Фатеев в ПЦР выявлено 88,8% положительных биопроб, взятых с 4-го по 24-й дни после заражения. Концентрация РНК у хомяков без внешних признаков заболевания на 5-й день в мозге варьировалась от 10^3 до 10^8 копий/мл, в селезенке – от 10^5 до 10^6 при подкожном и внутримозговом заражении. На 17–24-е дни РНК содержалась в мозге в количестве 10^5, в селезенке – 10^2–10^5 копий/мл.

В условиях микст-инфекции была отмечена ингибиция вирусной репродукции – РНК ВКЭ выявлялась только в 50% биопроб. Подавлялось размножение дальневосточного подтипа: из 10 положительных в ПЦР биопроб 8 (80%) генотипировано как сибирский подтип. Дальневосточный подтип выявлен в 1 пробе в ранние сроки инфекци; сибирский подтип определялся вплоть до 21–26 суток после заражения – его концентрация в мозге составляла $5{,}88 \times 10^3$–$2{,}4 \times 10^4$ копий РНК/мл, т.е. была такой же, как при моноинфекции. Об ингибиции дальневосточного подтипа также свидетельствует состав биопробы мозга, которая содержала одновременно оба подтипа ВКЭ. Концентрация РНК сибирского подтипа в этой пробе была существенно выше, чем дальневосточного подтипа, – $3{,}21 \times 10^8$ против $1{,}37 \times 10^4$, соответственно.

Исходя из результатов наших экспериментов, можно сделать следующие основные выводы:

1. Впервые моделирована острая очаговая форма инфекции при заражении лабораторных животных сибирским и дальневосточным подтипами ВКЭ. Развитие смешанной инфекции неодинаково в организме белых мышей и сирийских хомяков, а также в ЦНС и органах иммунной системы (селезенка). Инкубационный период, течение и длительность болезни зависят от штаммов-партнеров.

2. Смешанная инфекция сибирского и дальневосточного подтипов ВКЭ может давать различные клинические эффекты – синергизм, утяжеление течения болезни или, наоборот, более легкое течение вплоть до существенного увеличения числа бессимптомных форм.

3. Моделировано образование микст-штаммов дальневосточного и сибирского подтипов ВКЭ, когда на этапе независимой репродукции выявляется РНК обоих подтипов. Диссоциация микст-штаммов может происходить в разные сроки в зависимости от штаммов-партнеров, а также вида животных. Полученные в опытах микст-штаммы ВКЭ схожи по свойствам с микст-штаммами, изолированными из клещей или от больных и погибших пациентов.

4. Выявлены два основных типа взаимодействия подтипов ВКЭ: независимая репродукция сибирского и дальневосточного подтипов и их конкуренция. В динамике инфекции независимая репродукция обычно сменяется конкурентными отношениями с возможным полным исключением РНК одного из подтипов ВКЭ из новой вирусной популяции – потомства, образующегося в мозге или селезенке.

5. Воспроизведен феномен конкурентного исключения из смешанной популяции дальневосточного подтипа, что приводит к доминированию сибирского подтипа ВКЭ. Селективные преимущества сибирского подтипа ВКЭ проявляются при латентном течении инфекции.

Как можно экстраполировать полученные результаты экспериментов с подавлением репродукции дальневосточного подтипа на практическую ситуацию с вытеснением дальневосточного подтипа ВКЭ из популяции на указанных выше территориях?

Известен факт, что в естественных условиях большинство мелких млекопитающих – прокормителей клещей переносят именно бессимптомную инфекцию [45]. Большинство природных животных не болеют манифестными формами КЭ, но служат источником и резервуаром инфекции. Показано, в частности, что в Новосибирской области около 90% мелких млекопитающих из природной популяции содержат РНК и гликопротеин ВКЭ в органах вне зависимости от сезона и контактов с клещами, что указывает на персистенцию ВКЭ

у большинства особей среди адаптированных к вирусу резервуарных хозяев [46]. При экспериментальном заражении красных полевок тремя штаммами ВКЭ сибирского подтипа персистенция была выявлена через 7 мес. в органах 70,8% зверьков [47].

Способность к персистенции присуща различным штаммам ВКЭ [48]. Ранее в опытах на обезьянах и хомяках показано, что после подкожного заражения в головном и спинном мозге, селезенке, печени, почках, лимфатических узлах вирус сохраняется в течение 1 года и более [49, 50, 51]. В наших опытах по воспроизведению микст-инфекции двух подтипов ВКЭ срок наблюдения был ограничен 50 днями. Примечательно, что в одном из опытов РНК дальневосточного подтипа определена в биопробе мозга на 47-й день, хотя ранее (7-й, 14-й, 29-й дни) не выявлялась. Это показывает, что полного удаления дальневосточного подтипа из смешанной популяции не произошло. Пантропный ВКЭ мог сохраниться в разных органах и тканях. Результаты работы позволяют заключить, что взаимодействие между сибирским и дальневосточного подтипами ВКЭ соответствует феномену несовершенной конкуренции по терминологии E.P. Odum [52].

Полученные нами данные о селективных преимуществах сибирского подтипа ВКЭ при бессимптомной инфекции, по-видимому, можно рассматривать как эволюционный приспособительный механизм для сохранения этого подтипа в природе, в том числе в природных очагах, где циркулируют одновременно дальневосточный и сибирский подтипы ВКЭ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злобин В.И., Беликов С.И., Джиоев Ю.П. и др. Молекулярная эпидемиология клещевого энцефалита. Иркутск: Изд-во ВСН; 2003. 271 с.
2. Погодина В.В. Мониторинг популяций вируса клещевого энцефалита и этиологической структуры заболеваемости за 60-летний период // Вопросы вирусологии. 2005. Т. 50, № 3. С. 7–13.
3. Погодина В.В., Бочкова Н.Г., Левина Л.С. и др. Сибирский и дальневосточный подтипы вируса клещевого энцефалита в европейских и азиатских регионах России: генетическая и антигенная характеристика штаммов // Вопросы вирусологии. 2004. № 4. С. 20–25.
4. Андаев Е.И., Трухина А.Г., Борисова Т.И. и др. Особенности популяции вируса клещевого энцефалита, циркулирующего в Забайкальском крае. Медицинская вирусология. 2009. Т. XXVI. С. 47–49.
5. Козлова И.В., Демина Т.В., Ткачев С.Е. и др. Характеристика вируса клещевого энцефалита европейского субтипа, циркулирующего на территории Сибири // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2016. Т. 15, № 6 (91). С. 30–40.
6. Ткачев С.Е., Демина Т.В., Козлова И.В. и др. Молекулярно-генетическая и биологическая характеристика штаммов вируса клещевого энцефалита европейского генотипа, выявленных на территории Западной и Восточной Сибири. В сб.: Материалы научно-практической конференции «Диагностика и профилактика инфекционных болезней на современном этапе», 26–27 сентября 2016 г. Новосибирск. 2016. С. 95–97.
7. Адельшин Р.В., Злобин В.И., Беликов С.И. и др. Молекулярная эпидемиология клещевого энцефалита в европейской части России и некоторых стран Балтии, Восточной и Юго-Восточной Европы // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2006. № 2 (27). С. 27–34.
8. Верхозина М.М., Козлова И.В., Демина Т.В. и др. Географические и экологические аспекты генетической вариабельности вируса клещевого энцефалита // В сб.: «Современная ситуация и перспективы борьбы с клещевыми инфекциями в XXI веке». Всероссийская научно-практическая конференция, 14–15 февраля 2006 г. Томск. 2006. С. 30–31.
9. Верхозина М.М., Злобин В.И., Козлова И.В. и др. Молекулярная эпидемиология и экология вируса клещевого энцефалита в Восточной Сибири. Новосибирск: Ассоциация научных сотрудников «Сибирская академическая книга»; 2017. 296 с.
10. Jääskeläinen A.E., Tikkakoski T., Uzcategui N.Y. et al. Siberian subtype tick-borne encephalitis virus, Finland // Emerging Infectious Diseases (journal). 2006. Vol. 12, № 10. P. 1568–71.
11. Вотяков В.И., Злобин В.И., Мишаева Н.П. Клещевые энцефалиты Евразии (вопросы экологии, молекулярной эпидемиологии, нозологии, эволюции). Новосибирск: Наука; 2002. 438 с.
12. Колясникова Н.М. Мониторинг структуры популяций вируса клещевого энцефалита в Уральском, Западно-Сибирском и Северо-Западном регионах России (вирусологические и молекулярно-биологические исследования). Дисс. ...канд. мед. наук. Москва; 2008.
13. Погодина В.В., Карань Л.С., Колясникова Н.М. и др. Эволюция клещевого энцефалита и проблема эволюции возбудителя // Вопросы вирусологии. 2007. Т. 52, № 5. С. 16–21.
14. Погодина В.В., Щербинина М.С., Бочкова Н.Г. и др. Вакцинотерапия хронического клещевого энцефалита // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2014. Т. 19, № 4. С. 30–37.
15. Цилинский Я.Я. Популяционная структура и эволюция вирусов. АМН СССР. Москва: Медицина; 1988. 240 с.
16. Хаснатинов М.А., Данчинова Г.А., Злобин В.И. и др. Вирус клещевого энцефалита в Монголии // Сибирский медицинский журнал. 2012. Т. 111, № 4. С. 9–12.
17. Карань Л.С., Браславская С.И., Мязин А.Е. Развитие методов детекции и генотипирования вируса клещевого энцефалита на основе амплификационных технологий // Вопросы вирусологии. 2007. Т. 52, № 6. С. 17–22.
18. Okuno T., Okada T., Kondo A. et al. Immunotyping of different strains of Japanese encephalitis virus by antibody adsorption and complement fixation tests // Bulletin WHO. 1968. № 38. P. 547–563.
19. Scherer W.F., Buescher E.L., McClure H.E. Ecologic studies of Japanese encephalitis virus in Japan. V. Avian factors // The American Society of Tropical Medicine and Hygiene. 1959. Vol. 8. P. 689–697.
20. Scherer W.F., Moger J., Isumi T. et al. Ecologic studies of Japanese encephalitis virus in Japan. VI. Swine infection // The American Society of Tropical Medicine and Hygiene. 1959. Vol. 8. P. 698–706.
21. Trent D.W., Grant J.A., Vorndam A.V. et al. Genetic heterogeneity among Saint Louis Encephalitis Virus isolates of different geographic origin // Virology. 1981. Vol. 114, № 2. P. 319–332.
22. Волкова Л.И., Романенко В.В., Струин Н.Л. и др. Эпидемиология, этиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика клещевого энцефалита. Методические указания. Екатеринбург. 2004. 72 с.
23. Пономарев Д.Н. Нозогеография краевой инфекционной и паразитарной патологии Среднего Урала. Свердловск: Средне-Уральское книжное издательство; 1974. 111 с.
24. Федотова Т.Т. Эпидемиология клещевого энцефалита в Свердловской области // Вестник 1-й областной клинической больницы. Екатеринбург. 1999. № 2, В. 1. С. 44–46.
25. Чумаков М.П. Клещевой энцефалит человека. Дисс. ...докт. мед. наук. Москва; 1944.
26. Погодина В.В. Вирусы антигенного комплекса клещевого энцефалита // Дисс. ...докт. мед. наук. Москва; 1967.
27. Романенко В.В., Прохорова О.Г., Злобин В.И. Новая стратегия специфической профилактики клещевого энцефалита: опыт организации массовой вакцинации населения Свердловской области // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2005. № 3 (22). С. 24–27.
28. Ковалев С.Ю., Умпелева Т.В., Кокорев В.С. и др. Генодиагностика клещевого энцефалита и генотипирование вируса в эпидсезон 2005 года Свердловской области // В сб.: Всероссийская научная конференция «Эпидемиология, лабораторная диагностика и профилактика вирусных инфекций». Санкт-Петербург. 2005. С. 169–171.
29. Ковалев С.Ю., Умпелова Т.В., Снитковская Т.Э. и др. Молекулярно-эпидемиологическая характеристика вируса клещевого энцефалита на территории Свердловской области на основе генотип-специфической ОТ-ПЦР // Вопросы вирусологии. 2008. Т. 53, № 2. С. 27–31.

30. Погодина В.В., Фролова М.П., Ерман Б.А. Хронический клещевой энцефалит. Этиология, иммунология, патогенез. Новосибирск: Наука; 1986. 232 с.
31. Сарманова Е.С. Клещевой энцефалит (этиология, иммунология, лабораторная диагностика, клинико-эпидемиологические особенности и профилактика по материалам Кемеровской области) // Дисс. ...докт. мед. наук. Москва; 1968.
32. Львов Д.К. Иммунопрофилактика клещевого энцефалита: Автореферат дисс. ...докт. мед. наук. Москва; 1965.
33. Бычкова М.В. Изучение некоторых вопросов этиологии, диагностики клещевого энцефалита (по материалам многолетних наблюдений в Кемеровской области). Автореферат дисс. ...канд. мед. наук. Москва; 1970.
34. Хохуткин И.М., Большаков В.Н., Бердюгин К.И. и др. Экологические проблемы клещевого энцефалита в антропогенной среде. В сб.: Материалы научно-практической конференции «Совершенствование защиты населения территорий от чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера в условиях Уральского региона». Екатеринбург. 1998. С. 110–111.
35. Горчаковская Н.Н., Преображенская Н.К., Окулова Н.М. и др. Колебания численности компонентов биоценоза клещевого очага (Салаирский кряж) и разрушение природного очага с помощью акарицидов. Расширенное заседание Комитета по борьбе с клещевым энцефалитом. Омск. 1962. С. 47–50.
36. Чумаков М.П., Горчаковская Н.Н., Найдич Г.Н. и др. Возможность ликвидации заболеваемости клещевым энцефалитом путем истребления переносчика стойким акарицидом. В сб. статей под ред. М.П.Чумакова. Эндемические вирусные инфекции: клещевой энцефалит, лихорадка Западного Нила, другие арбовирусные инфекции, геморрагические лихорадки. Москва: Труды Института полиомиелита и вирусных энцефалитов АМН СССР; 1968. Т. 12. С. 229.
37. Герасимов С.Г., Дружинина Т.А., Карань Л.С. и др. Особенности клещевого энцефалита в Ярославской области на современном этапе. Проблема эволюции инфекции // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2014. Т. 19, № 4. С. 37–44.
38. Мельникова О.В., Адельшин Р.В., Андаев Е.И. Изменение генотипического пейзажа вируса клещевого энцефалита в Прибайкалье // Медицинская вирусология. 2015. Т. XXIX, № 2. С. 97.
39. Верхозина М.М., Злобин В.И., Козлова И.В. и др. Молекулярная эпидемиология и экология вируса клещевого энцефалита в Восточной Сибири. Новосибирск: Ассоциация научных сотрудников «Сибирская академическая книга»; 2017. 298 с.
40. Маленко Г.В., Погодина В.В., Карань Л.С. и др. Мониторинг популяции вируса клещевого энцефалита в Кемеровской области и особенности современной эпидситуации // Медицинская вирусология. 2006. Т. XXIII. С. 103–110.
41. Левина Л.С., Бочкова Н.Г., Маленко Г.В. и др. Изменение структуры популяции вируса клещевого энцефалита в Курганской области // Медицинская вирусология. 2009. Т. XXIV. С. 103.
42. Погодина. В.В. Мониторинг популяций вируса клещевого энцефалита и этиологической структуры заболеваемости за 60-летний период // Вопросы вирусологии. 2005. Т. 50, № 3. С. 7–13.
43. Погодина В.В., Карань Л.С., Колясникова Н.М. и др. Эволюция клещевого энцефалита и проблема эволюции возбудителя // Вопросы вирусологии. 2007. Т. 52, № 5. С. 16–21.
44. Герасимов С.Г. Эволюция клещевого энцефалита в Центральном федеральном округе России. Моделирование смены подтипов возбудителя в эксперименте. Дисс. ...канд. мед. наук. Москва; 2012. 212 с.
45. Коренберг Э.И. Мелкие млекопитающие и проблема природной очаговости клещевого энцефалита // Зоологический журнал. 1979. Т. 58, В. 4. С. 242–252.
46. Bakhvalova V.N. Dobrovolsky A.K., Panov V.V. et al. Natural tick-borne encephalitis virus infection among wild small mammals in the South-Eastern part of Western Siberia, Russia // Vector-borne and zoonotic diseases. 2006. Vol. 6, № 1. P. 32–41.
47. Бахвалова В.Н., Панов В.В., Потапова О.Ф. и др. Персистенция вируса клещевого энцефалита в организме диких мелких млекопитающих и культуре пермиссивных клеток // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2007. № 11 (11). С. 79–87.
48. Pogodina V.V., Frolova M.P., Malenko G.V. et al. Persistence of tick-borne encephalitis virus in monkeys. I. Features of experimental infection // Acta Virologica. 1981. Vol. 25, № 6. P. 337–343.
49. Фролова Т.В., Фролова М.П., Погодина В.В. и др. Патогенез персистентной и хронической форм клещевого энцефалита (экспериментальные исследования) // Журнал невропатологии и психиатрии им. Корсакова. 1987. Т. LXXXVII, № 2. С. 170–178.
50. Fokina G.I., Malenko G.V., Levina L.S. et al. Persistence of tick-borne encephalitis virus in monkeys. V. Virus localization after subcutaneous inoculation // Acta Virologica. 1982. Vol. 26, № 5. P. 369–375.
51. Pogodina V.V., Frolova T.V., Frolova M.P. et al. Molecular hybridization with cloned fragments of tick-borne encephalitis (TBE) virus cDNA in acute and chronic TBE infection // Acta Virologica. 1991. Vol. 35, № 1. P. 71–80.
52. Odum E.P. Fundamentals of Ecology. 3nd ed. B. Saunders Company: Philadelphia–London–Toronto; 1971. 574 p.

2.3. Генетическое разнообразие и географическое распространение сибирского субтипа вируса клещевого энцефалита

(С.Е. Ткачев, И.В. Бабкин, Г.С. Чичерина, И.В. Козлова, М.М. Верхозина, Т.В. Демина, Ю.П. Джиоев, В.И. Злобин, Н.В. Тикунова)

Вирус клещевого энцефалита (ВКЭ), представитель рода Flavivirus семейства Flaviviridae, передается с помощью клещей и является возбудителем инфекционного заболевания центральной нервной системы человека. ВКЭ содержит одноцепочечный РНК-геном длиной приблизительно 10,5 н.о., который включает в себя кэп, 5'- и 3'-некодирующие области и одну длинную открытую рамку считывания (ORF), кодирующую три структурных (C, prM, и E) и семь неструктурных (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B и NS5) белков [1].

В настоящее время ВКЭ разделяют на три основных субтипа: европейский (ВКЭ-Евр), дальневосточный (ВКЭ-ДВ) и сибирский (ВКЭ-Сиб) [2, 3, 4]. Также недавние исследования генетической изменчивости ВКЭ показали, что разнообразие вируса выше, чем считалось ранее, и были описаны новые предполагаемые субтипы [5, 6]. ВКЭ-Сиб является наиболее распространенным субтипом, который был обнаружен в Финляндии и странах Балтии [7, 8, 9], Украине [5, 10], Балканском полуострове [5], во многих регионах России, включая северо-западные и центральные районы, на Урале, в Западной и Восточной Сибири, на Дальнем Востоке [5,9–16]. В Азиатском регионе ВКЭ-Сиб был обнаружен в Монголии [17], Казахстане и Кыргызстане [18–20]. Внутри ВКЭ-Сиб были описаны три генетические линии: Заусаев, Васильченко и Балтийская [2, 3, 7, 8].

Считается, что патогенность ВКЭ связана с его субтипом, поскольку тяжесть заболевания и смертность выше в регионах, где распространены штаммы, относящиеся к ВКЭ-ДВ (российский Дальний Восток и Северный Китай), чем в районах с преобладающими штаммами ВКЭ-Евр и ВКЭ-Сиб (Западная и Восточная Европа, Урал и Сибирь) [21–23]. Тем не менее в ряде работ показано, что и внутри субтипов различные штаммы ВКЭ демонстрируют различную вирулентность у лабораторных животных. Так, на лабораторных животных штамм ВКЭ Hypr был более вирулентным, чем штамм Найдорф (оба относятся к ВКЭ-Евр) [24]; штаммы Oshima 5-10 и Oshima I-1 были более вирулентными, чем Хабаровск 98-10 (все штаммы были определены как ВКЭ-ДВ) [25]. Кроме того, штаммы с различной патогенностью для человека были идентифицированы в субтипе ВКЭ-ДВ: одна группа штаммов, сходная с прототипным штаммом Oshima 5-10, включала в себя вирусы, выделенные у людей с субклиническими формами инфекции, тогда как две другие вирусные группы, соответствующие прототипным штаммам Софьин и Senzhang, содержали штаммы, выделенные от пациентов с тяжелыми формами заболевания [26]. Таким образом, идентификация и характеристика генетических линий внутри субтипов ВКЭ необходимы, в том числе для изучения их вирулентности.

Считается, что ВКЭ-Сиб вызывает менее тяжелое заболевание по сравнению с ВКЭ-ДВ с тенденцией к развитию хронических инфекций, чаще сопровождающихся различными неврологическими и/или нейропсихиатрическими симптомами, чем в случае ВКЭ-Евр [21, 27–32]. Следует отметить, что уровень заболеваемости клещевым энцефалитом в Сибири выше, чем средний показатель заболеваемости в России, а пациенты с различными формами клещевого энцефалита, варьирующимися от легкой инфекции до тяжелых форм, включая случаи со смертельным исходом, вызванные ВКЭ-Сиб, регистрируются в Сибири каждый год [33].

Хотя попытки описать вариабельность ВКЭ-Сиб были сделаны ранее [5, 9, 13, 34, 35, 36], детального анализа генетического разнообразия ВКЭ-Сиб, а также географического распределения различных генетических линий ВКЭ-Сиб по территории Евразии не проводилось, что и задало направление данной работы.

Оценка генетического разнообразия ВКЭ-Сиб

Из структурных белков ВКЭ белок E является основным гликопротеином оболочки, представленным на поверхности вириона и играющим ключевую роль в жизненном цикле ВКЭ, включая связывание с рецепторами клеток, слияние с мембраной клетки и сборку вирионов; этот белок вызывает индукцию защитного иммунитета в организме хозяина и ответственен за образование нейтрализующих антител против ВКЭ. Кодирующий его ген E является традиционным объектом для филогенетического анализа, поэтому для оценки генетического разнообразия ВКЭ-Сиб были определены последовательности гена E штаммов ВКЭ из коллекции штаммов вируса клещевого энцефалита (КВКЭ) (№ 478258, ckp-rf.ru), выделенных в Восточной Сибири (n = 6), Боснии (n = 3) и Крымском полуострове (n = 6), а также штаммов из коллекции Института систематики и экологии животных СО РАН (г. Новосибирск), выделенных в Западной Сибири (n = 41). Эти последовательности, а также все последовательности гена E или его фрагментов длиной ⩾ 1000 н.о., доступные в базе данных GenBank (n = 295), использовались для генетического анализа.

Построение дендрограмм осуществляли с использованием программы MEGA 6.0 [37] методом максимального правдоподобия (maximum likelyhood) [38] с оценкой достоверности бутстрэп-анализом с 1000 повторов. Все изученные штаммы ВКЭ-Сиб образовывали кластеры на дендрограмме, соответствующие как ранее описанным генетическим линиям Заусаев, Васильченко, Балтийской и Обской [2, 3, 7, 8, 14], так и новой генетической линии, образованной штаммами ВКЭ, выделенными в Боснии, Кыргызстане и на Крымском полуострове (рис. 1). Данная линия была названа Боснийской по имени первого генетически охарактеризованного нами штамма данной группы, обнаруженного на Балканском полуострове.

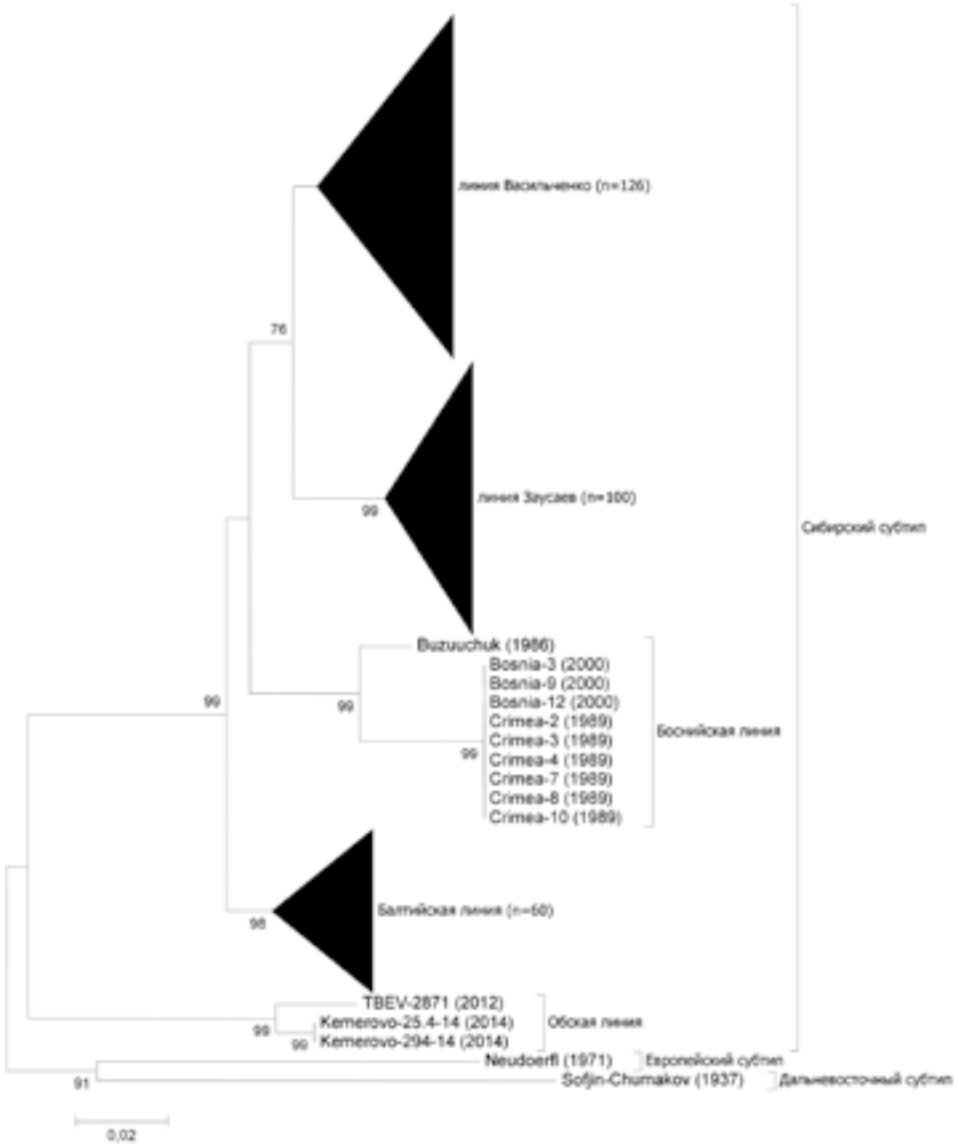


РИС. 1. **ДЕНДРОГРАММА, ПОСТРОЕННАЯ НА ОСНОВАНИИ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ ФРАГМЕНТА ГЕНА E (1053 Н.О.) ШТАММОВ ВКЭ СИБИРСКОГО СУБТИПА**

Так как индекс поддержки соответствующего узла был ниже 75, для уточнения местоположения кластера Боснийской линии на дендрограмме был проведен филогенетический анализ на основе последовательностей открытой рамки считывания (Open Reading Frame (ORF) (10245 н.о.). В настоящее время ВКЭ-Сиб представлен 26 полными последовательностями генома в базе данных GenBank, поэтому для увеличения количества анализируемых последовательностей нами с помощью панели синтетических олигонуклеотидов, соответствующих различным участкам генома ВКЭ, были определены полные последовательности геномов трех штаммов ВКЭ-Сиб из Западной Сибири, четырех штаммов из Восточной Сибири и одного штамма из Боснии. Топология

построенной дендрограммы показала, что штамм Босния-3, относящийся к Боснийской линии, формировал отдельный кластер внутри ВКЭ-Сиб с высоким индексом поддержки (рис. 2). Также правомерность выделения Боснийской линии ВКЭ-Сиб была подтверждена путем анализа уровней сходства последовательностей ORF как между разными генетическими линиями ВКЭ-Сиб, так и внутри каждой линии с помощью программного обеспечения Unipro UGENE v. 1.22 [39] (табл. 1А). Было показано, что за исключением Обской линии граница разделения различных генетических линий внутри ВКЭ-Сиб по уровням сходства нуклеотидных последовательностей составляла 92–95%, и штаммы, принадлежащие к Боснийской линии, соответствовали этому критерию. В случае Обской линии было продемонстрировано, что уровень сходства нуклеотидных последовательностей ее представителей со всеми известными линиями ВКЭ-Сиб составляет 88–89%. Уровни сходства нуклеотидных последовательностей ORF между различными субтипами ВКЭ составляют 84–87%, а для представителей Обской линии уровень сходства нуклеотидных последовательностей с субтипами ВКЭ-ДВ и ВКЭ-Евр равняется

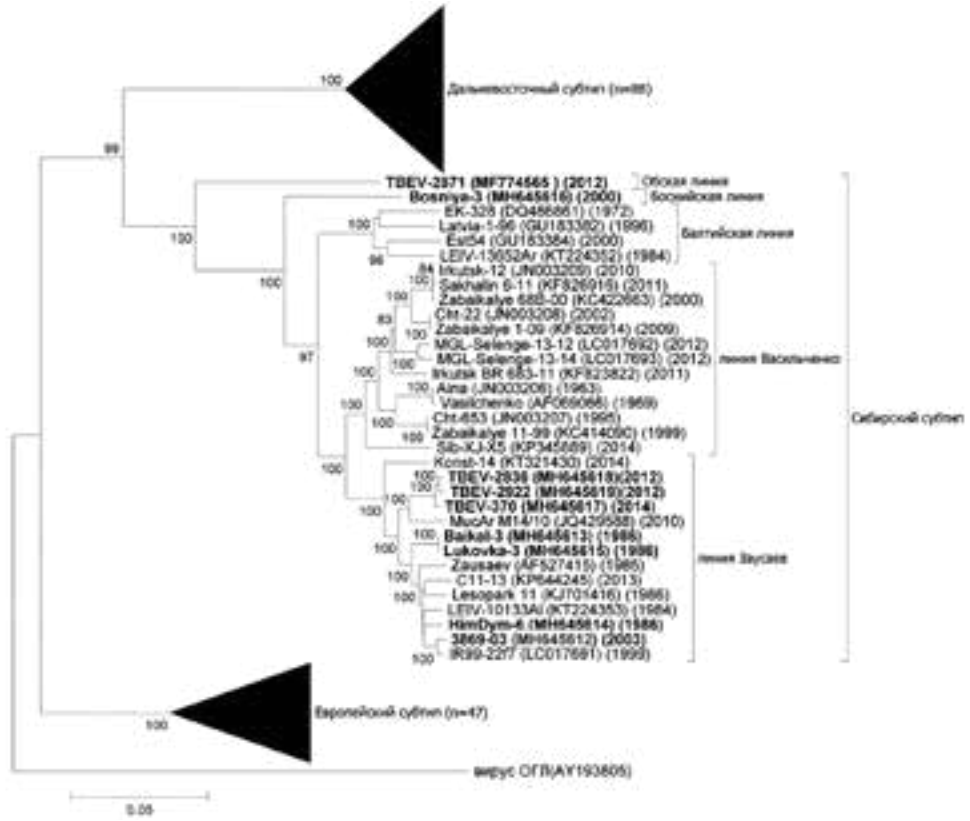


РИС. 2. **ДЕНДРОГРАММА, ПОСТРОЕННАЯ НА ОСНОВАНИИ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ КОДИРУЮЩЕЙ ЧАСТИ ГЕНОМА (133–10377 Н.О.) ШТАММОВ ВКЭ РАЗЛИЧНЫХ СУБТИПОВ МЕТОДОМ МАКСИМАЛЬНОГО ПРАВДОПОДОБИЯ (MAXIMUM LIKELIHOOD)**

ДОСТОВЕРНОСТЬ ПОСТРОЕННОГО ДЕРЕВА ОЦЕНИВАЛАСЬ С ПОМОЩЬЮ БУТСТРЭП-АНАЛИЗА ПРИ 1000 РЕПЛИКАЦИЙ. НОМЕРА ДОСТУПА В GENBANK И ГОДЫ ИЗОЛЯЦИИ ШТАММОВ ДАНЫ В СКОБКАХ. ЖИРНЫМ ВЫДЕЛЕНЫ ШТАММЫ, ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ КОТОРЫХ ОПРЕДЕЛЕНЫ В ДАННОЙ РАБОТЕ

ТАБЛИЦА 1. **УРОВНИ СХОДСТВА ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ КОДИРУЮЩЕЙ ОБЛАСТИ ГЕНОМА И СООТВЕТСТВУЮЩЕГО ПОЛИПРОТЕИНА А) МЕЖДУ РАЗЛИЧНЫМИ ГЕНЕТИЧЕСКИМИ ЛИНИЯМИ ВНУТРИ СИБИРСКОГО СУБТИПА ВКЭ; Б) МЕЖДУ РАЗЛИЧНЫМИ СУБТИПАМИ ВКЭ**

А.

Уровень сходства		Кодирующая область генома				
		Обская	**Заусаев**	**Васильченко**	**Балтийская**	**Боснийская**
Полипротеин	**Обская**	100% / 100%	88–89%	88–89%	88%	88%
	Заусаев	95–97%	96–100% / 99–100%	94–95%	93%	93%
	Васильченко	96–97%	96–99%	94–100% / 96–100%	92–93%	93%
	Балтийская	96%	98%	98%	96–100% / 99%	93%
	Боснийская	96%	98%	98%	99%	100% / 100%

Б.

Уровень сходства		Кодирующая область генома		
		ВКЭ-Сиб	**ВКЭ-ДВ**	**ВКЭ-Евр**
Полипротеин	**ВКЭ-Сиб**	92–100% / 96–100%	85–86%	84–86%
	ВКЭ-ДВ	94–95%	94–100% / 98–100%	83–84%
	ВКЭ-Евр	94–95%	93–94%	91–100% / 98–100%

84–86%. Таким образом было показано, что Обская линия принадлежит к сибирскому субтипу, но в то же время генетически близка к границе разделения на субтипы ВКЭ.

Следует отметить более высокую генетическую изменчивость ВКЭ-Сиб по сравнению с ВКЭ-Евр и ВКЭ-ДВ (табл. 1Б). Данный факт, по-видимому, может быть объяснен тем, что, в отличие от ВКЭ-Евр и ВКЭ-ДВ, в основном выявляемые в клещах *I.ricinus* и *I.persulcatus*, соответственно, штаммы ВКЭ-Сиб были выделены в разных видах клещей. Так, штаммы ВКЭ-Сиб из линий Заусаев и Балтийская были выделены как от клещей *I.ricinus*, так и от *I.persulcatus* [7–9]; штаммы, принадлежащие к Боснийской линии, были обнаружены в клещах *I.ricinus, I.persulcatus, H.plumbeum* и *Rhipicephalus* sp.

Географическое распространение генетических линий ВКЭ-Сиб в Евразии

Для исследования географического распространения генетических линий ВКЭ-Сиб в Евразии ареал встречаемости ВКЭ был разделен на пятнадцать регионов (табл. 2), которые включали в себя описанные места изоляции штаммов ВКЭ-Сиб. Для анализа использовали как последовательности гена E, определенные в наших исследованиях, так и представленные в базе данных GenBank с доступными данными о месте изоляции. Поскольку эти последовательности соответствовали различным областям гена E и во многих случаях не перекрывались или перекрывались короткими фрагментами, также выполнялся поиск гомологии с использованием последовательностей, принадлежащих к известным линиям.

Было обнаружено, что генетические линии ВКЭ-Сиб имеют различное географическое распределение в Евразии (рис. 3). Штаммы, принадлежащие к линии Заусаев, были обнаружены в семи исследуемых регионах: Северо-Западной и Центральной России, на Урале, в Западной и Восточной Сибири, Забайкалье, Центральной и Средней Азии (табл. 2). Балтийская линия



РИС. 3. **РАСПРОСТРАНЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ЛИНИЙ СИБИРСКОГО СУБТИПА ВКЭ**

МЕСТА ВЫДЕЛЕНИЯ ШТАММОВ РАЗЛИЧНЫХ ЛИНИЙ СИБИРСКОГО СУБТИПА ВКЭ ОТМЕЧЕНЫ СЛЕДУЮЩИМИ

▲ Васильченко ● Заусаев ■ Балтийская ◆ Босния ★ Обская

ТАБЛИЦА 2.
ХАРАКТЕРИСТИКА ЛОКАЦИЙ

Индекс региона	Регион	Место изоляции штаммов ВКЭ	Количество штаммов	Общее количество штаммов	Широта	Долгота
A	Западная Европа	Австрия	1	1	47,5	14,6
B	Балтийские страны	Финляндия	12	23	61,9	25,7
		Латвия	1		56,9	24,6
		Эстония	10		58,6	25,0
C	Средиземноморье	Босния	3	3	43,9	17,7
D	Восточная Европа	Крым	6	6	45,0	34,1
E	Северо-Западная часть России	Волхов	1	5	59,9	32,4
		Карелия	3		63,2	33,0
		Архангельск	1		64,5	40,6
F	Центральная Россия	Ярославль	11	27	57,6	39,9
		Вологда	16		59,2	39,9
G	Урал	Башкирия	1	32	54,2	56,2
		Киров	2		58,6	49,7
		Свердловск	17		59,0	61,9
		Пермь	1		58,0	56,3
		Челябинск	1		55,2	61,4
		Курган	10		55,5	65,3
H	Западная Сибирь	Новосибирск	46	70	55,0	82,9
		Томск	3		56,5	85,0
		Кемерово	20		55,3	86,1
		Алтай	1		50,6	86,2
I	Центральная и Средняя Азия	Казахстан	1	2	53,3	69,7
		Кыргызстан	1		41,2	74,8
J	Восточная Сибирь	Иркутск	84	85	52,3	104,3
		Тыва	1		51,9	95,6
K	Забайкалье	Чита	11	28	52,1	113,5
		Бурятия	17		54,8	112,4
L	Монголия	Монголия	12	12	46,9	103,8
M	Китай	Китай	1	1	35,9	104,2
N	Дальний Восток	Хабаровск	1	1	48,5	135,1
O	Сахалин	Сахалин	1	1	50,7	143,0

была обнаружена в Балтийском регионе, Северо-Западной и Центральной России, на Урале и в Западной Сибири. Штаммы линии Васильченко были выделены в Центральной и Средней Азии, Западной и Восточной Сибири, Забайкалье, Монголии, Китае и на Дальнем Востоке, и только один изолят этой линии был найден западнее Сибири – на Урале [9, 40]. Обская линия была обнаружена только в Западной Сибири [14], в то время как штаммы из Боснийской линии были найдены в южных частях зоны распространения ВКЭ – Боснии, Крымского полуострова и Центральной и Средней Азии (Кыргызстан, Казахстан) [40]. Следует отметить, что высокое разнообразие линий ВКЭ-Сиб наблюдалось в южной части Западной Сибири, так как в этом регионе были обнаружены генетические варианты, принадлежащие к четырем линиям этого субтипа, за исключением вариантов из Боснийской линии. Возможно, большое разнообразие генетических вариантов ВКЭ-Сиб, распространенных в Сибири, может частично объяснить более высокий показатель распространенности клещевого энцефалита в этом регионе по сравнению с большинством регионов Евразии.

Примечательно, что генетически похожие варианты вируса можно наблюдать в отдаленных друг от друга районах Евразии. Например, штаммы ВКЭ-Сиб, принадлежащие к линии Васильченко, были обнаружены в отдаленных районах Дальнего Востока – остров Русский (Приморский край) и остров Сахалин [15,16]; более того, несколько штаммов линии Васильченко с острова Сахалин были генетически близки к тем, что были описаны в Восточной Сибири. Кроме того, на Урале и в Западной Сибири были найдены штаммы, принадлежащие линии Заусаев и имеющие высокую гомологию друг с другом. Штаммы, принадлежащие к Боснийской линии, были найдены далеко от Балканского полуострова – в Кыргызстане, Казахстане и на Крымском полуострове. Таким образом, Боснийская линия, по-видимому, распространилась вдоль южной границы зоны распространения ВКЭ. Отсутствие штаммов Боснийской линии севернее может быть объяснено различиями в климате, который значительно теплее на южной границе зоны распространения ВКЭ, и, следовательно, в структуре видов хозяев и клещей, обитающих в этой области. В любом случае, происхождение Боснийской линии ВКЭ-Сиб требует дальнейшего изучения.

Оценка времени разделения генетических линий ВКЭ-Сиб

Для оценки времени дивергенции генетических линий ВКЭ-Сиб использовали последовательности ORF геномов ВКЭ, как определенных в наших исследованиях, так и доступных в базе данных GenBank (n = 164). Поскольку явление рекомбинации может влиять на филогенетическую реконструкцию и оценку скорости молекулярной эволюции [41], последовательности ORF 164 штаммов тестировали на возможные события рекомбинации с помощью программного пакета RDP [42]. Возможные рекомбинационные события были найдены для последовательностей 13 штаммов (Buzuuchuk_KJ626343; Glubinnoe/2004_DQ862460; Joutseno_GU183381; Kolarovo-2008_FJ968751; MDJ01_JQ650522; Primorye-196_JQ825155; Senzhang_AY182009; Shkotovo-94_JQ825147; Tomsk-PT122_KM019545; WH2012_KJ755186; Primorye-2239_HM859895; Primorye-94_EU816454; Spassk-72_JQ825151), поэтому данные последовательности были исключены из анализа, и для оценки времени расхождения линий ВКЭ-Сиб использовали последовательности ORF 151 штамма.

Оценку скорости замен и построение хронограмм проводили с использованием Байесовского метода Монте-Карло для цепей Маркова (Bayesian Markov Chain Monte Carlo (MCMC) с помощью программы BEAST 1.8 [43, 44]; для достижения статистически значимого эффективного размера выборки (ESS) выполняли 200 миллионов репликаций с шагом 10000. Для расчетов применяли выбранную с помощью программы jModelTest [45] эволюционную модель HKY + G, как наиболее надежно описывающую изменения в кодировании геномных последовательностей [46]. Для используемого набора данных использовались релаксированные (некоррелированные логнормальные) молекулярные часы, поскольку было показано, что эволюция флавивирусов обычно поддерживает гипотезу молекулярных часов, но могут иметь место некоторые незначительные различия в скорости эволюции [47]. После получения данных хронограмма была визуализирована с помощью программы FigTree 1.4.3 (http://tree.bio.ed.ac.uk/software/figtree/). Временной масштаб дивергентной эволюции был рассчитан с использованием набора данных, содержащего последовательности ORF исследуемых штаммов ВКЭ-Сиб и прототипных штаммов ВКЭ-Евр (штамм Найдорф) и ВКЭ-ДВ (штамм Софьин) в качестве внешней группы (рис. 4). Было показано, что апостериорная вероятность для всех узлов сгенерированного дерева была близка к 100; средняя скорость замен для исследованных ORF составляла $(2{,}99 \pm 0{,}08) \times 10^{-5}$ замен на сайт в год.

Рассчитанная ранее в наших исследованиях средняя скорость замен, оцененная на основании последовательностей фрагментов гена E, составляла $(1{,}39 \pm 0{,}03) \times 10^{-4}$ замены на сайт в год [14], что было близко к оценкам, рассчитанным другими исследователями $(1{,}4–1{,}56) \times 10^{-4}$ замен на сайт в год [9, 48, 49]. Эти значения были выше, чем скорость замен, рассчитанная на основании последовательностей ORF. Ранее отмечалось различие между рассчитанными временами разделения различных флавивирусов на основе последовательностей ORF и гена E [50]. E белок не является наиболее консервативным белком флавивирусов [51], поэтому средняя скорость накопления мутаций в гене E выше, чем у генов, кодирующих ряд других белков ВКЭ. Таким образом, средняя скорость эволюции последовательностей ORF ниже, чем у E гена, что приводит к увеличению времен дивергенции линий ВКЭ-Сиб, оцененных в наших исследованиях. Тем не менее, независимо от разницы в оцененных временах расхождения и используемых подходов, топология хронограммы в нашем исследовании была аналогична хронограммам, полученным в других исследованиях [14, 50, 52].

При анализе времен дивергенции следует иметь в виду, что используемые подходы основаны на «временном срезе» определенного момента непрерывного эволюционного процесса, а ограниченное количество данных о нуклеотидных последовательностях может влиять на результат анализа. Дальнейшее увеличение количества последовательностей ВКЭ-Сиб в базах данных может привести к пересмотру значений времен расхождения различных групп вируса и, соответственно, изменить хронограмму. В наших исследованиях анализ времен дивергенции показал, что примерно 4,6 тыс. лет назад ВКЭ-Сиб отделился от ВКЭ-ДВ, и расхождение линий ВКЭ-Сиб началось более чем 3,4 тыс. лет назад. Полученная оценка времени разделения ВКЭ-Сиб и ВКЭ-ДВ отличалась от таковой, определенной ранее в другой работе (2,4 тыс. лет назад) [52]. Это различие может быть объяснено большим количеством полных геномных последовательностей ВКЭ-Сиб, используемых в нашей работе, и исключением из анализа рекомбинантных последовательностей, что дало более точные результаты.

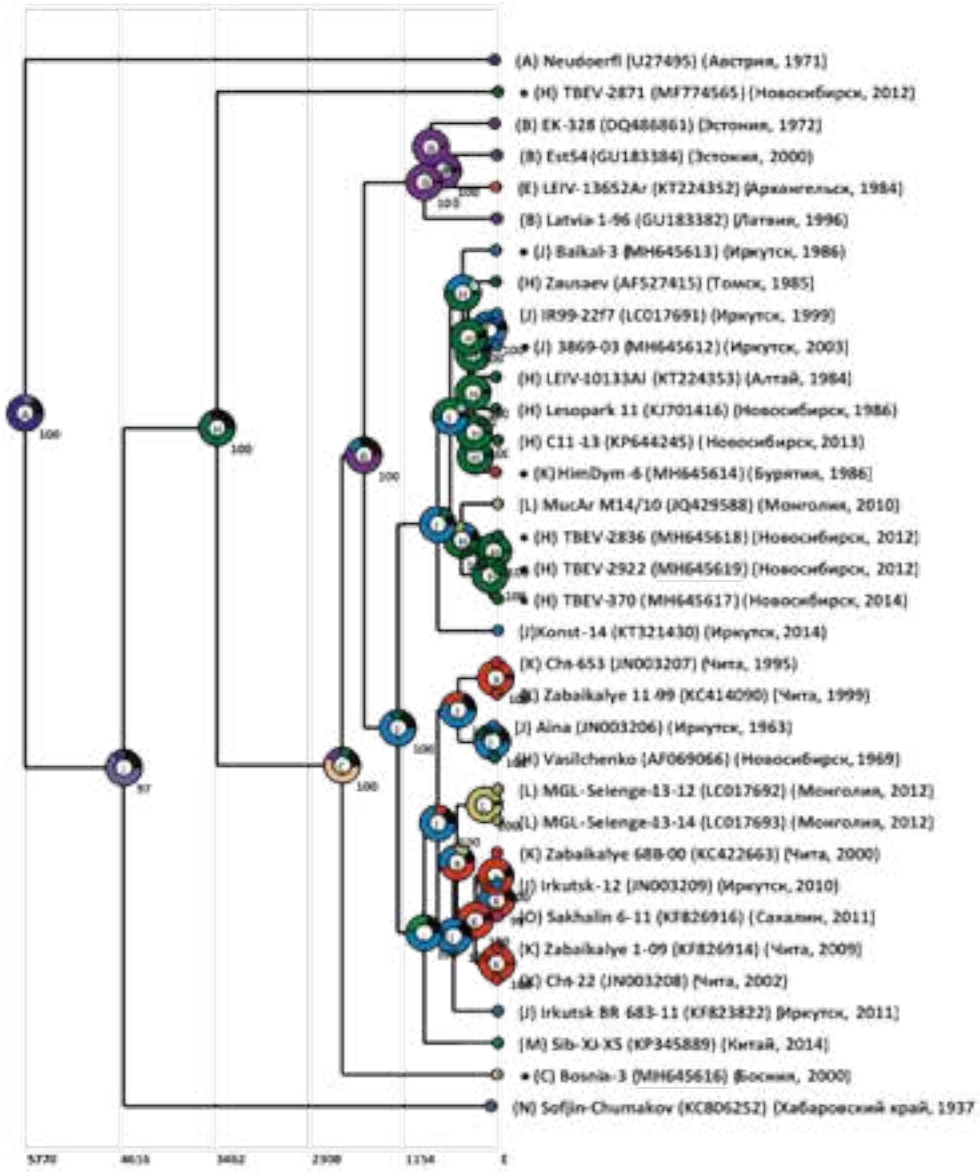


РИС. 4. **ХРОНОГРАММА, ПОСТРОЕННАЯ НА ОСНОВАНИИ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ КОДИРУЮЩЕЙ ЧАСТИ ГЕНОМА ВКЭ (133–10377 Н.О.) МЕТОДАМИ БАЙЕСОВСКОЙ СТАТИСТИКИ В ПРОГРАММЕ BEAST 1.8 (43,44)**

КРУГОВЫМИ ДИАГРАММАМИ НА ВНУТРЕННИХ УЗЛАХ ХРОНОГРАММЫ УКАЗАНЫ ВЕРОЯТНОСТИ ДЛЯ КАЖДОЙ ИЗ ЛОКАЦИЙ ПРОИСХОЖДЕНИЯ ПРЕДКОВОЙ ФОРМЫ ВИРУСА. КРУЖКОМ ОБОЗНАЧЕНЫ ШТАММЫ, ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ ORF КОТОРЫХ БЫЛИ ОПРЕДЕЛЕНЫ В ДАННОЙ РАБОТЕ. В УЗЛАХ ХРОНОГРАММЫ УКАЗАНА АПОСТЕРИОРНАЯ ВЕРОЯТНОСТЬ (POSTERIOR PROBABILITY)

ГЕОГРАФИЧЕСКИЕ ЛОКАЦИИ (ТАБЛ. 2) ОТМЕЧЕНЫ СООТВЕТСТВУЮЩИМИ ЦВЕТАМИ:



Филогеография генетических линий ВКЭ-Сиб

Филогеографический анализ для определения вероятных мест происхождения различных линий ВКЭ-Сиб проводили с использованием Байесовского бинарного метода Монте-Карло для цепей Маркова (Bayesian Binary Markov Chain Monte Carlo method) (ББМ), включенного в пакет программ RASP (Reconstruct Ancestral State in Phylogenies) [53, 54]. Для ББМ-анализа использовали 10000 сгенерированных с помощью программы BEAST дендрограмм, и консенсусное дерево затем использовалось для реконструкции топологии. Для филогеографического анализа определяли вероятности местоположения (location probabilities) для узлов дендрограммы и последнего общего предка (last common ancestor; он же most recent common ancestor (MRCA)) в каждом из них. Полученные значения вероятностей усреднялись по 100 ББМ-прогонам, а результат отображался в виде круговых диаграмм в узлах дерева.

С использованием полученных данных была построена возможная модель распространения ВКЭ-Сиб по Евразии. Согласно хронограмме (рис. 4), MRCA ВКЭ-Сиб, скорее всего, возник в Западной Сибири и существовал около 3,4 тыс. лет назад, когда произошло отделение штамма TBEV-2871, принадлежащего Обской линии. Штамм Босния-3, являющийся представителем Боснийской линии ВКЭ-Сиб, дивергировал от предкового вируса более чем 1,9 тыс. лет назад. Затем штаммы Балтийской линии (из Эстонии, Латвии и окрестностей г. Архангельска) разошлись с предковым вирусом из Латвии примерно 1,6 тыс. лет назад, и их разделение на существующие в настоящее время генетические варианты в пределах Балтийской линии произошло 700–900 лет назад. В дальнейшем остальные штаммы ВКЭ-Сиб разделились на две крупные клады (линии Заусаев и Васильченко) около 1,2 тыс. лет назад. MRCA этих двух клад, скорее всего, возник в Восточной Сибири. Согласно нашему анализу, дальнейшая эволюция этих двух линий наиболее вероятно происходила в основном в Восточной Сибири. Скорее всего, две независимые интродукции линий Васильченко и Заусаев ВКЭ-Сиб в Монголию произошли из Забайкалья около 450–500 лет назад. Кроме того, в прошлом происходили многочисленные и возвращающиеся интродукции ВКЭ-Сиб в Западную Сибирь из Восточной Сибири. Также следует отметить, что в соответствии с полученными данными изучаемый штамм ВКЭ-Сиб с острова Сахалин был импортирован на остров сравнительно недавно, скорее всего из Восточной Сибири.

Таким образом, построенные хронограммы и филогеографический анализ показали, что 1,5–3,5 тыс. лет назад вирус ВКЭ-Сиб неоднократно перемещался по Евразии на значительные расстояния от Сибири до Южной и Северной Европы. Одной из причин подобного распространения ВКЭ может являться способность птиц переносить ВКЭ. Ранее было показано, что мигрирующие птицы могут переносить клещей на большие расстояния, и в их крови обнаруживаются ВКЭ и антитела против него [55–59]. Таким образом, можно предположить, что птицы во время своих миграций обеспечивают «пошаговую» передачу клещей, инфицированных ВКЭ, через места их стоянок, что приводит к образованию локальных очагов ВКЭ. Данный вопрос требует дальнейшего изучения.

Особый интерес представляет идентификация Обской линии ВКЭ-Сиб, встречающейся только на юге Западной Сибири [14], в регионе с наибольшим разнообразием генетических вариантов ВКЭ-Сиб. Было обнаружено, что данная линия является самой древней, наиболее ранее отделившейся от общего предка ВКЭ-Сиб. Объяснением редкой встречаемости Обской линии может быть продолжающийся процесс эволюции ВКЭ, в результате чего данный генетический вариант ВКЭ-Сиб был представлен на широкой территории в прошлом, но затем был вытеснен другими линиями ВКЭ-Сиб. Следует отметить, что, согласно нашим данным, разделение линий ВКЭ-Сиб началось в южных регионах Западной Сибири, что согласуется с предложенной ранее клинальной концепцией распространения флавивирусов, переносимых клещами, согласно которой распространение ВКЭ (включая ВКЭ-Сиб) по Евразии началось в Западной Сибири [52].

Также для оценки миграции ВКЭ-Сиб в разных регионах Евразии мы применили филогеографический анализ методом построения сети передачи вируса (viral transmission network) для 15 регионов зоны распространения ВКЭ-Сиб (табл. 2). Для определения связей между различными регионами использовали метод расчета Байесовского фактора (BF) с помощью программы SPREAD v1.0.6 [60]. Для достижения достоверных результатов граничное значение BF было установлено на 20,0 согласно ранее предложенному критерию достоверности [61]. Координаты местоположения каждого региона были определены с помощью соответствующей онлайн-службы (http://www.mapcoordinates.net/en). Было показано, что наиболее сильные связи наблюдались между Восточной Сибирью и Средиземноморьем (BF = 1689), Западной Сибирью и Центральной Россией (BF = 1363), Северо-Западной Россией и Прибалтикой (BF = 1304), Забайкальем и Уралом (BF = 1192), Западной Сибирью и Уралом (BF = 1168) (рис. 5). Помимо этого, между различными регионами Евразии также наблюдались достоверные множественные связи. Полученные данные демонстрируют, что распространение ВКЭ-Сиб по территории Евразии, по всей видимости, не было линейным процессом и включало в себя повторные интродукции в различные регионы.



РИС. 5. **ПРЕДПОЛАГАЕМАЯ МИГРАЦИОННАЯ МОДЕЛЬ ВКЭ-СИБ, ПОЛУЧЕННАЯ МЕТОДОМ ПОСТРОЕНИЯ СЕТЕЙ ПЕРЕДАЧИ ВИРУСА (VIRAL TRANSMISSION NETWORK)**

ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ МИГРАЦИИ ВИРУСА ОБОЗНАЧЕНЫ С ПОМОЩЬЮ СВЯЗЕЙ МЕЖДУ РАЗЛИЧНЫМИ ЛОКАЦИЯМИ, А ШИРИНА СВЯЗЕЙ ПРОПОРЦИОНАЛЬНА ВЫРАЖЕННОСТИ УРОВНЯ ПЕРЕДАЧИ. РАЗМЕР КРУГОВ В КАЖДОЙ ЛОКАЦИИ ПРОПОРЦИОНАЛЕН КОЛИЧЕСТВУ ОБРАЗЦОВ (ОБОЗНАЧЕНЫ В ЦЕНТРЕ КРУГА). ИНДЕКСЫ ВНУТРИ КРУГОВ ОБОЗНАЧАЮТ ЛОКАЦИЮ В СООТВЕТСТВИИ С ТАБЛИЦЕЙ 2

БЛАГОДАРНОСТЬ

Данная работа была выполнена при частичной поддержке Программы фундаментальных научных исследований государственных академий наук (проект № #AAAA-A17-117020210027-9), государственного задания № 01201282421 (0542-2014-0006) и фонда РФФИ (проект № 18-44-540021 р_а).

Также авторы выражают глубокую признательность нашим коллегам: О.В. Лисак, Е.К. Дорощенко, О.В. Сунцовой, А.И. Парамонову, Ю.С. Савиновой (Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, г. Иркутск); П.С. Белокопытовой, А.Ю. Тикунову (Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, г. Новосибирск), без участия которых данная работа не была бы сделана.

ЛИТЕРАТУРА

1. Knipe D.M., Howley P.M. (Eds). Fields Virology, 6th ed. / Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business; 2013. 2664 p.
2. Gritsun T.S., Frolova T.V., Pogodina V.V. et al. Nucleotide and deduced amino acid sequence of the envelope gene of the Vasilchenko strain of TBE virus; comparison with other flaviviruses // Virus Research. 1993. Vol. 27, № 2. P. 201–209.
3. Ecker M., Allison S.L., Meixner T. et al. Sequence analysis and genetic classification of TBEV from Europe and Asia // The Journal of general virology. 1999. Vol. 80, № 1. P. 179–185.
4. King A.M.Q., Adams M.J., Carstens E.B., Lefkowitz E.J. (Eds). Virus Taxonomy: classification and nomenclature of viruses. Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of viruses. San Diego: Elsevier Academic Press; 2012. 1327 p.
5. Demina T.V., Dzhioev Y.P., Verkhozina M.M. et al. Genotyping and characterization of the geographical distribution of tick-borne encephalitis virus variants with a set of molecular probes // Journal of Medical Virology. 2010. Vol. 82, № 6. P. 965–976.
6. Dai X., Shang G., Lu S. et al. A new subtype of eastern tick-borne encephalitis virus discovered in Qinghai-Tibet Plateau, China // Emerging Microbes and Infections. 2018. Vol. 7, № 1. 74 p.
7. Golovljova I., Vene S., Sjolander K.B. et al. Characterization of tick-borne encephalitis virus from Estonia // Journal of Medical Virology. 2004. Vol. 74, № 4. P. 580–588.
8. Golovljova I., Katargina O., Geller J. et al. Unique signature amino acid substitution in Baltic tick-borne encephalitis virus (TBEV) strains within the Siberian TBEV subtype // International Journal of Medical Microbiology. 2008. Vol. 298, S. 1. P. 108–120.
9. Kovalev S.Y., Chernykh D.N., Kokorev V.S. et al. Origin and distribution of tick-borne encephalitis virus strains of the Siberian subtype in the Middle Urals, the north-west of Russia and the Baltic countries // The Journal of general virology. 2009. Vol. 90, Pt. 12. P. 2884–2892.
10. Адельшин Р.В., Злобин В.И., Беликов С.И. и др. Молекулярная эпидемиология клещевого энцефалита в европейской части России и некоторых странах Балтии, Восточной и Юго-Восточной Европы // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2006. № 2 (27). С. 27–34.
11. Bakhvalova V.N., Dobrotvorsky A.K., Rar V.A. et al. Tick-borne encephalitis virus strains of Western Siberia // Virus Research. 2000. Vol. 70, № 1–2. P. 1–12.
12. Погодина В.В. Мониторинг популяций вируса клещевого энцефалита и этиологической структуры заболеваемости за 60-летний период // Вопросы вирусологии. 2005. Т. 50, № 3. С. 7–13.
13. Tkachev S.E., Demina T.V., Dzhioev Yu.P. et al. Genetic studies of tick-borne encephalitis virus strains from Western and Eastern Siberia / In: Růžek, D., editor. Flavivirus encephalitis. Croatia: InTech; 2011. P. 235–254.
14. Tkachev S.E., Chicherina G.S., Golovljova I. et al. New genetic lineage within the Siberian subtype of tick-borne encephalitis virus found in Western Siberia, Russia // Infection, Genetics and Evolution. 2017. Vol. 56. P. 36–43.
15. Андаев Е.И., Борисова Т.И., Сидорова Е.А. и др. Изоляция и молекулярно-генетическая характеристика вируса клещевого энцефалита от иксодовых клещей с острова Русский (Приморский край) // Сибирский медицинский журнал. Иркутск. 2012. № 4. С. 93–96.
16. Андаев Е.И., Климов В.Т., Чеснокова М.В. и др. Современная эпизоотолого-эпидемиологическая ситуация по природно-очаговым инфекциям в Сахалинской области // Дальневосточный Журнал Инфекционной Патологии. 2012. № 20. С. 17–25.
17. Frey S., Mossbrugger I., Altantuul D. et al. Isolation, preliminary characterization, and full-genome analyses of tick-borne encephalitis virus from Mongolia // Virus Genes. 2012. Vol. 45, № 3. P. 413–25.
18. Львов Д.К., Альховский С.В., Щелканов М.Ю. и др. Генетическая характеристика вируса Повассан (POWV – Powassan virus), изолированного от клещей Haemaphysalis longicornis в Приморском крае, и двух штаммов вируса клещевого энцефалита (Flaviviridae, Flavivirus): Алма-Арасан (AAV – Alma-Arasan virus), изолированного от клещей Ixodes persulcatus в Казахстане, и Малышево, изолированного от комаров Aedes vexans nipponii в Хабаровском крае // Вопросы вирусологии. 2014. Т. 59, № 5. С. 18–22.
19. Hay J., Yeh K.B., Dasgupta D. et al. Biosurveillance in Central Asia: Successes and Challenges of Tick-Borne Disease Research in Kazakhstan and Kyrgyzstan // Frontiers in Public Health. 2016. doi.org/10.3389/fpubh.2016.00004.
20. Tkachev S.E., Tikunov A.Y., Babkin I.V. et al. Occurrence and genetic variability of Kemerovo virus in Ixodes ticks from different regions of Western Siberia, Russia and Kazakhstan // Infection, Genetics and Evolution, 2017. Vol. 47. P. 56–63.
21. Gritsun T.S., Gould E.A., Lashkevich V.A. Tick-borne encephalitis // Antiviral Research. 2003. Vol. 57, № 1–2. P. 129–146.
22. Charrel R.N., Attoui H., Butenko A.M. et al. Tickborne virus diseases of human interest in Europe // Clinical Microbiology and Infection (CMI). 2004. Vol. 10, № 12. P. 1040–55.
23. Günther G., Haglund M. Tick-borne encephalopathies: epidemiology, diagnosis, treatment and prevention // CNS Drugs. 2005. Vol. 19, № 12. P. 1009–32.
24. Mandl C.W., Ecker M., Holzmann H. et al. Infectious cDNA clones of tickborne encephalitis virus European subtype prototypic strain Neudoerfl and high virulence strain Hypr // Journal of General Virology. 1997. Vol. 78, Pt. 5. P. 1049–57.
25. Hayasaka D., Suzuki Y., Kariwa H. et al. Phylogenetic and virulence analysis of tick-borne encephalitis viruses from Japan and Far-Eastern Russia // Journal of General Virology. 1999. Vol. 80, № 12. P. 3127–35.
26. Belikov S.I., Kondratov I.G., Potapova U.V. et al. The relationship between the structure of the tick-borne encephalitis virus strains and their pathogenic properties // PLoS One. 2014. Vol. 9, № 4. e94946.
27. Gritsun T.S., Frolova T.V., Zhankov A.I. et al. Characterization of a siberian virus isolated from a patient with progressive chronic tick-borne encephalitis // Journal of Virology. 2003. Vol. 77, № 1. P. 25–36.
28. Donoso Mantke O., Schädler R., Niedrig M. A survey on cases of tick-borne encephalitis in European countries // Euro Surveill. 2008. Vol. 13, № 17. P. 18848.
29. Charrel R.N., Attoui H., Butenko A.M. et al. Tickborne virus diseases of human interest in Europe // Clinical Microbiology and Infection (CMI). 2004. Vol. 10, № 12. P. 1040–55.
30. Poponnikova T.V. Specific clinical and epidemiological features of tick-borne encephalitis in Western Siberia // International Journal of medical microbiology. 2006. Vol. 296. S. 1. P. 59–62.
31. Lindquist L., Vapalahti O. Tick-borne encephalitis // The Lancet. 2008. Vol. 371, № 9627. P. 1861–71.
32. Mansfield K.L., Johnson N., Phipps L.P. et al. Tick-borne encephalitis virus – a review of an emerging zoonosis // Journal of General Virology. 2009. Vol. 90, № 8. P. 1781–94.
33. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году». Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2017. 220 с.

34. Погодина В.В., Бочкова Н.Г., Карань Л.С. и др. Сибирский и дальневосточный подтипы вируса клещевого энцефалита в европейских и азиатских регионах России: генетическая и антигенная характеристика штаммов // Вопросы вирусологии. 2004. Т. 49, № 4. С. 20–25.
35. Злобин В.И., Демина Т.В., Мамаев Л.В. и др. Анализ генетической вариабельности штаммов вируса клещевого энцефалита по первичной структуре фрагмента гена белка оболочки Е // Вопросы вирусологии. 2001. Т. 46, № 1. С. 12–16.
36. Злобин В.И., Демина Т.В., Беликов С.И. и др. Генетическое типирование штаммов вируса клещевого энцефалита на основе анализа гомологии фрагмента гена белка оболочки // Вопросы вирусологии. 2001. Т. 46, № 1. С. 17–22.
37. Tamura K., Stecher G., Peterson D. et al. MEGA6: Molecular evolutionary genetics analysis version 6.0 // Molecular Biology and Evolution. 2013. Vol. 30, № 12. P. 2725–29.
38. Felsenstein J. Evolutionary trees from DNA sequences: a maximum likelihood approach // Journal of Molecular Evolution. 1981. Vol. 17, № 6. P. 368–376.
39. Okonechnikov K., Golosova O., Fursov M. et al. Unipro UGENE: a unified bioinformatics toolkit // Bioinformatics. 2012. Vol. 28, № 8. P. 1166–67.
40. Абдиева К.С., Ералиева Л.Т., Туребеков Н.А. и др. Изучение генотипа вируса клещевого энцефалита в Алматинской области Республики Казахстан // Национальные приоритеты России. 2016. № 4 (22). С. 76–78.
41. Lauring A.S., Frydman J., Andino R. The role of mutational robustness in RNA virus evolution // Nature Reviews Microbiology. 2013. V. 11, № 5. P. 327–336.
42. Martin D.P., Murrell B., Golden M. et al. RDP4: detection and analysis of recombination patterns in virus genomes // Virus Evolution. 2015. Vol. 1, № 1. vev003. doi.org/10.1093/ve/vev003.
43. Drummond A.J., Nicholls G.K., Rodrigo A.G. et al. Estimating mutation parameters, population history and genealogy simultaneously from temporally spaced sequence data // Genetics. 2002. Vol. 161, № 3. P. 1307–20.
44. Drummond A.J., Rambaut A. BEAST: Bayesian evolutionary analysis by sampling trees // BMC Evolutionary Biology. 2007. Vol. 7. P. 214–221.
45. Posada D. jModelTest: phylogenetic model averaging // Molecular Biology and Evolution. 2008. Vol. 25, № 7. P. 1253–56.
46. Shapiro B., Rambaut A., Drummond A.J. Choosing appropriate substitution models for the phylogenetic analysis of protein-coding sequences // Molecular Biology and Evolution. 2006. Vol. 23, № 1. P. 7–9.
47. Twiddy S.S., Holmes E.C., Rambaut A. Inferring the rate and time-scale of dengue virus evolution // Molecular Biology and Evolution. 2003. Vol. 20, № 1. P. 122–129.
48. Suzuki Y. Multiple transmissions of tick-borne encephalitis virus between Japan and Russia // Genes & Genetic Systems. 2007. Vol. 82, № 3. P. 187–195.
49. Субботина Е.Л., Локтев В.Б. Молекулярная эволюция вируса клещевого энцефалита и вируса Повассан // Молекулярная биология. 2012. Т. 46, № 1. С. 82–92.
50. Uzcátegui N.Y., Sironen T., Golovljova I. et al. Rate of evolution and molecular epidemiology of tick-borne encephalitis virus in Europe, including two isolations from the same focus 44 years apart // Journal of General Virology. 2012. Vol. 93, Pt. 4. P. 786–796.
51. Pletnev A.G., Yamshchikov V.F., Blinov V.M. Nucleotide sequence of the genome and complete amino acid sequence of the polyprotein of tick-borne encephalitis virus // Journal of Virology. 1990. Vol. 174, № 1. P. 250–263.
52. Heinze D.M., Gould E.A., Forrester N.L. Revisiting the clinal concept of evolution and dispersal for the tick-borne flaviviruses using phylogenetic and biogeographic analyses // Journal of Virology. 2012. Vol. 86, № 16. P. 8663–71.
53. Ronquist F., Huelsenbeck J.P. MrBayes 3: Bayesian phylogenetic inference under mixed models // Bioinformatics. 2003. Vol. 19, № 2. P. 1572–74.
54. Yu Y., Harris A.J., Blair C. et al. RASP (Reconstruct Ancestral State in Phylogenies): a tool for historical biogeography // Molecular Phylogenetics and Evolution. 2015. Vol. 87. P. 46–49.
55. Weidmann M., Ruzek D., Krivanec K. et al. Relation of genetic phylogeny and geographical distance of tick-borne encephalitis virus in central Europe // Journal of General Virology. 2011. Vol. 92, № 8. P. 1906–16.
56. Hasle G. Transport of ixodid ticks and tick-borne pathogens by migratory birds // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. 2013. Vol. 3. P. 48.
57. Mikryukova T.P., Moskvitina N.S., Kononova Y.V. et al. Surveillance of tick-borne encephalitis virus in wild birds and ticks in Tomsk city and its suburbs (Western Siberia) // Ticks and Tick-borne Diseases. 2014. Vol. 5, № 2. P. 145–151.
58. Sparagano O., George D., Giangaspero A. et al. Arthropods and associated arthropod-borne diseases transmitted by migrating birds. The case of ticks and tick-borne pathogens // Veterinary Parasitology. 2015. Vol. 213, № 1–2. P. 61–66.
59. Klaus C., Gethmann J., Hoffmann B. et al. Tick infestation in birds and prevalence of pathogens in ticks collected from different places in Germany // Parasitology Research. 2016. Vol. 115 (7). P. 2729–2740.
60. Bielejec F., Rambaut A., Suchard M.A. & Lemey P. SPREAD: Spatial Phylogenetic Reconstruction of Evolutionary Dynamics // Bioinformatics. 2011. Vol. 27, № 20. P. 2910–2912.
61. Jarosz A.F., Wiley J. What Are the Odds? A Practical Guide to Computing and Reporting Bayes Factors // The Journal of Problem Solving. 2014. Vol. 7. Iss. 1.

2.4. Сибирский подтип вируса клещевого энцефалита в Восточной Сибири: выявление, локация, генетическая вариабельность

(В.И. Злобин, И.В. Козлова, Т.В. Демина, М.М. Верхозина, Ю.П. Джиоев, А.И. Парамонов, Е.К. Дорощенко, О.В. Лисак, О.В. Сунцова, Д.О. Киселев, Ю.С. Савинова)

Открытие в 1937 г. дальневосточной экспедицией Наркомздрава под руководством профессора Л.А. Зильбера вируса клещевого энцефалита (ВКЭ) [1] стимулировало развертывание широкомасштабных исследований его распространения на территории Северной Евразии. Работами сотрудников ряда НИИ эпидемиологического профиля была установлена широкая циркуляция ВКЭ в лесных и лесостепных ландшафтах азиатской и европейской частей бывшего СССР. В дальнейшем аналогичные исследования стали проводиться в зарубежной Европе. Было показано, что основным природным хозяином и переносчиком ВКЭ в восточной части ареала является иксодовый клещ *Ixodes persulcatus*, а в западной – близкородственный вид *Ixodes ricinus*. В начале 1960-х гг. D. Clarke [2], изучая с помощью кинетической РТГА антигенные свойства нескольких штаммов, выделенных в Европе и на Дальнем Востоке, выявила существенные различия, которые позволили ей разделить их на две группы. Уровень различий был ею определен сначала как видовой, но затем понижен до подтипового. Эти данные определили представление о существовании восточного и западного подтипов ВКЭ. С точки зрения рассматриваемой в данной статье темы представляется весьма интересным то, что один из исследованных штаммов обладал иной антигенной характеристикой – его было невозможно отнести ни к тому, ни к другому подтипу. В 1965 г. Н.Н. Краминской и др. [3] был описан штамм Айна/1448, выделенный в Эхирит-Булагатском районе Иркутской области из ликвора девочки, больной прогредиентной формой клещевого энцефалита. Авторы обнаружили антигенные отличия штамма от дальневосточного подтипа и первоначально приняли его за представителя европейского подтипа ВКЭ, однако затем пришли к мнению о его уникальности. С.Г. Рубин, М.П. Чумаков и И.В. Семашко [4] на основе реакции диффузионной преципитации в агаре с перекрестно адсорбированными штаммоспецифическими сыворотками осуществили внутривидовую дифференциацию штаммов ВКЭ, изолированных в разных географических районах. Они пришли к выводу, что наряду с «персулькатусным», «рицинусным» подтипами и греческим штаммом Вергина (позже был идентифицирован как представитель вируса греческого энцефалита коз) в качестве самостоятельного подтипа может быть выделен восточно-сибирский штамм Айна/1448. Работами В.В. Погодиной с соавторами [5] при изучении иммуноструктуры населения ряда регионов Восточной и Западной Сибири было показано превалирование в сыворотках крови антител к штамму Айна/1448. Таким образом, этими авторами впервые было установлено широкое распространение на огромных территориях Сибири антигенного варианта, отличного как от дальневосточного, так и западного подтипов. Также ими было выделено еще несколько гомологичных штаммов, которые составили «среднесибирско-забайкальский», или «сибирский» серотип ВКЭ.

Наряду с традиционными методами дифференциации и классификации флавивирусов, основанными на выявлении антигенных различий, в лабораториях мира разворачивались исследования, направленные на характеристику их РНК и специфических белков. Используя метод электрофореза вирусных белков в полиакриламидном геле (ПААГ), ряд авторов показал различия в их молекулярной массе (м.м.) у некоторых штаммов ВКЭ [6, 7, 8]. Этот метод давал возможность нового подхода к оценке внутривидовой вариабельности ВКЭ. Нами было предпринято исследование 42 штаммов, изолированных из различных участков ареала от Дальнего Востока до северо-запада России, Крыма и Центральной Азии [9]. Было установлено, что штаммы значительно варьируют по электрофоретической подвижности низкомолекулярных белков и что по м.м. ряда протеинов большинство их существенно отличается от прототипного дальневосточного штамма Софьин. Эти данные, полученные на репрезентативном материале, послужили аргументом против распространенного представления о превалировании на территории России штаммов дальневосточного типа. С другой стороны, F.X. Heinz и Ch. Kunz [10] в ходе изучения молекулярной эпидемиологии западных и восточных штаммов ВКЭ методом пептидного картирования установили возможность внутривидовой дифференциации этих двух групп на основании отличия наборов пептидов белков E, NS4 и NS5.

По мере развития техники определения нуклеотидных последовательностей геномных РНК-вирусов, включая представителей семейства *Flaviviridae*, с помощью обратной транскрипции и клонирования кДНК для анализа их генетической вариабельности были разработаны различные модификации метода молекулярной гибридизации нуклеиновых кислот (МГНК) [11, 12]. В 1986 г. Е.Ю. Добриковой и др. [13] была впервые воспроизведена МГНК для детекции ВКЭ, что создавало возможность дифференциации штаммов ВКЭ по структуре геномов. В совместной работе с В.А. Шаманиным, А.Г. Плетневым и С.Г. Рубиным [14] нами была отработана методика индикации и идентификации ряда вирусов комплекса клещевого энцефалита (ККЭ), включая собственно ВКЭ. Зондом для определения вирусной РНК служила меченая [32P] плазмида pBR 322 со встроенными в нее участками кДНК-копий генома ВКЭ, штамм Софьин. Зонд позволял выявить в МГНК не только ВКЭ, но некоторые близкородственные вирусы ККЭ, а в жестких условиях гибридизации – только штаммы, гомологичные использованному для его конструирования. Для внутривидовой дифференциации штаммов ВКЭ требовались зонды, обладающие комплементарностью к специфичным участкам геномов тех или иных вариантов вируса. Расшифровка полных геномов первых штаммов ВКЭ – дальневосточного Софьин и европейского Neudoerfl, осуществленная А.Г. Плетневым и др. [15] и C.W. Mandl et al. [16, 17], а также П.В. Сафроновым и др. (дальневосточный штамм 205) [18] в конце 1980-х – начале 1990-х, открыла новую главу в исследованиях ВКЭ и его генетической вариабельности. Была создана панель из 11 дезоксиолигонуклеотидных зондов [14], одна часть которых была комплементарна консервативным областям генома, а другая – вариабельным. В работе [19] нами была выявлена генетическая гетерогенность ВКЭ, проявляющаяся наличием, отсутствием или различным уровнем

гибридизации РНК-штаммов с теми или иными зондами. В.В. Погодина и соавторы [20] использовали кДНК- и олигонуклеотидные зонды для изучения вариабельности штаммов ВКЭ, выделенных в Приморском, Хабаровском краях, Республике Бурятия, Иркутской, Томской, Курганской областях, в ходе которого было установлено, что с их помощью удается дифференцировать дальневосточный серотип ВКЭ от серотипа Айна/1448. В работе В.Н. Бахваловой [21] в гибридизационных опытах изучено 30 штаммов ВКЭ из Новосибирской области, в результате чего показаны выраженная внутрипопуляционная гомология приобских штаммов и их генетическое расхождение с дальневосточной вирусной популяцией.

Для получения более полной информации о природной генетической вариабельности ВКЭ требовалось изучение существенно бóльшей выборки штаммов. Нами для анализа методом молекулярной гибридизации была использована коллекция из 250 штаммов ВКЭ, изолированных в разных частях ареала от Приморья на востоке до Западной Украины и Калининградской области – на западе, Крыма и Киргизии – на юге [22, 23, 24, 25]. В работе применяли два типа зондов: 1) плазмидные рекомбинантные кДНК-зонды – комплементарные ДНК-копии трех фрагментов РНК ВКЭ, штамм Софьин, перекрывающие около половины вирусного генома со стороны 5'-конца в «жестких» и «мягких» условиях гибридизации; 2) 10 синтетических дезоксиолигонуклеотидных зондов длиной 18–26 нуклеотидов по структуре штамма Софьин, включающие 1 консервативный, 9 вариабельных и 2 зонда, комплементарных специфическим последовательностям западного штамма Neudoerfl. В зависимости от способности РНК-штаммов гибридизоваться с разными зондами они были разделены на группы – геновариантs. Было установлено, что 23% штаммов демонстрировали высокую степень гомологии со штаммом Софьин и могли быть отнесены к дальневосточному варианту, 17% обладали сходством с западным штаммом Neudoerfl, а 60% штаммов оказались неидентифицированными. Последние доминировали на всех исследованных территориях, кроме Восточно-Европейской равнины, где они составили 37%, а на Дальнем Востоке – 54%. Что касается Софьин-подобных штаммов, то оказалось, что они циркулируют преимущественно на Дальнем Востоке, а в других регионах встречаются много реже.

Таким образом, если суммировать результаты исследований физико-химических характеристик вирусных белков и тестов гибридизации РНК, проведенных в период, предшествующий массовому секвенированию вирусных геномов, можно сделать вывод о том, что на огромной эндемичной территории, помимо двух хорошо изученных генетических типов – дальневосточного и западного, широко распространены штаммы, существенно отличающиеся от них и составляющие самостоятельный генотип (или генотипы) ВКЭ. Очередной задачей была идентификация этой большой группы, что было достигнуто благодаря определению нуклеотидных последовательностей фрагментов геномов, а затем, по мере совершенствования техники секвенирования – полногеномных последовательностей.

Учитывая, что определение полных нуклеотидных последовательностей вирусов в середине 1990-х гг. еще представляло значительные технические трудности, нами для исследования был выбран небольшой фрагмент (160 нуклеотидов) гена белка оболочки Е вируса с позициями 567–727 по структуре штамма Софьин. Выбранный участок имел две гипервариабельные позиции и, по данным литературы, был ответственен за специфичность вируса на уровне

субтипов. При анализе гомологии данного участка геномов штаммов Софьин и Neudoerfl было определено, что она составляет 84% и отражает известные различия между дальневосточным и западным подтипами ВКЭ. В первой серии экспериментов мы использовали 7 штаммов ВКЭ, выделенных на территории Европейской России, Сибири и Центральной Азии. Сравнительный анализ нуклеотидных последовательностей исследованных штаммов, а также четырех штаммов ВКЭ и нескольких вирусов ККЭ, структуры РНК которых были опубликованы, был представлен нами в 1996 г. в работе [25, 26]. Было показано, что 6 из 11 штаммов ВКЭ составили компактную группу с высоким уровнем гомологии (94–98%), однако существенно более низким уровнем относительно дальневосточного штамма Софьин (82–85%) и западного штамма Neudoerfl (85–87%). В состав этой группы вошел штамм Васильченко, принятый в дальнейшем как прототипный штамм сибирского подтипа ВКЭ.

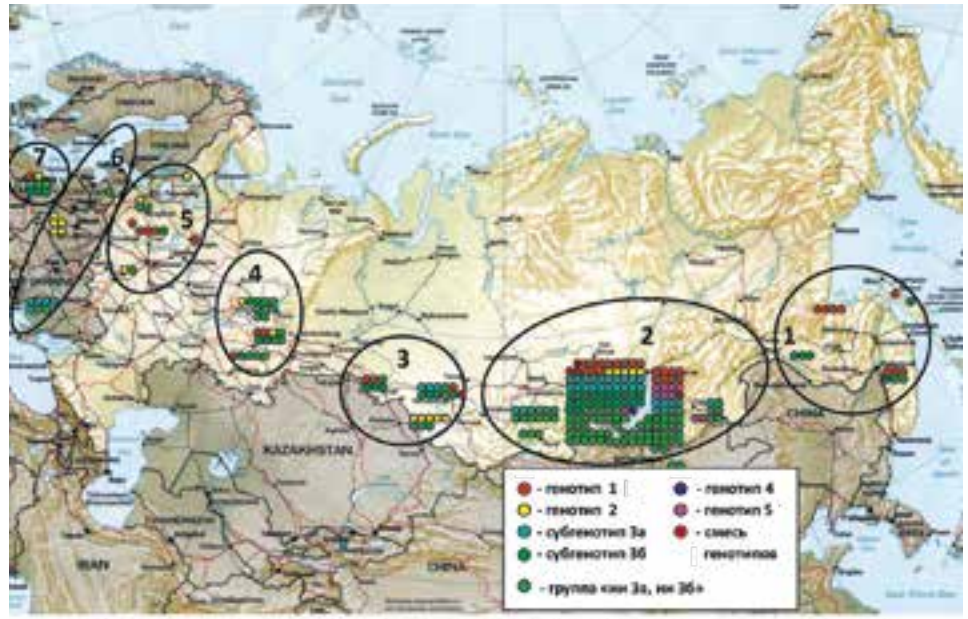
Эти данные впервые на основе молекулярно-биологических критериев продемонстрировали существование, наряду с «дальневосточным» и «западным», третьего – «урало-сибирского» подтипа ВКЭ, подтвердив тем самым результаты работ В.В. Погодиной 1970-х – 1980-х гг., установившей с помощью методов антигенного анализа широкую циркуляцию так называемых *Айна*-подобных штаммов на территории Сибири. Для дальнейшего секвенирования последовательностей гена белка Е нами было отобрано 29 штаммов ВКЭ, изолированных из разных участков ареала: Эстонии, запада, северо-запада и севера Европейской части России, Урала, Киргизии, Западной и Восточной Сибири, Дальнего Востока [26, 27, 28]. Убедительные данные в пользу адекватного выбора фрагмента вирусного генома для анализа уровней гомологии генетической структуры штаммов были получены при сравнении филогенетических древ, построенных на основе опубликованных в компьютерной базе данных (GenBank) структур гена белка Е (1448 н.о.) 32 штаммов ВКЭ, преимущественно выделенных в западной части ареала, и фрагмента этого гена длиной 160 нуклеотидов этих же штаммов. Оба древа оказались однотипными, позволяющими однозначно определять филогенетические взаимоотношения анализируемых штаммов и пригодными для выделения генетических групп вируса. Филогенетический анализ ВКЭ был осуществлен нами при совместном рассмотрении структуры фрагмента гена белка Е 29 штаммов из собственной коллекции и 32 штаммов, опубликованных другими авторами. На построенном филогенетическом древе сформировались три основные группы: группа штаммов, близких к дальневосточному штамму Софьин; группа штаммов, сходных с европейским штаммом Neudoerfl, группа штаммов, обладающая высоким уровнем гомологии с восточно-сибирским штаммом Айна/1448 и западно-сибирским штаммом Лесопарк-11. Группировка штаммов по степени гомологии геномов показала, что три основные группы, а также штаммы 886/84 и 178/79 могли быть квалифицированы как генотипы ВКЭ, различия между которыми составили 12% и более, а внутри генотипов между штаммами были не выше 9%.

Таким образом, нами было установлено 5 генотипов вируса: генотип 1 (прототипный штамм Софьин), генотип 2 (прототипный штамм Neudoerfl), генотип 3 (прототипные штаммы Айна/1448 и Лесопарк-11), генотип 4 (штамм 178/79) и генотип 5 (штамм 886/84). Генотипы 1 и 3 представлены несколькими кластерами. Интересно отметить, что по аналогии с полученными данными в работе, посвященной природной генетической вариабельности вируса японского энцефалита [29], авторы также на основании сравнения гомологии

фрагмента генома вируса выделили несколько генотипов, различия между которыми также составили 12% и более нуклеотидных замен. Для других флавивирусов это значение может быть иным. Мы, как и авторы, изучавшие ряд других вирусов, полагаем, что адекватным наименованием выявленных генетических групп ВКЭ, как и в примере с вирусом японского энцефалита, должен быть «генотип» (так как группировка осуществляется на основании различий в генетической структуре, а не оценке антигенной или какой-либо другой характеристики). Для кластеров внутри генотипа подходящим наименованием был бы «субгенотип» или «субтип». Однако в дальнейшем, во избежание подмены понятий, мы будем называть геногруппы ВКЭ не только генотипами, но и подтипами – так, как это большей частью сложилось в современной литературе.

Важные данные были получены при рассмотрении степени гомологии аминокислотных последовательностей, выведенных из генетических структур фрагмента белка Е штаммов ВКЭ. В полученном нами элайнменте фрагмента (190–243 аминокислоты) можно видеть, что аминокислота в позиции 206-й определяет генотип вируса. Все проанализированные штаммы генотипа 1 (ДВ) имеют в этой позиции серин (S), генотипа 2 (Западный) – валин (V), а генотипа 3 (Урало-Сибирский) – лейцин (L). Вторым гипервариабельным участком является аминокислота в позиции 234. Штаммы генотипов 1 и 2 содержат здесь аспарагин, а штаммы генотипа 3 разделяются на подгруппы, одна из которых (а) содержит глутамин (Q), а вторая (б) – гистидин (H).

Приведенные результаты указывали на более выраженную внутривидовую вариабельность ВКЭ, чем это представлялось ранее. Вместе с тем для получения более полной картины природного разнообразия вируса, занимающего огромный ареал, требовалось изучение значительно более представительной выборки штаммов. Поскольку серийные опыты по генетическому типированию штаммов на базе секвенирования представлялись нереалистичными, нами был усовершенствован метод гибридизации нуклеиновых кислот. На основе анализа растущего числа опубликованных и депонированных в GenBank нуклеотидных последовательностей РНК и выявления вариабельных участков структурных и неструктурных генов была создана панель из 40 дезоксиолигонуклеотидных зондов, мишенью для которых послужили все 10 генов штаммов ВКЭ трех основных генотипов (Софьин, Sofjin-HO, 205, Oshima 5–10, Senzhang, MDJ-01, Neudoerfl, 263, Vasilchenko, Zausaev, а также штамм 178/79 и вирус ОГЛ) [30]. Для получения зондов производили отбор таких участков генома, на протяжении которых имелись нуклеотидные замены, дифференцирующие один из генотипов от всех остальных или один из трех основных генотипов от двух остальных. Использование такой дифференцирующей панели позволило получить объемную информацию о каждом штамме и осуществить популяционный анализ; отобрать для полногеномного секвенирования штаммы со структурой генома, нетипичной для трех основных генотипов; выявить политиповые штаммы (или микст-штаммы). В ходе тестирования 273 штаммов ВКЭ и вируса ОГЛ с помощью панелей генотип-специфических зондов методом МГНК были получены паттерны гибридизации, согласно которым все штаммы разделились на две неравные группы: штаммы, реагирующие преимущественно с зондами одного из генотипов, или «монотиповые» (268), и «политиповые» (5). Образцы РНК «политиповых» штаммов реагировали одновременно с бóльшей частью зондов двух и более генотипов. Было сделано предположение, что «политиповые» штаммы представляют собой смеси вирусных частиц разных генотипов, а образцы их РНК – смеси геномов, соответствующих этим генотипам. Исследованная выборка охватила весь ареал, но, будучи сформированной на основе региональной музейной коллекции, она оказалась в бóльшей мере представлена восточно-сибирскими штаммами. Поэтому были сопоставлены данные по двум группам штаммов и обозначены как две условные популяции: «весь ареал» (268 «монотиповых» штаммов) и «Восточная Сибирь» (165 штаммов). Соотношения трех основных генотипов в этих двух группах сопоставимы: генотипический состав ВКЭ всего обследуемого ареала соответствовал картине, характерной для Восточной Сибири. Генотип 1 встречался повсеместно, но преобладал на Дальнем Востоке. Штаммы генотипа 2 были выявлены преимущественно в Восточной Европе (5 из 18 в составе «европейской части ареала»), на Алтае (5 из 8), редко – в Восточной Сибири (5 из 165) и не были обнаружены на Дальнем Востоке. То есть доля генотипа 2 уменьшалась с продвижением с запада на восток до нуля, в то время как доля генотипа 1 доходила на востоке до максимума (53,3%). При этом доминировал на бóльшей части всего обследованного ареала генотип 3. Из диаграммы также следует, что на «окраинах» ареала увеличиваются доли генотипов 1 и 2 и уменьшается доля генотипа 3. Результаты типирования исследованных штаммов ВКЭ демонстрируют, что изменения в соотношении генотипов наблюдаются не только в зависимости от географического положения места изоляции, но и от источника выделения. Во всей выборке среди 268 однозначно типированных штаммов 223 были выделены от клещей и 45 – от теплокровных. Среди штаммов от клещей – 80,7% (180 из 223) и штаммов от теплокровных – 40% (18 из 45) были квалифицированы как представители генотипа 3.



1 – Дальний Восток; 2 – Восточная Сибирь; 3 – Западная Сибирь; 4 – Предуралье и Урал; 5 – Центральная и Северо-Западная Россия; 6 – Восточная Европа; 7 – Западная Россия

РИС. 1. **ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ВКЭ, ВЫЯВЛЕННАЯ МЕТОДОМ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ГИБРИДИЗАЦИИ С ПАНЕЛЬЮ ГЕНОТИП-СПЕЦИФИЧЕСКИХ ОЛИГОНУКЛЕОТИДНЫХ ЗОНДОВ. ГЕНОТИП 3 (СИБИРСКИЙ ПОДТИП): СУБГЕНОТИП 3А, СУБГЕНОТИП 3Б, ГРУППА «НИ 3А, НИ 3Б»**

Поскольку основная часть штаммов от клещей изолирована в центральной части ареала (Урал, Западная Сибирь и, преимущественно, Восточная Сибирь), где генотип 3 доминирует, этот результат выглядит закономерно. Однако в очагах, расположенных в Амурской области (Дальний Восток), Калининградской области (Западная Россия), в странах Восточной Европы – Украине, Боснии и Герцеговине, мы также наблюдали наличие очагов с превалированием генотипа 3. Анализ реактивности штаммов ВКЭ генотипа 3 с «длинной» панелью олигонуклеотидных зондов показал, что все они четко делятся на три группы, из которых одна была обозначена как субгенотип 3а (прототипный штамм «Васильченко»), вторая – субгенотип 3б (прототипный штамм «Заусаев»), третья – «ни 3а, ни 3б», идентифицировать которую не представилось возможным (рис. 1). Можно предположить, что в составе этой третьей группы оказались в том числе штаммы, представляющие новые субгенотипы (генетические линии) сибирского субтипа, что было в дальнейшем подтверждено работами по секвенированию геномов изолятов ВКЭ [31].

В ходе дальнейших исследований наибольшее внимание мы уделили молекулярной эпидемиологии ВКЭ в Восточной Сибири в силу следующих причин: 1) ряд работ, посвященных эволюции этого вируса, указывал на Сибирь как на территорию, где он сформировался, отделившись от общего ствола вирусов, переносимых клещами; 2) результаты наших предыдущих работ демонстрировали существование здесь всех описанных в литературе генотипов (субтипов) ВКЭ; 3) в нашем распоряжении была коллекция из более чем 500 штаммов, изолированных в этом макрорегионе на протяжении 40 лет. Большой научный интерес представляло получение материалов о территориальном распространении различных генетических вариантов вируса, их связи с иксодовыми клещами разных видов и другие особенности экологии, роль в патологии человека и формировании иммуноструктуры населения, генетическая и антигенная структура, механизмы изменчивости и эволюции. Несмотря на множество работ, посвященных антигенной и генетической вариабельности ВКЭ, указывающих на гетерогенность природной вирусной популяции в Восточной Сибири и, в частности, широкое распространение штаммов серотипа Айна/1448, долгое время в литературе, особенно зарубежной, превалировало представление о существовании в этом обширном регионе только дальневосточного типа вируса [32]. Широкое внедрение в исследования природных вирусных популяций методов молекулярной биологии позволило на основе объективных критериев получить новые важные данные об их генетической структуре как в пределах всего ареала, так и на территории Восточной Сибири. Для получения более полной и объемной информации о генетическом разнообразии ВКЭ было необходимо дальнейшее пополнение коллекции штаммов с представительством различных участков данного ареала.

Представлялось также актуальным исследование вариабельности вируса по различным локусам генома. Штаммы ВКЭ, использованные в дальнейшей работе, были изолированы из различных биологических объектов: больных КЭ людей, клещей, грызунов, птиц, молока коровы. Данный материал был собран в природных очагах Республики Бурятия, Республики Хакасия, Красноярского края, Забайкальского края и Иркутской области, которые расположены в разных типах ландшафтов и отличаются климатическими условиями, составом растительности и фаунистических группировок. Штаммы, как было представлено выше, изучали методом молекулярной гибридизации с 40 специфичными зондами, и вместе с тем у достаточно представительной группы



РИС. 2. **ДЕНДРОГРАММА, ПОСТРОЕННАЯ НА ОСНОВЕ НУКЛЕОТИДНЫХ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ ФРАГМЕНТА ГЕНОВ E И NS1 (297 Н.О.) ПРЕИМУЩЕСТВЕННО ВОСТОЧНО-СИБИРСКИХ ШТАММОВ ВКЭ МЕТОДОМ UPGMA**

* ▲ – ПРОТОТИПНЫЕ ШТАММЫ РАЗНЫХ ГЕНОТИПОВ.

числом 67 штаммов были расшифрованы фрагменты вирусных РНК [14]. Эти исследования осуществлялись в сотрудничестве с Р.В. Адельшиным (г. Иркутск), С.Е. Ткачевым (г. Новосибирск) и Л.С. Карань (г. Москва). Один из расшифрованных фрагментов кодировал участок гена белка E (1246–1488 н.о. от начала гена E) и гена NS1 (позиции 1–54 н.о. от начала гена NS1 ВКЭ, штамм Софьин), второй – ген белка E (1449 н.о.), третий – фрагмент гена белка E (217 н.о.). Все полученные структуры были сгруппированы в зависимости от исследованного участка генома и выравнены относительно

фрагмента последовательностей прототипных штаммов, опубликованных в GenBank: Софьин (X03870), Sofjin-HO (AB062064), Oshima 5–10 (AB062063) – генотип 1; Neudoerfl (U27495), 263 (TEU27491) – генотип 2; Zausaev (AF527415), Vasilchenko (AF069066), Ek-328 (DQ486861) – генотип 3. Филогенетический анализ последовательностей проводили с использованием программы MEGA 5.05. В качестве внешней группы использовали последовательности фрагментов генома флавивируса OHF (NC005068).

Штаммы генотипа 3 образовали два субкластера, один из которых относился к субгенотипу «3а» (прототипный штамм Vasilchenko), второй – к субгенотипу «3б» (прототипный штамм Zausaev).

На рис. 2 в кластере генотипа 3 выделяется штамм EK-328, который, вероятно, является представителем еще одного субгенотипа. Штаммы генотипа 1 составили 11,1%, генотипа 2 – 2,9%. Выявлены штаммы с уникальной, обнаруженной только на территории юга Восточной Сибири, генетической характеристикой (178–79) и группа 886 (генотип 5) в количестве 13 штаммов (5,8%). Получены доказательства генетических особенностей штаммов, входящих в «группу 886», которой нами присвоено название «байкальский» генотип (субтип).

Исследованный участок гена белка E и гена NS1 длиной 297 н.о. кодировал последовательности из 99 аминокислот в позициях 416–496 (ген E) и 1–18 (ген NS1). Штаммы западного генотипа ВКЭ отличались от штамма Софьин по восьми позициям, причем замены в позициях 426 – треонин (T) на аланин (A), 431 – треонин (T) на серин (S), 433 – серин (S) на изолейцин (I), 437 – лейцин (L) на валин (V) являлись характерными только для генотипа 2. Штаммы сибирского генотипа, также как и западного, имели замены в позициях 448 – лейцин (L) на изолейцин (I), 458 – изолейцин (I) на лейцин (L), 460 – валин (V) на лейцин (L) и 463 – валин (V) на аланин (A). Для штаммов субгенотипа Zausaev маркерной явилась аминокислота в позиции 431 – аланин (A). Штамм 178–79 имел аналогичные для штаммов линии Zausaev замены в позициях 431, 460, 463 и характерную только для данного штамма замену в позиции 462 – валин (V) на аланин (A). Штаммы генотипа 5 (178/79), наряду с заменами в позициях 458, 460 и 463, аналогичными для штаммов западного и урало-сибирского генотипов, имели отличие по аминокислоте в позиции 455 – лейцин (L) замещен на изолейцин (I). Наряду со стандартными аминокислотными остатками, для некоторых штаммов генотипа 3 (48-76, 29-94, 98-86, 482-79, 447-83, 820-90, 241-87) обнаружены нетипичные аминокислоты. Так, например, для штамма 241-87 в позиции 433 валин (V) замещен на лейцин (L), а в позиции 476 – метионин (M) – на лейцин (L).

Результаты генотипирования 67 штаммов, полученные на основе анализа последовательностей нуклеотидов вирусных геномов, подтвердили существование 5 генотипов ВКЭ на территории Восточной Сибири. Сопоставление результатов, полученных с помощью МГНК с набором из 40 генотип-специфических зондов к каждому из 10 генов вируса и секвенирования фрагментов генома длиной от 217 н.о. и более, продемонстрировало их совпадение. Как показали проведенные с помощью МГНК тесты, штаммы генотипа 3 разделились на 3 группы – субгенотип 3а (Васильченко), субгенотип 3б (Заусаев) и вновь – группа «ни 3а, ни 3б», штаммы которой не реагировали со специфичными для этих субгенотипов зондами. Результаты секвенирования 15 изолятов, субгенотипическую принадлежность которых с помощью МГНК не удалось установить, позволили уточнить состав штаммов генотипа 3 (урало-сибирского). Так, при генотипировании на основе первичной структуры фрагментов генома или полипротеина штаммы 530-89, 757-90, 761-90, 767-90, 769-90, 39-02, 367-81, 210-79, 215-79 примкнули к субгенотипу 3а, а изоляты Байкал-3, Байкал-4, 241-81, Столбы-1, Столбы-4, Енисей-2 – к субгенотипу 3б (рис. 2).

Распределение генотипов по отдельным территориям Восточной Сибири имело свои особенности. Так, при исследовании 14 штаммов, выделенных из клещей *I.persulcatus*, собранных в природных очагах юго-западной части Забайкальского края, установлена циркуляция трех генотипов ВКЭ, из которых основную часть составили штаммы генотипа 3 (64,3%); довольно широко были представлены штаммы генотипа 5 – 28,6%, а генотипа 1 – всего 7,1%. Генотипирование 65 штаммов, изолированных на территории Республики Бурятия, показало, что популяция ВКЭ в этом регионе представлена генотипами 3 (69,2%), 5 (13,8%), 1 (10,8%) и политиповыми штаммами (6,2%), в состав которых входят вирусные частицы генотипов 1 и 3, а также, возможно, генотипов 1, 2 и 3.

Исследования генетической характеристики 101 штамма из Иркутской области позволили установить, что на данной территории циркулирует ВКЭ всех генотипов (1, 2, 3, 4 и 5) и политиповые штаммы, содержащие РНК генотипов 1 и 3; 3 и 2; 1, 2 и 3. В Иркутской области, так же как и в других регионах Восточной Сибири, преобладали штаммы генотипа 3 (76,2%). При генотипировании штаммов из Красноярского края и Республики Хакасия было показано, что все они (16) принадлежат генотипу 3. Данная серия исследований, в принципе, подтвердила полученные ранее данные о том, что основу популяции вируса КЭ на территории Восточной Сибири составляет генотип 3 (сибирский подтип) ВКЭ (76,7%).

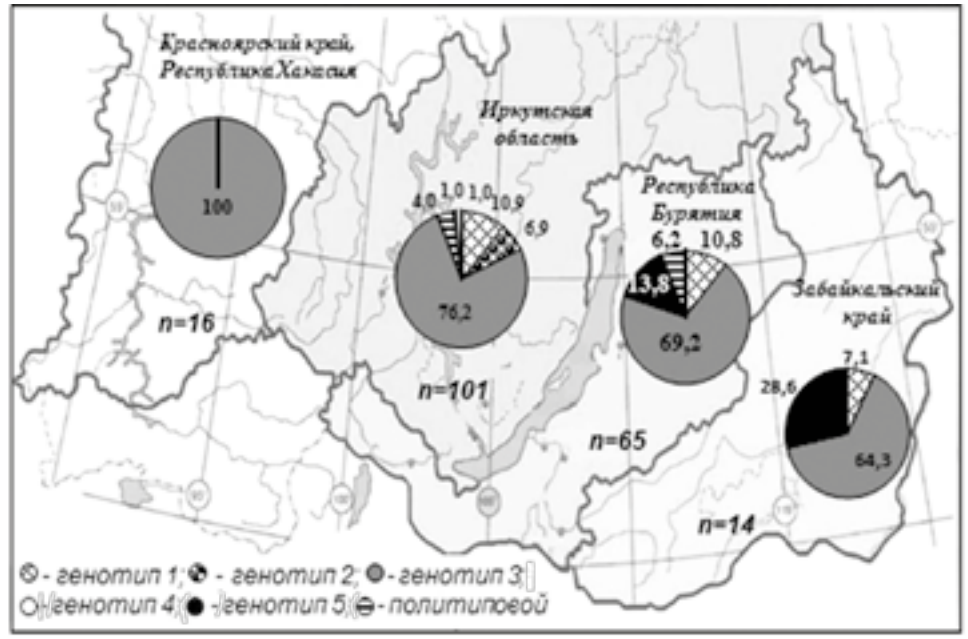


РИС. 3. **СООТНОШЕНИЕ ГЕНОТИПОВ ВКЭ НА АДМИНИСТРАТИВНЫХ ТЕРРИТОРИЯХ ВОСТОЧНОЙ СИБИРИ**

Весьма интересно, что доля штаммов генотипа 3 возрастала в направлении с востока на запад – от 64,3% в Забайкальском крае до 100% – в Красноярском крае и Республике Хакасия. Обратная закономерность наблюдалась в отношении штаммов генотипа 1: в самом западном регионе Восточной Сибири такие штаммы не были обнаружены, а в самом восточном (Забайкальский край) они составили 28,6% (рис. 3).

Была отмечена также четкая географическая привязка штаммов, относящихся к двум субгенотипам – азиатским линиям генотипа 3 (сибирского подтипа) «Васильченко» (3а) и «Заусаев» (3б). В западной части ареала наблюдалась сочетанная циркуляция штаммов «Васильченко» и «Заусаев», причем штаммы линии 3а составили 2/3 от выборки; затем в направлении на восток доля штаммов линии «Заусаев» росла, полностью вытесняя штаммы линии «Васильченко» на восточной периферии Восточной Сибири (рис. 4).

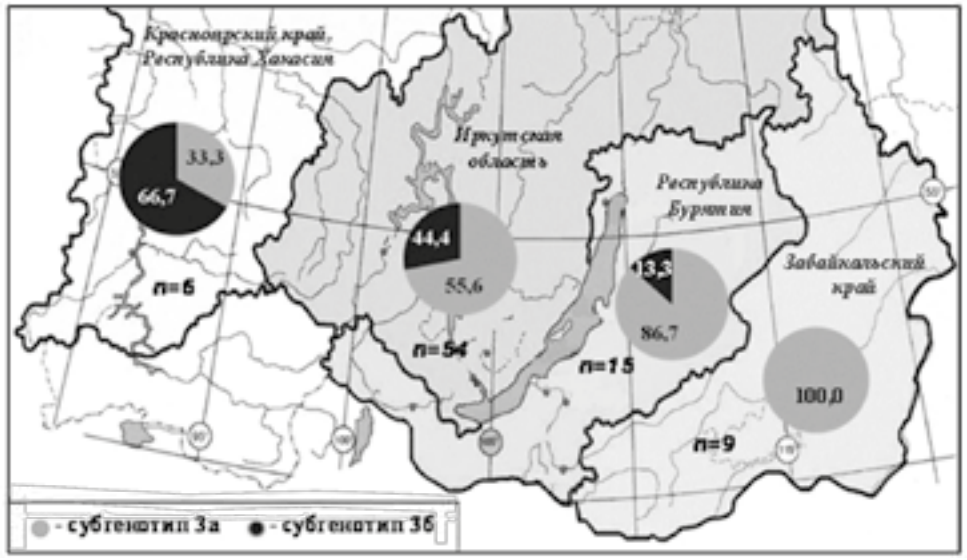


РИС. 4. **СУБГЕНОТИПЫ ГЕНОТИПА 3 ВКЭ «ВАСИЛЬЧЕНКО» (3А) И «ЗАУСАЕВ» (3Б) НА ТЕРРИТОРИЯХ РЕГИОНОВ ВОСТОЧНОЙ СИБИРИ**

Обнаружены «политиповые» или «микст-штаммы», сочетающие в себе последовательности: а) генотипов 1 и 3; б) генотипов 3 и 2; в) генотипов 1, 2 и 3. Как было показано нами ранее, каждый из трех основных генотипов ВКЭ имеет собственный ареал, где он доминирует, хотя на этих территориях встречаются единичные штаммы, относящиеся к другим генотипам. Своеобразие популяции ВКЭ, циркулирующего на территории Восточной Сибири, проявляется в том, что в этом регионе обнаруживаются представители не только трех основных (1, 2 и 3) генетических типов, но и штаммы «группы 886» (генотип 5 – «байкальский») и 178-79 (генотип 4), отличающиеся от представителей остальных генотипов, а разнообразие штаммов генотипа 3 представлено более чем двумя субгенотипами. Таким образом, можно заключить, что Восточная Сибирь является уникальной территорией генетического разнообразия ВКЭ, обитания всех описанных в настоящее время на территории России генотипов, нескольких субгенотипов и микст-штаммов в различных сочетаниях.

Учитывая данные о неоднородной генетической структуре природных популяций ВКЭ Восточной Сибири, представляло интерес сопоставить результаты исследований генетической вариабельности вируса с особенностями географического местоположения и экологии обследуемых объектов.

Для того чтобы ответить на вопрос, какова роль некоторых экологических факторов в формировании гетерогенной вирусной популяции, нами был проведен анализ распространения генотипов ВКЭ в различных типах ландшафтов Восточной Сибири и генотипических различий вируса в зависимости от видовой принадлежности источника изоляции.

Оценка распространения генотипов ВКЭ в основных типах ландшафтов показала, что в горной тайге и таежно-ерниковых котловинах обнаруживаются генотипы 1, 3, 5 и политиповые штаммы (табл.). В ландшафтах тайги, равнин и плато циркулировал ВКЭ тех же генотипов и, кроме того, выявлен штамм генотипа 2. Разнообразие вируса, выявленное в южной части ареала – лесостепных и степных межгорных котловинах, представлено штаммами всех генотипов, за исключением генотипа 5. В пойменных очагах установлена циркуляция ВКЭ генотипа 3 и политиповых штаммов.

Штаммы генотипа 3 занимают доминирующее положение во всех основных типах ландшафтов (от 68,5% в очагах, расположенных в ландшафтах горной тайги, до 100% – в степных ландшафтах). Процентное соотношение штаммов генотипа 1, выделенных из материала, собранного в природных очагах, приуроченных к ландшафтам горной тайги и таежно-ерниковых котловинах, тайги равнин и плато, и лесостепи почти не отличалось и составило 10,0%, 10,7% и 9,1% соответственно.

ТАБЛИЦА.
РАСПРОСТРАНЕНИЕ ШТАММОВ ВКЭ РАЗЛИЧНЫХ ГЕНОТИПОВ В ОСНОВНЫХ ТИПАХ ЛАНДШАФТОВ (АБС./%)

Основные ландшафты		Генотипы						Всего
1		2	3	4	5	П		
Горная тайга и таежно-ерниковые котловины		7/10,0	-	48/68,5	-	13/18,6	2/2,9	70
Тайга равнин и плато		3/10,7	1/3,6	22/78,5	-	1/3,6	1/3,6	28
Лесостепные и степные межгорные котловины	Лесостепь	8/9,1	6/6,8	69/78,4	1/1,1	-	4/4,6	88
	Степь	-	-	4/100	-	-	-	4
Пойма рек		-	-	4/80	-	-	1/20	5
Всего		18	7	147	1	14	8	195

Основная часть штаммов генотипа 2 была обнаружена в очагах лесостепных ландшафтов, где они составили 6,8% от всего числа изолятов. Большинство штаммов генотипа 5 было выявлено в средне- и низкогорных таежных ландшафтах (18,6% от всех изолятов, выделенных в ландшафтах горной тайги). Политиповые штаммы в небольшом количестве встречались во всех типах основных ландшафтов.

Таким образом, можно было заключить, что ареал ВКЭ на всех обследованных ландшафтных территориях Восточной Сибири представлен не только сибирским генотипом, абсолютное доминирование которого отмечено в изученных районах независимо от того, в каких ландшафтных зонах расположены очаги, но и штаммами других генотипов. Связь различных генотипов и политиповых штаммов с определенным видом ландшафта и степенью их освоенности человеком не была установлена. Наибольшая генетическая вариабельность отмечена в районах, располагающихся вдоль озера Байкал, а также в юго-восточной части Забайкалья. Возможно, разнообразие ВКЭ в Прибайкалье связано с его особым географическим положением в центре азиатского континента и историей формирования территории. Байкальская рифтовая зона, представляющая систему горных хребтов и межгорных впадин, – один из важнейших зоогеографических рубежей Палеарктики. Здесь проходят границы ареалов большого числа видов флоры и фауны западного и восточного происхождения, представляющих в целом сложное генетически разнородное образование. Если экстраполировать концепцию происхождения современного видового разнообразия представителей флоры и фауны на территории Прибайкалья на вирусные популяции, то становится понятным обнаружение в данном регионе вируса европейского генотипа, циркулирующего преимущественно на западных территориях, и дальневосточного генотипа, доминирование которого отмечается в регионах, расположенных восточнее.

Еще один фактор, который может способствовать распространению различных генотипов на территории Прибайкалья, – это видовое разнообразие орнитофауны данного региона. Более 230 видов птиц гнездится в районе озеро Байкал. Из них подавляющее большинство (более 80%) относится к категории перелетных. Через Прибайкалье проходят перелетные пути многих видов северных и некоторых западных птиц, перелетающих зимовать на юг Китая, в Корею, Индию и к берегам Австралии. Некоторые птицы улетают в Монголию и Северную часть Китая. Поскольку птицы могут переносить клещей на значительные расстояния [33, 34, 35], существует возможность заноса ВКЭ генотипа 2 с западных, а генотипа 1 – с юго-восточных территорий с последующей адаптацией к местным экологическим условиям.

Более того, генетические различия на уровне субгенотипа (генетической линии) также коррелировались с географической позицией природных очагов, откуда были изолированы штаммы.

Проведенные нами масштабные исследования генетики ВКЭ на территории Восточной Сибири и других участков ареала, как уже подчеркивалось, продемонстрировали существование пяти генотипов (подтипов), из которых три (дальневосточный, европейский и сибирский) широко распространены на территории Евразии и встречаются в разной пропорции в тех или иных географических районах, хотя и обладают собственными ареалами, где они доминируют. Генетическая вариабельность циркулирующих в природе штаммов зафиксирована и внутри генотипов в виде субгенотипов или генетических линий, что особенно характерно для генотипов 1 (дальневосточный) и 3 (сибирский).

ЛИТЕРАТУРА

1. Зильбер Л.А. Весенний (весенне-летний) эндемический КЭ // Советская медицина. 1939. № 23. С. 11–15.
2. Кларк Д.Х. Дальнейшие исследования антигенных связей между арбовирусами группы В // Бюллетень ВОЗ. 1964. Т. 31, № 1. С. 50–66.
3. Краминская Н.Н., Живоляпина Р.Р., Мейерова Р.А. Своеобразный штамм вируса КЭ, выделенный от больного с прогредиентным течением заболевания. В сб.: «Актуальные проблемы вирусных заболеваний». Москва. 1965. С. 190–191.
4. Рубин С.Г., Чумаков М.П., Семашко И.В. Антигенные типы и подтипы штаммов вируса КЭ из различных регионов (вопросы классификации, географического распространения). В сб.: «Вирусы и вирусные инфекции человека», 19–21 мая 1981 г. Москва. 1981. С. 63–64.
5. Погодина В.В., Бочкова Н.Г., Левина Л.С. и др. Иммунологические и некоторые этиологические аспекты изучения серотипа Айна/1448 вируса КЭ // Вопросы вирусологии. 1981. Т. 26, № 6. С. 735–741.
6. Жанков А.И., Дживанян Т.И., Лашкевич В.А. Различия электрофоретической подвижности низкомолекулярных вирусспецифических белков вирусов комплекса клещевого энцефалита // Вопросы вирусологии. 1985. Т. 30, № 5. С. 610–614.
7. Guirakhoo F., Radda A.C., Heinz F.X. et al. Evidence for antigenic stability of tick-borne encephalitis virus by the analysis of natural isolates // Journal of General Virology. 1987. Vol. 68, № 3. P. 859–864.
8. Heinz F.X., Kunz C. Homogeneity of the structural glycoprotein from European isolates of tick-borne encephalitis virus: comparison with other flaviviruses // Journal of General Virology. 1981. Vol. 57, № 2. P. 263–274.
9. Васильев В.В., Злобин В.И., Дживанян Т.И. и др. Изучение электрофоретической подвижности вирусспецифических белков штаммов вируса клещевого энцефалита, выделенных в разных географических зонах СНГ // Вопросы вирусологии. 1993. Т. 38, № 1. С. 11–16.
10. Heinz F.X., Kunz C. Molecular epidemiology of tick-borne encephalitis virus: peptide mapping of large non-structural proteins of European isolates and comparison with other flaviviruses // Journal of General Virology. 1982. Vol. 62, № 2. P. 271–283.
11. Block J., Henchal E.A., Gorman B.M. Comparison of dengue viruses and some other flaviviruses by cDNA-RNA hybridization analysis and detection of aclose relationship between dengue virus serotype 2 and Edge Hill virus // Journal of General Virology. 1984. Vol. 65, № 12. P. 2173–2181.
12. Kerschner J.H., Vorndam A.V., Monath T.P. et al. Genetic and epidemiological studies of dengue type 2 viruses by hybridization using synthetic deoxyoligonucleotides as probes // Journal of General Virology. 1986. Vol. 67, № 12. P. 2645–2661.
13. Добрикова Е.Ю., Плетнев А.Г., Шаманин В.А. Обнаружение вируса клещевого энцефалита в крови людей и индивидуальных клещах методом молекулярной гибридизации нуклеиновых кислот // Вопросы вирусологии. 1986. Т. 31, № 6. С. 739–742.
14. Shamanin V.A., Pletnev A.G., Rubin S.G. et al. Differentiation of strains of tick-borne encephalitis virus by means of RNA-DNA hybridization // Journal of General Virology. 1990. Vol. 71, № 7. P. 1505–1515.
15. Плетнев А.Г., Ямщиков В.Ф., Блинов В.М. Нуклеотидная последовательность генома и полная аминокислотная последовательность полипротеина вируса клещевого энцефалита // Биоорганическая химия. 1989. Т. 15, № 11. С. 1504–1521.
16. Mandl C.W., Heinz F.X., Kunz C. Sequence of the structural proteins of tick-borne encephalitis virus (western subtype) and comparative analysis with other flaviviruses // Virology. 1988. Vol. 166, № 1. P. 197–205.
17. Mandl C.W., Heinz F.X., Stöckl E. et al. Genome sequence of tick-borne encephalitis virus (western subtype) and comparative analysis of nonstructural proteins with other flaviviruses // Virology. 1989. Vol. 73, № 1. P. 291–301.
18. Сафронов П.В., Нетесов С.В., Микрюкова Т.В. и др. Нуклеотидная последовательность генов и полная аминокислотная последовательность белков вируса клещевого энцефалита штамма 205 // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 1991. № 4. С. 23–29.
19. Дрокин Д.А., Злобин В.И., Шаманин В.А. Выбор оптимальных олигонуклеотидных зондов для индикации флавивирусов. В сб.: Серия симпозиумов «Нуклеиновые кислоты». Москва. 1991. Т. 24. С. 59–60.

20. Погодина В.В., Трухина А.Г., Шаманин В.А. и др. Дезоксиолигонуклеотидные зонды, дифференцирующие антигенные и патогенетические варианты вируса клещевого энцефалита // Вопросы вирусологии. 1992. Т. 37, № 1. С. 53–56.
21. Бахвалова В.Н. Эпизоотическое состояние природного очага клещевого энцефалита и особенности вирусной популяции в лесостепном Приобье (Западная Сибирь). Автореферат дисс. ...канд. биол. наук. Кольцово; 1994. 24 с.
22. Злобин В.И., Шаманин В.А., Плетнев А.Г. и др. Специфическая реактивность кДНК- и дезоксиолигонклеотидных зондов, комплементарных геному вируса клещевого энцефалита, с РНК-штаммов различного географического происхождения // Вопросы вирусологии. 1992. Т. 37, № 5–6. С. 248–252.
23. Злобин В.И., Шаманин В.А., Дрокин Д.А. и др. Географическое распространение генетических вариантов вируса клещевого энцефалита // Вопросы вирусологии. 1992. Т. 37, № 5–6. С. 252–256.
24. Злобин В.И., Горин О.З. Клещевой энцефалит: Этиология, эпидемиология и профилактика в Сибири. Новосибирск: Наука; 1996. 177 с.
25. Злобин В.И., Мамаев Л.В., Джиоев Ю.П. и др. Генетические типы вируса клещевого энцефалита // Журнал инфекционной патологии. Иркутск. 1996. Т. 3, № 4. С. 13–17.
26. Злобин В.И., Демина Т.В., Мамаев Л.В. и др. Анализ генетической вариабельности штаммов вируса клещевого энцефалита по первичной структуре фрагмента гена белка оболочки Е // Вопросы вирусологии. 2001. Т. 46, № 1. С. 12–16.
27. Злобин В.И., Демина Т.В., Беликов С.И. и др. Генетическое типирование штаммов вируса клещевого энцефалита на основе анализа гомологии фрагмента белка оболочки // Вопросы вирусологии. 2001. Т. 46, № 1. С. 17–22.
28. Злобин В.И., Газо М.Х., Беликов С.И. и др. Молекулярные зонды для генетического типирования вируса клещевого энцефалита // Вопросы вирусологии. 2001. Т. 46, № 4. С. 43–47.
29. Chen W.-R., Tesh R.B., Rico-Hesse R. Genetic variation of Japanese encephalitis virus in nature // Journal of General Virology. 1990. Vol. 71, № 12. P. 2915–2922.
30. Demina T.V., Dzhioev Yu.P., Verkhozina V.V. et al. Genotyping and characterization of the geographical distribution of tick-borne encephalitis virus variants with a set of molecular probes // Journal of medical virology. 2010. Vol. 82, № 6. P. 965–976.
31. Tkachev S.E., Chicherina G.S., Golovljova I. et al. New genetic lineage within the Siberian subtype of tick-borne encephalitis virus found in Western Siberia, Russia // Infection, Genetics and Evolution, 2017. Vol. 56. P. 36–43.
32. Oschmann P., Oschmann P., Kriczy P., Halperin J., Brade V. editors. Laime-Borreliosis and Tick-Borne Encephalitis. Bremen: UNI Med Verlag AG; 1999. 144 p.
33. Львов Д.К., Львов Д.К., Ильичев В.Д., ред. Миграция птиц и перенос возбудителей инфекции. Москва: Наука, 1979. 270 с.
34. Waldenstrum J., Lundkvist A., Falk K.I. et al. Migrating birds and tickborne encephalitis viruses // Emerging Infectious Diseases. 2007. Vol. 13, № 8. P. 1215–1218.
35. Верхозина М.М. Молекулярная эпидемиология и экология вируса клещевого энцефалита в Восточной Сибири. Дисс. ...докт. биол. наук. Иркутск; 2015.

2.5. Реконструкция сайтов рекомбинации в геномах штаммов сибирского генотипа вируса клещевого энцефалита методами биоинформатики

(Ю.П. Джиоев, А.И. Парамонов, И.В. Козлова, С.Е. Ткачев, Т.В. Демина, М.М. Верхозина, В.Б. Локтев, Ю.С. Букин, Е.К. Дорощенко, О.В. Лисак, О.В. Сунцова, Ю.С. Савинова, Л.А. Степаненко, Д.О. Киселев, В.И. Злобин)

Для понимания закономерностей формирования разнообразных генетических вариантов вируса клещевого энцефалита (ВКЭ) и в целом эволюции этого вируса необходимо изучить возможные молекулярные механизмы его изменчивости. Одним из наиболее эффективных и присущих многим вирусам механизмов является рекомбинация.

Рекомбинация отмечена во всех группах ДНК-содержащих и у многих РНК-содержащих вирусов [1, 2], в том числе и у ряда представителей рода *Flavivirus* [3, 4]. Однако вопрос о существовании рекомбинации у ВКЭ до сих пор является спорным из-за противоречивых данных разных авторов [5, 6]. Вместе с тем в ряде работ последних лет в результате использования более специфичных биоинформационных программных методов были представлены данные о выявлении сайтов рекомбинации в геномных структурах ВКЭ [5, 7, 8].

Целью наших исследований являлось получение новой информации об обнаружении сайтов рекомбинаций и их разнообразии в геномах штаммов сибирского генотипа ВКЭ, зафиксированных посредством высокочувствительных программных методов биоинформатики. Материал для исследования представлен выборкой данных кодируемой части геномов 35 штаммов сибирского генотипа ВКЭ. Из этой выборки геномы девяти штаммов расшифрованы нами из коллекции ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», из которых четыре депонированы в базе данных GenBank (табл. 1). В этой таблице представлена информация о месте, годе и источнике изоляции каждого штамма.

ТАБЛИЦА 1. **ШТАММЫ СИБИРСКОГО ГЕНОТИПА ВКЭ**

№	Наименование штамма	Географическое место изоляции	Год изоляции	Источник изоляции	Номер в GenBank
1	Him-Dym-6	Республика Бурятия	1986	*I.persulcatus*	MH645614.1
2	Bosniya-3	Босния		*I.ricinus*	MH645616.1
3	Lukovka-3	Иркутская область	1986	*I.persulcatus*	MH645615.1
4	Baikal-3	Иркутская область	1986	*I.persulcatus*	MH645613.1
5	TBEV-370	Новосибирская область	2012	*I.persulcatus*	-

6	TBEV-2836	Новосибирская область	2012	*l.pavlovskyi*	-
7	TBEV-2871	Новосибирская область	2012	*l.pavlovskyi*	-
8	TBEV-2922	Новосибирская область	2012	*l.pavlovskyi*	-
9	3869	Иркутская область	2003	Кровь больного	-

Исследуемые геномы сибирского генотипа ВКЭ выровнены программой ClustaW с использованием штрафа за открытие делеции 15 и штрафа за продолжение 6,66. Определение положения сайтов рекомбинации производили с помощью 7 программных методов, реализованных в пакете программ RDP v.4.61: 1) RDP (Recombination detection program) [9]; 2) Genecomw (Statistical Tests for Detecting Gene Conversion) [10]; 3) BootScan (Bootstap based detection of recombination breakpoints) [11]; 4) Chimaera (Maximum mismatch chi-square) [12]; 5) 3Seq (Method for Inferring Mosaic Structure in Sequence Triplets) [13]; 6) SiScan (Sister-scanning) [14]; 7) Maxchi (Maximum chi-square) [15]. Достигаемый уровень достоверной значимости был принят за 0,05. Для пакета программ RDP были установлены следующие общие настройки: «последовательности линейные, коррекция Бонефолли, не требуется филогенетического подтверждения, отшлифовывать точки рекомбинации, показывать все события». В ходе работы с программами применяли следующие параметры настроек: «RDP – внешние и внутренние ссылки, размер окна 30; Genecomw, g-scale = 1; BootScan – длина окна 200, шаг 20, использовать UPGMA дерево, число повторов бутстрэпа 100; MaxChi – заданный размер окна, 70 вариабельных сайтов на окно, не использовать пропуски; Chimaera – заданный размер окна, 70 вариабельных сайтов на окно». Все прочие настройки выставлены по умолчанию. В рамках используемых программных методов одновременно определяются статистические показатели достоверностей полученных сайтов рекомбинации. Также в этих программах заложена поисковая система определения родительских штаммов, от которых с наибольшей вероятностью могли передаться рекомбинантные сайты выявленным штаммам-рекомбинантам. Статистически достоверными считались те выявленные сайты рекомбинации, у которых она была меньше 0,05, и фиксировались они не менее чем двумя программами из данного пакета (табл. 2). Посредством этих программ в исследуемых геномах штаммов сибирского генотипа ВКЭ было достоверно зафиксировано три штамма-рекомбинанта: Tomsk PT-122, Kolarovo – 2008 и Buzuuchuk (табл. 2).

Из 7 используемых биоинформационных программ только 6 были способны фиксировать сайты рекомбинации во всех выявленных штаммах-рекомбинантах (без программы Bootscan). В геноме штамма-рекомбинанта Tomsk PT-122, выделенного от птицы *Acrocephalus dumetorum* в Томской области, выявлено два сайта рекомбинации в позициях: 7187-9772 (включает гены NS4b и NS5) и 8389-9398 (ген NS5) (табл. 3). Сайт рекомбинации 7187-9772 зафиксирован 4 программами (Maxchi, Chimaera, SiSscan, 3Seq), а сайт 8389-9398 – 5 (без программы RDP) (табл. 2). В рекомбинантном штамме Kolarovo 2008, который был выделен из клеща *I.pavlovskyi*, выявлено 4 сайта, причем все фиксировались только двумя программами (табл. 2). Позиции сайтов рекомбинации были выявлены как в структурных генах (174-1412 н.о. – C, M, E),

ТАБЛИЦА 2.

ВЫЯВЛЕННЫЕ ШТАММЫ – РЕКОМБИНАНТЫ СИБИРСКОГО ГЕНОТИПА ВКЭ С ОЦЕНКАМИ ИХ СТАТИСТИЧЕСКОЙ ДОСТОВЕРНОСТИ

Позиции в геноме	Штаммы-рекомбинанты (№ в GenBank)	Программные методы поиска сайтов рекомбинации						
		RDP	Genecounv	Bootscan	Maxchi	Chimaera	SiSscan	3Seq
8389-9398	Tomsk PT122 (KM019545)	NS	$3{,}15 \times 10^{-02}$	NS	$4{,}63 \times 10^{-07}$	$4{,}07 \times 10^{-06}$	$1{,}94 \times 10^{-02}$	$2{,}98 \times 10^{-04}$
7187-9772		NS	NS	NS	$3{,}35 \times 10^{-08}$	$2{,}62 \times 10^{-06}$	$1{,}35 \times 10^{-02}$	$1{,}08 \times 10^{-06}$
174-1412	Kolarovo 2008 (FJ968751)	NS	NS	NS	$1{,}04 \times 10^{-04}$	$1{,}58 \times 10^{-04}$	NS	NS
3740-4042		NS	NS	NS	NS	$1{,}02 \times 10^{-02}$	$1{,}16 \times 10^{-06}$	NS
7187-8082		NS	NS	NS	$1{,}73 \times 10^{-05}$	$2{,}88 \times 10^{-02}$	NS	NS
8505-8720		NS	$3{,}26 \times 10^{-02}$	NS	NS	NS	$5{,}52 \times 10^{-04}$	NS
1814-2210	Buzuuchuk (KJ626343)	$3{,}66 \times 10^{-03}$	$1{,}36 \times 10^{-03}$	NS	$6{,}73 \times 10^{-04}$	NS	$6{,}83 \times 10^{-08}$	NS
3814-4258		$2{,}19 \times 10^{-09}$	$1{,}91 \times 10^{-10}$	NS	$6{,}76 \times 10^{-10}$	$7{,}71 \times 10^{-10}$	$3{,}70 \times 10^{-12}$	NS
3814-5258		$8{,}64 \times 10^{-07}$	$1{,}99 \times 10^{-10}$	NS	$1{,}18 \times 10^{-12}$	$1{,}75 \times 10^{-13}$	$1{,}24 \times 10^{-10}$	$9{,}88 \times 10^{-04}$
4252-4886		$2{,}91 \times 10^{-02}$	$8{,}22 \times 10^{-03}$	NS	$9{,}93 \times 10^{-03}$	NS	$1{,}34 \times 10^{-05}$	$2{,}64 \times 10^{-03}$
4599-5258		$5{,}44 \times 10^{-08}$	$1{,}12 \times 10^{-07}$	NS	NS	NS	$1{,}24 \times 10^{-10}$	NS
5805-6243		$5{,}12 \times 10^{-10}$	$9{,}93 \times 10^{-16}$	NS	$2{,}26 \times 10^{-09}$	$1{,}99 \times 10^{-03}$	$3{,}84 \times 10^{-09}$	NS
7094-7540		$4{,}48 \times 10^{-04}$	$2{,}16 \times 10^{-04}$	NS	$5{,}18 \times 10^{-06}$	$2{,}21 \times 10^{-06}$	$4{,}76 \times 10^{-05}$	NS
7266-7540		$6{,}62 \times 10^{-06}$	$1{,}46 \times 10^{-06}$	NS	$1{,}51 \times 10^{-05}$	$8{,}60 \times 10^{-06}$	$4{,}76 \times 10^{-05}$	NS
7538-7994		$7{,}15 \times 10^{-03}$	$9{,}96 \times 10^{-06}$	NS	$1{,}10 \times 10^{-06}$	NS	NS	NS
7974-8832		$2{,}19 \times 10^{-06}$	$2{,}80 \times 10^{-06}$	NS	NS	$2{,}09 \times 10^{-05}$	$8{,}33 \times 10^{-08}$	NS
7998-8794		$1{,}23 \times 10^{-05}$	NS	NS	$3{,}26 \times 10^{-05}$	$7{,}56 \times 10^{-06}$	NS	NS
9441-10048		$3{,}74 \times 10^{-05}$	NS	NS	$9{,}05 \times 10^{-06}$	$3{,}12 \times 10^{-05}$	$5{,}60 \times 10^{-04}$	NS
9656-10048		NS	NS	NS	$9{,}94 \times 10^{-07}$	$5{,}46 \times 10^{-03}$	NS	NS

ПРИМЕЧАНИЕ: NS – НЕ ФИКСИРУЮТСЯ САЙТЫ (ЛОКУСЫ) РЕКОМБИНАЦИИ САЙТОВ; $3{,}66 \times 10^{-03}$ – СТЕПЕНЬ СТАТИСТИЧЕСКОЙ ДОСТОВЕРНОСТИ.

так и в неструктурных (3740-4042 – NS2a, 7187-8082 – NS4b и NS5, 8505-8720 – NS5) (табл. 3, рис. 1). Более разнообразная структура сайтов рекомбинации выявляется в геноме штамма Buzuuchuk, выделенного в Республике Кыргызстан от клеща *I.persulcatus*. Степень разнообразия его сайтов рекомбинации разительно отличается от двух остальных рекомбинантов. В его геноме было выявлено 13 рекомбинационных локусов (табл. 2). Их наибольшее разнообразие наблюдается в его неструктурной части генома (12 сайтов) и лишь один сайт (1814-2210) был зафиксирован в структурном гене E (табл. 3, рис. 2). Причем по 5 сайтов фиксируются в функционально значимых областях генома – NS2b + NS3 (протеазный комплекс, расщепляющий полипротеин ВКЭ) и NS5 (многофункциональный белок РНК-зависимой РНК-полимеразы, входящий в репликативный комплекс с NS3). Эти рекомбинационные особенности штамма-рекомбинанта Buzuuchuk, возможно, являются следствием приспособительных реакций вируса к новым экологическим условиям циркуляции.

Посредством этих же программных методов были выявлены вероятные родительские штаммы зафиксированных рекомбинантов (табл. 3). Оценка их разнообразия показывает сложность и неоднозначность участия их в формировании этих рекомбинантных штаммов. Общим для всех выявленных рекомбинантов является то, что их родительские штаммы также относятся к штаммам сибирского генотипа. Однако географически они циркулируют в разных регионах евроазиатского ареала ВКЭ: Bosniya-3 (Босния и Герцеговина), Sib-XJ-X5 (Китай), MGL-Selenge-13-14 (Монголия), а все остальные штаммы выделены в российских регионах: Алтае, Западной и Восточной Сибири. Как видим, у рекомбинанта Tomsk PT-122 при формировании сайта 7187-9772 в рекомбинационном процессе участвовали два штамма: Kolarovo-2008 и Айна. При этом мажорным штаммом (т.е. наиболее вероятным источником сайта, который был включен в геном рекомбинанта в процессе рекомбинации этих двух штаммов) с бóльшой долей вероятности является штамм Kolarovo-2008, а минорным – штамм Айна (менее вероятным). При образовании сайта 8389-9398 мажорным являлся штамм Kolarovo-2008, а минорным – Irkutsk-12. В геноме штамма-рекомбинанта Kolarovo-2008 зафиксирована еще более интересная картина рекомбинационных событий – у двух сайтов (174-1412 и 7187-8082) мажорным родителем является штамм Tomsk PT-122, а минорные неизвестны (Unknown), т.е. показаны предполагаемые штаммы, которые могут быть родителями с очень низкой долей вероятности (табл. 3, рис. 1). Подобное наблюдается также у двух других сайтов (3740-4042 и 8505-8720). Возможно, что данные сайты рекомбинации появились недавно, или исследуемая выборка сибирского генотипа недостаточна, и, соответственно, минорные родители этих сайтов еще не расшифрованы. Также родительские штаммы рекомбинанта Buzuuchuk особо выделяются по своему спектру географического и штаммового разнообразия (табл. 3, рис. 2). Хотя все родительские штаммы, а их 7 (LEIV-10133AI, Vasilchenko, Bosniya-3, Aina, IR99-22f7, Kolarovo-2008, 3869-03), отнесены к сибирскому генотипу ВКЭ, но географически они встречаются как в европейском ареале (Bosniya-3 в Боснии), так и азиатском: в Западной (LEIV-10133AI, Vasilchenko, Kolarovo-2008) и Восточной Сибири (Aina, IR99-22f7, 3869-03). Так, у рекомбинанта Buzuuchuk структура сайтов рекомбинации у родительских штаммов имела следующие сочетания по типу: мажорный сайт–минорный: 1814-2210- 84.2 (Алтай) и Vasilchenko (Новосибирская область); 3814-4258, 3814-5258, 7094-7540, 7266-7540, 7974-8832 – Bosniya-3 и Aina; 4252-4886- IR99-22f7 и Bosniya-3; 4599-5258, 5805-6243, 7998-8794- Bosniya-3 и Vasilchenko (Западная Сибирь); 7538-7994- Aina и Bosniya-3; 9441-10048- Bosniya-3 и Kolarovo-2008; 9656-10048- Bosniya-3 и 3869-03 (Иркутская область). Схематически выявленные сайты рекомбинации представлены на рисунках 1 и 2.

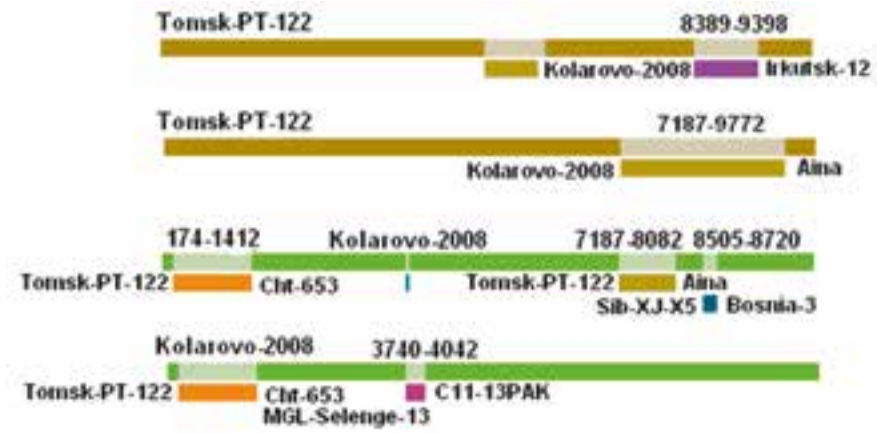


РИС. 1. **СХЕМА ВАРИАНТОВ САЙТОВ РЕКОМБИНАЦИИ В ГЕНОМАХ ШТАММОВ TOMSK-PT-122 И KOLAROVO-2008 ВКЭ СИБИРСКОГО ГЕНОТИПА**

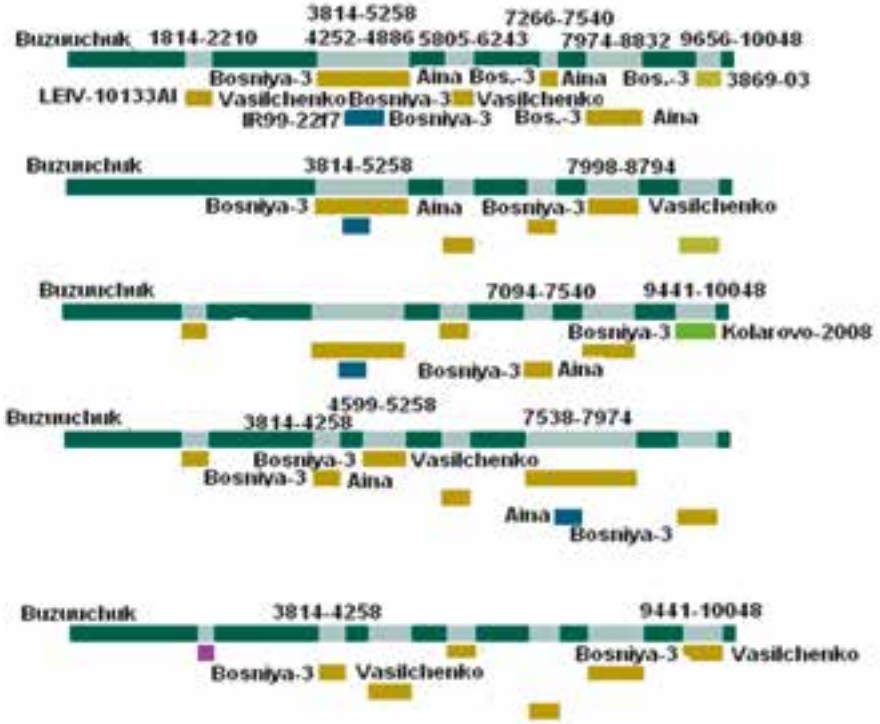


РИС. 2. **СХЕМА ВАРИАНТОВ САЙТОВ РЕКОМБИНАЦИИ В ГЕНОМЕ ШТАММА BUZUUCHUK ВКЭ СИБИРСКОГО ГЕНОТИПА**

ТАБЛИЦА 3.

РОДИТЕЛЬСКИЕ ШТАММЫ И ПОЗИЦИИ САЙТОВ РЕКОМБИНАЦИИ В ГЕНОМНЫХ СТРУКТУРАХ ШТАММОВ-РЕКОМБИНАНТОВ СИБИРСКОГО ГЕНОТИПА ВИРУСА КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА

Штамм-рекомбинант	Позиции сайтов	Гены	Родительские штаммы	Источник выделения	Регион выделения
Tomsk – PT-122 (птица, Томск. обл.)	7187-9772	NS4b + NS5	Маж. Kolarovo-2008	*I. pavlovskyi*	г. Томск, пос. Коларово
			Мин. Aina	человек	Иркутская область
	8389-9398	NS5	Маж. Kolarovo-2008	*I. pavlovskyi*	г. Томск, пос. Коларово
			Мин. Irkutsk-12	человек	Иркутская область
Kolarovo-2008, пригород Томска, пос. Коларово, *I.pavlovskyi*	174-1412	C + M + E	Маж. Tomsk-PT-122	птица	Томская обл.
			Мин. Unknown (Cht-653)	человек	г. Чита
	3740-4042	NS2a	Маж. MGL-Selenge-13-14	*I.persulcatus*	Монголия
			Мин. Unknown (C-13PAK)	человек	г. Новосибирск
	7187-8082	NS4b + NS5	Маж. Tomsk-PT-122	птица	Томская обл.
			Мин. Unknown (Aina)	человек	Иркутская область
	8505-8720	NS5	Маж. Sib-XJ-X5	*I.scapularus*	Китай
			Мин. Unknown (Bosniya-3)	*I.ricinus*	Босния и Герцеговина
Buzuuchuk Кыргызстан, возле озера Иссык-Куль, *I.persulcatus*	1814-2210	E	Маж. Unknown (LEIV-10133AI	*I.persulcatus*	Altay
			Мин. Vasilchenko	человек	Западная Сибирь
	3814-4258	NS2a + NS2b	Маж. Bosniya-3	*I.ricinus*	Босния и Герцеговина
			Мин. Aina	человек	Иркутская область
	3814-5258	NS2a + NS2b + NS3	Маж. Bosniya-3	*I.ricinus*	Босния и Герцеговина
			Мин. Aina	человек	Иркутская область
	4252-4886	NS2b + NS3	Маж. IR99-22f7	*I.persulcatus*	г. Иркутск
			Мин. Bosniya-3	*I.ricinus*	Босния и Герцеговина
	4599-5258	NS3	Маж. Bosniya-3	I.ricinus	Босния и Герцеговина
			Мин. Vasilchenko	человек	Западная Сибирь

Buzuuchuk Кыргызстан, возле озера Иссык-Куль, *I.persulcatus*	4599-5258	NS3	Маж. Bosniya-3	*I.ricinus*	Босния и Герцеговина
			Мин. Vasilchenko	человек	Западная Сибирь
	5805-6243	NS3	Маж. Bosniya-3	*I.ricinus*	Босния и Герцеговина
			Мин.Vasilchenko	человек	Западная Сибирь
	7094-7540	NS4b + NS5	Маж. Bosniya-3	*I.ricinus*	Босния и Герцеговина
			Мин. Aina	человек	Иркутская область
	7266-7540	NS4b + NS5	Маж. Bosniya-3	*I.ricinus*	Босния и Герцеговина
			Мин. Aina	человек	Иркутская область
	7538-7994	NS5	Мин. Aina	человек	Иркутская область
			Маж. Bosniya-3	*I.ricinus*	Босния и Герцеговина
	7974-8832	NS5	Маж. Bosniya-3	*I.ricinus*	Босния и Герцеговина
			Мин. Aina	человек	Иркутская область
	9441-10048	NS5	Маж. Bosniya-3	*I.ricinus*	Босния и Герцеговина
			Мин. Kolarovo-2008	*I.pavlovskyi*	г. Томск, пос. Коларово
	9656-10048	NS5	Маж. Bosniya-3	*I.ricinus*	Босния
			Мин. 3869-03	человек	Иркутская область

ПРИМЕЧАНИЕ: МАЖ.– МАЖОРНЫЙ, НАИБОЛЕЕ ВЕРОЯТНЫЙ РОДИТЕЛЬ; МИН.– МИНОРНЫЙ, НАИМЕНЕЕ ВЕРОЯТНЫЙ РОДИТЕЛЬ.

Таким образом, в данном исследовании показано, что используемые поисковые биоинформационные методы из пакета программ RDP v.4.61 с высокой степенью статистической достоверности являются высокоспецифичными для поиска сайтов рекомбинации в геномных структурах вирусов, в частности ВКЭ. Полученные в данной работе результаты могут свидетельствовать о том, что рекомбинационные процессы также происходят в геномах штаммов ВКЭ. В данном исследовании в геномах штаммов сибирского генотипа ВКЭ впервые посредством использования методов биоинформатики выявлены штаммы-рекомбинанты, в структуре которых были зафиксированы сайты рекомбинации. В исследуемой выборке штаммов данного генотипа ВКЭ были выявлены три штамма-рекомбинанта: Tomsk PT-122, Kolarovo-2008 и Buzuuchuk. Несмотря на малый объем выборки штаммов, показана достаточно высокая статистическая достоверность наличия потенциальных сайтов рекомбинации в геномах этих штаммов-рекомбинантов. По структуре разнообразия сайтов рекомбинации заметна их неоднозначность позиционной расположенности в исследуемых геномах, что может свидетельствовать о сложном и длительном этапе их формирования. Так, у штамма-рекомбинанта Tomsk PT-122 оба сайта рекомбинации расположены в области неструктурной части генома, а у Kolarovo-2008 один сайт из четырех расположен в структурной части генома (рис. 1). Более разнообразная структура сайтов у рекомбинанта Buzuuchuk, выделенного в Республике Кыргызстан, где степень разнообразия его сайтов разительно отличается от двух остальных рекомбинантов (рис. 2). Их наибольшее разнообразие наблюдается в неструктурной части генома рекомбинанта, причем по 5 сайтов фиксируются в функционально значимых областях генома – NS2b + NS3 (протеазный комплекс, расщепляющий полипротеин ВКЭ) и NS5 (многофункциональный белок РНК-зависимой РНК-полимеразы, входящий в репликативный комплекс с NS3). Эти рекомбинационные особенности штамма-рекомбинанта Buzuuchuk, возможно, могут быть следствием приспособительных реакций вируса к новым экологическим условиям циркуляции. Другим важным аспектом рекомбинационных преобразований для этих штаммов-рекомбинантов являются их родительские штаммы, которые участвовали в их формировании, и они также выявлялись используемыми программами. Оценка их разнообразия также показывает сложность и неоднозначность их участия в формировании этих рекомбинантных штаммов. Полученные результаты свидетельствуют, что штаммы сибирского генотипа ВКЭ обладают достаточно высоким потенциалом рекомбинационной изменчивости. Поэтому для полного понимания механизмов формирования подобных штаммов-рекомбинантов требуются дополнительные исследования как с бóльшей выборкой, так и оценкой роли экологических, генетических и адаптационных аспектов в системе взаимоотношений вирус–хозяин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Becher P, Tautz N. RNA recombination in pestiviruses: cellular RNA sequences in viral genomes highlight the role of host factors for viral persistence and lethal disease // RNA biology. 2011. Vol. 8, № 2. P. 216–224.
2. Lukashev A.N. Recombination among picornaviruses // Reviews in Medical Virology. 2010. Vol. 20, № 5. P. 327–337.
3. González-Candelas F., López-Labrador F.X., Bracho M.A. Recombination in hepatitis C virus // Viruses. 2011. Vol. 3, № 10. P. 2006–2024.
4. Pickett B.E., Lefkowitz E.J. Recombination in West Nile Virus: minimal contribution to genomic diversity // Virology Journal. 2009. Vol. 6, № 1. P. 165. doi:10.1186/1743-422X-6-165.
5. Bertrand Y., Töpel M., Elväng A. et al. First dating of a recombination event in mammalian tick-borne flaviviruses // PLoS One. 2012. Vol. 7, № 2. e31981.
6. Taucher C., Berger A., Mandl C.W. A trans-complementing recombination trap demonstrates a low propensity of flaviviruses for intermolecular recombination // Journal of Virology. 2010. Vol. 84, № 1. P. 599–611.
7. Джиоев Ю.П., Парамонов А.И., Демина Т.В. и др. Обнаружение рекомбинаций у вируса клещевого энцефалита с помощью компьютерного анализа вирусных геномов // Вопросы вирусологии. 2011. Т. 56, № 2. С. 14–18.
8. Norberg P., Roth A., Bergström T. Genetic recombination of tick-borne flaviviruses among wild-type strains // Virology. 2013. Vol. 440, № 2. P. 105–116.
9. Boni M.F., Posada D., Feldman M.W. An exact nonparametric method for inferring mosaic structure in sequence triplets // Genetics. 2007. Vol. 176, № 2. P. 1035–1047.
10. Gibbs M.J., Armstrong J.S., Gibbs A.J. Sister-Scanning: a Monte Carlo procedure for assessing signals in recombinant sequences // Bioinformatics. 2000. Vol. 16, № 7. P. 573–582.
11. Martin D.P., Rybicki Ed. RDP: detection of recombination amongst aligned sequences // Bioinformatics. 2000. Vol. 16, № 6. P. 562–563.
12. Martin D.P., Posada D., Crandall K.A. et al. A modified bootscan algorithm for automated identification of recombinant sequences and recombination breakpoints // AIDS Research and Human Retroviruses. 2005. Vol. 21, № 1. P. 98–102.
13. Smith J.M. Analyzing the mosaic structure of genes // Journal of Molecular Evolution. 1992. Vol. 34. P. 126–129.
14. Padidam M., Sawyer S., Fauquet C.M. Possible emergence of new geminiviruses by frequent recombination // Virology. 1999. Vol. 265, № 2. P. 218–225.
15. Posada D., Crandall K.A. Evaluation of methods for detecting recombination from DNA sequences: Computer simulations // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2001. Vol. 98, № 24. P. 13757–13762.

2.6. Генотипическая структура популяций вируса клещевого энцефалита в Восточной Сибири

(Е.И. Андаев, О.В. Мельникова, Р.В. Адельшин, Е.А. Сидорова, А.Г. Трухина)

Прибайкалье

Вирус клещевого энцефалита (ВКЭ) – это широко распространенный политипический вид, которому свойственна значительная географическая и внутрипопуляционная изменчивость по ряду генотипических и фенотипических признаков [1]. В процессе 80-летнего изучения ВКЭ знания о его природе и свойствах претерпели существенные изменения. В последние годы появляется все больше свидетельств эволюции КЭ, проявляющейся в расширении нозоареала [2, 3, 4], росте и изменении структуры заболеваемости на эндемичных территориях [5, 6, 7], регистрации случаев заболеваний на прежде неэндемичных территориях [2, 8, 9], патоморфозе инфекции [10–18]. Наконец, в некоторых областях Российской Федерации описан феномен смены субтипов ВКЭ с замещением дальневосточного субтипа сибирским [12, 13,19, 20].

Длительное время ВКЭ подразделяли на два антигенных типа: восточный и западный, с которыми связывали определенные различия в клинических проявлениях инфекции. В 70-е гг. прошлого века предложена дифференциация штаммов по экологическому признаку с учетом доминирующего в очаге основного переносчика и выделением рицинусного и персулькатусного типов и штамма Вергина, изолированного в Греции [21].

С начала 1960-х гг. в Прибайкалье стали выделять оригинальные штаммы ВКЭ, отличающиеся как от западного, так и от восточного вариантов [22]. Поначалу только два из двух десятков штаммов, изолированных из разных источников, демонстрировали подобные свойства: один (Айна/1448) выделен от больной в период обострения хронического прогредиентного течения клещевого энцефалита на 108-й день болезни; другой (№ 147) – из мозга полевки [23, 24]. В последующие годы В.В. Погодина с соавт. [25] при изучении большой группы таких штаммов выделила их в отдельный серотип, который назвала «среднесибирско-забайкальским», или «сибирским». Позже, при тесном сотрудничестве Иркутского научно-исследовательского противочумного института, Института эпидемиологии и микробиологии ВСФ СО РАМН (г. Иркутск) и Института полиомиелита и вирусных энцефалитов (г. Москва), на территории Восточной Сибири была установлена сочетанная циркуляция ВКЭ двух подтипов, универсальным переносчиком которых является таежный клещ *Ixodes persulcatus*, определен ареал сибирского подтипа ВКЭ, доказаны стабильность и устойчивость его циркуляции, показано, что распределение разных подтипов ВКЭ связано с экологическими особенностями природных очагов, их ландшафтно-биоценотической характеристикой и степенью антропогенной трансформации. Очаги с преимущественной циркуляцией ВКЭ сибирского подтипа привязаны к ландшафтам, нарушенным хозяйственной деятельностью человека, для которых характерны многообразие видового состава прокормителей и включение в циркуляцию возбудителя клещей рода *Dermacentor*. Заметных различий в распределении серотипов вируса в зависимости от географического местоположения района (широта местности), их климатических условий (сумма активных температур за период с температурой выше 10^0C, количество осадков) не выявлено. Определена роль сибирского подтипа в формировании популяционного иммунитета и установлена его связь с развитием острых, в том числе и с летальными исходами, и хронических форм клещевого энцефалита, изучены фено- и генотипические свойства популяции сибирского подтипа ВКЭ [25, 26, 27].

В 70-е и 80-е гг. XX в. доля штаммов сибирского серотипа в исследуемых коллекциях штаммов стала возрастать. А.Г. Трухина [27] из 81 штамма ВКЭ, выделенных в природных очагах Прибайкалья, к серотипу Айна/1448 отнесла 41 штамм, к восточному – 37, и 3 штамма были определены как занимающие промежуточное положение между двумя серотипами вируса. В первом десятилетии XXI в. с помощью молекулярно-генетических методов показано абсолютное доминирование (более 80%) сибирского субтипа ВКЭ в большинстве изученных районов Иркутской области [28–35]. Как результат этой огромной работы в настоящее время на основании данных о структуре полного генома и анализа нуклеотидных последовательностей коротких фрагментов гена белка Е штаммы ВКЭ принято разделять на три основных генотипа (субтипа): дальневосточный (1), европейский, он же западный (2), и сибирский (3) [36, 37].

В то же время при изучении достаточно больших коллекций сибирского варианта ВКЭ исследователи обращали внимание на его выраженную генотипическую изменчивость [27]. Филогенетический анализ 86 последовательностей изолятов ВКЭ, относящихся к сибирскому субтипу, показал, что существуют так называемые «азиатский» и «европейский» его топоварианты. «Азиатский» топовариант представлен как минимум двумя значительными группами изолятов с прототипными штаммами Заусаев и Васильченко [38, 39, 40]. Полногеномный анализ прототипного варианта сибирского субтипа ВКЭ – штамма Айна/1448 из коллекции Иркутского НИПЧИ Сибири и Дальнего Востока позволил сделать вывод о близком эволюционном происхождении штаммов Айна/1448 и Васильченко, изолированных в различных регионах и в разное время [41, 42].

Следует отметить, что на территории Эхирит-Булагатского района Иркутской области, кроме штамма Айна/1448, было выявлено два других оригинальных изолята: штамм 178–79 от клещей *I.persulcatus* (1979 г.) и штамм 886/84 от красно-серой полевки (1984 г.). Определить их подтиповую принадлежность в РДПА с перекрестно-адсорбированными сыворотками к сибирскому, дальневосточному или европейскому подтипам не удалось [27]. Позже специалистами ГУ НИИ эпидемиологии и микробиологии НЦМЭ ВСНЦ СО РАМН при сравнении аминокислотных структур высказано предположение, что эти штаммы представляют собой самостоятельные генотипы ВКЭ [43]. К настоящему времени 886-подобные штаммы выделены в Иркутской области [43], Забайкальском крае [44] и в Монголии [45].

Судить об изменениях в генотипической структуре популяции ВКЭ можно только на основании изучения большого числа изолятов, полученных на протяжении ряда лет в конкретном очаге путем рандомизации проб для изоляции вируса [1].

Мы изучили группу штаммов ВКЭ, выделенных в Прибайкалье на рубеже XX–XXI вв. (1995–2019 гг.), и уточнили генотипический пейзаж ВКЭ

в регионе на настоящее время. Материал собирали в природных очагах КЭ Прибайкалья (Иркутская область и Республика Бурятия), различающихся по географическому положению, ландшафтно-климатическим условиям, численности и видовому составу населения иксодовых клещей и мелких млекопитающих, степени освоенности и антропогенного влияния, а также заболеваемости населения. В таежной зоне Иркутской области это: Иркутский район с высокой плотностью рекреационных зон вокруг областного центра; Шелеховский и Слюдянский районы с сильной изрезанностью рельефа и освоенностью, главным образом вдоль основной магистрали – Сибирского (здесь – Култукского) тракта (трасса М55). Шелеховский район в основном расположен в среднесибирской плоскогорной ландшафтной области, Слюдянский – на побережье Байкала, в Хамар-Дабанской горно-таежной провинции, характеризующейся самой высокой в Прибайкалье увлажненностью. Большая часть Усть-Ордынского Бурятского округа находится в пределах Иркутско-Балаганской лесостепи на Лено-Ангарском плато и отличается довольно засушливым климатом. Тункинский район занимает Саяно-Прибайкальскую часть Западной Бурятии. Северную половину района занимает Тункинская долина с Тункинскими гольцами (свыше 3000 м н.у.м), являющаяся продолжением Байкальской впадины и уникальная своими целебными источниками и альпийскими лугами.

Вирусологический мониторинг природных очагов КЭ в 1995–1998 гг. осуществляли по алгоритму, основанному на комплексном использовании биологической изоляции (лабораторные животные, культура клеток при двух температурных режимах – 28^{0}С и 37^{0}С), серологических (ИФА, МФА) и молекулярно-генетических методов с целью выявления наиболее широкого спектра циркулирующих в природном очаге вариантов вируса и оценки их эпидемиологической значимости. Комплексное использование нескольких методов изоляции оказалось более результативным и позволило выделить из клещей бóльший спектр штаммов вируса комплекса КЭ с различными биологическими свойствами. Так, из 547 исследованных проб (включая 165 положительных проб и 382 отрицательных в ИФА пулов) выделено 130 изолятов от иксодовых клещей: *I.persulcatus* (123), *D.silvarum* (2) и *D.nuttalli* (5), в том числе: в биопробе на нелинейных белых мышах (НБМ) – 45; на культуре клеток (КК) – 62; на КК и НБМ – 23 изолята [46]. Часть изолятов была генотипирована методом ПЦР в режиме реального времени – это 47 штаммов ВКЭ, выделенных в 1995–2005 гг. из клещей *I.persulcatus*, собранных на территории Иркутского (46) и Ольхонского (1 изолят) районов, и 1 штамм, выделенный из пробы головного мозга от больной К., умершей от КЭ (Иркутская область). В результате показано абсолютное преобладание сибирского подтипа: 87,2% принадлежало к сибирскому, 4,2% – к дальневосточному субтипам и 8,5% штаммов содержали смесь вирусов двух субтипов в различной концентрации – микст-штаммы [31].

На следующем этапе изучения природных очагов ВКЭ в Прибайкалье (2006–2019 гг.) разными методами (изоляция на КК СПЭВ и сосунках БМ) из клещей, от мелких млекопитающих, из крови больной (диагноз: клещевой энцефалит, лихорадочная форма) и из базальных ядер погибшей (диагноз: микст-инфекция: клещевой энцефалит, менингоэнцефалополиомиелитическая форма + клещевой боррелиоз, безэритемная форма, тяжелое течение) выделено 94 штамма ВКЭ и 29 изолятов РНК (рис. 1, табл. 1). Закрепить в пассажах удалось 90 штаммов.

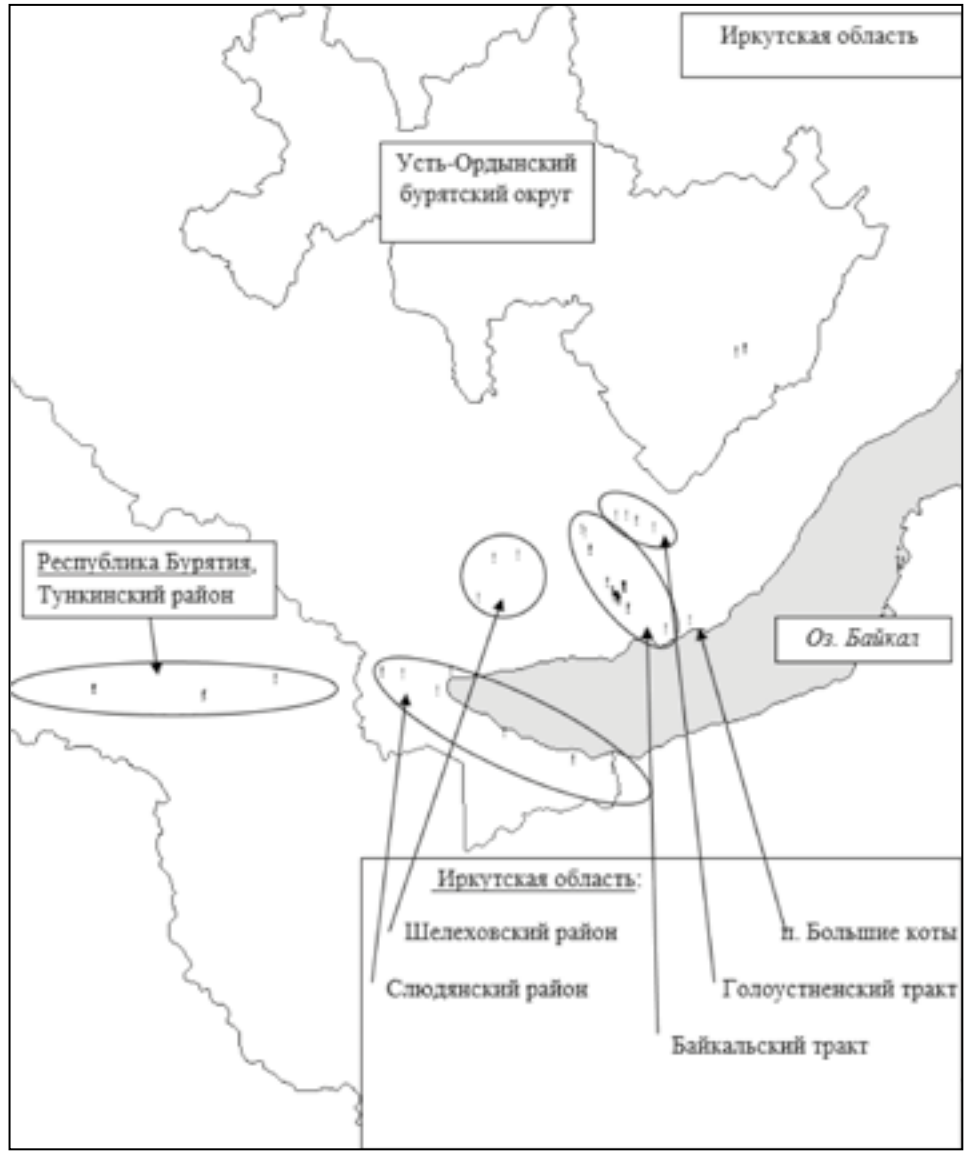


РИС. 1. **МЕСТА ИЗОЛЯЦИИ ВИРУСА КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА В ПРИБАЙКАЛЬЕ (2006–2019 гг.)**

ТАБЛИЦА 1.

ИЗОЛЯТЫ ВИРУСА КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА С ТЕРРИТОРИИ ПРИБАЙКАЛЬЯ (2006–2019 гг.)

Место сбора материала	Источник изоляции	Способ изоляции			Всего изолятов ВКЭ
		БМ	КК СПЭВ	ОТ-ПЦР	
Иркутская область, Иркутский район, Байкальский тракт, 17 км	Кровь больной К. (укус клеща на 17-м км Байкальского тракта)	1	0	0	1
23 км	Клещ *Ixodes persulcatus*	7	0	0	7
30 км	Клещ *Ixodes persulcatus*	2	0	0	2
43 км	Клещ *Ixodes persulcatus*	27	1	9	37
	Красно-серая полевка *Clethrionomys (Myodes) rufocanus* (мозг)	1	0	0	1
	Бурозубка *Sorex sp.* (мозг)	1	0	0	1
47 км	Клещ *Ixodes persulcatus*	17	3	10	30
Байкальский тракт, п. Никола	Клещ *Ixodes persulcatus*	1	0	0	1
Иркутский район, Мемориал	Клещ *Ixodes persulcatus*	1	0	0	1
Иркутский район, Голоустненский тракт	Клещ *Ixodes persulcatus*	3	0	2	5
Иркутский район, п. Б. Коты	Клещ *Ixodes persulcatus*	1	0	0	1
Шелеховский район	Клещ *Ixodes persulcatus*	1	0	1	2
	Секционный материал (базальные ядра погибшей от КЭ)	1	0	0	1
Слюдянский район	Клещ *Ixodes persulcatus*	6	0	6	12
Усть-Ордынский Бурятский округ	Клещ *Ixodes persulcatus*	0	9	0	9
Республика Бурятия, Тункинский район	Клещ *Ixodes persulcatus*	11	0	1	12
ИТОГО		81	13	29	123

В большинстве случаев (91,5%) сосунки БМ заболевали при первичном заражении. Инкубационный период колебался от 3 до 16 суток и в среднем составил 6,1 ± 0,27 суток, в последующих пассажах на сосунках – 3–4 суток, на мышах 6–8 г – 5–7 суток (внутримозговое заражение 10%-процентной суспензией).

Для дифференциации изолятов 2006–2019 гг. мы применили молекулярно-генетические методы.

Для расшифровки нуклеотидных последовательностей штаммы ВКЭ брали в работу не позднее уровня 1 пассажа, поскольку геном вируса может претерпевать изменения при адаптации к лабораторным животным [47–50]. В 29 случаях удалось секвенировать участок гена Е непосредственно из клещевой суспензии, в двух случаях – из мозговой суспензии первого заражения белых мышей (БМ) (в пассажах штаммы не закрепились).

Генотипирование 90 штаммов, 2 мозговых суспензий первого заражения БМ и 29 РНК-изолятов ВКЭ из Прибайкалья показало, что 96,7% из них относятся к сибирскому субтипу и 3,3% – к европейскому. Ни одного штамма дальневосточного субтипа в исследованной выборке обнаружено не было.

Еще в 70-х гг. прошлого века антитела (АТ) к АГ западного (штамм 256) варианта ВКЭ обнаруживали в сыворотках крови жителей Тункинского района Бурятской АССР (6,6 ± 2,2%) [51]. В начале XXI в. молекулярными методами было подтверждено существование штаммов европейского субтипа в Восточной Сибири (5,7% от числа исследованных) [29]. Они были выделены как от теплокровных (больных людей и мелких млекопитающих), так и из клещей *I.persulcatus* [52]. В 2008–2010 гг. нами выделено 4 штамма ВКЭ европейского субтипа из клещей *I.persulcatus* (IrkutskBR_99-08_47km, IrkutskBR_1434-09_43km, IrkutskBR_1456-09_43km, номера доступа GenBank KP331441, KP331442, KP331443) и из мозга бурозубки (Sorex-18–10, номер доступа GenBank KP938507) – 4,8% от общего количества генотипированных изолятов. И клещи, и зверек были отловлены на стационарных участках 43–47 км Байкальского тракта. Изоляция штаммов европейского субтипа из разных источников в разные годы в одном природном микроочаге является безусловным доказательством постоянной циркуляции данного субтипа вируса на обследуемой территории.

Впервые расшифрован полный геном штаммов европейского субтипа, выделенных из разных природных источников в Прибайкалье [53]. Анализ полногеномных нуклеотидных последовательностей определил 97,2% сходства с прототипным штаммом европейского субтипа Neudoerfl (U27495) и 99,8% со штаммом 84,2 (HM120875), выделенным на территории Алтая (рис. 2). К настоящему времени появились сведения о расшифровке полного генома еще 8 штаммов европейского субтипа из Восточной Сибири [55].

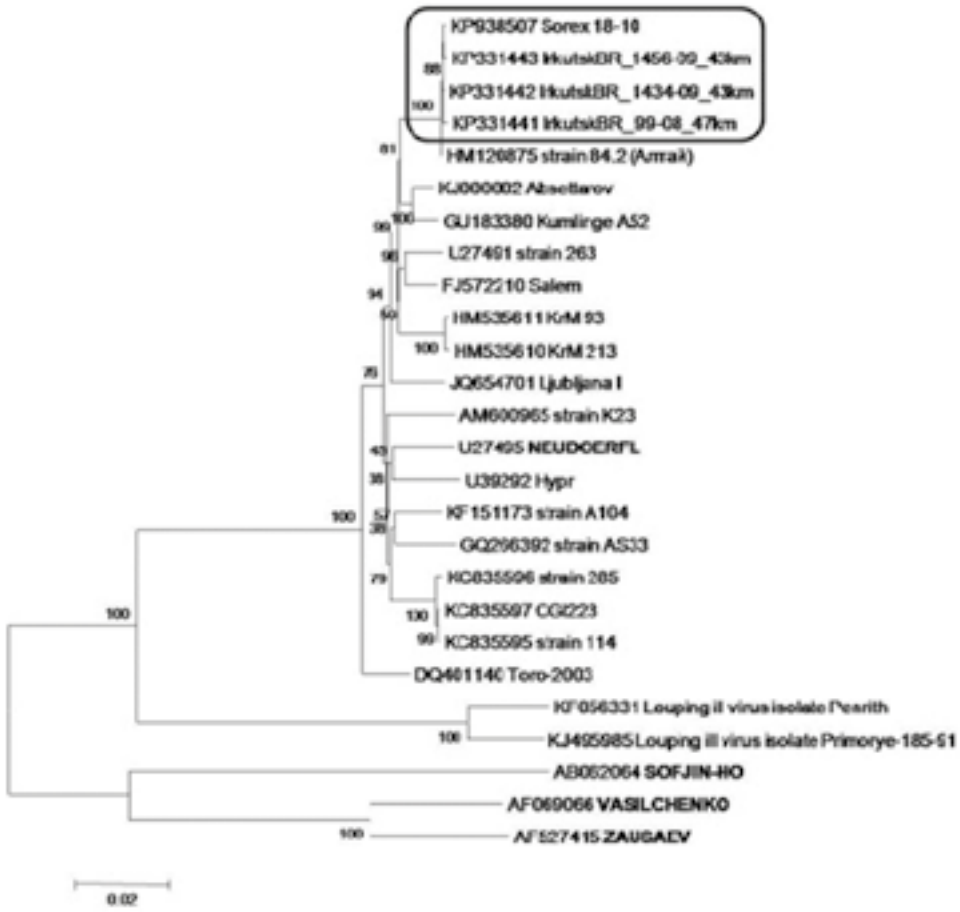


РИС. 2. **ДЕНДРОГРАММА ВКЭ НА ОСНОВЕ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ ГЕНА ПОЛИПРОТЕИНА (10245 Н.). ОБВЕДЕНЫ ИЗОЛЯТЫ ОТ ТАЕЖНЫХ КЛЕЩЕЙ И БУРОЗУБКИ ИЗ ПРИГОРОДОВ ИРКУТСКА (2008–2010 ГГ.). АНАЛИЗ ПРОВОДИЛИ С ПОМОЩЬЮ ПРОГРАММЫ MEGA X [54], МОДЕЛЬ JUKES-CANTOR**

Изоляты сибирского субтипа (рис. 3) разделились на две группы: бóльшая часть (77,6%) оказалась в кладе с прототипным штаммом Васильченко, остальные – в кладе с прототипным штаммом Заусаев. Наши результаты отличаются от данных М.М. Верхозиной [35], утверждающей, что «…в Иркутской области генотип 3 представлен приблизительно одинаковыми пропорциями субгенотипов 3а (55,6 %) и 3б (44,4 %)». Это может быть связано как с временными, так и с географическими различиями исследованных выборок штаммов. Интересно, что 19 из 26 изолятов группы «Заусаев» географически происходят с Байкальского тракта – территории с наибольшей степенью риска заражения для жителей Иркутска по литературным данным и результатам наших исследований [56]. Причем в этой группе оказались 6 из 7 изолятов с участков, расположенных ближе всего к областному центру (17-й и 23-й км Байкальского тракта) – территории с большой концентрацией садоводств и рекреационных зон. Между тем с распространенностью этого субтипа связывают утяжеление клинического течения и рост числа очаговых форм КЭ в некоторых регионах

[11, 18], и оба наших изолята от больных людей (в т.ч. один – от летального исхода заболевания) относятся к этому субгенотипу.

Наиболее разнообразным оказался генотипический пейзаж на отдаленных от города и менее затронутых антропогенным воздействием лесных участках, прилегающих к Байкальскому тракту: здесь обнаружена циркуляция двух субтипов ВКЭ (сибирского и европейского) и двух вариантов сибирского субтипа (табл. 2). При этом в выборках с 43-го и 47-го км преимущественно обнаружены штаммы сибирского субтипа из группы «Васильченко» (86,1% и 70,4% соответственно), а с 17-го и 23-го км – «Заусаев» (66,7%). Сравнение распределений частоты встречаемости вариантов сибирского субтипа на двух расположенных рядом участках (43-й и 47-й км Байкальского тракта) показало отсутствие различий между ними. Это позволило объединить данные выборки для дальнейшего анализа. Сопоставление распределений вариантов штаммов, полученных с 43–47-го км и 17–23-го км, выявило существенную степень различий между ними ($P < 0,01$; $df = 70$).

Кроме лесных массивов, прилегающих к Байкальскому тракту, изоляты, относящиеся к субгенотипу Заусаев, были обнаружены и в других ближайших пригородах Иркутска – по Голоустненскому и Култукскому трактам, в окрестностях п. Большие Коты на Байкале (поселок не имеет сухопутной связи с другими населенными пунктами), а также в двух отдаленных друг от друга точках Слюдянского района, расположенного на юго-восточном побережье Байкала. Все изоляты с территории Усть-Ордынского Бурятского округа (n = 9) и Тункинского района Республики Бурятия (n = 12) относились к варианту «Васильченко» (рис. 1, табл. 2).

На рис. 3 хорошо видно, что ветви, образуемые группами штаммов на дендрограмме, больше связаны с местом, чем с годом выделения изолята. Следует отметить, что все современные изоляты из Усть-Ордынский Бурятский округ (УОБО) практически не отличаются от прототипного штамма Айна/1448, выделенного на территории округа почти полвека назад.

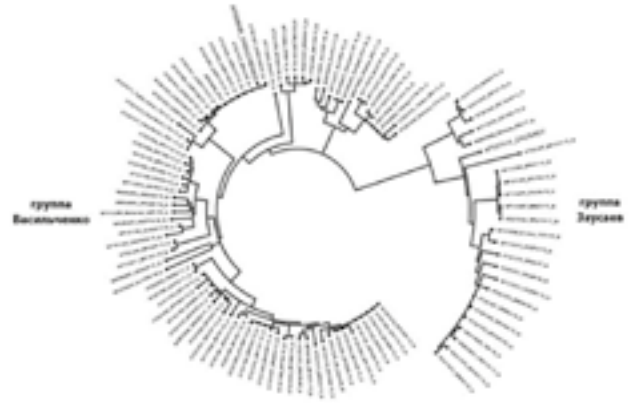


РИС. 3. **ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ДРЕВО НУКЛЕОТИДНЫХ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ ШТАММОВ И ИЗОЛЯТОВ РНК ВКЭ (ФРАГМЕНТ ГЕНА E, 1193 П.Н.), ВЫДЕЛЕННЫХ НА ТЕРРИТОРИИ ВОСТОЧНОЙ СИБИРИ В 2006–2019 ГГ. АНАЛИЗ ПРОВОДИЛИ С ПОМОЩЬЮ ПРОГРАММЫ MEGA X [54], МОДЕЛЬ JUKES-CANTOR. ВИЗУАЛИЗАЦИЮ АНАЛИЗА ПРОВОДИЛИ В ПРОГРАММЕ FIGTREE V.1.4.2. (RAMBAUT, 2006–2014. AVAILABLE FROM HTTP: //TREE.BIO.ED.AC.UK/SOFTWARE/FIGTREE/)**

ТАБЛИЦА 2. **ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРИНАДЛЕЖНОСТЬ ИЗОЛЯТОВ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ГРУПП ШТАММОВ ВКЭ С РАЗНЫХ ТЕРРИТОРИЙ ПРИБАЙКАЛЬЯ**

Место сбора материала	Кол-во изолятов*	Генотипировано		Вариант сибирского генотипа		Инкубационный период при 1-м заражении мышей (суток)	Церебральная активность**	Периферическая активность**	ИИ
		сибирский	европейский	Васильченко	Заусаев				
Иркутская область									
Иркутский район, Байкальский тракт, 17-й км	1	1	0	0	1	4	10,1	9,1	1
Байкальский тракт, 23-й км	7	7***	0	1	5	4-7	7,0-10,9	4,8-8,3	1,0-3,0
Байкальский тракт, 30-й км	2	2	0	2	0	5-7	7,4-10,2	6,3-6,9	1,1-3,3
Байкальский тракт, 43-й км	39*	36	3	31	5	4-19	6,9-11,0	3,3-9,9	0,7-3,7
Байкальский тракт, 47-й км	30*	27	1	19	8	4-15	3,6-10,98	2,4-9,3	1,2-2,8
Байкальский тракт, п. Никола	1	1	0	1	0	4	8,3	6,4	1,9
Иркутский район, Мемориал	1	1	0	1	0	4	10,3	8,9	1,4
Иркутский район, Голоустненский тракт	5	5	0	4	1	4-8	8,1-10,4	6,8-8,9	0,9-1,5
Иркутский район, п. Большие Коты	1	1	0	0	1	4-5	9,99	7,6	2,4

Шелеховский район	3*	3	0	1	2	5-8	8,3-9,1	6,9-7,8	1,3-1,4
Слюдянский район	12*	12	0	9	3	4-15	8,1-10,4	6,9-8,3	1,1-2,9
Усть-Ордынский Бурятский округ	9	9	0	9	0	КК	8,1-11,5	7,1-9,3	1,0-2,4
Республика Бурятия									
Тункинский район	12*	12	0	12	0	4-16	7,4-10,1	6,1-7,8	1,3-4,0
В целом	123	117	4	90	26	6,1	9,3	7,5	1,8

ПРИМЕЧАНИЯ: * – С УЧЕТОМ ИЗОЛЯТОВ РНК; ** – $LgЛД_{50}$/МЛ; *** – ОДИН ШТАММ – СИБИРСКИЙ MIX; ИИ – ИНДЕКС ИНВАЗИВНОСТИ; КК – ИЗОЛЯЦИЯ НА КУЛЬТУРЕ КЛЕТОК СПЭВ.

Есть мнение, что ВКЭ существует как гетерогенная совокупность, содержащая варианты, адаптированные больше или к клещам, или к млекопитающим. Смена хозяина приводит к изменению соотношения этих вариантов в популяции [57]. В то же время молекулярно-генетическое исследование, в том числе характеристика полного генома [58], не обнаружили никаких аминокислотных замен, характерных для изолятов от больных людей по сравнению с изолятами от клещей. При построении дендрограммы штаммы одного субтипа ВКЭ от клещей и млекопитающих образовывали отдельные кластеры в зависимости от территории, а не от источника изоляции [52]. Выделенные нами штаммы от млекопитающих на дендрограмме оказались в одних кластерах с клещевыми штаммами с той же территории. Это подтверждает мнение других исследователей о корреляции между географической и филогенетической кластеризацией независимо от хозяина [27, 49, 59, 60], и более адекватным является представление о географическом, а не по типу переносчика разделении вируса [25, 61].

Для получения представления об изменении структуры популяции вируса мы построили диаграмму соотношения серотипов ВКЭ на основе данных литературы с 70-х гг. прошлого века до наших дней (рис. 4). Оказалось, что со времени открытия серотипа Айна/1448 штаммовый пейзаж в Прибайкалье претерпел значительные изменения в сторону постепенного вытеснения дальневосточного субтипа сибирским с абсолютным доминированием последнего.

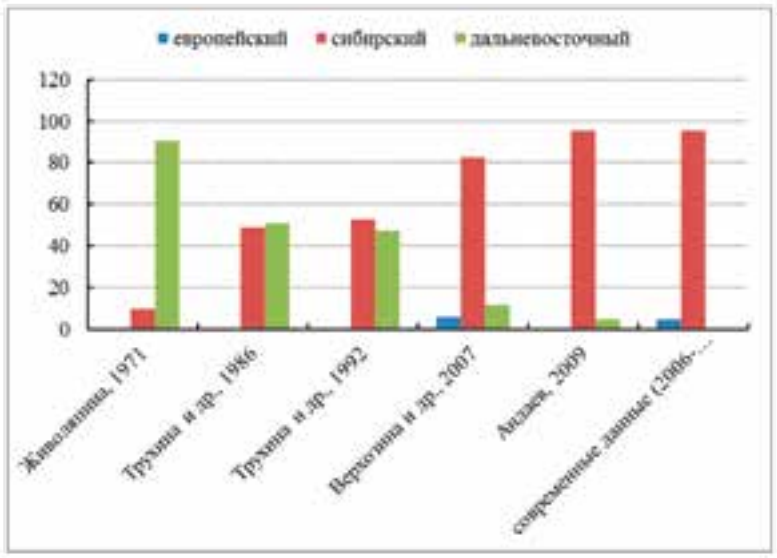


РИС. 4. **ИЗМЕНЕНИЕ СООТНОШЕНИЯ ШТАММОВ РАЗНЫХ СУБТИПОВ ИЗ КОЛЛЕКЦИЙ, СОБРАННЫХ В ПРИБАЙКАЛЬЕ С 1960-х ГОДОВ ПО НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ. ПО ОСИ АБСЦИСС – ИССЛЕДОВАНИЯ КОЛЛЕКЦИЙ РАЗНЫХ ЛЕТ, ПО ОСИ ОРДИНАТ – ДОЛЯ ШТАММОВ РАЗНЫХ СУБТИПОВ (В %)**

Следует оговориться, что молекулярно-генетическое исследование штаммов 60–70-х гг. прошлого века из коллекции института (23 штамма по фрагменту гена Е и 3 – полногеномных последовательности) показало иное соотношение субтипов вируса, чем отмечено у Р.Р. Живоляпиной [23] для этого периода. Из 23 сиквенсов по фрагменту гена Е лишь один типирован как дальневосточный (4,3%), один оказался европейским (4,3%), остальные принадлежат к сибирскому субтипу (91,3%), что почти соответствует современному раскладу. Скорее всего, это объясняется разными методами идентификации возбудителя. Вместе с тем В.В. Погодиной и соавт. [62] показана корреляция результатов определения подтипа вируса при иммунотипировании штаммов в РДПА с адсорбированными сыворотками и генотипа вируса с применением современных молекулярно-биологических методов, что позволяет использовать для анализа результаты изучения штаммов, полученные разными методами.

В то же время обнаружены значительные различия соотношения субгенотипов внутри сибирского субтипа между группами современных и коллекционных штаммов. В исследованной группе штаммов 60-х гг. XX в. с территории Прибайкалья преобладал субгенотип Заусаев (71,4 ± 9,86%); в начале XXI в. мы наблюдаем противоположную ситуацию (77,6 ± 4,63% – Васильченко) ($P < 0,001$, $df = 135$).

БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА «СОВРЕМЕННОЙ» ГРУППЫ ШТАММОВ

Среди многочисленных свойств арбовирусов, используемых для их дифференциации, можно выделить патогенные свойства для различных видов животных, определенные при разных путях введения вируса [63]. По мнению В.В. Погодиной [26], соотношение степени вирулентности при введении в мозг и экстраневральным путем является индивидуальной характеристикой, маркером каждого штамма. Степень вирулентности штаммов ВКЭ в данной работе оценивали по двум показателям: среднему инфекционному титру при внутримозговом (mNic) и подкожном (mNsc) заражении беспородных БМ массой 6–8 г. Диапазон колебаний церебральной активности штаммов составлял от 3,6 до 11,6 lg $ЛД_{50}$/мл при среднем значении 9,3 ± 0,12. В качестве критерия при оценке показателя церебральной активности штаммов была использована медиана значений mNic 8,5 lg $ЛД_{50}$/мл. Ниже этой цифры церебральная активность была у 17 штаммов (18,7%). Очень низкую вирулентность – 3,6 lg $ЛД_{50}$/мл – проявил 1 штамм (2008/13 с 47-го км Байкальского тракта), кстати, – генотипировать его не удалось. Подавляющее большинство (92,3%) исследованных штаммов были высоковирулентны, и при периферическом пути введения (6 и более lg $ЛД_{50}$/мл) пять оказались умеренновирулентны (от 4,1 до 5,9 lg $ЛД_{50}$/мл) и только 2 слабовирулентны (меньше 4 lg $ЛД_{50}$/мл). Диапазон колебаний – от 2,4 до 9,9 lg $ЛД_{50}$/мл, среднее значение – 7,5 ± 0,13.

Все четыре штамма европейского субтипа оказались высоковирулентными для БМ, что согласуется с меняющимися на сегодняшний день представлениями о его слабой патогенности [64]. Их церебральная активность составляла 9,0–10,8 lg $ЛД_{50}$/мл, периферическая – 7,1–8,9, индекс инвазивности (ИИ) – 0,9–2,4.

Принято считать, что значение ИИ в пределах 1–2,5 свидетельствует о высоких инвазивных свойствах штамма, значение ИИ ⩾ 3 указывает на сниженную инвазивную активность штамма [10, 27, 31, 35]. В целом по выборке ИИ превышал 2,5 lg у 17,6% штаммов и лишь в трех случаях совпал с умеренной и низкой вирулентностью для мышей при периферическом пути введения. ИИ как генетический признак в исследованной выборке проявился следующим

образом. ИИ$^{+}$ ($\leqslant$ 2,0 lg) – 70,3% штаммов – высокий уровень, свидетельствующий о способности штаммов преодолевать гематоэнцефалический барьер, достигать ЦНС и размножаться в ней. ИИ$^{\pm}$ (2,1–2,9 lg) – 24,2% – средний уровень; ИИ$^{-}$ ($\geqslant$ 3,0 lg) – 5,5% – низкий уровень. Во всех группах исследованных штаммов встречались разные значения этого признака.

Для дополнительной характеристики вирулентных свойств штаммов мы определили среднюю продолжительность жизни (СПЖ) и процент летальности мышей при разных путях заражения. Показатели СПЖ мышей после заражения различными штаммами варьировали от 4 до 14 суток (срок наблюдения) в зависимости от способа введения, варианта и субтипа вируса и разведения инокулируемой суспензии. При внутримозговом (в/м) заражении гибель БМ наступала в среднем от полутора до двух суток раньше, чем при периферическом. Эта разница достоверна вплоть до разведения вируса 10^{-9} ($P < 0{,}001$ для разведений 10^{-3} – 10^{-8} и $P < 0{,}05$ для разведения 10^{-9}; *df* от 141 до 175).

Мы сравнили группы штаммов «Васильченко» и «Заусаев» сибирского субтипа из природных очагов КЭ Прибайкалья по нескольким параметрам: успешности изоляции в зависимости от количества АГ в клеще (по величине экстинкции), доле изолятов и длительности инкубационного периода при первичном заражении, частоте встречаемости штаммов с высокой периферической активностью и нейроинвазивностью для БМ, средней продолжительностью жизни и уровню летальности при заражении разными дозами вируса (табл. 3).

ТАБЛИЦА 3.

РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНЕНИЯ ГРУПП ШТАММОВ «ЗАУСАЕВ» И «ВАСИЛЬЧЕНКО»

Параметр сравнения	Заусаев	Васильченко	Уровень значимости P
Средняя величина экстинкции суспензии клеща с положительным результатом ИФА	5,1 ± 0,89	4,6 ± 0,35	➢ 0,05
Процент изоляции штаммов при первичном заражении мышей	89,5 ± 7,04	96,4 ± 2,52	➢ 0,05
Инкубационный период при первичном заражении мышей (дней)	5,0 ± 0,33	6,5 ± 0,33	< 0,01
Средняя продолжительность жизни мышей при внутримозговом заражении высокой дозой вируса (10^{-3}) (дней)	6,2 ± 0,13	6,4 ± 0,08	➢ 0,05
Средняя продолжительность жизни мышей при подкожном заражении высокой дозой вируса (10^{-3}) (дней)	7,2 ± 0,33	8,0 ± 0,20	< 0,01
Процент летальности при периферическом заражении мышей высокой дозой вируса (10^{-3})	98,0 ± 1,60	95,8 ± 1,23	➢ 0,05
Доля (%) выживших мышей при периферическом заражении низкой дозой вируса (10^{-9})	97,4 ± 1,84	89,4 ± 1,90	< 0,01
Доля штаммов с высокой периферической активностью	84,2 ± 8,37	95,5 ± 2,56	➢ 0,05
Доля штаммов с признаком ИИ$^{+}$	73,7 ± 10,10	68,2 ± 5,73	➢ 0,05

Статистически достоверные различия для имеющейся выборки были получены по трем из девяти исследованных параметров. Длительность инкубационного периода при первом заражении сосунков БМ у групп штаммов «Заусаев» и «Васильченко» составила в среднем соответственно 5,0 и 6,5 суток. Сравнение этих показателей по двухвыборочному t-критерию показало их существенную разницу ($P < 0{,}01$, $df = 70$). Это позволяет заключить, что исследованная нами группа штаммов «Заусаев» значительно быстрее вызывает развитие инфекционного процесса КЭ у БМ по сравнению с «Васильченко». А.Г. Трухина и соавт. [65] констатировали, что при первичной изоляции на новорожденных белых мышах инкубационный период заболевания, вызываемого штаммами серотипа Айна, был более продолжительным по сравнению со штаммами восточного серотипа. При этом корреляции между продолжительностью инкубационного периода и концентрацией вируса в исследованном материале установлено не было. Аналогичным образом в нашем случае не выявлено корреляции между длительностью инкубационного периода при первичном заражении и количеством АГ ВКЭ в клещевой суспензии, измеренному по величине экстинкции в ИФА ($r_s = -0{,}105$).

Средняя продолжительность жизни мышей при подкожном заражении штаммами группы «Заусаев» с высокой дозой вируса (разведение суспензии 10^{-3}) была значительно короче, чем у животных, зараженных штаммами группы «Васильченко» (7,2 дня против 8). В то же время при периферическом заражении низкой дозой вируса (10^{-9}) выживало больше животных, зараженных штаммами субгенотипа «Заусаев» (97,4 против 89,4%; табл. 3).

Республика Тыва

В 2011 г. было проведено индивидуальное исследование 1450 клещей *I.persulcatus*, собранных сотрудниками Тувинской противочумной станции Роспотребнадзора (г. Кызыл) на территории 7 административных образований Республики Тыва. Антиген ВКЭ обнаружили в 21 клеще *I.persulcatus* из 4 районов: Тандинского, Улуг-Хемского, Каа-Хемского и Пий-Хемского. Вирусофорность в среднем по республике составила 1,45 ± 0,31%. В биопробе на сосунках БМ удалось выделить 7 штаммов ВКЭ с трех территорий (рис. 5),



РИС. 5. **МЕСТА ИЗОЛЯЦИИ ШТАММОВ ВИРУСА КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА В РЕСПУБЛИКЕ ТЫВА: 1 – УЛУГ-ХЕМСКИЙ РАЙОН, р. ТАРГАЛЫГ; 2 – ТАНДИНСКИЙ РАЙОН, р. МАРАЧЕВКА; КАА-ХЕМСКИЙ РАЙОН, ОКРЕСТНОСТИ п. УЖЕП**

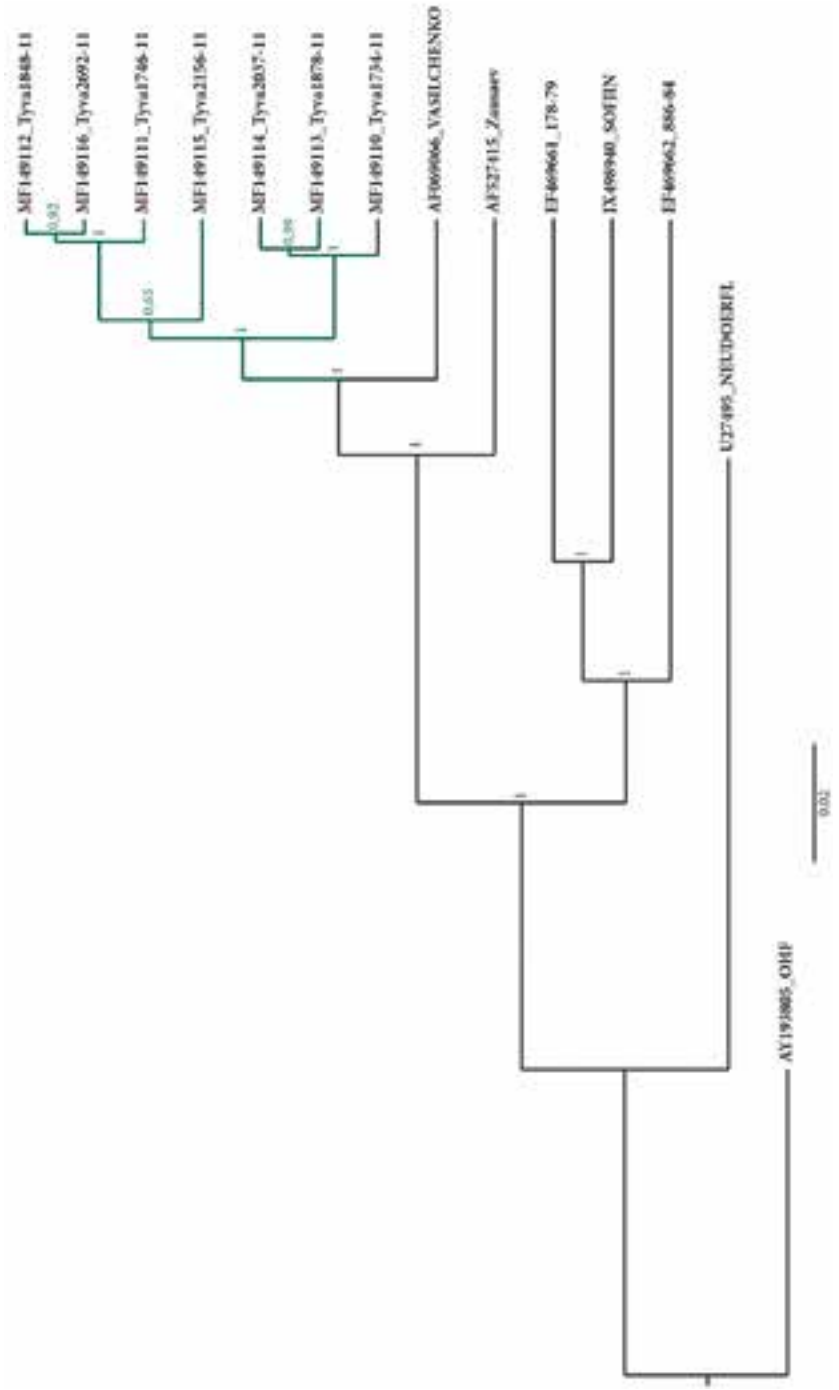


РИС. 6. **ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ДРЕВО НУКЛЕОТИДНЫХ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ ШТАММОВ ВКЭ (ФРАГМЕНТ ГЕНА Е, 1288 П.Н.), ИЗОЛИРОВАННЫХ НА ТЕРРИТОРИИ РЕСПУБЛИКИ ТЫВА В 2011 Г. АНАЛИЗ ПРОВОДИЛИ С ПОМОЩЬЮ ПРОГРАММ BEAUTI И BEAST 1.7 [67], МОДЕЛЬ ЗАМЕН – HKY. ВИЗУАЛИЗАЦИЮ АНАЛИЗА ПРОВОДИЛИ В ПРОГРАММЕ FIGTREE V.1.4.2. (RAMBAUT, 2006–2014. AVAILABLE FROM HTTP://TREE.BIO.ED.AC.UK/SOFTWARE/FIGTREE/)**

которые были оттитрованы на НБМ весом 6–8 г при внутримозговом и периферическом заражении. Титр вируса при внутримозговом заражении составил от 8,0 до 10,3 lg $ЛД_{50}$/мл, при периферическом – от 6,9 до 9,4 lg $ЛД_{50}$/мл. Величина индекса инвазивности колебалась от 0,2 до 3,2 lg $ЛД_{50}$/мл, указывая на разную степень вирулентности исследованных штаммов для лабораторных мышей [66]. Расшифровка фрагмента гена Е (1195 п.н.) этих изолятов, показала, что все они принадлежат к группе «Васильченко» сибирского генотипа ВКЭ (номера доступа GenBank MF149110-MF149116) (рис. 6). Насколько нам известно, это первая изоляция и генетическая характеристика ВКЭ с территории Республики Тыва.

Забайкальский край

Официальная регистрация КЭ в Забайкальском крае введена в 1956 г. Эпидемиологическая ситуация характеризуется как напряженная, показатели заболеваемости с 2001 г. в 1,8 раз стабильно превышают средний многолетний уровень по стране. На фоне невысоких показателей заболеваемости для КЭ в Забайкальском крае в отличие от других регионов Восточной Сибири – Красноярского края, Иркутской области, Республики Бурятия – характерен высокий уровень летальности.

Из 32 административных территорий 23 района и г. Чита признаны эндемичными. Заболеваемость КЭ в основном формируется за счет 5 районов (Красночикойский, Петровск-Забайкальский, Читинский, Улетовский, Оловяннинский) и г. Читы, на долю которых приходится более 50% всех зарегистрированных случаев КЭ.

По клиническому течению преобладают неочаговые формы КЭ, в структуре которых основное место занимает лихорадочная (67%), и лишь около 18% приходится на очаговые формы. В 5,9% случаев тяжелое течение болезни заканчивается летальным исходом [68, 69].

К настоящему времени на территории Забайкальского края сотрудниками Иркутского научно-исследовательского противочумного института и Читинской противочумной станции изолировано 54 штамма ВКЭ: 12 штаммов в 1960 и 1963 гг. и 42 – в современный период (1995–2011 гг.) (табл. 4).

Современные штаммы ВКЭ выделены на территории 10 из 23 эндемичных районов и г. Читы от умерших больных, мелких млекопитающих, иксодовых клещей. С использованием методов генотипирования в режиме реального времени, секвенирования гена белка Е и гена полипротеина (10245 п.н.) показано, что современная популяция ВКЭ представлена дальневосточным (47,6%), сибирским (28,6%) субтипами и 886-84-подобным вариантом (14,3%). Кроме того, от умерших больных и клещей *I.persulcatus* выделены «политиповые» штаммы (9,5%), содержащие участки генома дальневосточного и сибирского субтипов.

Генотипическое разнообразие ВКЭ отмечено в Читинском, Дульдургинском, Красночикойском, Балейском районах. В первых двух встречаются все субтипы ВКЭ, описанные для Забайкальского края, 886-84-подобный вариант и политиповые штаммы; в остальных районах выделяли либо ВКЭ сибирского (Шелопугинский район), либо дальневосточного (Кыринский, Улетовский, Карымский, Оловяннинский, Борзинский районы) субтипов (рис. 7) [70, 71].

Штаммы сибирского субтипа (n = 12) выделены от людей с менингоэнцефалитической формой КЭ (n = 4), мелких млекопитающих (n = 2), иксодовых клещей (n = 6), представлены в основном группой «Васильченко»

ТАБЛИЦА 4.

СВЕДЕНИЯ О ШТАММАХ ВКЭ, ВЫДЕЛЕННЫХ В ЗАБАЙКАЛЬСКОМ КРАЕ В 60-Е ГГ. XX В. И В СОВРЕМЕННЫЙ (1995–2011 ГГ.) ПЕРИОД

№ п/п	Источник выделения	Год изоляции	Место сбора	Субтип	Кол-во штаммов
1	Секционный материал	1995, 1996, 1999, 2002	Шелопугинский и Балейский р-ны, г. Чита	Сибирский	4
2	Иксодовые клещи	1998, 1999, 2001, 2009, 2011	Красночикойский и Дульдургинский р-ны, г. Чита	Сибирский	6
3	Мелкие млекопитающие	1960, 2000, 2004	Балейский и Дульдургинский р-ны	Сибирский	7
4	Птицы	1960, 1963	Читинская обл.	Сибирский	7
5	Секционный материал	1996, 1998, 2000, 2001, 2002, 2003, 2007, 2009	Оловяннинский, Балейский, Карымский, Читинский, Красночикойский, Борзинский, Улетовский р-ны, г. Чита	Дальневосточный	14
6	Иксодовые клещи	1999, 2001	Читинский и Дульдургинский р-ны	Дальневосточный	3
7	Мелкие млекопитающие	1999, 2000, 2003	Читинский, Кыринский, Дульдургинский р-ны	Дальневосточный	3
8	Иксодовые клещи	1999, 2001	Дульдургинский р-н	886-84-подобные	2
9	Мелкие млекопитающие	2010	Дульдургинский и Читинский р-ны	886-84-подобные	4
10	Секционный материал	2002	Читинский р-н	политиповой штамм	1
11	Клещи *I.persulcatus*	1999, 2009	Дульдургинский и Читинский р-ны	политиповой штамм	3
Всего					54

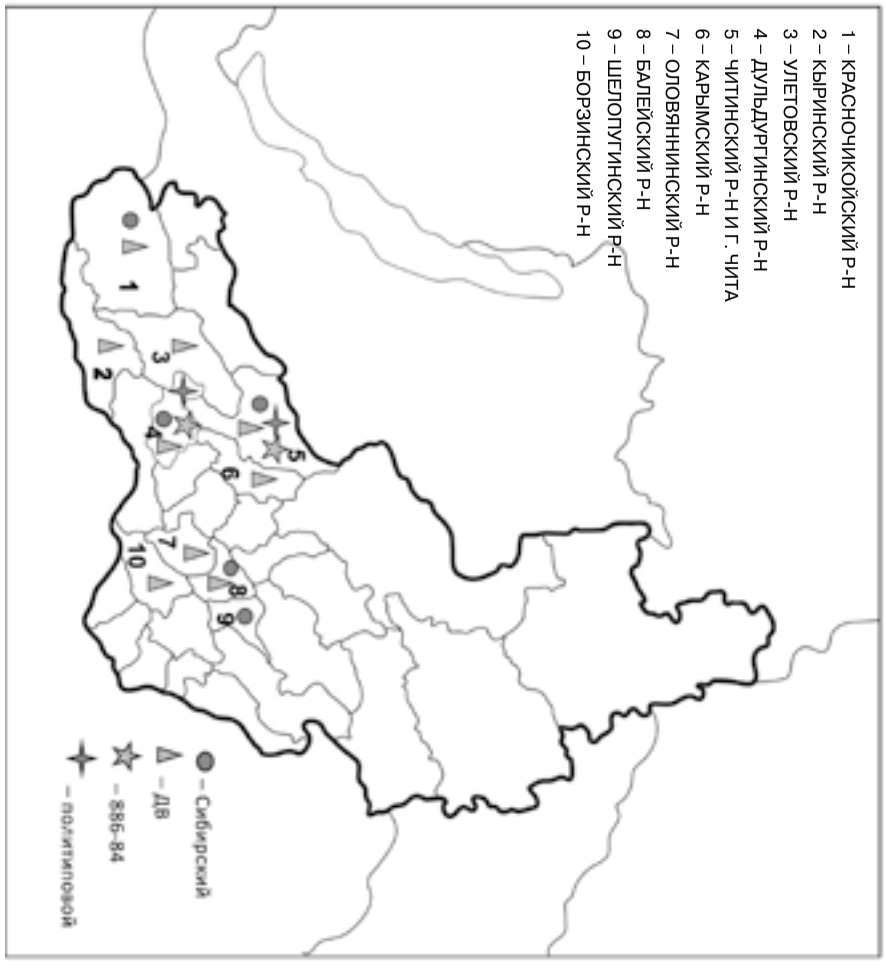


РИС. 7. **КАРТА-СХЕМА РАСПРЕДЕЛЕНИЯ СУБТИПОВ ВИРУСА КЭ В РАЙОНАХ ЗАБАЙКАЛЬСКОГО КРАЯ (ШТАММЫ ВКЭ 1995–2011 ГГ.)**

и имеют нуклеотидные отличия от прототипа в пределах 2–6%. Один штамм, изолированный от клеща *I.persulcatus*, отловленного в Дульдургинском районе в 1999 г., вошел в кластер «Заусаев» с идентичностью в 97,7%. Штаммы дальневосточного субтипа ВКЭ выделены от умерших людей (n = 14), мелких млекопитающих (n = 3) и иксодовых клещей (n = 3). Данные штаммы образуют собственную кладу, внутри которой они делятся на группы и кластеризуются со штаммами из Приморского края и КНР, изолированными в разные годы от умерших людей (Svetlogorie, Kavalerovo, Senzhang) (рис. 8).

Инкубационный период при выделении на НБМ изолятов ВКЭ сибирского субтипа был равен 4–12, дальневосточного – 4–8 суткам. Большинство изученных штаммов не различались по гемагглютинирующей активности и способности преодолевать гематоэнцефалический барьер (ИИ < 2,0 lg $ЛД_{50}$/мл), и только у одного штамма (№ 653) ИИ оказался равен 3,0 lg $ЛД_{50}$/мл.

Штаммы 886-84-подобного варианта выделялись из разных источников – мелких млекопитающих (*Microtus gregalis* Pallas, 1779 и *Clethrionomys rutilus* Pallas, 1779) и клещей *I.persulcatus* на протяжении ряда лет (1999, 2001, 2010 гг.), что подтверждает стабильность циркуляции ВКЭ этого варианта на данной территории. Схожесть выделенных штаммов 886-84-подобного варианта

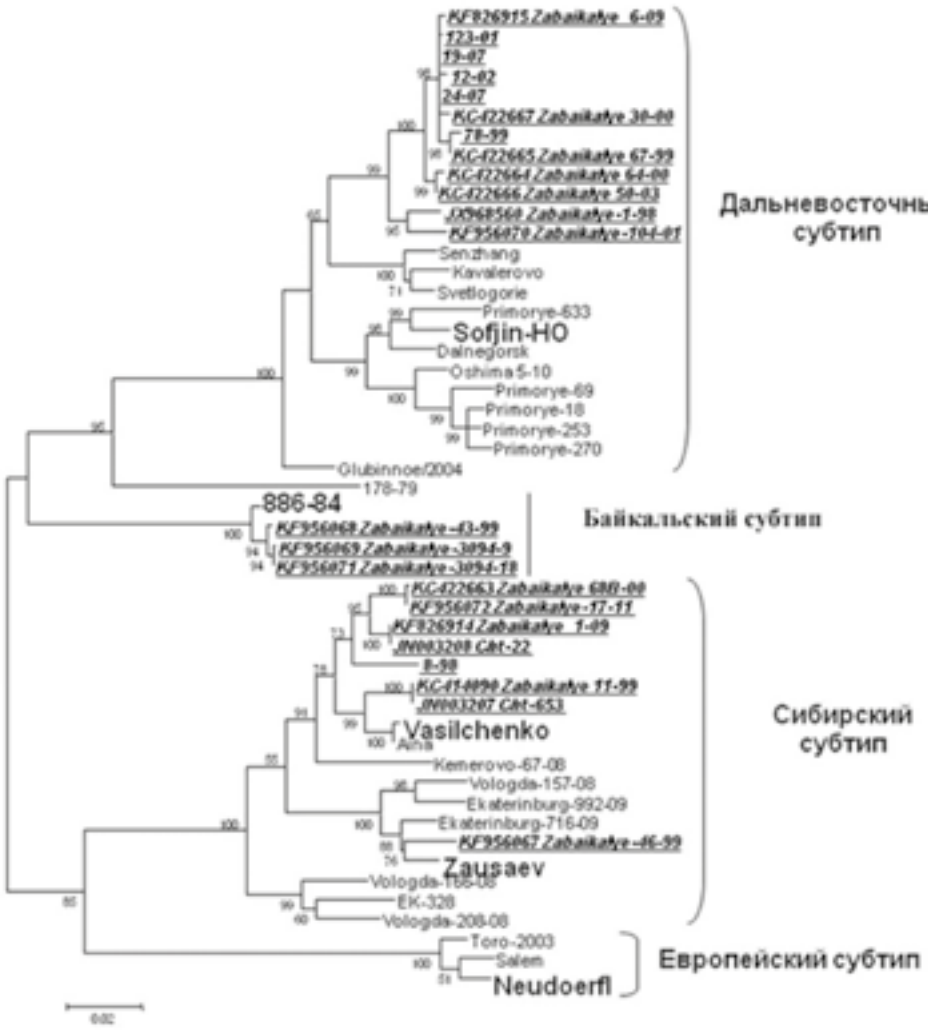


РИС. 8. **ДЕНДРОГРАММА НУКЛЕОТИДНЫХ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ ФРАГМЕНТА ГЕНА E (1316 П.Н.) ШТАММОВ ВКЭ ЗАБАЙКАЛЬСКОГО КРАЯ 1995–2011 гг. МЕТОД МАКСИМАЛЬНОГО ПРАВДОПОДОБИЯ, МОДЕЛЬ JUKES-CANTOR (G + I)**
ИССЛЕДОВАННЫЕ ШТАММЫ ВЫДЕЛЕНЫ ***полужирным курсивом и подчеркнуты***, РЕФЕРЕНТНЫЕ ШТАММЫ – ***полужирным шрифтом***.
ПОКАЗАНА БУТСТРЭП-ПОДДЕРЖКА > 50%. АНАЛИЗ ПРОВОДИЛИ С ПОМОЩЬЮ ПРОГРАММЫ MEGA X [54]

с прототипом составила 99,4%. При анализе полипротеина штаммов (3414 а.о.) обнаружено 23 вариабельных сайта, 7 из которых являются радикальными. Выявленные мутации расположены в области неструктурных белков (NS1, NS2b и NS5) и несут важное функциональное значение, оказывая влияние на их вторичную и третичную структуры и, возможно, на нейровирулентность и репликацию вируса [72, 73].

Для изучения роли ВКЭ разных субтипов в формировании этиологической структуры очаговых форм КЭ с летальным исходом подобрана представительная

группа штаммов (n = 19), выделенных в Забайкальском крае от больных, умерших в 1995–2009 гг. Больные, от которых после их гибели изолирован ВКЭ, проживали в г. Чите, г. Балее, Читинском, Оловяннинском, Балейском, Шелопугинском, Карымском, Красночикойском, Борзинском и Улетовском районах. В анамнезе больных отмечались укусы клещей или частое посещение леса. Большинство не были вакцинированы, либо данные об их вакцинации в материалах, которыми мы располагаем, отсутствовали. Возраст больных колебался от 14 до 70 лет. Клиническая картина характеризовалась острым началом заболевания – подъемом температуры до 39–40°С, сильной головной болью, болями в мышцах, нарушением сознания различной степени тяжести, нарастанием менингеальных симптомов и симптомов очагового поражения головного мозга. Смерть наступала на 4–21 сутки от начала болезни. Больные в тяжелом состоянии поступали в Областную клиническую больницу, Городскую клиническую больницу № 1 г. Читы, Городскую инфекционную больницу г. Читы. Вскрытие умерших проводили в Областном патологоанатомическом бюро.

При генотипировании изолятов установлено, что формирование очаговых форм КЭ с летальным исходом обусловлено не только дальневосточным (n = 14), но и сибирским (4 штамма) субтипами ВКЭ. Один штамм, изолированный от умершего человека, охарактеризован как политиповой. Штаммы сибирского субтипа и политиповой выделены от больных менингоэнцефалитической формой КЭ. Штаммы дальневосточного субтипа – энцефаломиелитической, менингоэнцефаломиелитической, менингополиомиелитической формами болезни. Продолжительность болезни в случаях когда этиологическим агентом был возбудитель сибирского субтипа, составляла 4–12 суток, при заражении больных ВКЭ дальневосточным субтипом – 4–37 суток.

Ретроспективно в Забайкальском крае описан единственный случай выделения от умершего больного с диагнозом хронический арахноидит (сопутствующее заболевание – хронический алкоголизм) ВКЭ сибирского субтипа (клиническое наблюдение Р.Р. Мейеровой [74], изоляция штамма в 1963 г. Н.Н. Краминской с соавт. [75], субтиповая принадлежность методом генотипирования определена В.В. Погодиной с соавт. [38]).

По литературным данным известно, что ВКЭ сибирского субтипа участвует и в формировании коллективного иммунитета в Забайкальском крае. Использование наряду с коммерческим препаратом антигенов, приготовленных на основе прототипного штамма сибирского субтипа, повышает эффективность диагностических исследований [26, 76].

Для сравнительной молекулярно-генетической характеристики штаммов ВКЭ, выделенных в современный период, и штаммов, выделенных в 60-х гг. прошлого века, из коллекции Иркутского научно-исследовательского противочумного института отобраны и изучены 12 изолятов от птиц 7 видов и 5 – от мелких млекопитающих. В результате расшифровки нуклеотидных последовательностей все штаммы типированы как ВКЭ сибирского субтипа групп «Васильченко» и «Заусаев» (рис. 9). Штаммы внутри каждой группы характеризовались большой однородностью (99,6–100%), что отличает их от современных (1995–2011 гг.) изолятов [77].

Таким образом, результаты генотипирования изученных штаммов свидетельствуют о генотипическом разнообразии ВКЭ, циркулирующего на территории Забайкальского края, представленного сибирским, дальневосточным субтипами, 886-84-подобным вариантом; о стабильности и длительности циркуляции ВКЭ сибирского субтипа (более 50 лет) и 886-84-подобного

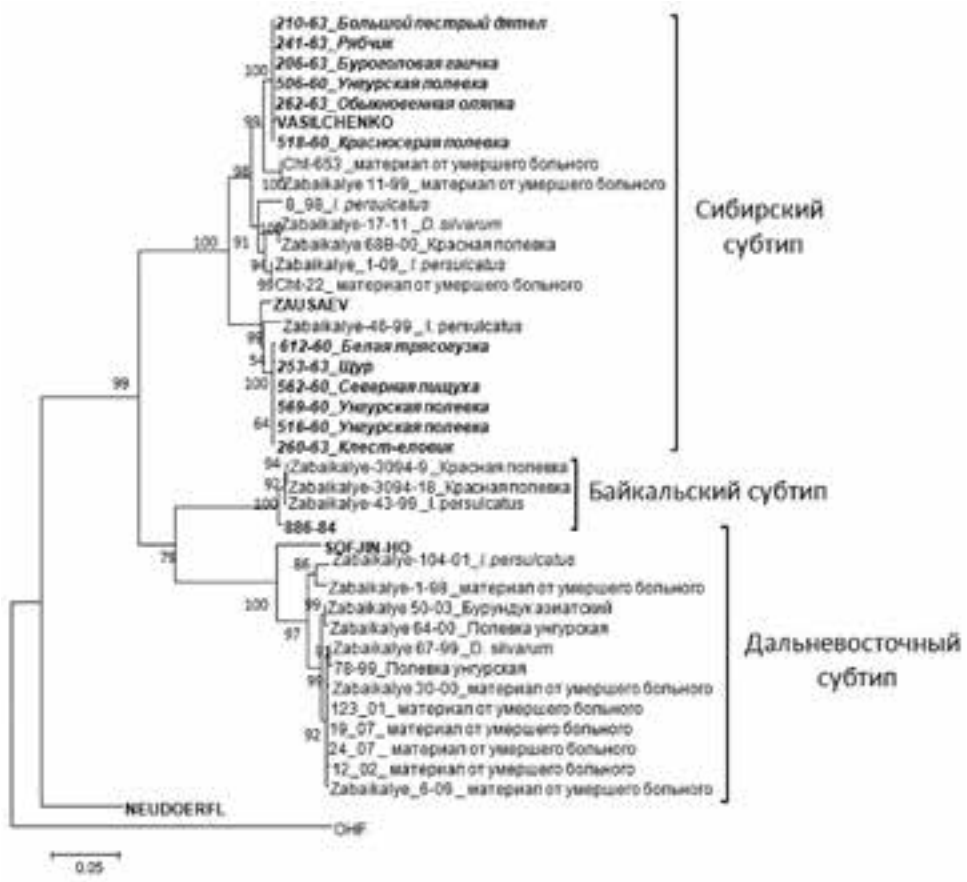


РИС. 9. **ДЕНДРОГРАММА ФРАГМЕНТА ГЕНА БЕЛКА Е (1278 П.Н.) ШТАММОВ ВКЭ ЗАБАЙКАЛЬСКОГО КРАЯ, ПОСТРОЕННАЯ С ПОМОЩЬЮ МЕТОДА МАКСИМАЛЬНОГО ПРАВДОПОДОБИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АЛГОРИТМА GENERAL TIME REVERSIBLE (GTR + G), С БУТСТРЕП-ПОДДЕРЖКОЙ > 50%. *Полужирным курсивом*** ОТМЕЧЕНЫ ШТАММЫ, ВЫДЕЛЕННЫЕ В 1960 И 1963 гг. АНАЛИЗ ПРОВОДИЛИ С ПОМОЩЬЮ ПРОГРАММЫ MEGA X [54]

варианта (более 10 лет), об участии сибирского субтипа наряду с дальневосточным в формировании очаговых форм КЭ с летальным исходом и коллективного иммунитета.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы выражают признательность бывшим и настоящим сотрудникам ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора Р.А. Бондарюк, А.Н. Бондарюку, М.А. Борзенко, Т.И. Борисовой, С.А. Борисову, Ю.А. Вержуцкой, Д.Б. Вержуцкому, Е.А. Вершинину, П.Е. Вершинину, М.О. Гориной, И.М. Морозову, А.Я. Никитину, А.В. Севостьяновой, Ю.Н. Трушиной, А.В. Холину, Н.В. Яковчицу, сотруднику Института географии им. В.Б. Сочавы СО РАН С.И. Лесных, сотрудникам ФКУЗ Тувинская противочумная станция Роспотребнадзора (г. Кызыл) Н.Ф. Галацевич и Н.А. Чумаковой и сотруднику ФКУЗ Читинская противочумная станция Роспотребнадзора (г. Чита) О.А. Нагибиной, в разные годы принимавшим участие в сборе материала.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коренберг Э.И., Помелова В.Г., Осин Н.С. / Под ред. Гинцбурга А.Л., Злобина В.Н. Природно-очаговые инфекции, передающиеся иксодовыми клещами. Москва: Наука; 2013. 463 с.
2. Randolf S.E. Tick-borne encephalitis virus, ticks and humans: short-term and long-term dynamics // Current Opinion in Infectious Diseases. 2008. Vol. 21. № 5, P. 462–467.
3. Walder G., Falkensammer B., Heinz F. et al. Tick-borne encephalitis in the Tyrol (Austria): Changes in incidence and endemicity 2000–2006 // International Journal of Medical Microbiology. 2008. Vol. 298, S. 1. P. 88–93.
4. Asghar N., Lindblom P., Melik W. et al. Tick-borne encephalitis virus sequenced directly from questing and blood-feeding ticks reveals quasispecies variance // PLoS One. 2014. Vol. 9, № 7:e103264. doi:10.1371/journal.pone.0103264.
5. Zeman P., Pazdiora P., Benes C. Spatio-temporal variation of tick-borne encephalitis (TBE) incidence in the Czech Republic: Is the current explanation of the disease's rise satisfactory? // Ticks and Tick-borne Diseases. 2010. Vol. 1, № 3. P. 129–140.
6. Kříž B., Maly M., Benes C. et al. Epidemiology of tick-borne encephalitis in the Czech Republic 1970–2008 // Vector-Borne Zoonotic Diseases. 2012. Vol. 12, № 11. P. 994–999.
7. Ytrehus B., Vainio K., Dudman S.G. et al. Tick-Borne Encephalitis Virus and Louping-Ill Virus May Co-Circulate in Southern Norway // Vector-Borne Zoonotic Diseases. 2013. Vol. 13, № 10. P. 762–768.
8. Petri E., Gniel D., Zent O. Tick-borne encephalitis (TBE) trends in epidemiology and current and future management // Travel Medicine and Infectious Disease. 2010. Vol. 8, № 4. P. 233–245.
9. Tokarevich N.K., Tronin A.A., Blinova O.V. et al. The impact of climate change on the expansion of Ixodes persulcatus habitat and the incidence of tick-borne encephalitis in the north of European Russia // Global Health Action. 2011. 4:8448. doi:10.3402/gha.v4i0.8448.
10. Козлова И.В. Научное обоснование и пути совершенствования экстренной диагностики и профилактики трансмиссивных клещевых инфекций в условиях сочетанности природных очагов. Дисс. ...докт. мед. наук. Иркутск; 2008. 307 с.
11. Конькова-Рейдман А.Б., Тер-Багдасарян Л.В., Злобин В.И. Изучение генетической структуры природных популяций вируса и эпидемиология клинических форм клещевого энцефалита на Южном Урале // Инфекционные болезни. 2013. Т. 11, S. 1. С. 205.
12. Погодина В.В. Актуальные проблемы клещевого энцефалита на современном этапе // Медицинская вирусология. 2013. Т. XXVII, № 1. С. 11–15.
13. Погодина В.В. Актуальные проблемы клещевого энцефалита на рубеже XX–XXI веков // Медицинская вирусология. 2015. Т. XXIX, № 2. С. 24–32.
14. Краснова Е.И., Бурмистрова Т.Г., Галеева С.Р. и др. Клинико-лабораторная характеристика клещевого энцефалита в Новосибирске в эпидемическом сезоне 2013. В сб.: Материалы VI ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням, 24–26 марта 2014 г. Москва. 2014. С. 155.
15. Аитов К.А., Малов И.В., Злобин В.И. и др. Характеристика клещевого энцефалита в Иркутской области // Национальные приоритеты России. 2014. № 3, Вып. 13. С. 18–20.
16. Злобин В.И., Джиоев Ю.П., Щучинова Л.Д. и др. Клещевой энцефалит: современные тенденции в развитии эпидемиологической ситуации и вопросы профилактики // Инфекционные болезни. 2014. Т. 12, № S1. С. 107.
17. Лучинина С.В., Степанова О.Н., Погодина В.В. и др. Современная эпидемиологическая ситуация по клещевому вирусному энцефалиту в Челябинской области // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2014. № 2 (75). С. 32–39.
18. Конькова-Рейдман А.Б., Злобин В.И. Патоморфоз клещевого энцефалита на Южном Урале: современное состояние проблемы // Инфекционные болезни. 2016. Т. 14, № S1. С. 141.
19. Локтев В.Б., Терновой В.А., Нетесов С.В. Молекулярно-генетическая характеристика вируса клещевого энцефалита // Вопросы вирусологии. 2007. Т. 52, № 5. С. 10–16.

20. Герасимов С.Г. Эволюция клещевого энцефалита в Центральном федеральном округе России. Моделирование смены подтипов возбудителя в эксперименте. Автореферат дисс. ...канд. мед. наук. Москва; 2012. 26 с.
21. Чумаков М.П., Рубин С.Г., Линев М.В. Три антигенных типа вируса клещевого энцефалита, их зависимость от основного вида клещей-переносчиков и географическое распространение // В сб. под общей ред. акад. Чумакова М.П.: Конференция «Вопросы медицинской вирусологии», 21–23 октября 1975 г. Москва. 1975. С. 371–372.
22. Краминская Н.Н., Живоляпина Р.Р., Мейерова Р.А. Своеобразный штамм вируса КЭ, выделенный от больного с прогредиентным течением заболевания. В сб.: Актуальные проблемы вирусных инфекций: материалы XI Научной сессии Института полиомиелита и вирусных энцефалитов, 19–22 октября 1965 г. Москва. 1965. С. 190–191.
23. Живоляпина Р.Р. Материалы к изучению штаммов вируса клещевого энцефалита, выделенных в Иркутской области // В сб.: Тезисы докладов конференций. Доклады Иркутского противочумного института. Иркутск; 1971. Вып. 9. С. 163–166.
24. Живоляпина Р.Р. Этиологическая структура очагов клещевого энцефалита в Иркутской области. Дисс. ...канд. мед. наук. Иркутск; 1973. 241 с.
25. Погодина В.В., Бочкова Н.Г., Корешкова Г.В. Свойства штаммов вируса клещевого энцефалита серотипа Айна/1448 // Вопросы вирусологии. 1981. Т. 26, № 6. С. 741–745.
26. Погодина В.В., Фролова М.П., Ерман Б.А. Хронический клещевой энцефалит. Этиология, иммунология, патогенез. Новосибирск: Наука; 1986. 232 с.
27. Трухина А.Г. Особенности популяций возбудителя клещевого энцефалита в зоне распространения двух серотипов вируса на территории Прибайкалья. Дисс. ...канд. мед. наук. Иркутск; 1989. 200 с.
28. Джиоев Ю.П., Беликов С.И., Демина Т.В. и др. Характеристика генетической дифференциации штаммов вируса клещевого энцефалита на территории Сибири // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2004. № 1–3. С. 112–116.
29. Верхозина М.М., Злобин В.И., Козлова И.В. и др. Эпидемиологический и молекулярно-генетический анализ популяции вируса клещевого энцефалита в Иркутской области // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2007. № S3 (55). С. 79–85.
30. Андаев Е.И., Трухина А.Г., Борисова Т.И. и др. Результаты генотипирования штаммов вируса клещевого энцефалита, выделенных от таежных клещей в Приангарье // В сб.: Материалы IX Межгосударственной научно-практической конференции государств – участников СНГ «Современные технологии в реализации глобальной стратегии борьбы с инфекционными болезнями на территории государств – участников Содружества независимых государств», 30 сент. – 2 окт. 2008 г. Волгоград. 2008. С. 21–22.
31. Андаев Е.И. Научно-организационные основы эпидемиологического надзора за природно-очаговыми и особо опасными вирусными инфекциями в Восточной Сибири. Дисс. ...докт. мед. наук. Иркутск; 2009. 324 с.
32. Власов В.В., Репин В.Е., отв. ред. Инфекции, передаваемые клещами в Сибирском регионе. Новосибирск: Изд-во СО РАН; 2011. 395 с.
33. Анганова У.В., Арбатская Е.В., Астафьев В.А. и др. Под ред. Савилова Е.Д. Экологические аспекты краевой инфекционной патологии. Новосибирск: Наука; 2012. 232 с.
34. Демина Т.В. Вопросы генотипирования и анализ генетической вариабельности вируса клещевого энцефалита. Автореферат дисс. ...докт. биол. наук. Москва; 2013. 46 с.
35. Верхозина М.М. Молекулярная эпидемиология и экология вируса клещевого энцефалита в Восточной Сибири. Дисс. ...докт. биол. наук. Иркутск; 2015. 369 с.
36. Ecker C.H., Allison S.L., Meixner T. et al. Sequence analysis and genetic classification of tick-borne encephalitis viruses from Europe and Asia // Journal Of General Virology. 1999. Vol. 80, № 1. P. 179–185.
37. Fauquet C.M., Mayo M.A., Maniloff J. et al. editors. Virus Taxonomy. 8th Reports of the International Committee on Taxonomy of Viruses: Acad. Press; 2005. 1162 p.
38. Погодина В.В., Бочкова Н.Г., Карань Л.С. и др. Сибирский и дальневосточный подтипы вируса клещевого энцефалита в европейских и азиатских регионах России: генетическая и антигенная характеристика штаммов // Вопросы вирусологии. 2004. Т. 49, № 4. С. 20–25.
39. Карань Л.С., Маленко Г.В., Бочкова Н.Г. и др. Применение молекулярно-генетических методов для изучения структуры штаммов вируса клещевого энцефалита // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2007. Т. 27, № 4. С. 34–40.
40. Карань Л.С., Погодина В.В., Колясникова Н.М. и др. Сибирский подтип вируса клещевого энцефалита, доминирующий на территории России. 2. Генетические кластеры // Медицинская вирусология. 2013. Т. XXVII (1). С. 87.
41. Кулакова Н.В., Беликов С.И., Андаев Е.И. и др. Полногеномный анализ штамма Айна – прототипного варианта сибирского субтипа вируса клещевого энцефалита // В сб.: Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Современные аспекты природной очаговости болезней», ноябрь 2011 г. Омск. 2011. № 2 (5). С. 145.
42. Kulakova N.V., Andaev E.I., Belikov S.I. Tick-borne encephalitis virus in Eastern Siberia: complete genome characteristics // Archives of Virology. 2012. Vol. 157, № 11. P. 2253–2255.
43. Злобин В.И., Борисов В.А., Верхозина М.М. и др. Клещевой энцефалит в Восточной Сибири. Иркутск: РИО ВСНЦ СО РАМН; 2002. 184 с.
44. Андаев Е.И., Трухина А.Г., Борисова Т.И. и др. Неоднородность популяции вируса клещевого энцефалита в природных очагах Читинской области // Эрдэм шинжилгээний бутээл. Scientific journal of Nat. Center for Enfection diseases with natural foci. Ulaanbaatar. 2008. Vol. 16. P. 245–250.
45. Хаснатинов М.А., Данчинова Г.А., Кулакова Н.В. и др. Генетическая характеристика возбудителя клещевого энцефалита в Монголии // Вопросы вирусологии. 2010. Т. 55, № 3. С. 27–32.
46. Титенко А.М, Бахум С.В., Андаев Е.И. и др. Эффективность альтернативных методов изоляции вируса клещевого энцефалита из клещей Ixodes persulcatus // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. Иркутск. 2004. № 1, Т. 2. С. 162–165.
47. Дрокин Д.А., Злобин В.И., Карганова Г.Г. и др. Изменение геномов штаммов вируса клещевого энцефалита в результате пассажей на мышах // Вопросы вирусологии. 1994. Т. 39, № 6. С. 160–162.
48. Якименко В.В., Дрокин Д.А., Калмин О.Б. и др. К вопросу о влиянии host-эффекта на штаммовую изменчивость вируса клещевого энцефалита // Вопросы вирусологии. 1996. Т. 41, № 3. С. 112–117.
49. Якименко В.В. Экологические предпосылки гетерогенности популяций хантавирусов и вирусов комплекса клещевого энцефалита в Западной Сибири. Автореферат дисс. ...докт. биол. наук. Москва; 2004. 42 с.
50. Карганова Г.Г. Механизмы микроэволюции вируса клещевого энцефалита. Автореферат дисс. ...докт. биол. наук. Москва; 2009. 43 с.
51. Горин О.З., Васенин А.А., Ценев Л.В. и др. Результаты серологического обследования на арбовирусы населения южных районов Восточной Сибири. В кн.: «Вопросы краевой эпидемиологии и иммунологии». Ленинград. 1977. С. 15–18.
52. Ткачев С.Е., Козлова И.В., Джиоев Ю.П. и др. Характеристика штаммов вируса клещевого энцефалита европейского генотипа, выявленных на территории Западной и Восточной Сибири // Национальные приоритеты России. 2014. № 3, Вып. 13. С. 127–130.
53. Adelshin R.V., Melnikova O.V., Karan L.S. et al. Complete Genome Sequences of Four European Subtype Strains of Tick-Borne Encephalitis Virus from Eastern Siberia, Russia // Genome Announcements. 2015. Vol. 3, № 3. P. e00609-15.
54. Kumar S., Stecher G., Li M. et al. MEGA X: Molecular Evolutionary Genetics Analysis across computing platforms // Molecular Biology and Evolution. 2018. Vol. 35, № 6. P. 1547–1549.
55. Верхозина М.М., Злобин В.И., Козлова И.В. и др. Молекулярная эпидемиология и экология вируса клещевого энцефалита в Восточной Сибири. Монография. Новосибирск: Изд-во АНС «СибАК»; 2017. 298 с.
56. Мельникова О.В., Вершинин Е.А., Корзун В.М. и др. Особенности территориального распределения заболеваемости клещевым энцефалитом среди жителей г. Иркутска // Бюллетень. ВСНЦ СО РАМН. 2012. № 2 (84), Ч. 1. С. 104–109.
57. Romanova L.Iu., Gmyl A.P., Dzhivanian T.I. et al. Microevolution of tick-borne encephalitis virus in course of host alternation // Virology. 2007. Vol. 362, № 1. P. 75–84.
58. Formanová P., Černý J., Bolfíková B.Č. et al. Full genome sequences and molecular characterization of tick-borne encephalitis virus strains isolated from human patients // Ticks and Tick-borne Diseases. 2015. Vol. 6, № 1. P. 38–46.

59. Fajs L., Durmiši E., Knap N. et al. Phylogeographic characterization of tick-borne encephalitis virus from patients, rodents and ticks in Slovenia // PLoS One. 2012. Vol. 7 (11). P. e48420.
60. Frey S., Essbauer S., Zöller G. et al. Full genome sequences and preliminary molecular characterization of three tick-borne encephalitis virus strains isolated from ticks and a bank vole in Slovak Republic // Virus Genes. 2014. Vol. 48, № 1. P. 184–8. doi:10.1007/s11262-013-0985-0.
61. Rentier-Delrue F., Young N. Genomic divergence among Sindbis virus strains // Virology. 1980. Vol. 106. P. 59–70.
62. Погодина В.В., Бочкова Н.Г., Карань Л.С. и др. Сравнительный анализ вирулентности сибирского и дальневосточного подтипов вируса клещевого энцефалита // Вопросы вирусологии. 2004. Т. 49, № 6. С. 24–30.
63. Левкович Е.Н., Карпович Л.Г., Засухина Г.Д. Генетика и эволюция арбовирусов. Москва: Медицина; 1971. 262 с.
64. Gäumann R., Růžek D., Mühlemann K. et al. Phylogenetic and virulence analysis of tick-borne encephalitis virus field isolates from Switzerland // Journal of Medical Virology. 2011. Vol. 83, № 5. P. 853–863.
65. Трухина А.Г., Чипанин В.И., Воронко И.В. Результаты изучения биологических свойств и особенности циркуляции вируса клещевого энцефалита серотипа Айна/1448 в Прибайкалье. В сб.: «Этиология, эпидемиология и диагностика инфекционных заболеваний Восточной Сибири». Иркутск. 1992. С. 84–91.
66. Мельникова О.В., Адельшин Р.В., Трушина Ю.Н. и др. Обследование территории Республики Тыва на некоторые клещевые природно-очаговые инфекции // Инфекционные болезни. 2014. Т. 12, № 4. С. 48–55.
67. Drummond A.J., Suchard M.A., Xie D. et al. Bayesian phylogenetics with BEAUti and the BEAST 1.7 // Molecular Biology and Evolution. 2012. Vol. 29, № 8. P. 1969–73.
68. Туранов А.О., Андаев Е.И., Трухина А.Г. и др. Эпидемиологические особенности клещевого вирусного энцефалита в Забайкальском крае. Сборник статей к 70-летию государственной санитарно-эпидемиологической службы Забайкальского края. 2010. С. 262–268.
69. Туранов А.О, Носков А.К., Трухина А.Г. и др. Особенности клещевого вирусного энцефалита в Забайкальском крае // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2015. № 5 (105). С. 47–51.
70. Андаев Е.И., Трухина А.Г., Карань Л.С. и др. Этиология очаговых форм клещевого энцефалита с летальными исходами в Читинской области // Медицинская вирусология. 2006. Т. XXIII. С. 75–77.
71. Андаев Е.И., Трухина А.Г., Карань Л.С. и др. Клещевой энцефалит в Читинской области и этиология очаговых форм с летальным исходом // Бюлл. СО РАМН. 2007. Т. 27, № 4. С. 60–65.
72. Сидорова Е.А., Карань Л.С., Борисова Т.И. и др. Генетическое разнообразие популяции вируса клещевого энцефалита на территории Национального парка «Алханай» (Забайкальский край) // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2012. Т. 111, № 4. С. 75–78.
73. Сидорова Е.А., Адельшин Р.В., Бондарюк А.Н. и др. Анализ последовательностей полипротеина «886-84-подобных» штаммов вируса клещевого энцефалита // Медицинская вирусология. 2017. Т. XXXI (1). С. 41.
74. Мейерова Р.А. Хронические формы клещевого энцефалита в Приангарье. Иркутск: Изд-во Иркутского университета; 1992. 232 с.
75. Краминская Н.Н., Живоляпина Р.Р., Мейерова Р.А. Опыт вирусологического изучения гиперкинетических форм клещевого энцефалита с прогредиентным течением. В сб.: «Актуальные проблемы вирусологии и профилактики вирусных заболеваний». Тезисы XVII Научной сессии Института полиомиелита и вирусных энцефалитов, 24–27 октября 1972 г. Москва. 1972. С. 224–225.
76. Горин О.З., Мунгалов Н.П., Леонов В.А. и др. Ситуация по клещевому энцефалиту на западе Читинской области // В сб.: «Этиология, эпидемиология и диагностика инфекционных заболеваний Восточной Сибири». Иркутск. 1992. 193 с.
77. Сидорова Е.А., Борисова Т.И., Адельшин Р.В. и др. Клещевой вирусный энцефалит в Забайкальском крае. Применение современных молекулярно-генетических методов для характеристики штаммов вируса клещевого энцефалита // В сб.: Материалы научно-практической конференции «Диагностика и профилактика инфекционных болезней на современном этапе», 26–27 сентября 2016 г. Новосибирск. 2016. С. 90–93.

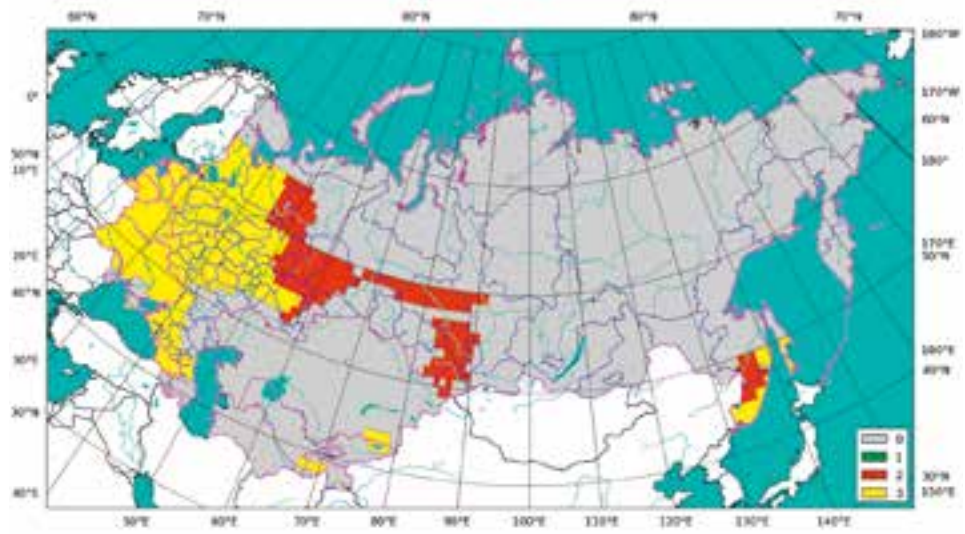
ГЛАВА 3

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

3.1. Изменение ареалов *Ixodes ricinus* и *Ixodes persulcatus* на протяжении полувека

(Ю.С. Коротков)

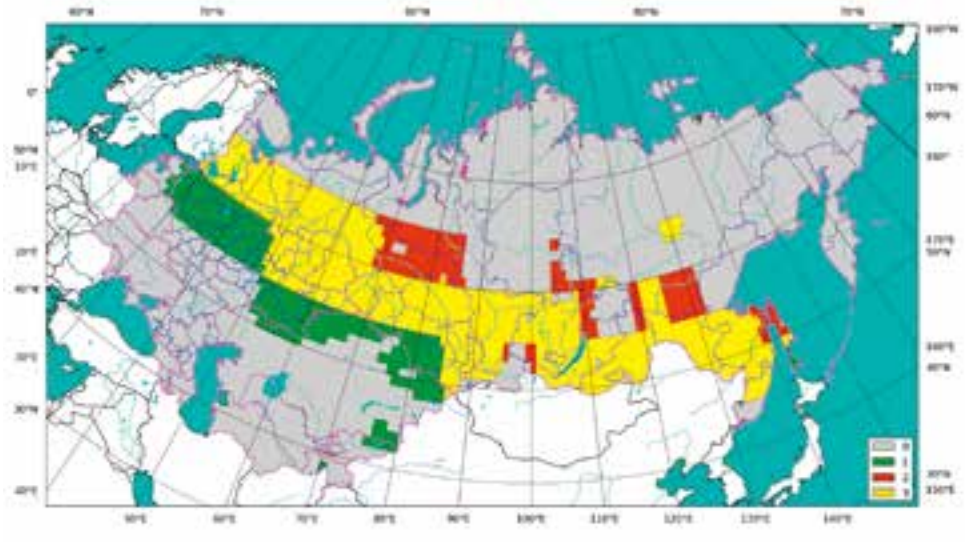
Пространственная структура клещей рода *Ixodes* – таежного клеща *Ixodes persulcatus* и лесного клеща *Ixodes ricinus* – тесно связана с проблемой пространственной дифференциации нозоареалов природно-очаговых зоонозов, прежде всего клещевого энцефалита (КЭ) [1, 2]. Многолетние наблюдения показывают, что ареалы переносчиков не остаются постоянными и меняются на протяжении лет. Наиболее заметные изменения ареалов отмечены за последние 50 лет, которые выражаются в их сужении или расширении на сотни километров (рис. 1).



А)

РИС. 1. **КЛИМАТИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ АУТЭКОЛОГИЧЕСКИХ АРЕАЛОВ *I. RICINUS* (А) И *I. PERSULCATUS* (Б) НА ТЕРРИТОРИИ РОССИИ И СТРАН БЛИЖНЕГО ЗАРУБЕЖЬЯ В НАЧАЛЕ XXI в. ПРИ УВЕЛИЧЕНИИ ГЛОБАЛЬНОЙ СРЕДНЕГОДОВОЙ ТЕМПЕРАТУРЫ НА 1,5˚С ПО СРАВНЕНИЮ С УРОВНЕМ 1981–2000 гг.**

ОБОЗНАЧЕНИЯ: 0 – ВНЕ АРЕАЛА; 1 – СОКРАЩЕНИЕ АРЕАЛА; 2 – РАСШИРЕНИЕ АРЕАЛА; 3 – ВХОДИТ В АРЕАЛ ДЛЯ ОБОИХ КЛИМАТОВ [20].



Б)

РИС. 1. **КЛИМАТИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ АУТЭКОЛОГИЧЕСКИХ АРЕАЛОВ *I.RICINUS* (А) И *I.PERSULCATUS* (Б) НА ТЕРРИТОРИИ РОССИИ И СТРАН БЛИЖНЕГО ЗАРУБЕЖЬЯ В НАЧАЛЕ XXI в. ПРИ УВЕЛИЧЕНИИ ГЛОБАЛЬНОЙ СРЕДНЕГОДОВОЙ ТЕМПЕРАТУРЫ НА 1,5˚С ПО СРАВНЕНИЮ С УРОВНЕМ 1981–2000 гг.**

ОБОЗНАЧЕНИЯ: 0 – ВНЕ АРЕАЛА; 1 – СОКРАЩЕНИЕ АРЕАЛА; 2 – РАСШИРЕНИЕ АРЕАЛА; 3 – ВХОДИТ В АРЕАЛ ДЛЯ ОБОИХ КЛИМАТОВ [20].

Согласно литературным данным, *I.ricinus* образует ареал в областях с суммой активных температур не меньше 1400^{0}С, годовой суммой осадков не менее 400 мм и среднемесячной температурой января ниже –14^{0}С. *I.ricinus* распространен практически по всей территории Западной и Северной Европы, за исключением северной части Скандинавского полуострова, а также в Турции, Иране и на севере Африки [2, 3, 4]. В конце XX в. *I.ricinus* был обнаружен в Исландии [5]. Этот остров можно считать самой западной точкой его ареала.

Интересными и показательными в данном плане являются результаты исследования вертикального распространения иксодовых клещей в горных ландшафтах. В ходе многолетних исследований было показано продвижение вверх высотной границы распространения *I.ricinus* в Татрах за период, начиная с 1950-х гг. [6, 7]. Схожие результаты были получены для популяций этого вида в горах Шотландии [8] и в швейцарских Альпах [9]. Как показано на рисунке 1, аутэкологический ареал *I.ricinus* значительно расширился на восток, вплоть до 63^{0}в.д. [10, 11]. Также его ареал продвинулся на север, особенно в северо-западном направлении. Возможно появление популяций *I.ricinus* на юге Республики Коми. Аутэкологический ареал теперь занимает весь полуостров Крым. Возможно заселение северной части степной области Восточно-Европейской равнины. Отмечается значительное расширение ареала в Западном Закавказье вплоть до границы с Турцией.

Наряду с расширением ареала *I.ricinus* значительно увеличилась численность его популяций. Предполагается, что это стало возможным за счет увеличения длительности вегетационного периода, особенно в осенний период. Так, за 35 лет (1977–2011 гг.) численность взрослых клещей в Тульской области выросла с 0,1–0,9 до 18–25 особей на 1 флаго/км, т.е. более чем в 20 раз [12]. Прирост численности клещей в эти годы шел практически неуклонно. Аналогичное изменение численности наблюдалось и в Калужской области [13].

Показано, что в течение почти 30-летнего периода с начала 1980-х гг. до 2008 г. *I.ricinus* расширил свое распространение на север Европы [14, 15, 16, 17, 18, 19]. В начале 1990-х гг. клещей находили в новых районах вдоль северного побережья Балтийского моря. Эти места включают как далекий север на широте 66^{0}с.ш., так и места во внутренней части Северной Швеции. Установлено, что расширение географического распространения клещевых инфекций в Швеции клещом *I.ricinus*, произошедшего между 1980-ми и серединой 1990-х гг., было связано с климатическими изменениями. Зимы стали заметно мягче во всех областях исследования в 1990-е гг. по сравнению с 1980-ми. Относительно мягкий климат в 1990-х гг. в Швеции стал одной из основных причин наблюдаемого увеличения численности и расширения ареала клещей *I.ricinus*.

Проводились исследования, направленные на идентификацию климатических параметров, влияющих на распространение и численность иксодовых клещей и переносимых ими заболеваний и их возбудителей. Было обнаружено, что в Южной Норвегии территории с повышенной влажностью соответствуют зонам наибольшего распространения вируса клещевого энцефалита (ВКЭ) [18]. Показана корреляция распространения *I.ricinus* в Швеции с продолжительностью вегетативного периода. На этом предикторе были построены модели распространения клеща в XXI в., согласно которым северная граница ареала европейского лесного клеща может достичь 70^{0}с.ш. к концу XXI в. [19].

Модели климатической ниши *I.ricinus* [2, 14, 16, 20, 21, 22] позволяют дать перспективную оценку распространения европейского лесного клеща с применением нескольких модельных климатов будущего. Согласно этим исследованиям, сокращения ареала *I.ricinus* в Европе не ожидается, возможно его будущее расширение на север и восток в течение XXI в.

Клещ *I.persulcatus* образует устойчивые популяции при сумме активных температур не менее 1400^{0}С и среднемесячной температуры января не выше – 5^{0}С. Ареал *I.persulcatus* расположен в европейской части России, в Сибири, на юге Финляндии, на северо-востоке Китая, в Монголии, Северной Корее, на северных склонах Тянь-Шаня. Отдельные очаги обнаруживались в Закарпатье, Белоруссии, скандинавских странах и странах Балтии [2, 3, 4].

В отношении иксодовых клещей *I.ricinus* и *I.persulcatus* можно с большим основанием утверждать, что на территории России и стран ближнего зарубежья эколого-климатические факторы являются основными, если не единственными экологическими факторами, ограничивающими область распространения этих видов в настоящее время. В связи с этим можно утверждать, что наблюдаемые и ожидаемые в будущем изменения климата являются основной причиной возможных изменений аутэкологических ареалов данных видов.

За предшествующие 100 лет климат подвергся существенным изменениям [23, 24]. Согласно «Пятому оценочному докладу МГЭИК», глобальная средняя температура приповерхностного воздуха за период конца XIX — начала XXI века выросла с высокой степенью достоверности [24]. Изменение глобальной средней температуры воздуха за период 1880–2012 гг. составило около 0,85^{0}С, за 1901–2012 гг. около 0,89^{0}С и за 1951–2012 гг. – 0,72^{0}С. На рисунке 2 дан график изменений среднегодовых аномалий глобальной средней

температуры приповерхностного воздуха за период 1850–2012 гг. Скорость изменения температуры за этот период была неодинаковой. В 1998–2012 гг. она была ниже, чем в целом за период 1951–2012 гг. (0,05^{0}C против 0,12^{0}C). Период 1983–2017 гг. с большой степенью достоверности был самым теплым 30-летним периодом за последние 800 лет, а со средней степенью достоверности – за последние 1400 лет. С середины 1970-х гг. наблюдается устойчивый положительный тренд среднеглобальной температуры воздуха (рис. 2).

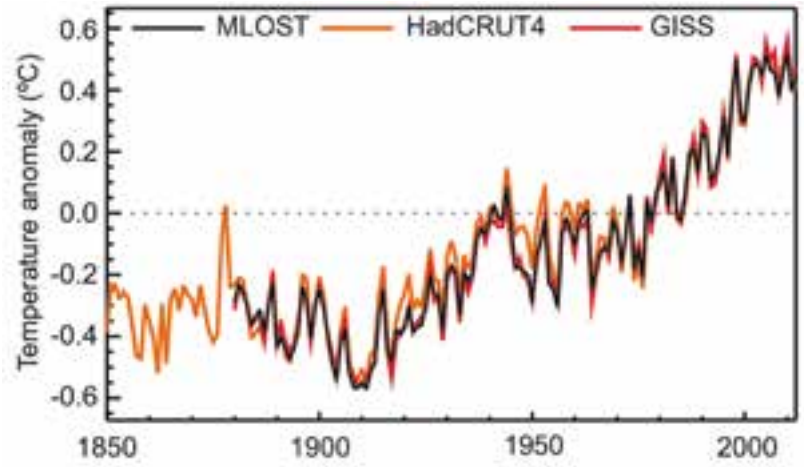


РИС. 2. **АНОМАЛИИ ГЛОБАЛЬНОЙ СРЕДНЕГОДОВОЙ ТЕМПЕРАТУРЫ ПРИПОВЕРХНОСТНОГО ВОЗДУХА ЗА ПЕРИОД 1850–2012 гг. СОГЛАСНО ТРЕМ ИСТОЧНИКАМ ДАННЫХ: MLOST (MERGED LAND-OCEAN SURFACE TEMPERATURE ANALYSIS), HADCRUT4 (ОБЪЕДИНЕННЫЙ НАБОР ДАННЫХ СРЕДНЕМЕСЯЧНОЙ ТЕМПЕРАТУРЫ ПРИПОВЕРХНОСТНОГО ВОЗДУХА ЦЕНТРА ХЭДЛИ (THE HADLEY CENTRE OF THE UK MET OFFICE) И УНИВЕРСИТЕТА ВОСТОЧНОЙ АНГЛИИ (THE CLIMATIC RESEARCH UNIT (CRU) OF THE UNIVERSITY OF EAST ANGLIA)) И GISS (GODDARD INSTITUTE OF SPACE STUDIES OF NASA) [24]**

Наблюдения многих авторов, проведенные в последние десятилетия, показывают, что ареалы иксодовых клещей претерпели существенные изменения. В частности, в Карелии показано расширение ареала таежного клеща на север в связи с общим потеплением климата [25]. Подобное изменение отмечено в Западной Сибири [26]. С другой стороны, было выявлено, что в Белоруссии стал абсолютно доминировать *I.ricinus*, а таежный клещ в этой республике и прилегающих областях обнаруживается крайне редко [11]. Имеются сведения о расширении ареала таежного клеща на север в Республике Саха (Якутия) [27]. Среди причин, вызывающих эти изменения, дискутируются климат, антропогенное изменение ландшафтов, численность позвоночных животных. В последние годы все бóльшее количество исследователей приходят к выводу, что основным фактором стабильных изменений ареалов является глобальное изменение климата. Вследствие этих изменений сократилась юго-западная часть ареала *I.persulcatus* в Белоруссии и в странах Балтии. Вне потенциального ареала оказываются также большие территории на западе и юго-западе России – в Орловской, Тульской, Калужской и ряде других областей (рис. 1). Вместе с тем ареал этого клеща расширился далеко на север – в Архангельской области, на Урале, в Республике Коми,

Карелии, Финляндии, Швеции, Норвегии. В странах Фенноскандии он появился за полярным кругом на широте 67^0 N [15, 21, 22]. Вместе с тем в некоторых работах высказывается критическое мнение о реальности существенного влияния климатических изменений на распространение ареала клещей. Так, в работах [28, 29] указывается, что изменение климата, хотя и является одним из факторов распространения клещей и переносимых ими болезней, но не относится к числу доминирующих.

Для визуализации аутэкологических ареалов используется следующий прием электронной картографии. Для каждого узла координатной сетки с шагом 1^0 по широте и долготе (центры ячеек имеют координаты, кратные 0,5^0) вычисляется значение каждого эколого-климатического фактора, определяющего аутэкологический ареал исследуемого вида [11, 20].

Ниже на основе климатического мониторинга и фактических данных о распространении двух видов иксодовых клещей дается оценка предельных значений эколого-климатических факторов, определяющих ареал клещей.

В Финляндии первые упоминания о *I.persulcatus* начинаются с 2004 г. [21]. Явное расширение ареала этого вида в Финляндии привлекло внимание исследователей к поиску *I.persulcatus* также в Швеции и Норвегии, где географический спектр таежного клеща недавно расширился до севера этих стран. Некоторые из этих популяций *I.persulcatus* относятся к самым северным из пока обнаруженных [22].

Климат, сложившийся в последние годы в Северной Швеции, позволяет жить и размножаться *I.persulcatus*, где средняя ежегодная продолжительность вегетационного периода достигла 140–150 дней. Популяции *I.persulcatus*, возникшие на островах в районе Ботнического залива, наиболее вероятно происходят от популяций, которые недавно были обнаружены на островах и вдоль побережья Западной и Северо-Западной Финляндии. Мигрирующие птицы являются важными для распространения клещей как на короткие, так и на длинные расстояния. Наиболее вероятной территорией, с которой началось продвижение этого вида в страны Фенноскандии, является запад Карелии, где таежный клещ не регистрировался десятки лет, но куда он постепенно проник только в начале XXI в. [25].

На территории Республики Коми точные границы распространения *I.persulcatus* четко не определены, однако известно, что в последние десятилетия также произошло резкое продвижение ареала на север. Энтомологический мониторинг позволяет отметить, что в 1960-х гг. *I.persulcatus* встречался лишь в южных районах республики (59–62^{0}с.ш.). В последнее десятилетие энтомологи отмечают активное распространение *I.persulcatus* в центральные административные районы, расположенные до 63^{0}с.ш. в средне- и северо-таежных подзонах [20, 26]. В настоящее время укусы людей иксодовыми клещами регистрируются до 63^{0}с.ш. в районе г. Ухты. В течение последних трех лет отмечается устойчивый рост заболеваемости КЭ, которая повысилась приблизительно в 8 раз и превышает российские показатели. В Иркутской области в 1986–2006 гг. наблюдался стабильный положительный тренд численности таежного клеща [30].

По экспертной оценке в 2003–2004 гг. и на основании проведенных учетов в 2005 г. было установлено, что таежный клещ устойчиво встречался на Северном Урале, достигая 61^{0}с.ш. и поднимаясь на высоту до 400 м. В то же время, по сообщению местных жителей, клещи начали регулярно встречаться здесь с начала 1980-х гг. [31].

Биоценотические изменения ландшафтов влияют не только на численность и распределение клещей, но и на соотношение их видов. Проанализирован характер распределения двух видов пастбищных иксодовых клещей – *I.persulcatus* и *I.pavlovskyi* в равнинной части Западной Сибири [32]. Уточнена северная граница ареала *I.persulcatus* на территории Ханты-Мансийского автономного округа, показано смещение его границ на север Западной Сибири. Одними из наиболее вероятных причин изменения структуры сообщества клещей в сторону преобладания *I.pavlovskyi* в рекреационных зонах городов Новосибирска и Томска являются общее потепление климата и увеличение доли лиственных пород в составе древостоя.

В последние 10 лет был отмечен рост заболеваемости КЭ в Архангельской области по сравнению с 1980–1989 гг. [33, 34]. Вероятно, увеличение связано как с годовым ростом температуры воздуха, так и увеличением температуры во время активности клещей, что привело к расширению на север ареала таежного клеща – главного переносчика ВКЭ. Расширение ареала иксодовых клещей подтверждается результатами их учета и сведениями об укусах клещами, а также заболеваемости населения Архангельской области в местах, ранее свободных от клещей. Показана корреляция между заболеваемостью КЭ и ростом средней годовой температуры воздуха в 1990–2009 гг. Отмечается, что изменение климата внесло наибольший вклад в увеличение заболеваемости КЭ. В течение первого десятилетия наблюдений (1980–1989 гг.) диагностированы только 16 случаев КЭ. В рамках второго десятилетия (1990–1999 гг.) отмечено 207 случаев, а во время третьего десятилетия (2000–2009 гг.) уже 697 случаев. Ежегодный показатель заболеваемости составил 0,1 на 100 тыс. населения в 1980–1989 гг. и 5,4 на 100 тыс. населения в 2000–2009 гг. Максимальная годовая заболеваемость КЭ достигала 9,9 на 100 тыс. населения в 2007 г. Очевидный восходящий тренд в динамике заболеваемости КЭ в Архангельской области в значительной степени связан с расширением ареала *I.persulcatus* и увеличением его численности. Установлено, что рост численности таежного клеща и увеличение заболеваемости КЭ в Архангельской области в последние годы, как правило, противоречат очевидному снижению аналогичных показателей по всей стране. Следует отметить тот факт, что глобальное потепление имеет положительный эффект на численность клещей только до определенного предела, после которого такое влияние становится отрицательным [35]. На это указывает то, что после подъема численности клещей на территории с умеренным (благоприятным) климатом – в очагах Удмуртии, юга Западной и Средней Сибири – началось резкое ее снижение после 1995 г. На территории с более холодным климатом (Горно-Алтайск, Архангельская область и т.п.) рост численности клещей продолжается и в настоящее время.

Подобная ситуация была сообщена в Республике Коми, прилегающей к Архангельской области; в северных районах был резкий рост как числа покусов, так и заболеваемости КЭ после 2000 г. относительно более раннего периода [26].

Расширение ареала иксодовых клещей на север подтверждается как результатами их учета, так и сведениями об укусах клещами и заболеваемости населения не только в Архангельской области, но и на севере Западной и Средней Сибири в местах, ранее свободных от клещей. Не исключая другие факторы, считается, что изменение климата внесло наибольший вклад в увеличение лоймопотенциала очагов КЭ в северных регионах страны.

Временные популяции таежного клеща

Представление о временных популяциях наиболее убедительно представлено в исследованиях по Магаданской области [36]. Это сообщение основано на отчетах о людях, которые страдали от укусов иксодовых клещей. С 2007 г. 5 таких случаев достоверно зарегистрировано в южной части региона, в окрестностях Магадана. Основные климатообразующие факторы на юге Магадана не дают оснований считать, что здесь обитают постоянные популяции таежного клеща. В период весна–осень 2011–2013 гг. проведен отлов мелких млекопитающих в окрестностях Магадана в попытке найти преимагинальные стадии таежного клеща, кормящихся на них. В этот период были изучены 1072 мелких грызуна и насекомоядных, но, за исключением личинок и нимфы *I.angustus*, других иксодовых клещей не было найдено. Это обстоятельство указывает на то, что население страдает от укусов взрослых клещей, занесенных с юга птицами и мигрирующими оленями, но не напитавшихся на них, а отпавших с этих животных в результате стряхивания. Эти опыты показывают, что такое же положение возникает и на севере Западной и Восточной Сибири, где регистрируются покусы людей и заболеваемость КЭ, но нет местных популяций клещей [26, 32].

Таежный клещ на севере Западно-Сибирской низменности по реке Обь доходит примерно до 64^{0}с.ш. Он обнаружен в Сургутском и Нижневартовском районах Ханты-Мансийского автономного округа (АО). В районе Нижневартовска и Уренгоя нет условий для развития таежного клеща и образования местных популяций этого вида. Это обусловлено, прежде всего, коротким летом, в течение которого таежный клещ не может завершить полный цикл развития. В то же время в этих регионах отмечаются покусы населения и в северной части Западной Сибири, всего лишь на 60 км южнее линии Северного полярного круга, на побережье реки Евояха – притока Пура. Географические координаты Н. Уренгоя – 66^{0}с.ш. 76^{0}в.д. Климатические условия здесь также не позволяют развиваться местным популяциям таежного клеща. Хотя здесь не проводились работы по аналогии с Магаданской областью, но можно предполагать, что и здесь покусы населения связаны с занесенными клещами, прежде всего воробьиными птицами во время их массового весеннего перелета к местам гнездования. Массовый прилет птиц происходит в период с последней пятидневки мая до первой декады июня. До этого эти птицы пролетали по районам, расположенным южнее. Пролет птиц по южным регионам совпадает по времени с периодом массовой активности таежного клеща. Индексы обилия личинок и нимф на птицах в это время достигают максимальных значений. Следует принимать во внимание то, что многие виды прилетающих птиц являются важнейшими прокормителями преимагинальных фаз развития таежного клеща. Большинство личинок и нимф продолжают питаться, уже достигнув мест гнездования на севере. Напитавшиеся клещи бóльшей частью погибают, а незначительная часть не присосавшихся клещей отпадает и может либо снова найти прокормителя среди местных животных, либо напасть на человека.

Помимо продвижения *I.persulcatus* на север России, этот вид клеща стал активно расселяться не северо-запад европейского континента. В Финляндии *I.persulcatus* впервые зафиксирован в архипелаге Кокколы на Западном побережье Финляндии в 2004 г. [21, 22] и в Närpiö (Нярпие) в 2008 г. В 2008 и 2009 гг. четыре случая КЭ зарегистрированы значительно севернее (65^{0}40'N, 24^{0}54'E) в финской Лапландии. После этого *I.persulcatus* был собран в Мухос в Северо-Центральной Финляндии в мае 2015 г. и в Восточной

Финляндии в Mekrijärvi и Кухмо в 2008 и 2009 гг. Незрелые клещи, появившиеся от популяций *I.persulcatus* в Балтийском регионе Финляндии и европейской части России, могут выступать в качестве источников распространения *I.persulcatus* на север и северо-запад, например, весной с помощью мигрирующих птиц. Не только птицы, но и млекопитающие, перемещаясь на запад, могут переносить клещей из Северной России и Финляндии в Швецию и Норвегию. Примерно 7 млн клещей заносится в Швецию каждую весну перелетными птицами [22]. Многие из этих клещей происходят из Прибалтийских стран и Финляндии, где *I.persulcatus* широко представлен. Изменение климата увеличило вероятность появления самостоятельных популяций *I.persulcatus* в Северной Швеции.

Южная Карелия относится в настоящее время к зоне симпатрии *I.ricinus* и *I.persulcatus* [37, 38, 39], хотя на бóльшей части Карелии, за исключением территории, расположенной к западу от Ладожского озера, *I.persulcatus* является теперь наиболее распространенным видом.

Каково происхождение клещей *I.persulcatus* в районе Ботнического залива? Основными хозяевами взрослых *I.persulcatus* являются дикие копытные, особенно косуля (*Capreolus capreolus*), олень (*Cervus elaphus*), европейский лось (*Alces alces*), олень (*Rangifer tarandus*) и заяц (*Lepus spp.*) [22]. Нимфы питаются на многих видах птиц, кормящихся на земле, мелких млекопитающих и зайцах, белке, еже. Личинки редко атакуют крупных млекопитающих, но питаются главным образом на мелких млекопитающих и птицах, кормящихся на земле. Лоси и различные виды зайцев являются наиболее распространенными млекопитающими крупного и среднего размера на островах, где найден *I.persulcatus*. Вполне вероятно, что эти млекопитающие являются наиболее важными хозяевами и распространителями этого вида клеща в данной области. Олень (*Rangifer tarandus*) является вторым по обилию потенциальным распространителем клещей. Так как лоси, зайцы и олени являются отличными пловцами, то могут летом и ранней осенью перемещаться между островами в архипелаге, расположенном в Ботническом заливе. Популяции *I.persulcatus*, обосновавшиеся на островах в районе Ботнического залива, наиболее вероятно происходят от популяций, которые недавно были обнаружены на островах и вдоль побережья Западной и Северо-Западной Финляндии. Мигрирующие птицы, кормящиеся на земле, являются важными для перемещения клещей как на короткие, так и на длинные расстояния. Лоси, олени, зайцы, домашние собаки и другие млекопитающие также участвуют в распространении *I.persulcatus*. В отличие от большинства птиц, млекопитающие крупных и средних размеров часто заражены взрослыми клещами. Такие млекопитающие, а не мелкие птицы могут быть более эффективным способом транспортировки потенциально воспроизводящей части клещей, которые могли бы стать эффективными основателями новой популяции *I.persulcatus*. Передача возбудителей от *I.persulcatus* является одним из наиболее важных способов передачи патогенных для человека вирусов и бактерий в умеренной зоне широколиственных лесов. Перед открытием *I.persulcatus* в Финляндии *I.ricinus* был единственным известным переносчиком ВКЭ. Большинство человеческих случаев КЭ поступали из архипелага Аландских островов в Балтийском море. Считалось, что все эти случаи КЭ были вызваны западным подтипом ВКЭ [21]. С учетом того, что вирусные очаги в северо-западной части Финляндии находятся менее чем в 100 км от некоторых из шведских островов, заселенных *I.persulcatus*, вполне вероятно, что ВКЭ уже присутствует или скоро будет присутствовать в шведских популяциях *I.persulcatus*. Имеются все факторы, необходимые для создания одного или нескольких очагов вируса, в районе Ботнического залива. Компетентный вектор *I.persulcatus* присутствует в нескольких местах. В окрестностях большинства населенных пунктов в районе Ботнического залива зараженные *I.persulcatus* лоси доступны для прокормления и спаривания взрослых клещей на лосях. Таким образом, если *I.persulcatus* расширяет свой ареал в Швеции и увеличивает свое обилие, заболевания, вызванные различными подтипами ВКЭ, возбудителями боррелиоза, возвратного тифа, некоторых риккетсиозов и бабезиоза, могут увеличить свое распространение среди людей, живущих в северной части Швеции.

Наряду с расширением аутэкологического ареала *I.persulcatus* (рис. 1) на север примерно на 1^0 почти по всей территории европейской части России и Западной Сибири наблюдалось и заметное его сокращение в юго-западной части: в Белоруссии и в странах Балтии. Вне аутэкологического ареала оказывается значительная часть запада и юго-запада России. Напротив, значительно увеличивается зона потенциального распространения таежного клеща в Забайкалье. В Восточной Сибири возможно появление очагов в районе слияния рек Лена и Алдан.

Результаты расчетной оценки климатически обусловленных изменений аутэкологических ареалов *I.ricinus* и *I.persulcatus* в 1981–2010 гг. по сравнению с 1951–1980 гг. во многом согласуются с наблюдаемыми изменениями, произошедшими в последнее время.

На рисунке 1 приведены карты-схемы ожидаемых климатически обусловленных изменений аутэкологических ареалов *I.ricinus* и *I.persulcatus* для климата «+1,5^{0}C» по сравнению с климатом конца XX в. В качестве базового периода (конец XX в.) использован период 1981–2000 гг. для климата «+1,5^{0}C», был построен статистическими методами. Аутэкологические ареалы были рассчитаны с использованием предельных значений определяющих эколого-климатических факторов. Как видно на рисунке 1, изменение аутэкологического ареала *I.ricinus* сохраняет тенденции, наблюдавшиеся во второй половине XX в. В Европейской части России и в Западной Сибири он клинообразно расширялся в восточном направлении. Возможно возникновение узкой полосы климатически обусловленного распространения клеща на широте 58–60^{0}с.ш. протяженностью с 68^0 до 92^{0}в.д. В ареал может включиться большая зона в Южной Сибири к северу от Алтая до 57^{0}с.ш.

Аутэкологический ареал *I.persulcatus* (рис. 1) резко сокращается в своей юго-западной части – до 60^{0}с.ш. и 49^{0}в.д. Ожидается исчезновение очагов таежного клеща в странах Балтии и Белоруссии. На территории России область, занимаемая аутэкологическим ареалом таежного клеща, сокращается в областях к югу от Урала (Оренбургская, Челябинская, Курганская области, Республика Башкортостан), в Алтайском крае и на юге Новосибирской и Омской областей.

Ожидается значительное расширение аутэкологического ареала *I.persulcatus* в Западной Сибири и юге Республики Саха (Якутия). Таежный клещ имеет климатически обусловленные возможности распространиться по всей территории острова Сахалин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коренберг Э.И., Ковалевский Ю.В. Районирование ареала клещевого энцефалита. Итоги науки и техники Серия: Медицинская география. Москва: ВИНИТИ; 1981. Т. 11.
2. Estrada-Pena A., Farkas R., Jaenson T.G.T. et al.; Salman M., Tarrés-Call J. editors. Ticks and Tick-borne Diseases. Geographical Distribution and Control Strategies in the Euro-Asia Region. Boston: CAB International; 2013. 292 p.
3. Филиппова Н.А. Иксодовые клещи подсем. Ixodinae. В кн.: под ред. Скарлато О.А. «Фауна СССР. Паукообразные». Т. 4, Вып. 4. Ленинград: Наука; 1977. 396 с.
4. Kolonin G.V. Fauna of Ixodid Ticks of the World (Acari, Ixodidae). Moscow. 2009 (http://www.kolonin.org/1.html).
5. Richter S.H., Eydal M., Skírnisson K. et al. Tick species (Ixodida) identified in Iceland // Icelandic Agricultural Sciences. 2013. Vol. 26. P. 3–10.
6. Danielova V., Schwarzova L., Materna J. et al. Tick-borne encephalitis virus expansion to higher altitudes correlated with climate warming // International Journal of Medical Microbiology. 2008. Vol. 298, S. 1. P. 68–72.
7. Materna J., Daniel M., Metelka L. et al. The vertical distribution, density and the development of the tick Ixodes ricinus in mountain areas influenced by climate changes (The Krkonose Mts., Czech Republic) // International Journal of Medical Microbiology. 2008. Vol. 298, S. 1. P. 25–37.
8. Gilbert L. Altitudinal patterns of tick and host abundance: a potential role for climate change in regulating tick-borne diseases? // Oecologia. 2010. Vol. 162 (1). P. 217–225.
9. Gern L., Cadenas F.M., Burri C. Influence of some climatic factors on Ixodes ricinus ticks studied along altitudinal gradients in two geographic regions in Switzerland // International Journal of Medical Microbiology. 2008. Vol. 298, S. 1. P. 55–59.
10. Попов И.О., Титкина С.Н., Семенов С.М. и др. Модельные оценки распространения переносчиков некоторых болезней человека в XXI веке в России и соседних странах // Проблемы экологического мониторинга и моделирования экосистем. 2013. Т. 25. С. 395–427.
11. Ясюкевич В.В., Казакова Е.В., Попов И.О. и др. Распространение клещей Ixodes ricinus L., 1758 и Ixodes persulcatus Schulze, 1930 (Parasitiformes, Ixodidae) на территории России и соседних стран и наблюдаемые изменения климата // Доклады АН. 2009. Т. 427, № 5. С. 688–692.
12. Korotkov Yu. S., Kozlova T., Kozlovskaya L. Observations on changes in abundance of questing Ixodes ricinus, castor bean tick, over a 35-year period in the eastern part of its range (Russia, Tula region) // Medical and Veterinary Entomology. 2015. Vol. 29, № 2. P. 129–136.
13. Буренкова Л.А. Итоги двадцатилетних наблюдений за динамикой численности популяции Ixodes ricinus (Acari: Ixodidae) и изменением ее зараженности возбудителем клещевых боррелиозов на севере Калужской области // Медицинская паразитология и паразитарные заболевания. 2012. № 4. С. 30–32.
14. Porretta D., Mastrantonio V., Amendolia S. et al. Effects of global changes on the climatic niche of the tick Ixodes ricinus inferred by species distribution modelling // Parasites & Vectors. 2013. Vol. 6:271. 8 p.
15. Andreassen A., Jore S., Cuber P. et al. Prevalence of tick borne encephalitis virus in tick nymphs in relation to climatic factors on the southern coast of Norway // Parasites & Vectors. 2012. Vol. 5:177. P. 12.
16. Jaenson T.G.T., Lindgren E. The range of Ixodes ricinus and the risk of contracting Lyme borreliosis will increase northwards when the vegetation period becomes longer // Ticks Tick-borne Diseases. 2011. Vol. 2:2. P. 44–49.
17. Jaenson T.G., Jaenson D.G., Eisen L. et al. Changes in the geographical distribution and abundance of the tick Ixodes ricinus during the past 30 years in Sweden // Parasites & Vectors. 2012. Vol. 5:8. doi.org/10.1186/1756-3305-5-8.
18. Lindgren E., Tälleklint L., Polfeldt T. Impact of climatic change on the northern latitude limit and population density of the disease-transmitting European tick Ixodes ricinus // Environ Health Perspect. 2000. Vol. 108:2. P. 119–23.
19. Jore S., Vanwambeke S.O., Viljugrein H. et al. Climate and environmental change drives Ixodes ricinus geographical expansion at the northern range margin // Parasites & Vectors. 2014. Vol. 7:11. doi:10.1186/1756-3305-7-11.
20. Попов И.О. Климатически обусловленные изменения аутэкологических ареалов иксодовых клещей Ixodes ricinus и Ixodes persulcatus на территории России и стран ближнего зарубежья // Автореферат дисс. ...канд. биол. наук. Москва; 2016. 24 с.
21. Laaksonen M., Sajanti E., Sormunen J.J. et al. Crowdsourcing-based nationwide tick collection reveals the distribution of Ixodes ricinus and I.persulcatus and associated pathogens in Finland // Emerging Microbes & Infections. 2017. Vol. 6:5. P. e31. doi:10.1038/emi.2017.17.
22. Jaenson T.G.T., Varv K., Frojdman I. et al. First evidence of established populations of the taiga tick Ixodes persulcatus (Acari: Ixodidae) in Sweden // Parasites & Vectors. 2016. Vol. 9(1):377. doi: 10.1186/s13071-016-1658-3.
23. Malik A. Causes of Climate Change. New Delhi, India: Rajat Publications. 2008. 296 p.
24. Stocker T.F. (University of Bern), Qin D. (China Meteorological Administration), editors. Climate Change 2013: The Physical Science Basis. Working Group I Contribution to the Fifth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change. Cambridge University Press. 2013. 1535 p.
25. Bugmyrin S.V., Bespyatova L.A., Korotkov Yu.S. et al. Distribution of Ixodes ricinus and I. persulcatus ticks in southern Karelia (Russia) // Ticks and Tick-borne Diseases. 2013. Vol. 4, № 1–2. P. 57–62.
26. Глушакова Л.И., Корабельников И.В., Егорова Ю.И. Распространение Ixodes persulcatus в южных и центральных районах Республики Коми // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 2011. № 3. С. 48–50.
27. Данчинова Г.А., Хаснатинов М.А., Злобин В.И. и др. Иксодовые клещи юга Восточной Сибири и Монголии и их спонтанная зараженность возбудителями природно-очаговых трансмиссивных инфекций // Бюллетень сибирской медицины. 2006. Т. 5, S. 1. С. 137–143.
28. Коренберг Э.И. Современные черты природной очаговости клещевого энцефалита: новые или хорошо забытые? // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 2008. № 3. С. 3–8.
29. Randolph S.E. To what extent has climate change contributed to the recent epidemiology of tick-borne diseases? // Veterinary Parasitology. 2010. Vol. 167, № 2–4. P. 92–94.
30. Коротков Ю.С., Никитин А.Я., Антонова А.М. и др. Временная структура численности таежного клеща в пригородной зоне Иркутска // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2007. № S3 (55). С. 126–130.
31. Ливанова Н.Н., Ливанов С.Г. Численность и распределение Ixodes persulcatus (Acari: Ixodidae) близ северной границы его распространения на Урале // Паразитология. 2006. Т. 40, № 4. С. 396–399.
32. Малькова М.Г., Якименко В.В., Танцев А.К. Изменение границ ареалов пастбищных иксодовых клещей рода ixodes latr., 1795 (parasitiformes, ixodidae) на территории Западной Сибири // Паразитология. 2012. Т. 46, № 5. С. 369–383.
33. Тронин А.А., Токаревич Н.К., Бузинов Р.В. Изменение климата и число пострадавших от нападения клещей в Архангельской области. В сб.: «Влияние глобальных климатических изменений на здоровье населения российской Арктики»: первая рабочая международная встреча экспертов под эгидой Представительства ООН в Российской Федерации, 19–20 мая 2008 г. Москва. 2008. С. 21–23.
34. Tokarevich N.K., Tronin A.A., Blinova O.V. et al. The impact of climate change on the expansion of Ixodes persulcatus habitat and the incidence of tick-borne encephalitis in the north of European Russia // Global Health Action. 2011. Vol. 4, № 1. doi:10.3402/gha.v4i0.8448.
35. Коротков Ю.С. Проявления закона толерантности Шелфорда в динамике численности таежного клеща Ixodes persulcatus (Acari: Ixodidae) // Современные проблемы паразитологии. Труды КарНЦ РАН. Серия «Биогеография». Вып. 13. Петрозаводск; 2008. С. 65–67.
36. Ямборко А.В., Третьяков К.А., Муравьева В.П. Первые находки Ixodes persulcatus (ACARINA, IXODIDAE) в Магаданской области // Зоологический журнал. 2015. Т. 94, № 5. С. 499–504.
37. Bugmyrin S.V., Hokkanen T.J., Romanova L. et al. Ixodes persulcatus [Schulze 1930] (Acari: Ixodidae) in eastern Finland // Entomologica Fennica. 2011. Vol. 22, № 4. P. 268–273.
38. Бугмырин С.В., Назарова Л.Е., Беспятова Л.А. и др. К вопросу о северной границе распространения Ixodes persulcatus (Acari: Ixodidae) в Карелии // Известия РАН. Серия биологическая. 2013. № 2. С. 240–244.
39. Bugmyrin S.V., Bespyatova L.A., Korotkov Yu.S. et al. Distribution of Ixodes ricinus and I.persulcatus ticks in southern Karelia (Russia) // Ticks and Tick-borne Diseases. 2013. Vol. 4, № 1–2. P. 57–62.

3.2. Эпидемиология клещевого энцефалита на территории Южного Урала в современных условиях

(С.В. Лучинина, И.В. Фельдблюм)

В ходе анализа эпизоотолого-эпидемического процесса клещевого энцефалита (КЭ) на территории Челябинской области в многолетней динамике за 62 года выявлена цикличность заболеваемости, характеризующаяся наличием малых и больших циклов, продолжительностью в 2–5 и 12–16 лет. Для оценки современной ситуации по заболеваемости КЭ проведен сравнительный анализ четвертого (1985–1999 гг.) и пятого (2000–2012 гг.) циклов с разнонаправленностью тенденций в динамике заболеваемости. Четвертый цикл характеризовался значительным ростом ($r \neq r0{,}5$) заболеваемости, которая превышала не только уровень заболеваемости третьего цикла, но и показатели по Российской Федерации (РФ) (рис. 1). Динамика заболеваемости КЭ на территории Челябинской области в годы пятого цикла, напротив, характеризовалась выраженной тенденцией к снижению ($r \neq r0{,}5$) со среднегодовым темпом снижения 91%, при этом уровень заболеваемости и летальности КЭ был достоверно выше ($F > Fkp$, $p < 0{,}05$) показателей РФ.

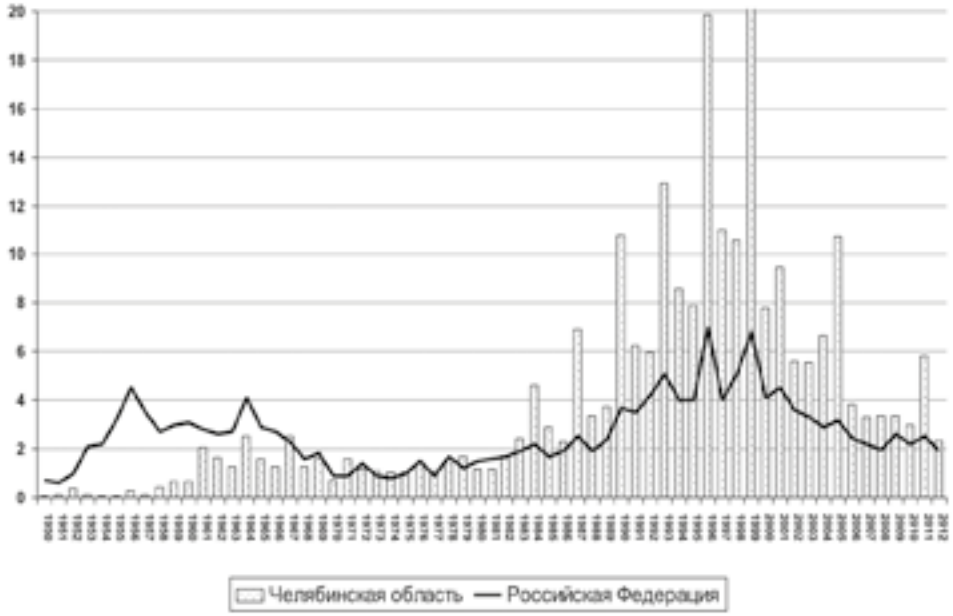


РИС. 1. **МНОГОЛЕТНЯЯ ДИНАМИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ КЛЕЩЕВЫМ ЭНЦЕФАЛИТОМ В ЧЕЛЯБИНСКОЙ ОБЛАСТИ И РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ЗА ПЕРИОД С 1950 ПО 2012 гг. (НА 100 ТЫС. НАСЕЛЕНИЯ)**

Средний многолетний уровень заболеваемости КЭ достоверно снизился по сравнению с четвертым периодом в 2,0 раза и составил 5,5 ± 1,7 случая на 100 тыс. населения [1]. Межэпидемические периоды увеличились до 5 лет. Максимальное количество территорий области, на которых ежегодно регистрировалась заболеваемость КЭ, сократилась с 33 до 28. Выявлены значительные изменения напряженности природного очага КЭ в Челябинской области, которые выразились, прежде всего, в расширении ареала клещей в южные территории, появлении новых очагов в степной зоне (Варна, Бреды) и повышении вирусофорности клещей с 3,0% в середине 90-х гг. XX в. до 10,5% в начале 2000-х и некоторое снижение до 5,3% в 2008–2012 гг., что обусловливает высокий эпизоотический потенциал и позволяет отнести его к зоне высокого риска заражения.

ТАБЛИЦА 1.

ВЫДЕЛЕНИЕ ВИРУСА КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА

Годы / Автор	Вирусо форность %	Вирусная нагрузка РНК/мл	Генотип	Субгенотип
Клещи из природы				
2009 / О.В. Морозова	16,9	10^4–10^7	Сибирский	Заусаев
2014 / В.В. Погодина	1	$\geqslant 10^4$	Сибирский	Заусаев
Клещи, снятые с людей				
2008 / Л.С. Карань	1,38	$> 10^4$	Сибирский	Заусаев
Аутопсийный материал				
2014–2012 / В.В. Погодина			Сибирский	2 – Заусаев 1 – Васильченко

Проведенные молекулярно-генетические методы исследования клещей подтвердили результаты других исследователей о циркуляции сибирского подтипа вируса клещевого энцефалита (ВКЭ) в различных районах Челябинской области: в одном случае изоляты впервые генотипированы как сибирский подтип ВКЭ, группа Васильченко; в двух случаях – как сибирский подтип ВКЭ, группа Заусаев (табл. 1) [2]. Выявлены также существенные различия в уровнях и динамике заболеваемости КЭ в трех ландшафтно-климатических зонах (рис. 2). Наиболее высокий уровень заболеваемости в течение пятого цикла регистрировался в горно-лесной зоне (иксодесной); средний многолетний показатель составил 13,1 случая на 100 тыс. населения с самым выраженным ($r \neq r0{,}5$) снижением (в 10 раз) со среднегодовым темпом в 74%. Самая низкая интенсивность эпидемического процесса имела место в степной зоне – 1,9 случая на 100 тыс. населения; заболеваемость КЭ была стабильна ($r \neq r0{,}5$); ее изменения в отдельные годы были в пределах случайных колебаний.

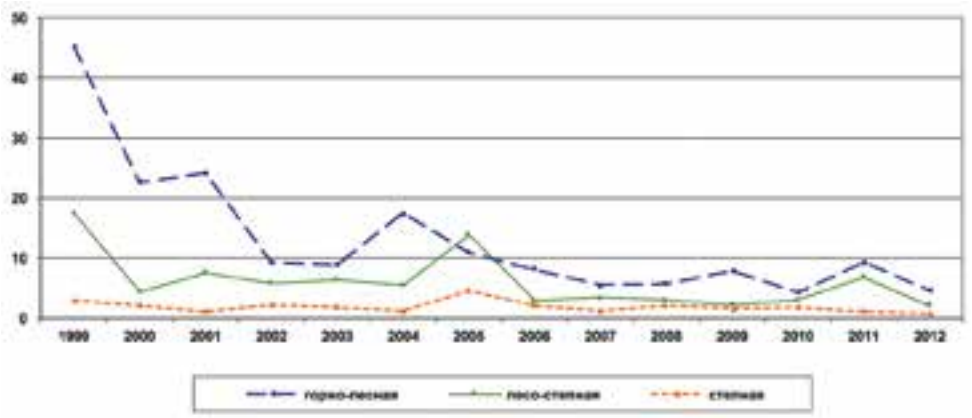


РИС. 2. **ДИНАМИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ КЛЕЩЕВЫМ ЭНЦЕФАЛИТОМ ПО ЛАНДШАФТНО-КЛИМАТИЧЕСКИМ ЗОНАМ В ЧЕЛЯБИНСКОЙ ОБЛАСТИ В 1999–2012 гг. (НА 100 ТЫС. НАСЕЛЕНИЯ)**

В лесостепной зоне заболеваемость занимала промежуточное положение со среднемноголетним показателем 6,0 случая на 100 тыс. населения с отрицательной динамикой заболеваемости ($r \neq r05$), произошло снижение заболеваемости в 8,5 раза. В результате различий в тенденциях многолетней динамики заболеваемости к концу пятого периода разница показателей ($F > Fkp$ при $p < 0,05$) уровня заболеваемости во всех трех природно-климатических зонах Челябинской области сгладилась. Следует заметить, что высокая интенсивность эпидемического процесса выявлена на территориях области из разных ландшафтно-климатических зон. В современных условиях в сравнении с предшествующим периодом произошли существенные изменения в эпидемических проявлениях КЭ. Заболеваемость городского населения достоверно снизилась ($t > 2$ при $p < 0,05$) с 12,9 случая на 100 тыс. населения до 5,1 случая. Заболеваемость сельского населения КЭ осталась на прежнем уровне ($t < 2$). В структуре общей заболеваемости доля сельского населения возросла до 25,6%, что обусловлено вовлечением в эпизоотический и эпидемический процессы степных сельских районов [1]. Случаи профессионального заражения КЭ резко сократились с 9,3 до 1,0%. Доля заболевших КЭ мужчин во всех возрастах ($F > Fkp$ при $p < 0,05$) превышает аналогичные показатели женщин. К позитивным изменениям социальной структуры заболевших следует отнести трехкратное снижение численности заболевших среди студентов и двукратное – среди школьников ($t > 2$ при $p < 0,05$). Доля детей в общей структуре заболевших снизилась в 2,6 раза с 23,0 до 9,0%, при этом доля школьников снизилась в 2,8 раза с 100,0 до 35,7%, а доля детей (1–6 лет) увеличилась с 0 до 64,3%. При этом уровень заболеваемости детей с 2003 г. остается стабильно ($t > 2$ при $p < 0,05$) ниже, чем взрослых. К негативным изменениям эпидемического процесса следует отнести практически двукратный рост численности заболевших среди неработающих граждан и высокий удельный вес в структуре заболеваемости пенсионеров (табл. 2).

ТАБЛИЦА 2.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭПИДЕМИЧЕСКИХ И ЭПИЗООТИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ КЭ В РАЗНЫЕ ПЕРИОДЫ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ЦИКЛА

Факторы и проявления эпизоотолого-эпидемического процесса КЭ	1985–1999 гг. Период роста заболеваемости	2000–2012 гг. Период снижения заболеваемости
1. Количество клещей флаго/км (абс.)	21,0	13,0*
2. Вирусофорность клещей из природы (%)	3,0	5,3
3. Охват прививками населения (%)	6,8 ± 0,05	34,8 ± 0,03**
4. Укусы на 100 тыс. населения	406,4 ± 16,3	595,6 ± 17,1*
5. Заболеваемость по области (на 100 тыс. населения):	13,1 ± 2,0	5,2 ± 0,6*
– дети 0–14 лет	0,1 ± 0,01	0,04 ± 0,01**
– взрослые	12,7 ± 1,7	5,0 ± 1,2*
– сельские жители	0,1 ± 0,01	0,07 ± 0,02
– городские жители	12,9 ± 1,7	5,1 ± 1,2*
6. Заболеваемость на 1000 профессиональных групп населения	5,0 ± 0,01	1,0 ± 0,01*
– школьники	15,3 ± 2,0	7,2 ± 0,7*
– дошкольники	1,1 ± 0,2	1,2 ± 0,2
– неработающие	14,4 ± 2,0	33,3 ± 4,0*
– рабочие	16,9 ± 2,2	20,0 ± 2,9
7. Иммунная структура среди взрослых (% серопозитивных)	4,4 ± 0,2	23,9 ± 0,8**
8. Структура клинических проявлений (%):		
– лихорадочные формы	57,5 ± 1,4	62,3 ± 1,6
– менингеальные формы	29,2 ± 1,8	26,8 ± 1,2
– очаговые формы	13,3 ± 2,0	10,9 ± 2,4
– летальность	1,6 ± 0,2	2,0 ± 0,2
9. Смертность	0,14 ± 0,01	0,06 ± 0,01**

ПРИМЕЧАНИЕ: * ЗНАЧИМЫЕ ($P < 0,05$); ** ЗНАЧИМЫЕ ($P < 0,01$).

Таким образом, к группам риска по заболеваемости КЭ в современных условиях относятся лица в возрасте 40–49 лет (показатель 5,19 на 10 тыс. населения), городские жители (75%), неработающие либо пенсионеры (48,8%), не привитые против КЭ в 96% случаев, заразившиеся во время отдыха (60%), в том числе в 14,0% – на своих дачных участках.

Динамика обращаемости населения Челябинской области по поводу покусов клеща характеризуется тенденцией к росту, что подтверждает высокую активность природного очага КЭ (рис. 3) [1, 2].

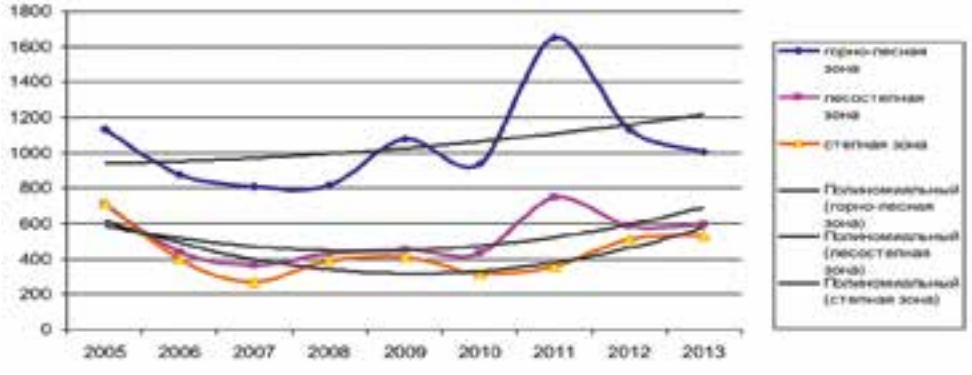


РИС. 3. **ДИНАМИКА И ТЕНДЕНЦИИ ОБРАЩАЕМОСТИ НАСЕЛЕНИЯ ЧЕЛЯБИНСКОЙ ОБЛАСТИ С ПОКУСАМИ КЛЕЩОМ ПО ПРИРОДНО-КЛИМАТИЧЕСКИМ ЗОНАМ В 2005–2013 гг. (НА 100 ТЫС. НАСЕЛЕНИЯ)**

Так, в четвертом цикле средний многолетний уровень обращаемости составлял 406,4 на 100 тыс. населения, в пятом – 595,6 ($r \neq r05$).

Наибольшая обращаемость в пятом периоде регистрировалась в горно-лесной зоне, средний многолетний показатель составлял 1140,0 на 100 тыс. населения. Показатели обращаемости в лесостепной и степной зонах не различались и составляли, соответственно, 559,0 и 451,0 на 100 тыс. населения. При этом встречаемость населения с переносчиками ВКЭ в разные периоды в горно-лесной зоне не претерпела изменений (0,97% и 1,0%), тогда как в двух других увеличилась в 2 раза с 0,3 до 0,6%. Повышение уровня обращаемости населения было обусловлено, как показали исследования, увеличением сезона активности клещей в среднем на 5 недель (временная трансформация очага) и расширением ареала обитания переносчиков (пространственная трансформация). В этот период за медицинской помощью по поводу присасывания клеща обращалось 967 ± 83 человек ежегодно. Выявлено, что вслед за изменением растительного покрова области в результате антропогенного воздействия произошло заселение биотопов всех ландшафтных зон клещами рода *Dermacentor*, и осенний подъем обращаемости населения с покусами обусловлен новой генерацией клещей этого рода, что подтверждено определением родовой принадлежности клещей, снятых с людей (рис. 4).

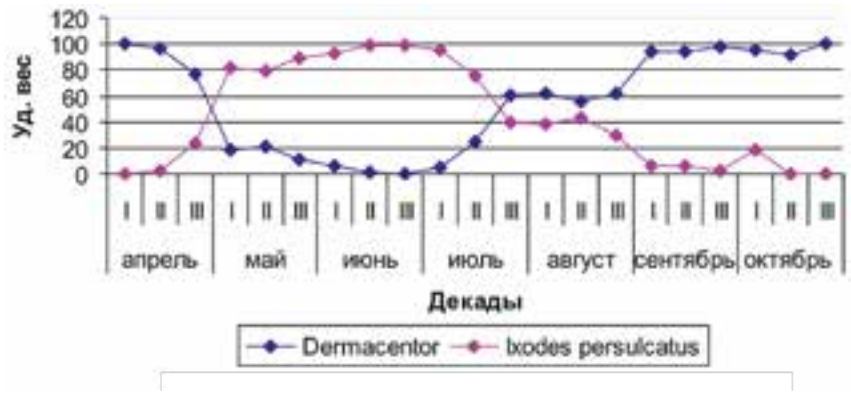


РИС. 4. **УДЕЛЬНЫЙ ВЕС КЛЕЩЕЙ РОДА *IXODES PERSULCATUS* И *DERMACENTOR* В СЕЗОН 2012 г.**

При этом установлено, что в начале сезона (апрель) 81,9% людей пострадали от нападения клещей рода *Dermacentor*, в разгар сезона (май–июнь) – 96,0% – от нападения клещей рода *Ixodes persulcatus* и в конце сезона (сентябрь–октябрь) – от укуса клещей рода *Dermacentor*. В период активности клещей рода *Dermacentor* (апрель, сентябрь, октябрь) заразились 5,9% заболевших КЭ, при этом в 52% случаев это произошло на территории лесостепной зоны, в 37% – степной зоне, и только 11% случаев пришлось на горно-лесную зону. При этом было установлено, что клещи рода *Dermacentor*, снятые с людей, в бóльшей степени инфицированы вирусом КЭ (10,8%), чем основной переносчик – *Ixodes persulcatus* (8,5%) при $F > Fkp$ при $p < 0,05$. Низкая вирусофорность клещей из природы в степной зоне и высокая вирусофорность «напитавшихся» клещей *Dermacentor* свидетельствует о преимущественном содержании в насекомых изначально небольших доз вируса, что снижает их значимость в развитии заболеваний КЭ у местного населения и обеспечивает проэпидемичивание. Между количеством лиц, обратившихся за медицинской помощью по поводу покуса клеща, и уровнем заболеваемости в целом по области выявлена прямая, сильная связь ($rxy = +0,7 + 0,009$). Аналогичная по направлению, но более выраженная взаимосвязь была установлена в лесостепной ($rxy = 0,9 + 0,009$) и степной зонах ($rxy = +0,8 + 0,009$). В горно-лесной зоне взаимосвязь между уровнем заболеваемости и количеством лиц, обратившихся за медицинской помощью по поводу укуса клеща, была прямая, но менее выраженная ($rxy = +0,6 + 0,009$), что свидетельствует об активизации другого звена эпидпроцесса – популяционного иммунитета. Таким образом, ретроспективный анализ заболеваемости КЭ выявил два разновекторных процесса по КЭ: нарастающую интенсивность эпизоотического процесса и тенденцию к снижению интенсивности эпидемического процесса. Для выявления причин складывающейся эпидемической ситуации нами проведено изучение иммунологической структуры населения Челябинской области.

Установлено, что на всех 16 территориях, вошедших в исследование, выявляются иммунные к ВКЭ лица. В соответствии с рекомендациями В.К. Ястребова [3] Челябинская область по уровню иммунной прослойки (23,9%) может быть отнесена к территориям со средней интенсивностью эпидемического процесса КЭ (< 30,0%). Доля серопозитивных лиц к ВКЭ в четвертом периоде составила в среднем 4,4%, в том числе в горно-лесной зоне в 1985 г. – 4,5%, в 1994 г. – 15,3%, в лесостепной зоне – 2,9%, и 6,1% соответственно. В 2012–2014 гг. в горно-лесной зоне иммунные лица составили 23,4%, в лесостепной – 25,5%, в степной – 18,3% (рис. 5). Таким образом, отмечается постепенное нарастание уровня популяционного иммунитета к ВКЭ среди населения на территории всей области: доля населения, имеющего специфический иммунитет, статистически значимо увеличилась ($p < 0,01$) по 2 зонам, что отражает общую тенденцию развития эпидемической ситуации [4]. При этом обращает на себя внимание отсутствие в современном периоде различий в доле серопозитивных к ВКЭ в горно-лесной (23,4%) и лесостепной (25,5%) зонах, которые имели место в предыдущем периоде (15,3% и 6,1%) при $F > Fkp$ при $p < 0,05$. По сравнению с 1994 г. доля серопозитивных лиц увеличилась в горно-лесной зоне в 1,5 раза, в лесостепной – в 4,2 раза. Статистически достоверно различались и средняя геометрическая титров антител (СГТ) к ВКЭ в различных зонах. Так, среди обследованных взрослых горно-лесной зоны СГТ антител составила 1097,5 log2, в лесостепной зоне – 588,1, в степной зоне – 333,5 log2.

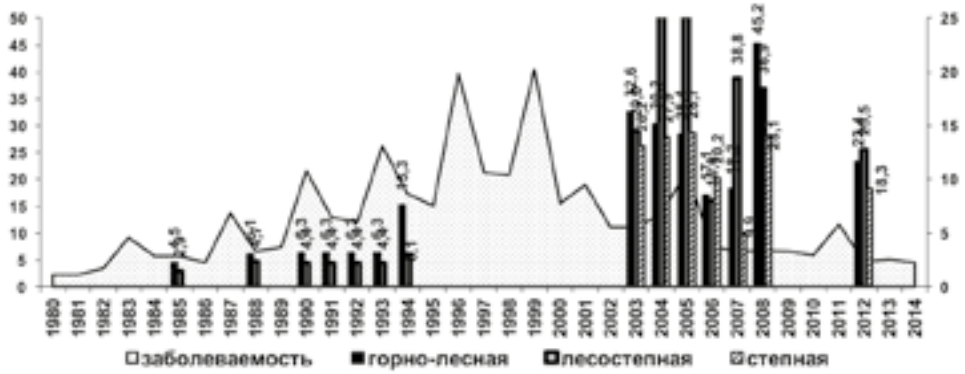


РИС. 5. **ДИНАМИКА ПОПУЛЯЦИОННОГО ИММУНИТЕТА К ВКЭ ПО ЛАНДШАФТНО-КЛИМАТИЧЕСКИМ ЗОНАМ (%)**

Таким образом, уровень напряженности популяционного иммунитета у населения горно-лесной зоны был выше, что обусловлено, как уже указывалось выше, частотой встречи с переносчиком (*Ixodes persulcatus*). Фактором, формирующим преимущественно иммунологическую структуру населения, является естественное проэпидемичивание населения: из общего количества серопозитивных взрослых 35,9% составляли привитые, а 64,1% – непривитые. При исследовании популяционного иммунитета у населения степной зоны было установлено, что в целом доля серопозитивных лиц к ВКЭ составила 18,6% при исключении из анализа привитых – 11,4%, в лесостепной – 25,5% и 18,5% соответственно, в горно-лесной – 23,4% и 23,2%.

Полученные данные об уровне специфического иммунитета свидетельствуют о том, что во всех территориях области встречаются инаппарантные формы КЭ, не представленные в официальной статистике. Серопозитивность к ВКЭ у лиц, проживающих на территории степной зоны, свидетельствует о значительной вовлеченности населения в эпидемический процесс. Выявление при серологическом скрининге среди невакцинированных взрослых Брединского и Октябрьского районов, где в последние десятилетия не регистрировались случаи заболевания КЭ, лиц серопозитивных (14,0% и 15,0% соответственно) с высокими титрами антител (1:100–1:800) свидетельствовало об активности очага КЭ в этих территориях. В изучаемых возрастных категориях взрослого населения количество иммунных лиц к ВКЭ варьирует от 35,3 до 0%, при этом число серопозитивных уменьшается с возрастом ($t = 2,1$ при $p < 0,05$) и к 70 годам они не выявляются. Наибольшее количество иммунных лиц выявлено в возрасте 20–30 лет (35,3%) ($t = 2$, $p < 0,05$), что является результатом их более активного образа жизни. В лесостепной зоне во всех возрастных группах доля серопозитивных лиц была выше, чем в других зонах. Данный факт может свидетельствовать, с одной стороны, о «забытых прививках», а с другой – об инаппарантных формах КЭ. В степной зоне доля серопозитивных в возрасте 40–50 лет значительно меньше, чем в возрасте 20–30 лет и в аналогичном возрасте в других ландшафтно-климатических зонах, что позволяет сделать вывод об относительно недавней активизации эпидемического процесса КЭ в этой зоне ($t = 2$, $p < 0,05$). Так, в Октябрьском районе (степная зона) при серологическом обследовании 22 непривитых против КЭ детей в возрасте 8–16 лет было выявлено 5 с IgG к ВКЭ (22,7%), что подтверждает гипотезу об относительно

недавней активизации эпидпроцесса КЭ в степной зоне. При иммунологическом скрининге населения было установлено, что число иммунных лиц среди мужчин достоверно выше, чем среди женщин: 28,2% (217 из 770) и 19,2% (117 из 609) соответственно при значении ($F > Fkp$ $p < 0,05$). Как показал корреляционный анализ, иммуноструктура населения является одним из факторов, влияющих на заболеваемость: коэффициент корреляции между заболеваемостью на отдельных территориях области и долей серопозитивных составил 0,66. При исследовании методом ИФА сывороток крови непривитых детей 3 лет IgG к ВКЭ были обнаружены в 15,6%, что говорит о ранней встрече детей с возбудителем КЭ и необходимости снижения возрастного порога начала вакцинации на 12 месяцев [5]. Таким образом, иммунологический скрининг выявил 2 возрастные группы риска по заболеваемости КЭ, которыми явились лица старше 70 лет и дети младше 3 лет. Методом корреляционного анализа установлено заметное прямое влияние ($r = 0,5$, при $p < 0,05$) количества прививок на уровень популяционного специфического (гуморального) иммунитета населения к ВКЭ. Уровень детерминации составил 25,3%. Два анализируемых периода различаются по тактике проведения вакцинации и достигнутым результатам. Так, в период до 2000 г. проводилась селективная специфическая профилактика КЭ – иммунизация профессиональных групп риска и контингентов детей групп риска. Охват прививками населения на конец периода составлял 7,0%. В начале 2000-х гг. был осуществлен переход на массовую стратегию иммунизации населения против КЭ [6]. С 2007 г. была введена плановая иммунизация учащихся 1-х классов школ, в 2012–2014 гг. – универсальная плановая иммунизация детей в возрасте 3–6 лет. Охват прививками населения к 2013 г. в целом достиг уровня 38,4%, среди детей – 40,2%, среди взрослых – 9,8% согласно статистике, по результатам опроса – 17,0%. Охват отдаленными ревакцинациями населения незначительно увеличился с 53,0 до 57,0%. Однако в целом отдаленных ревакцинаций при выполнении существующих схем вакцинации явно недостаточно: ревакцинирован лишь каждый третий из получивших вакцинальный комплекс. Результаты проведенных исследований показали, что дети, получившие полный вакцинальный курс (2 вакцинации и 1 ревакцинацию), через год в 96,2% случаев имеют титры 1:100 и более, взрослые – в 98,9%, что свидетельствует о достаточном уровне серопротекции и формировании высокого уровня коллективного иммунитета. При сравнительном анализе уровня серопротекции у детей, привитых в 2001–2002 гг. томской инактивированной вакциной и привитых в 2013 г. московской сухой концентрированной вакциной, установлены достоверные ($F > Fkp$ $p < 0,05$) различия между количеством серопозитивных (73,8% и 98,9% соответственно), хотя в обоих случаях показатель защиты соответствует нормативному уровню (70%). СГТ антител также значительно варьирует, составив в первом исследовании 315,2 (log2); во втором – 675,6 (log2). Доля привитых детей с высокими титрами антител (1:1600 и более) в 2001–2002 гг. составила 10,4%, в 2013 г. – 43,9%. Данный факт подтверждается и заболеваемостью среди привитых. В последние 3 года среди привитых выявляются лишь единичные случаи заболевания; их удельный вес составляет 0,5–1,3%, показатель – 0,02 на 1000. Таким образом, вакцинация современными препаратами формирует более напряженный иммунитет, как индивидуальный, так и популяционный [5]. Оценка напряженности специфического иммунитета к ВКЭ перед отдаленной (3–4) ревакцинацией выявила наличие серологической защиты у 100% привитых детей, при этом СГТ антител составила 891,4 log2. Только у 7,3% обследуемых

титры антител были меньше 1:400. У 55,0% детей выявлены высокие титры антител – 1:1600 и более. Аналогичные результаты были получены у привитых взрослых, что требует внедрения принципа индивидуализации процесса иммунизации (проведения ревакцинирующих прививок) с учетом результатов контроля напряженности специфического иммунитета [2, 4, 5].

Наряду с вакцинопрофилактикой в Челябинской области широко применяется экстренная серопрофилактика при нападении клеща специфическим иммуноглобулином. Следует заметить, что на фоне увеличения привитости охват детей экстренной серопрофилактикой сократился до 86,0%. Среди взрослого населения выявлена обратная тенденция: увеличение охвата серопрофилактикой с 42 до 58%. Таким образом, за последние годы, благодаря комплексному подходу к специфической профилактике, защищенность населения при инокуляции клеща от ВКЭ увеличилась с 68,6% в 2005 г. до 76,0% в 2013 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лучинина С.В., Степанова О.Н., Погодина В.В. и др. Современная эпидемиологическая ситуация по клещевому вирусному энцефалиту в Челябинской области // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2014. № 2 (75). С. 32–37.

2. Погодина В.В., Лучинина С.В., Степанова О.Н. и др. Необычный случай летального исхода клещевого энцефалита у пациента, привитого вакцинами разных генотипов (Челябинская область) // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2015. Т. 20, № 1. С. 56–64.

3. Ястребов В.К., Хазова Т.Г. Оптимизация системы эпидемиологического надзора и профилактики клещевого вирусного энцефалита // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2012. № 1 (62). С. 19–24.

4. Лучинина С.В., Колесникова Л.И., Чиркова Г.Г. Показатели иммунитета у населения в природном очаге клещевого энцефалита Южного Урала // Российский иммунологический журнал. 2013. Т. 7 (16), № 2–4. С. 62–63.

5. Москвичева М.Г., Лучинина С.В., Попов Е.А. и др. Анализ напряженности поствакцинального иммунитета у детей // Российский иммунологический журнал. 2013. Т. 7 (16), № 2–4. С. 69–71.

6. Лучинина С.В., Косарева Р.Р., Степанова О.Н. и др. Роль регионального календаря профилактических прививок в снижении заболеваемости клещевым вирусным энцефалитом в Челябинской области. В сб.: Материалы X съезда ВНПОЭМП «Итоги и перспектива обеспечения эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации», 12–13 апреля 2012 г. Москва. 2012. Т. II. С. 166.

3.3. Изменение эпидемиологической ситуации по клещевому энцефалиту в Зауралье за 30-летний период

(В.В. Погодина, М.С. Щербинина, С.М. Скрынник, Н.Г. Бочкова, Н.М. Колясникова, Н.А. Широкова)

В последние десятилетия основная заболеваемость клещевым энцефалитом (КЭ) в стране приходилась на Урал и Сибирь. В 90-е гг. XX в. на Урале регистрировалось 42,2% всей заболеваемости, в Западной Сибири – 32,2%, в Восточной Сибири – 17,4% [1].

В настоящее время высокий уровень заболеваемости приходится на Сибирский федеральный округ при снижении ее в Уральском федеральном округе (УФО) [2]. Снижение уровня заболеваемости в УФО можно связать с массовой вакцинопрофилактикой населения в Свердловской и Челябинской областях [3].

На рубеже XX–XXI вв. наблюдается эволюция КЭ по комплексу эпидемиологических, эпизоотологических, клинических и вирусологических показателей, обусловленных природными и социально-экономическими факторами.

К таким показателям относятся антропогенная трансформация природных ландшафтов, изменение климата, расширение нозоареала, увеличение сроков сезонной активности клещей, изменение групп высокого риска заражения (преимущественно за счет городского населения). Наблюдаются патоморфоз, изменение структуры клинических форм заболевания под влиянием вакцинации, а также доминирование сибирского подтипа вируса КЭ (ВКЭ). Указанные показатели эволюции регистрируются в Свердловской и Челябинской областях [4, 5, 6, 7].

Курганская область относится к высокоэндемичным по КЭ регионам УФО. Эпидемиологическая ситуация по КЭ в Курганской области изучена недостаточно и отражена лишь в отдельных публикациях [8, 9]. Отсутствуют сведения об уровне и структуре популяционного иммунитета, состоянии вакцинопрофилактики. Проявление эволюции КЭ в данном регионе не изучено. В материалах Роспотребнадзора по РФ было обращено внимание на Курганскую область как на территорию с особо высоким уровнем заболевания КЭ среди вакцинированного населения [10, 11]. Описан необычный случай летального исхода КЭ у многократно привитого пациента [12]. Причины недостаточной эффективности вакцинального иммунитета на данной территории неясны. В связи с изложенным изучение ситуации по КЭ в Курганской области является актуальным.

Динамика заболеваемости КЭ в Курганской области и других эпидемиологических показателей прослежена за период 1983–2017 гг.

Характеристика природного очага в Курганской области

Курганская область (Зауралье) расположена на юго-западе Западно-Сибирской равнины азиатской части России. Площадь территории – 71,5 тыс. кв. км. Климат, особенно на юго-востоке, резко континентальный: зима продолжительная, холодная, лето теплое, с периодическими засухами.

Территория расположена в лесостепной севера и северо-запада и степной юго- и юго-востока зонах. Лесистость области составляет 27,4%, достигая 30–40% на севере и 5% – на юге, что в 2 раза ниже, чем в среднем по стране. В целом мелколиственные покровы занимают 74% лесопокрытой площади, хвойные – 25% и 1% – кустарники. Растительные покровы представлены смешанными (березово-осиновыми) лесами с густым подлеском и незначительно – хвойными борами. В области обширная сеть рек, пресных и минерализованных озер. Животный мир представлен копытными, хищниками и многочисленными мелкими мышевидными и крупными грызунами. Преобразование естественных ландшафтов связано с хозяйственной деятельностью. Главные отрасли производства – машино- и автостроение, фармацевтическое производство, производство стройматериалов, оборудования для газовой и химической промышленности; пищевая промышленность – мясная, мукомольная, маслосыродельная, молочная. Численность населения области на 01.01.2016 – 854128 человек.

Динамика заболеваемости

Регистрируемая до 60-х гг. XX в. на территории 4–5 районов спорадическая заболеваемость (0,1–0,6 случая на 100 тыс. населения), с 1954 г. начинает интенсивно расти, приобретя в 80–90-е гг. XX в. характер 4–5-летнего чередования различной интенсивности пиков и критических ее спадов (18,9% – в 1985 г., 11,8% – в 1989 г., 21,7% – в 1993 г., 44,1% – в 1996 г. и 35,4% – в 1999 г.), доведя число эндемичных районов до 14 в 1997 г. и 19 – в настоящее время.

Высокие показатели заболеваемости этого периода могли быть связаны с отменой в качестве акарицидного средства стойкого хлорсодержащего органического препарата прямого действия на переносчиков – дуста ДДТ, пагубно влияющего на экологию внешней среды.

В XXI в. характер динамики заболеваемости при более низких показателях ее интенсивности сохранился. Общие, за некоторыми исключениями, тенденции динамики и уровней заболеваемости в Курганской области в эти годы аналогичны сопредельным территориям (Челябинская, Свердловская, Тюменская области) и Российской Федерации, а именно:

– наличие пиков заболеваемости в 2001, 2005 и 2011 гг.;

– последующее критическое снижение уровней пиковых показателей;

– 5-летняя стабилизация заболеваемости на граничащих с Курганской областью территориях, снижение показателей. Однако в 2017 г. отмечен подъем заболеваемости в Курганской области до 3,41% на 100 тыс. населения (табл. 1).

В динамике заболеваемости 2000-х гг. отмечены два периода:

1-й период – (2000–2012 гг.) – долговременный период высоких показателей интенсивности эпидемического процесса – от 8,7 до 20,5% со средним показателем 13,5%;

2-й период – (2013–2017 гг.) – кратковременный период спорадической заболеваемости со средним показателем 3,7%.

В связи с подъемом заболеваемости в Курганской области в 80-е гг. XX в. эпидемиологическим отделом МЗ РФ (к.м.н. Иванова Л.М.) были направлены экспедиции Института полиомиелита и вирусных энцефалитов АМН СССР с задачей подтверждения достоверности лабораторной диагностики заболевания, изучения уровня иммунной прослойки, вирусофорности клещей с использованием нового экспериментально разработанного метода ИФА.

ТАБЛИЦА 1.

СТРУКТУРА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ КЛЕЩЕВЫМ ЭНЦЕФАЛИТОМ В КУРГАНСКОЙ ОБЛАСТИ В 2000–2017 гг. (ДАННЫЕ СТАТИСТИЧЕСКОЙ ФОРМЫ И ЖУРНАЛА УЧЕТА И РЕГИСТРАЦИИ ИНФЕКЦИОННОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ Ф-60)

Год	Заболело всего			В том числе					
				мужчин			женщин		
	абс.	на 100 тыс. человек	%	абс.	на 100 тыс. человек	%	абс.	на 100 тыс. человек	%
2000	116	10,6	7,2	74	14,4	63,7	42	7,2	36,3
2001	192	17,7	11,9	110	21,5	57,3	82	14,2	42,7
2002	110	10,2	6,8	82	16,2	74,5	28	4,9	25,5
2003	150	14,1	9,3	101	20,3	67,3	49	8,6	32,7
2004	160	15,9	9,9	105	22,7	65,6	55	10,1	34,4
2005	203	20,5	12,6	128	28,1	63,1	75	13,9	37,1
2006	86	8,8	5,3	50	11,1	58,1	36	6,7	41,9
2007	105	10,8	6,5	68	15,3	64,8	37	7,1	35,2
2008	96	10,0	5,9	59	13,4	61,5	37	7,1	38,5
2009	83	8,7	5,1	56	12,8	67,5	27	5,2	32,5
2010	146	15,4	9,1	91	21,1	62,3	55	10,7	37,7
2011	171	18,8	10,6	106	25,4	62,1	65	13,2	38,1
2012	74	8,3	4,4	45	10,9	60,8	29	6,0	39,1
2013	34	3,8	1,9	23	5,6	67,6	11	2,3	32,4
2014	23	2,6	1,3	16	4,0	69,6	7	1,5	30,3
2015	15	1,7	0,8	7	1,8	46,7	8	1,7	53,3
2016	17	7,0	1,0	12	3,1	70,6	5	1,1	29,4
2017	29	3,41	1,1	19	4,8	63,6	10	2,2	36,4
Всего	1810			1152			658		
Средняя многолетняя		7,6	100,0		12,1	63,6		5,3	36,4

Серологическое обследование пациентов методом РТГА, проведенное совместно с заведующей вирусологической лабораторией санитарно-эпидемиологической станции Курганской области Р.А. Рясовой, показало достоверность лабораторной диагностики – 90%. Лабораторным подтверждением диагноза служила 4-кратная сероконверсия антител в парных сыворотках, взятых с интервалом 10–14 и более дней, а также соответствующее снижение титров антител (негативная динамика). При стабильных титрах антител или обследовании только одной сыворотки ее обрабатывали 2-меркапэтанолом (2 МЕ) для выявления ранних антител.

Иммуноструктура населения изучена в трех районах Курганской области, различающихся по уровню заболеваемости: высокоэндемичном Шадринском районе, Каргапольском районе со спорадической заболеваемостью, в Притобольном районе, где заболеваемость не регистрировалась.

По данным РТГА, антитела выявлены у 35,0% жителей г. Шадринска, у 20,0% сельского населения Шадринского района, у 8,0% – в Каргапольском районе, у 3,0% – в Притобольном районе. Максимальные показатели (27–32%) в Шадринском районе получены в возрастных группах 40–60 лет.

В 1983 г. были изолированы первые 8 штаммов вируса, из которых 6 принадлежали к сибирскому серотипу Айна. В связи с этим штамм Айна был использован в реакции нейтрализации (РН) как доминирующий в Курганской области.

В Шадринском районе иммунная прослойка составляла 66%, в восточных районах области (Лебяжьевский, Варгашинский, Мокроусовский) по данным РН иммунная прослойка варьировала от 21 до 50%.

В течение 5 сезонов (1983–1987 гг.) было исследовано более 6000 клещей, из них более 4000 клещей *I.persulcatus* и 2000 *D.reticulatus, D.marginatus*.

Для определения вирусофорности клещей *I.persulcatus* методом ИФА в 1983–1990 гг. использован прямой метод ИФА на твердофазовом носителе [13]. Порог чувствительности данного метода позволяет выявить антиген ВКЭ непосредственно в суспензии клещей при уровне инфекционности 10^3–10^4 БОЕ/мл [14].

Вирусофорность *I.persulcatus* на эпидемически активных территориях (40–80 случаев на 100 тыс. населения) составила 2,5%, на территориях со спорадическим показателем заболеваемости – 0,3%.

Вирусофорность клещей *D.reticulatus* на эндемичных территориях составляет 0,2%. Максимальный показатель зараженности *I.persulcatus* выявлены на территориях с островными лесами и ленточными борами – 22,5%. Была отмечена четкая корреляция между уровнем заболеваемости, характером ландшафта, видом переносчика и вирусофорностью клещей.

Главенствующая роль в сроках начала и завершения сезона активности клещей, в темпах и интенсивности обращаемости пострадавших от нападения клещей принадлежали самкам обоих родов (*I.persulcatus* и *D.reticulatus*). Они определяли раннее начало сезона активности (13-я календарная неделя – 23.03–03.04), бурное и быстрое достижение пиков (7 недель – до 09–15.05) у *D.reticulatus* и 10 недель (с 04.04 до 19.06) у *I.persulcatus*.

Отмечено два периода активности переносчика в течение сезона. Первый период (19-я неделя) определялся активностью самок обоих родов, второй период (24-я неделя) – продолжительной и высокой активностью самок *I.persulcatus*. Роль самцов обоих родов в формировании весеннего сезона обращаемости ниже. Летне-осенняя обращаемость (31–43 недели) обусловлена нападением клещей *Dermacentor*.

ТАБЛИЦА 2.

МНОГОЛЕТНЯЯ ДИНАМИКА ОБЩЕЙ И ВИДОВОЙ ВИРУСОФОРНОСТИ КЛЕЩЕЙ В КУРГАНСКОЙ ОБЛАСТИ В 2000–2015 гг.

Вид переносчика	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Всего
Общая вирусофорность	0,5	11,5	6,6	5,5	2,8	9,9	8,5	3,1	3,2	15,1	12,1	8,5	13,6	12,9	12,9	8,3	8,43
Ixodes persulcatus	0,7	10,9	5,9	1,6	3,1	10,3	9,3	4,7	2,8	17,2	4,4	5,6	1,2	1,4	1,8	0,7	5,13
Dermacentor marginatus	0,4	12,4	6,4	3,6	2,4	6,5	8,2	2,7	3,2	14,9	20,4	12,1	12,4	10,9	10,1	6,6	8,33

Длительность сезонов активности переносчиков в среднем составляла 30 недель для горожан и 33 – для сельского населения с колебаниями в отдельные годы от 25 до 28 недель.

На современном этапе с динамикой заболеваемости КЭ коррелируют периоды подъема и снижения вирусофорности клещей (табл. 2).

Гендерный анализ абсолютных показателей заболеваемости показал преобладание мужского населения в период 2004–2017 гг. в 1,7 раза (в среднем заболевали 63,7% мужчин, 36,7% женщин). В отдельные годы – в 1,8–2,0 раза. Заболеваемость мужчин была выше во всех возрастных группах: среди детей до 14 лет – в 1,8 раза (64,2%), среди подростков 15–17 лет – в 3,3 раза (76,6%) и среди взрослых старше 18 лет – в 1,7 раза (61,7%).

Интенсивность распространения инфекции также выше среди мужского населения. При среднемноголетнем показателе заболеваемости 7,6% на 100 тыс. населения среди мужчин она составила 10,5%, среди женщин – 5,2%. В старшей возрастной группе (50 лет и более) гендерных различий не выявлено (мужчины – 49,9%, женщины – 50,1%) (табл. 3).

Вакцинопрофилактика

В Курганской области для профилактики клещевого энцефалита ранее использовались вакцины II–III поколения: вакцина II поколения, НПО «Вирион», г. Томск (1989–2004 гг.), и вакцина III поколения «ЭнцеВир» культуральная концентрированная жидкая. В 2003–2004 гг. обе вакцины выпускались параллельно. В 2003 г. производство вакцины НПО «Вирион» было прекращено; с 2004 г. прекращена ее реализация. В Курганской области наряду с вакциной «ЭнцеВир» (последние приобретения вакцины были в 2009 и 2011 гг.) стала применяться сухая вакцина производства ФГУП «ПИПВЭ» им. М.П. Чумакова» РАМН.

Анализ прививочных сертификатов показал, что лица, начавшие иммунизацию в 1983–1990 гг. препаратом НПО «Вирион»,

ТАБЛИЦА 3.

ВОЗРАСТНАЯ И ГЕНДЕРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ КЛЕЩЕВЫМ ЭНЦЕФАЛИТОМ НАСЕЛЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП КУРГАНСКОЙ ОБЛАСТИ В 2004–2017 гг. (АБСОЛЮТНЫЕ И ИНТЕНСИВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ (НА 100 ТЫС. НАСЕЛЕНИЯ)

Годы	Возрастная группа	Мужчины		Женщины		Всего	
		Абс.	0/0000	Абс.	0/0000	Абс.	0/0000
2004–2012	Всего	666	17,1	401	8,7	1067	12,5
	старше 18 лет	569	18,6	344	9,1	913	13,4
	15–17 лет	35	19,3	9	5,7	44	13,2
	0–14 лет	63	9,4	37	5,2	100	7,6
	старше 50 лет	209	18,3	221	12,4	430	14,7
	0–17 лет	98	11,5	44	5,4	142	8,6
2013–2017	Всего	77	3,9	38	1,6	115	2,6
	старше 18 лет	68	4,4	34	1,8	102	3,0
	15–17 лет	1	1,6	2	3,3	3	2,5
	0–14 лет	8	2,0	2	0,5	10	1,2
	старше 50 лет	36	5,5	23	2,3	59	3,5
	0–17 лет	9	1,9	4	0,9	13	1,5
2004–2017	Всего	743	10,5	439	5,2	1182	7,6
	старше 18 лет	636	11,5	378	5,5	1014	8,2
	15–17 лет	36	10,5	11	4,5	47	7,9
	0–14 лет	71	5,7	39	2,9	110	4,4
	старше 50 лет	243	11,9	244	7,4	487	9,1
	0–17 лет	107	6,7	48	3,2	155	5,1

продолжали ревакцинацию до 2000 г. тем же препаратом, а позднее вакциной «ЭнцеВир». Лица, вакцинированные в 2003–2004 гг., прививались комбинацией всех трех препаратов. Нарушение схем иммунизации наблюдалось при смене препаратов и проявлялось в изменении интервалов между прививками, их сокращении на 1–2 года или удлинении до 4–5 лет. Отмечены пропуски 1–2 и более ревакцинаций, обусловленные социально-экономическими факторами. За 2007–2015 гг. для иммунизации приобретено 187 тыс. доз жидкой и 576 770 доз сухой вакцин на сумму 71 млн 153 тыс. руб.

В таблице 4 показана динамика охвата вакцинацией населения Курганской области (2013–2016 гг.). На 01.01.2017 охват вакцинацией всего населения области достиг 39,3% (в 2013 г. – 33,6%). Рост охвата прививками отмечен во всех эпидемически значимых возрастных группах: среди детей 7–9 лет – в 1,5 раза, детей 10–14 лет и подростков 15–17 лет и всех детей школьного возраста – в 1,3 раза, достигнув 22,5–47,6–52,7 и 42,1% на 100 тыс. контингента соответственно. Среди лиц 50 и старше лет показатели роста охвата были ниже, что объясняется преимущественной иммунизацией детей в соответствии с современной стратегией вакцинопрофилактики.

В ряде регионов УФО превалирует заболеваемость городского населения до 82–87% [3]. В Курганской области, в отличие от Свердловской и Челябинской областей, заболевает преимущественно сельское население. В связи с этим в анализируемые годы превалировала полнота охвата прививками сельского населения сравнительно с городским. Охват прививками в целом по селу в различных возрастных группах составил 48,3%, в городах – 24,9%.

Изучено состояние популяционного иммунитета у взрослого населения различных муниципальных районов Курганской области. Обследовали жителей, постоянно проживающих на данной территории и вакцинированных против КЭ, не менее трех раз. Выявлены различия в уровне специфического гуморального иммунитета по показателям числа серопозитивных лиц и напряженности иммунитета. Наиболее высокий уровень иммунитета отмечен в северо-западных районах, где число серопозитивных лиц превышало 90%. В других районах число серопозитивных лиц было около 60%, при этом у населения отдельных районов титр специфических IgG был преимущественно 1:100–1:200, тогда как в других районах достигал титра антител IgG 1:800–1:1600 и выше.

В таблице 5 показано общее число больных КЭ в 2004–2017 гг. с распределением по клиническим формам заболевания. В период высокого уровня заболеваемости КЭ (2004–2012 гг.) из общего числа больных 1063 зарегистрировано 217 (20,3%) случаев КЭ среди привитых. Число заболевших КЭ привитых варьировало по годам. Максимальное их число отмечено в 2010 г., когда из 146 больных КЭ 43 были привиты, что составило 29,45%. В годы спорадической заболеваемости КЭ (2013–2017 гг.) из 115 больных зарегистрирован 21 привитый (18,3%).

Во все анализируемые годы (2004–2017 гг.) у больных, как невакцинированных, так и вакцинированных, преобладали лихорадочные формы КЭ (табл. 5, 6). Следует отметить, что вакцинация привела к изменению структуры клинических форм КЭ в сторону более легкого течения.

В период 2007–2011 гг. у невакцинированных лихорадочная форма наблюдалась у 70,6% больных и 86,8% заболевших привитых. Существенно реже регистрировались менингеальные формы: у непривитых – 20,8%, а у привитых – 8,1%. Очаговые формы среди непривитых составили 8,6%, привитых – 5,1% [12].

ТАБЛИЦА 4.

ПОЛНОТА ОХВАТА ПРИВИВКАМИ НАСЕЛЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП ПРОТИВ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА В КУРГАНСКОЙ ОБЛАСТИ В 2013 И 2016 гг. (%)

Год	Характеристика территории	Показатели привитости возрастных групп									
		3–6 лет	7–9 лет	10–14 лет	15–17 лет	7–17 лет	3–17 лет	50–59 лет	60 лет и старше	более 18 лет	3 года и более
2013	Всего										
	в том числе										
	эндемичные территории	2,0	14,9	36,1	39,6	30,7	-	40,8	28,7	34,0	33,6
	из них										
	– сельская зона	3,8	26,9	54,3	51,8	46,6	-	56,6	40,6	47,6	43,5
	– городская зона	0,8	3,4	16,9	24,0	14,5	-	26,6	16,2	20,5	19,3
	неэндемичные территории	-	1,7	13,2	14,8	10,5	-	6,4	1,8	4,6	5,4
	– сельская зона	-	1,7	13,2	14,8	10,5	-	6,4	1,8	4,6	5,4
2016	Всего										
	в том числе										
	эндемичные территории	4,1	22,5	47,6	52,7	41,1	29,5	40,2	34,3	35,7	39,3
	из них										
	– сельская зона	5,8	34,0	64,0	70,5	56,5	41,2	56,6	43,2	47,2	48,3
	– городская зона	2,5	13,5	31,4	34,1	25,8	18,3	26,6	25,1	25,0	24,9
	неэндемичные территории	-	2,7	16,2	24,6	10,9	8,0	6,4	1,4	2,6	3,7
	– сельская зона	-	2,7	16,2	24,6	10,9	8,0	6,4	1,4	2,6	3,7

ТАБЛИЦА 5.

ПОКАЗАТЕЛИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ КЛЕЩЕВЫМ ЭНЦЕФАЛИТОМ В КУРГАНСКОЙ ОБЛАСТИ СРЕДИ ВАКЦИНИРОВАННЫХ В ПЕРИОД 2004–2017 гг.

Годы и периоды наблюдений	Всего / пол	Забо-лело – всего	в т.ч. привитых		из них клинической формой							
					лихорадочная			менингеальная			очаговая		
			лиц	%	заболело	в т.ч. привитых		заболело	в т.ч. привитых		заболело	в т.ч. привитых	
						лиц	%		лиц	%		лиц	%
1-й период 2004–2012 гг.	всего	1063	217	20,3	892	202	22,6	116	8	6,9	59	7	12,1
	мужчины	666	143	21,5	563	134	23,8	73	5	6,8	31	4	12,9
	женщины	401	74	18,5	329	68	20,7	43	3	7,0	28	3	10,7
2-й период 2013–2017 гг.	всего	115	21	18,3	79	18	22,8	27	3	11,1	9	-	-
	мужчины	77	19	24,7	52	16	30,8	17	3	17,6	7	-	-
	женщины	38	2	5,3	27	2	7,4	10	-	-	2	-	-
Всего 2004–2017 гг.	всего	1182	238	20,1	971	220	22,6	143	11	7,7	68	7	10,3
	мужчины	743	162	21,8	615	150	24,4	90	8	8,9	38	4	10,5
	женщины	439	76	17,3	356	70	19,7	53	3	5,7	30	3	10,0

ТАБЛИЦА 6.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА В КУРГАНСКОЙ ОБЛАСТИ В 2004–2017 гг. (АБСОЛЮТНЫЕ ЧИСЛА)

Клиническая форма	Годы													Всего
	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	
Лихорадочная	140	159	68	73	85	64	140	125	58	24	13	10	10	22	971
Менингеальная	10	20	7	12	7	11	10	29	11	6	6	5	6	4	143
Очаговая	6	16	7	11	1	4	9	4	1	2	3	-	1	3	68
Всего	156	195	82	96	93	79	139	158	70	32	22	15	17	29	1182

Гендерное распределение заболевших привитых показывает, что чаще болели мужчины (табл. 5).

Генетические особенности популяции вируса КЭ

Вакцинные штаммы имеют генетические отличия от сибирского подтипа ВКЭ, доминирующего на территории России. Несмотря на генетические отличия вакцинных и природных штаммов, в Свердловской области при массовой вакцинации населения достигнут высокий эпидемиологический эффект. Однако причиной «вакцинальных неудач» в отдельных случаях может быть их недостаточная протективная активность против природных штаммов ВКЭ, приводящая к заболеванию привитых.

В Курганской области штаммы ВКЭ были изолированы в 1983–1990 гг., 2007 и 2010 гг. В 1983–1990 гг. было изолировано 23 штамма, из них 19 были отнесены к сибирскому серотипу (Айна), 3 штамма – к дальневосточному серотипу и 1 штамм был политиповым (микст-штамм). Все штаммы были изолированы из клещей *I.persulcatus* на территориях Шумихинского, Шадринского и Каргапольского районов; 1 штамм дальневосточного подтипа был выделен из мозга погибшего больного на территории Далматовского района (штамм Курган-4). В 2007 г. из клещей *I.persulcatus,* собранных на территориях Далматовского, Шадринского, Каргапольского районов, изолированы и генотипированы 9 штаммов ВКЭ и 46 изолятов РНК. Генотипирование проведено по Е-белку вируса методом ОТ-ПЦР в режиме реального времени с гибридизационно-флуоресцентной детекцией с генотип-специфическими зондами [7]. Все штаммы и изоляты РНК отнесены к сибирскому подтипу вируса. В 2010 г. из спинного мозга больной Б., заразившейся на территории Каргапольского района, был изолирован ВКЭ (штамм Курган-118-2010). Молекулярно-генетическим методом показана принадлежность данного штамма к сибирскому подтипу ВКЭ. Концентрация РНК вируса в биопробе была высокой – 1,09 х 10^7 копий/мл. Секвенирование полного Е-гена показало принадлежность штамма Курган-118-2010 к европейскому топовариванту сибирского подтипа [12]. Таким образом, установлено изменение генетической структуры популяции ВКЭ между периодами 1983–1990 гг. и 2007 г., 2010 гг.

Среди штаммов 1983–1987 гг. присутствовал дальневосточный серотип ВКЭ, однако преобладали штаммы сибирского серотипа. На современном этапе (2007–2010 гг.) популяция вируса представлена исключительно сибирским подтипом.

Подобные изменения структуры популяции вируса наблюдались в Свердловской области [7].

Сибирский подтип распространен на территориях различных районов Курганской области: Далматовский, Шадринский, Каргапольский, Шумихинский.

Большое значение имеет степень вирулентности циркулирующих штаммов. В экспериментах было показано, что курганские штаммы сибирского подтипа, изолированные как в 1983 г., так и в 2007 г., являются высокоинвазионными, быстро проникают в ЦНС, штаммы нейротропны, локализуются в различных структурах головного мозга, разрушают нейроны [7, 12]. Выявленное изменение генетической структуры популяции ВКЭ служит показателем эволюции данной инфекции.

Заключение

На протяжении 1983–2012 гг. в Курганской области наблюдается высокий уровень заболеваемости КЭ: 18,7 на 100 тыс. населения (1985 г.) и 20,5 на 100 тыс. населения (2005 г.). В целом по области, в отдельных северо-западных районах – до 156,3. Начиная с 2013 г., в области наблюдается снижение заболеваемости к 2017 г. до 3,4 на 100 тыс. населения. Динамика заболеваемости КЭ коррелирует с периодами подъема и снижения вирусофорности клещей.

Отмечено увеличение масштабов вакцинации против КЭ, которые достигли в 2013 г. 33,6%, в 2017 г. – 39,3%. Наиболее высокий показатель охвата вакцинацией приходится на возрастную группу 7–17 лет сельского населения эндемичных территорий (56,5%) против сельского населения неэндемичных территорий (10,9%). В аналогичной возрастной группе городского населения охват прививками составляет 25,8%.

Проведен анализ заболеваемости КЭ среди привитых. В период 2007–2011 гг. среди больных доля вакцинированных лиц колебалась от 19,8 до 29,4%, в среднем 23,79 ± 2,41%. Клиническая эффективность вакцинации проявляется в увеличении лихорадочных форм заболевания среди привитых и снижении менингеальных и очаговых форм КЭ. При этом причинами неэффективности вакцинации в указанных случаях могут быть нарушение схем иммунизации, утрата вакцинального иммунитета, генетические различия между вакцинными и природными штаммами вируса и высокая вирулентность последних.

В период 1983–2007–2010 гг. отмечено изменение генетической структуры популяции ВКЭ, приведшей к абсолютному доминированию сибирского подтипа на современном этапе.

Эволюция КЭ в Курганской области проявляется по ряду показателей: расширение эндемичных территорий за счет восточных районов, увеличение сроков сезонной активности клещей *I.persulcatus*, изменение структуры клинических форм в сторону более легкого течения под влиянием вакцинации, изменение генетической структуры ВКЭ.

Проведенные эпидемиологические исследования определили цели дальнейших исследований: изучение факторов, влияющих на состояние поствакцинального иммунитета у населения высокоэндемичной территории и степень защиты населения от сибирского подтипа возбудителя. В связи с высокой частотой регистрации случаев КЭ у вакцинированных пациентов необходима разработка критериев специфической лабораторной диагностики у привитых.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злобин В.И., Горин О.З. В кн: «Клещевой энцефалит: Этиология, эпидемиология и профилактика в Сибири». Новосибирск: Наука; 1996. 177 с.
2. Никитин А.Я., Носков А.К., Андаев Е.И. и др. Эпидемиологическая ситуация по клещевому вирусному энцефалиту в Российской Федерации в 2015 г. и прогноз на 2016 г. // Проблемы особо опасных инфекций. 2016. № 1. С. 40–43.
3. Ладыгин О.В., Быков И.П., Романенко В.В. и др. Анализ заболеваемости клещевым энцефалитом на Среднем и Южном Урале за период 201–2015 гг. // Национальные приоритеты России. 2016. № 4 (22). С. 41–44.
4. Погодина В.В., Карань Л.С., Колясникова Н.М. и др. Эволюция клещевого энцефалита и проблема эволюции возбудителя // Вопросы вирусологии. 2007. Т. 52, № 5. С. 16–21.
5. Волкова Л.И. Клещевой энцефалит на Среднем Урале: клинико-эпидемиологический анализ острых и хронических форм, пути оптимизации оказания специализированной медицинской помощи в эндемичном очаге. Автореферат дисс. ...докт. мед. наук. Екатеринбург; 2009. 45 с.
6. Лучинина С.В. Особенности иммунитета к вирусу клещевого энцефалита у населения в природном очаге на Южном Урале. Дисс. ...канд. мед. наук. Челябинск; 2016. 22 с.
7. Колясникова Н.М. Мониторинг структуры популяций вируса клещевого энцефалита в Уральском, Западносибирском и Северо-Западном регионах России. Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. Москва; 2008. 26 с.
8. Травина Н.С., Скрынник С.М., Пестерев В.С. Клещевой вирусный энцефалит Зауралья (наблюдение XXI в.). В сб.: Материалы X съезда ВНПОМП, 12–13 апреля 2012 г. Москва. 2012. С. 204–205.
9. Килевой Л.Я., Косарева А.Я. Эпидситуация по клещевому энцефалиту в Курганской области. В сб.: Материалы IX съезда ВНПОМП, 26–27 апреля 2007 г. Москва. 2007. Т. 3. С. 179–180.
10. Онищенко Г.Г. Современное состояние клещевого энцефалита в Российской Федерации. К 70-летию открытия клещевого энцефалита: Расширенное заседание ученого совета ГУ ИПВЭ им. М.П. Чумакова РАМН, 11–12 октября 2007 г. Москва.
11. Онищенко Г.Г., Федоров Ю.М., Пакскина Н.Д. Организация надзора за клещевым энцефалитом и меры по его профилактике в Российской Федерации // Вопросы вирусологии. 2007. Т. 52, № 5. С. 8–10.
12. Погодина В.В., Левина Л.С., Скрынник С.М. и др. Клещевой энцефалит с молниеносным течением и летальным исходом у многократно вакцинированного пациента // Вопросы вирусологии. 2013. Т. 58, № 2. С. 33–37.
13. Башкирцев В.Н., Иванов А.П., Деконенко Е.П. и др. Иммуноферментный метод в диагностике клещевого энцефалита // Вопросы вирусологии. 1986. Т. 31, № 1. С. 96–100.
14. Бочкова Н.Г., Башкирцев В.Н., Левина Л.С. и др. Опыт применения иммуноферментного метода для индикации вируса клещевого энцефалита в различных очагах // Вопросы вирусологии. 1990. Т. 35, № 2. С. 77–79.

3.4. Эпидемиологическая ситуация по клещевому энцефалиту в регионах Центрального федерального округа России на современном этапе и результаты исследования структуры популяции возбудителя

(С.Г. Герасимов, Л.В. Смирнова, С.Л. Разумовский, Т.А. Дружинина, Н.М. Колясникова, В.И. Троицкий)

Особенности эпидемиологии клещевого энцефалита в регионах ЦФО России на современном этапе (2008–2020 гг.)

Проблема клещевого вирусного энцефалита (синоним – КЭ) на современном этапе является актуальной для нескольких регионов Центрального федерального округа (ЦФО) России. По данным ФБУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора», за 2008–2012 гг. в ЦФО было зарегистрировано 430 случаев КЭ в 9 субъектах округа.

Показатели заболеваемости были неоднородны в различных регионах округа и составляли от сотен в Костромской и Ярославской областях до единичных случаев в Липецкой, Тамбовской и Тульской областях (табл. 1). Наибольшая заболеваемость КЭ наблюдалась в Костромской области (54,4%); второе место по заболеваемости КЭ занимала Ярославская область (26,3%) и третье – Тверская область (9,3%). В Московской области и г. Москве за указанный период зарегистрировано 36 заболевших КЭ, однако в подавляющем большинстве эти случаи были «завозными» и связаны с заражением на пограничных эндемичных территориях (табл. 1), за исключением первого случая заражения в Павлово-Посадском районе в 2011 г. [1].

Заболеваемость КЭ в ЦФО за период с 2011 по 2019 гг., по данным Роспотребнадзора [2], была на относительно низком уровне; максимальный показатель был отмечен в 2012 г. – 0,29 на 100 тыс. населения, минимальный в 2013 г. – 0,1 на 100 тыс. населения, среднее многолетнее значение за данный период составило 0,18 ± 0,02 на 100 тыс. населения.

На момент 2019 г., согласно данным ФБУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии» Роспотребнадзора, эндемичными регионами по КЭ в ЦФО являются Костромская, Ярославская, Тверская, Московская и Ивановская области. При этом заболеваемость в этих регионах также распределяется неоднородно. Только в Костромской области эндемичной считается вся территория региона, в Ярославской – бóльшая часть территории (18 из 23 административных районов), в остальных областях к эндемичным отнесены только отдельные районые: в Тверской области – 12 из 37, в Ивановской области – 3 из 27, а в Московской области – 2 из 53 районов (Дмитровский и Талдомский) [3].

Белгородская, Брянская, Владимирская, Воронежская, Калужская, Липецкая, Орловская, Рязанская, Смоленская, Тульская, Тамбовская области не включены в перечень эндемичных по КЭ регионов ЦФО [3].

ТАБЛИЦА 1.

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ КЛЕЩЕВЫМ ЭНЦЕФАЛИТОМ В РЕГИОНАХ ЦФО И ПО РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (2008–2012 гг.)

Округ, регионы	Показатели заболеваемости, 2008–2012	
	абс. (%)	на 100 тыс. населения, M ± m
ЦФО РФ	430	-
Костромская область	234 (54,4 ± 2,4%)	6,78 ± 1,8
Ярославская область	113 (26,3 ± 2,1%)	1,7 ± 0,31
Тверская область	40 (9,3 ± 1,4%)	0,64 ± 0,14
г. Москва и Московская область	36 (8,4%)*	-
Ивановская область	4 (0,93%)	-
Липецкая область	1 (0,23%)	-
Тамбовская область	1 (0,23%)	-
Тульская область	1 (0,23%)	-
РФ	13553	2,21 ± 0,18

ПРИМЕЧАНИЕ. * ЗАВОЗНЫЕ СЛУЧАИ КЭ.

Наиболее эндемичной по КЭ в ЦФО является Костромская область. За 2008-2020 гг. зарегистрировано 467 случаев КЭ, средний показатель заболеваемости составил 5,43 ± 0,78 на 100 тыс. населения. В 2020 г. отмечен самый низкий уровень заболеваемости (2,18 на 100 тыс. населения), что, по-видимому, связано с соблюдением режима самоизоляции в весенний период жителями региона вследствие эпидемического роста заболеваемости COVID-19. Удельный вес взрослого населения региона среди заболевших составляет 88,7%, детского (младше 14 лет) – 11,3%. Среди заболевших преобладают сельские жители – около 80%, а общая доля сельского населения в регионе составляет только около 29%. Так, есть все основания полагать, что заражение вирусом КЭ (ВКЭ) происходит преимущественно в сельской местности и доминирующее значение имеют природные очаги.

В структуре клинических форм доминируют лихорадочные – 66,8 ± 2,2%, менингеальные составляют 14,3 ± 1,6%, очаговые формы – 15,2 ± 1,7%; также в последние годы (начиная с 2016 г.) регистрировали инаппарантные и стертые формы – чуть более 3,6%, что, по-видимому, связано с улучшением качества и доступности диагностических методов. Выявлена высокая доля алиментарного заражения ВКЭ, связанного с употреблением некипяченого козьего молока – 8,63 ± 1,28%. Доля микст-инфекций (КЭ + иксодовый клещевой боррелиоз) в регионе составляет 7,07 ±1,19%. За период наблюдения зафиксировано 11 летальных случаев КЭ. Среди умерших большинство – пожилые лица старше 60 лет (5 человек), один мужчина 53 лет, молодые мужчины – 26, 30 и 34 лет и 2 подростка, 13 и 16 лет. Летальность при КЭ составила 2,36 ± 0,7%.

Зарегистрированы 2 случая заболевания КЭ у привитых – упомянутый выше мужчина – больной К., 26 лет (2009 г.), с летальным исходом при незаконченной схеме вакцинации (2 прививки), и мужчина, вакцинированный по полной схеме, но с нарушением сроков между прививками (2012 г.), заболевание протекало в лихорадочной форме с выздоровлением [4].

В Ярославской области за аналогичный период (2008–2019 гг.) общее количество случаев заболевания КЭ составило 171, средний показатель – 1,07 ± 0,2 на 100 тыс. населения, что достоверно ниже, чем в соседней Костромской области ($p < 0,05$). За 1992–2012 гг. заболеваемость в регионе составляла 1,6 на 100 тыс. населения [5, 6], с 1992 по 2019 г. – 1,38 на 100 тыс. населения. Так, за последние годы заболеваемость КЭ имеет выраженную тенденцию к снижению (рис. 1). В возрастной структуре среди заболевших в регионе также преобладают взрослые, составляя 92,3%, на детей младше 14 лет приходится 7,7% случаев.

В Ярославской области за период наблюдения более 75% заболевших составили городские жители; в последние 5 лет доля горожан стала несколько ниже и варьировала в пределах 62,5–75%. Заражение чаще происходит на даче, по месту жительства и при выезде в природный очаг. За 2014–2019 гг. наибольший удельный вес всех случаев заражений пришелся на Рыбинский, Любимский, Ярославский и Ростовский муниципальные районы. В целом по области на 2019 г. эндемичными по КЭ являются 18 из 23 административных районов [3]. Исключение составляют Борисоглебский, Переславский районы, г. Переславль-Залесский, а также г. Углич и Тутаев.

В структуре клинических форм КЭ в Ярославской области, как и в Костромской, преобладают лихорадочные формы (66,1 ± 3,65%), и также на второе место в данной структуре вышли очаговые формы (16,7 ± 2,9%), превысив долю менингеальных форм (11,9 ± 2,5%), которые за последние 5 лет стали наблюдаться реже. По аналогии с Костромской областью в регионе в последние годы также стали регистрироваться инаппарантные формы (1,8%). Помимо прочих, в Ярославской области регистрировались полирадикулоневритические формы (2,9%) и однократно был зафиксирован случай заболевания первично-хронической формой КЭ в 2011 г. (0,6%). Доля микст-инфекций КЭ + иксодовый клещевой боррелиоз составила 14,3 ± 2,7%. Частота случаев КЭ с алиментарным механизмом передачи при употреблении некипяченого козьего молока (и приготовленных из него продуктов в кустарных условиях) составила – 4,8 ± 2,1%. Кроме того, в 2009 г. были зарегистрированы 2 случая с вероятным контактным путем передачи (отсутствовал факт присасывания клеща) – больной З., 27 лет, житель Любимского района, который, по анамнестическим данным, снимал с себя клещей и растирал их руками; заболевание закончилось летальным исходом; больная Кор., 38 лет, жительница Рыбинского района, аналогично растерла клеща после снятия с одежды, перенесла лихорадочную форму заболевания с выздоровлением.

Летальность за период наблюдений составила 5,3 ± 1,73%, что оказалось выше по сравнению с Костромской областью (2,36 ± 0,7%). Всего за период наблюдений зарегистрировано 9 летальных случаев КЭ. Чаще летальные случаи наблюдались у пожилых людей, имеющих сопутствующие хронические заболевания: мужчины – больной Сл., 69 лет, больной А., 71 год, больной Б., 74 года (2008 г.); женщины – больные Р., 63 года, и К., 75 лет (2009 г.), больная Ж., 77 лет, и больной С., 63 года (2012 г.). Однако имели место и летальные исходы у молодых лиц. Среди них упомянутый выше больной З. (2009 г.) с вероятным контактным путем передачи. Другой пример – молодая женщина, больная Ш., 39 лет, проживающая в сельской местности – в Пошехонском районе, заразилась трансмиссивным путем (2013 г.). Этот случай КЭ со смертельным исходом был последним за текущий период наблюдений в регионе. Летальные исходы отмечались в том числе при алиментарном заражении –

2 случая. Оба случая были в 2009 г.: женщины, жительницы Рыбинского района, – больная Р. – заражение КЭ при неустановленном факте присасывания клеща и факте употребления самостоятельно приготовленных из козьего молока масла и сметаны; больная К. – также отсутствие факта присасывания клеща и неоднократное употребление сырого козьего молока.

Во всех случаях КЭ с летальным исходом диагноз подтвержден лабораторно (выявление антител в ИФА и/или изоляция РНК вируса из секционного материала) [5, 6].

В Ярославской области были зарегистрированы 3 случая заболевания у привитых: 2 девочки – 4 и 16 лет (2008 г. и 2013 г. соответственно) и взрослая женщина (2014 г.). 4-летняя девочка и женщина получили 3 прививки (вакциной FSME-Immun, и производства ПИПВЭ им. М.П. Чумакова, соответственно), вторая девочка получила полную схему вакцинации. У девочек была диагностирована лихорадочная форма с выздоровлением, а женщина перенесла менингоэнцефалитическую форму.

Привитость населения в целом по Ярославской области на 2018 г. составила 18,3%, а в высокоэндемичных районах – свыше 70% детского населения. В Костромской области на 2016 г. привитость взрослого населения составила 4,2%, детского – 1% [7].

В Тверской области за период с 2008 по 2019 гг. зарегистрировано 80 случаев КЭ (по данным Госдокладов Федеральной службы Роспотребнадзора в Тверской области) [2], заболеваемость составляет 0,53 ± 0,08 на 100 тыс. населения. В 2013 г. единственный случай КЭ был летальным [2]. Случаи заражения КЭ в регионе наблюдаются в юго-западной, центральной и северо-восточной его частях [8]. Согласно данным Роспотребнадзора на 2019 г. [3], эндемичными по КЭ являются территории 12 административных районов области (Западно-Двинский, Нелидовский, Вышневолоцкий, Калининский, Кашинский, Конаковский, Краснохолмский, Лихославльский, Максатихинский, Оленинский, Рамешковский, Торжокский районы). Районы регистрации случаев заболевания и предполагаемого заражения ВКЭ в подавляющем большинстве случаев совпадали.

Среди заболевших доминируют взрослые (76 человек) – 95%, дети до 17 лет составляют 5%. В 2010 г. был зарегистрирован случай КЭ с алиментарным путем передачи возбудителя.

Тверская область удерживает третье место по уровню заболеваемости КЭ в ЦФО (табл. 2, рис. 1).

ТАБЛИЦА 2.
ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ В КОСТРОМСКОЙ, ЯРОСЛАВСКОЙ И ТВЕРСКОЙ ОБЛАСТЯХ ЗА 2008–2019 гг.

Регионы ЦФО	Показатели заболеваемости, 2008–2019 гг.	
	абс.	на 100 тыс. населения, M ± m
Костромская область	453	5,7 ± 0,8
Ярославская область	171	1,07 ± 0,2
Тверская область	80	0,53 ± 0,08

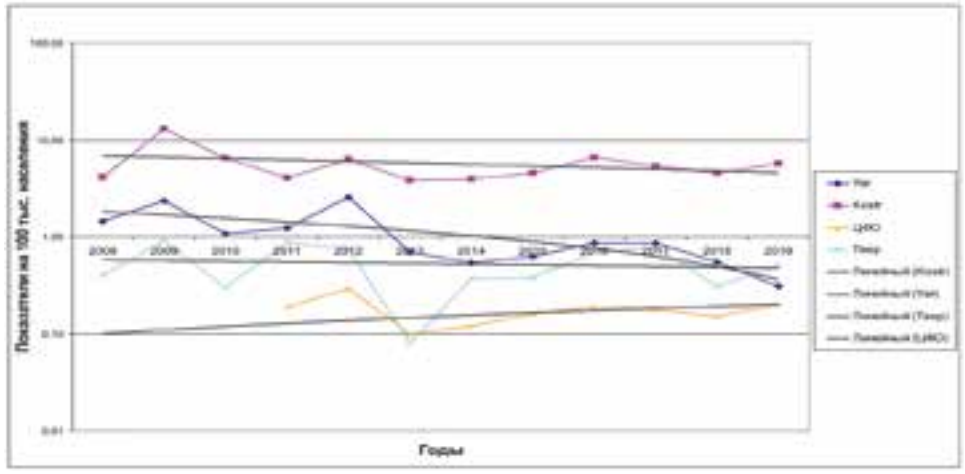


РИС. 1. **ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ КЭ В ЦФО РОССИИ И НАИБОЛЕЕ ЭНДЕМИЧНЫХ РЕГИОНАХ ОКРУГА (2008–2019 гг.)**

В Ивановской области заболеваемость КЭ носит спорадический характер [8]. Эндемичными являются 3 из 27 административных районов области (Заволжский, Ивановский, Кинешемский) [3], однако ранее, до 2014 г., к эндемичным были отнесены 6 районов (помимо трех упомянутых, в их числе значились Вичугский, Тейковский и Шуйский районы) [9].

В г. Москве и Московской области местных случаев заражения ВКЭ не регистрировалось с середины 50-х гг. XX в., когда были описаны групповые случаи при алиментарном механизме передачи возбудителя (так называемая «молочная двухволновая лихорадка») [10]. В 2006 и 2008 гг. по результатам лабораторных исследований клещей *I.ricinus* и *I.persulcatus*, снятых с людей, методом ПЦР в двух образцах была обнаружена РНК ВКЭ в северных районах Московской области – Дмитровском и Талдомском [11–13], примыкающих к эндемичным по КЭ территориям Тверской области. В 2008 г. эти районы были включены в перечень эндемичных по КЭ [14], однако местных случаев заболевания КЭ на их территории не было в течение нескольких десятилетий.

В 2011 г. впервые более чем за 50 лет на территории Московской области регистрируется местный случай заражения ВКЭ в Павлово-Посадском районе (по данным «Федерального центра гигиены и эпидемиологии» Роспотребнадзора [1]), который считался неэндемичным по КЭ. Отмечается, что диагноз был подтвержден лабораторно, однако в документе не уточняются метод исследования, а также клиническая форма заболевания.

В 2016 г. появляются данные о новом аутохтонном случае заражения ВКЭ на территории г. Москвы [15]. У 43-летнего мужчины было присасывание клеща в лесопарковой зоне на западе города (Западный административный округ) – 08.08.2016. Из эпиданамнеза установлено, что за пределы Московской области больной не выезжал. Заболел 13.08.2016: повышение температуры тела, головные боли и миалгии. Принимал доксициклин, при этом эритемы на месте присасывания клеща не было. 29.08.2016 – подъем температуры до 40^{0}С. Был госпитализирован, и при исследовании сыворотки крови методом ИФА были выявлены антитела IgM и IgG. Диагноз: клещевой энцефалит, менингеальная форма [15].

В другом случае (женщина, 27 лет) присасывание клеща также произошло на западе г. Москвы (природный парк «Крылатские холмы») 25.07.2017. После извлечения клеща пострадавшая доставила его в коммерческую лабораторию для исследования – в клеще методом ПЦР была выявлена РНК ВКЭ. Пациентке была проведена экстренная иммуноглобулинопрофилактика, заболевание не развилось. Антитела IgM и IgG в ИФА на 17-й и 41-й дни с момента присасывания клеща в крови не выявлялись [15].

Структура популяции ВКЭ в регионах ЦФО России в период конца XX – начала XXI веков

Структура популяции возбудителя КЭ в ЦФО наиболее изучена на территории Ярославской области. Этиологическая структура популяции ВКЭ здесь была прослежена в течение 30-летнего периода. В ходе совместной работы с местными специалистами за период 1983–2012 гг. из природных стаций и от больных лиц было выделено более 70 штаммов ВКЭ.

На начальном этапе (80-е гг. XX в.) для определения антигенного подтипа (субтипа) ВКЭ применялась реакция торможения гемагглютинации (РТГА), в ходе которой исследовали сыворотки с 3 антигенами, приготовленными из штаммов Софьин, Айна/1448 и 256 (дальневосточный, сибирский и западный субтипы соответственно). По результатам РТГА, в которой исследовали сыворотки от больных из Даниловского района, оказалось, что бóльшая часть (16 из 27 сывороток) реагировала со штаммом Софьин (дальневосточный субтип), а остальные 11 имели равные титры антител к трем субтипам [5]. Сывороток, избирательно реагирующих со штаммом Айна/1448, выявлено не было. Затем в РТГА были исследованы 25 положительных на наличие антител в реакции нейтрализации сывороток, и из них 18 сывороток давали равные индексы нейтрализации (ИН) со штаммами Софьин и Айна/1448, 7 сывороток реагировали только со штаммом Софьин. Сывороток, избирательно реагирующих со штаммом Айна/1448, вновь не было выявлено [5].

Исходя из этого, можно судить о том, что на севере области, где на тот момент наблюдалось наибольшее количество заболеваний, доминирующим был дальневосточный субтип возбудителя. В ходе дальнейших исследований в период 1997–1998 гг. в Рыбинском и Ярославском районах, где преимущественно фиксировались случаи заболевания, в 7 из 16 сывороток, в которых были выявлены антитела к ВКЭ, присутствовали антитела в равных титрах к дальневосточному и сибирскому подтипам, 8 сывороток нейтрализовали только штамм Лесопарк-11 (сибирский субтип), и только 1 сыворотка избирательно реагировала с со штаммом Софьин. Полученные в тот период иммунологические данные могли свидетельствовать об изменениях в структуре вирусной популяции.

В период 1990–1998 гг., когда были изолированы 50 штаммов ВКЭ, проводилось изучение гемагглютинирующей и преципитирующей активности штаммов методом модифицированной РДПА (реакция диффузной преципитации в агаре) с перекрестным дозированным истощением иммунных сывороток [16]. Было показало наличие в вирусной популяции так называемых антиген-дефектных штаммов (АД-варианты), которые были описаны впервые В.В. Погодиной и соавт. [17] и позже были генотипированы.

В первое десятилетие XXI в. благодаря разработке и внедрению метода ПЦР в режиме реального времени с гибридизационно-флуоресцентной детекцией с генотип-специфическими зондами [18] удалось ретроспективно

генотипировать штаммы и изоляты РНК ВКЭ, выделенные в разные периоды времени. Всего было генотипировано 35 штаммов и изолятов РНК ВКЭ, выделенных как из клещей, так и от больных лиц (табл. 3).

На основании проведенных исследований 27 штаммов и изолятов РНК ВКЭ были отнесены к сибирскому субтипу, 2 – к дальневосточному субтипу, и 6 штаммов содержали последовательности геномов обоих субтипов, то есть представляли собой так называемые политиповые штаммы [5]. Из 6 политиповых штаммов 2 штамма были выделены от больных (см. ниже) и 4 – из индивидуальных особей и пула клещей.

Интерес представляет анализ выявления принадлежности штаммов к тому или иному субтипу в хронологическом порядке (табл. 3).

ТАБЛИЦА 3.

ГЕНОТИПИРОВАНИЕ ХРОНОЛОГИЧЕСКИХ РЯДОВ ИЗОЛЯТОВ РНК И ШТАММОВ ВКЭ, ИЗОЛИРОВАННЫХ В ЯРОСЛАВСКОЙ ОБЛАСТИ ИЗ *I. PERSULCATUS* И ОТ ПОГИБШИХ БОЛЬНЫХ

Годы	Кол-во генотипированных образцов	Подтипы		
		сибирский	дальневосточный	сибирский+дальневосточный
1988	1	-	1	-
1989	1	-	1	-
1990	3	1	-	2
1992	2	-	-	2
1993	3	1	-	2
1998	10	10	-	-
1999	3	3	-	-
2000	1	1	-	-
2001	2	2	-	-
2002	2	2	-	-
2003	2	2	-	-
2008	2	2	-	-
2009	2	2		
2012	1	1		
Всего	35	27	2	6

По результатам данного анализа можно проследить два условных периода:

1-й период (1983–1993 гг.) – обнаружение штаммов дальневосточного субтипа, политиповых штаммов, сочетающих геномы дальневосточного и сибирского субтипов. Этот период также можно назвать периодом коциркуляции двух субтипов вируса. В начале этого периода доминировал дальневосточный субтип, а в его последние годы в регионе были выявлены политиповые штаммы.

2-й период (1993 г. – по настоящее время) – период доминирования сибирского субтипа ВКЭ.

Результаты генотипирования ВКЭ подтвердили наличие изменения структуры популяции вируса в регионе, которые прослеживались ранее при применении серологических методов исследования. Так, в Ярославской области

произошла смена доминирующего субтипа (генотипа) возбудителя. Стоит также отметить, что северные районы, где доминировал дальневосточный субтип ВКЭ, в конце 90-х гг. XX в. и в начале XXI века значительно утратили свое эпидемиологическое значение.

С 1998 г. в регионе не выявлялся дальневосточный субтип ВКЭ. В период с 1998 по 2012 гг. было выделено 20 штаммов как из индивидуальных особей и пулов клещей (16 штаммов), так и от погибших пациентов (4 штамма), а также выделены 5 изолятов РНК ВКЭ.

За период 1992–2012 гг. все случаи заболевания КЭ были связаны с сибирским субтипом вируса, либо с политиповыми штаммами (сибирский + дальневосточный субтипы ВКЭ). Так, политиповой штамм ВКЭ Яр-12 был выделен у больной К. со стертой формой заболевания с выздоровлением (1992 г.); в другом случае политиповой штамм (Яр-13) вызвал тяжелое заболевание с развитием очаговой формы и летальным исходом – больная С., 1992 г. (табл. 4).

С 2001 по 2012 г. от 10 из 12 умерших пациентов был выделен сибирский субтип ВКЭ (5 штаммов и 18 изолятов РНК) из различных участков головного мозга и шейного отдела спинного мозга (табл. 3). В двух остальных летальных случаях (больной Сл., 2008 г., и больная Р., 2009 г.) диагноз КЭ был подтвержден, однако вирус не удалось генотипировать из-за очень малой концентрации РНК в исследуемых отделах ЦНС.

ТАБЛИЦА 4.

ГЕНОТИПИРОВАННЫЕ ШТАММЫ И ИЗОЛЯТЫ РНК ВКЭ, ВЫДЕЛЕННЫЕ ИЗ ЦНС УМЕРШИХ ПАЦИЕНТОВ В ЯРОСЛАВСКОЙ ОБЛАСТИ

Пациент, форма заболевания	Год	Штамм/изолят ВКЭ, субтип возбудителя
Больная С., очаговая форма	1992	Яр-13, политиповой штамм (сибирский + дальневосточный субтипы)
Больная Мир., очаговая форма	2001	Яр-46-2, сибирский субтип
Больной В., очаговая форма	2002	Яр-97, сибирский субтип
Больной Мел., очаговая форма	2002	Яр-102, сибирский субтип
Больной Мат., очаговая форма	2003	Яр-30, сибирский субтип
Больной А. (71 год), очаговая форма	2008	Yaroslavl-Averichkin-08, сибирский субтип
Больной Б. (74 года), очаговая форма	2008	Yaroslavl-Belozerov-08, сибирский субтип
Больной З. (27 лет), очаговая форма	2009	Yaroslavl-Zadunaev-09, сибирский субтип
Больная К. (75 лет), очаговая форма	2009	Yaroslavl-Kozlova-09, сибирский субтип
Больная Ж. (77 лет), очаговая форма	2012	Yaroslavl-Zhdanova-12, сибирский субтип

Наши исследования показали, что наибольшей нейровирулентностью и нейроинвазивностью обладали штаммы сибирского подтипа ВКЭ, выделенные от умерших пациентов в 2008 г. (Yaroslavl-Averichkin-08 и Yaroslavl-Belozerov-08) [5].

На территории Костромской области вирусологические исследования впервые были начаты к.м.н. В.К. Изотовым в июне-июле 1974 г. (в Костромской и Ярославской областях из клещей *I.persulcatus* были изолированы 7 штаммов арбовируса, антигенно близкого к ВКЭ) [4]. В 1976 г. была разработана программа исследований «Изучение природного очага КЭ в Нечерноземной зоне РСФСР (Ярославская, Костромская области) под руководством профессора Ю.А. Мясникова и д.б.н. С.П. Чунихина. Однако выделенные В.К. Изотовым штаммы не типировались и не сохранились.

Изучение структуры популяции возбудителя с применением современных методов началось в конце нулевых – начале 2010-х гг. XXI в. За 2009, 2011–2012 гг. нами было исследовано 719 проб клещей *I.persulcatus*, и в 8 из них обнаружен ВКЭ (средняя вирусофорность составила около 1,11%). В 2009 г. в 1 из 5 проб вирус удалось генотипировать. Так, впервые на территории области был выявлен сибирский подтип ВКЭ. В 2012 г. были генотипированы еще 3 пробы, положительные на РНК ВКЭ, также установлена их принадлежность к сибирскому субтипу. Положительные пробы на РНК ВКЭ были обнаружены в Макарьевском, Кологривском и Пыщугском районах, примыкающих к соседним эндемичным регионам, на территории которых выявлено доминирование сибирского субтипа (Ярославская и Вологодская [19] области). В 2015 г. нами было исследовано небольшое количество клещей *I.persulcatus* в числе 30 особей; ВКЭ не был выделен. Также в том же году лабораторией ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в г. Костроме» в ПЦР было исследовано 264 клеща – положительной оказалась 1 проба, однако вирус не был генотипирован. Исследование секционного материала от умерших больных молекулярно-генетическими методами не проводилось.

В Тверской и Ивановской областях на настоящий момент структура популяции возбудителя неизвестна.

В Московской области коллективом авторов [15] исследовались клещи из природы, собранные в районе «Крылатские холмы» (Западный административный округ), где были случаи инфицирования ВКЭ. Из 225 клещей *I.ricinus* в 5 экземплярах была обнаружена РНК ВКЭ. Помимо этого, были исследованы грызуны в количестве 28, среди которых были рыжие полевки (*Myodes glareolus*) и европейские (лесные) мыши (*Apodemus sylvaticus*). Из мозга рыжей полевки был выделен один изолят ВКЭ. Кроме того, было установлено, что 24 из 28 грызунов имели нейтрализующие антитела к ВКЭ. В общей сложности 3 изолята были генотипированы и установлена их принадлежность к европейскому субтипу [15]. Так, европейский субтип ВКЭ в Московской области выявлен вновь спустя более 60 лет.

На основании проведенного анализа эпидситуации и структуры популяции возбудителя в регионах ЦФО можно сделать несколько основных выводов.

1. В целом в ЦФО России заболеваемость КЭ характеризуется относительно низкими показателями (среднее многолетнее значение – 0,18 на 100 тыс.) и выраженной неравномерностью среди различных регионов. Наиболее эндемичными по КЭ являются Костромская и Ярославская области, на которые приходится более 80% всех случаев заболеваний в округе. Третье место по заболеваемости удерживает Тверская область.

2. Имеет место перераспределение по эндемичности в отношении КЭ территорий некоторых субъектов и отдельных районов ЦФО. Так, одни территории утрачивают свою эпидемическую значимость и даже исключаются из перечня эндемичных ввиду прекращения регистрации случаев заболевания (южные регионы – Липецкая, Тульская и Тамбовская области, некоторые районы Ивановской области); на других, напротив, случаи КЭ регистрируются впервые за многие годы (в г. Москве и Московской области) или учащаются.

3. За последние 5–7 лет прослеживается выраженная тенденция к снижению заболеваемости КЭ в Ярославской области, что, в первую очередь, вероятно,

связано с ее естественной цикличностью. Менее выраженная тенденция к снижению заболеваемости КЭ наблюдается в Костромской области, в Тверской области заболеваемость держится на относительно стабильном низком уровне со слабовыраженной тенденцией к снижению.

4. В структуре заболеваемости по возрасту в Ярославской и Костромской областях ситуация является схожей. При этом в Костромской области больше болеют сельские жители, в Ярославской – горожане. В обоих регионах отмечается значительная доля алиментарного пути передачи возбудителя. В Ярославской области обращает на себя внимание высокая летальность при КЭ, включая случаи КЭ при алиментарном заражении. Среди клинических форм заболеваний в общей структуре в обоих регионах доминируют лихорадочные формы, однако отмечается и высокая частота очаговых форм. Общей тенденцией, характерной для двух регионов, стало снижение доли менингеальных форм.

5. В Ярославской и Костромской областях наблюдаются единичные случаи заболевания КЭ у привитых: в трех из пяти случаев была неполная схема вакцинации, в одном – нарушение схемы. В Костромской области один из двух случаев закончился летальным исходом.

6. В структуре популяции ВКЭ в ЦФО следует отметить доминирование сибирского субтипа возбудителя в его северо-восточной части. В Ярославской области прослежен феномен смены доминирующего субтипа. В Московской области, где преобладают клещи *I.ricinus*, была выявлена циркуляция европейского субтипа возбудителя [15].

ЛИТЕРАТУРА

1. Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по городу Москве. Эпидемиологическая ситуация и прогноз заболеваемости клещевым вирусным энцефалитом в Российской Федерации на 2012 год, 11.05.2012. – URL:http://77.rospotrebnadzor.ru/index.php/san-epid/52-infec/804-encefalit

2. Госдоклады Роспотребнадзора по Тверской области (2008–2019 гг.). – URL:http://69.rospotrebnadzor.ru/documents/regional/gos_doklady/

3. Письмо Роспотребнадзора «О перечне эндемичных территорий по клещевому вирусному энцефалиту в 2019 г.» № 02/1305-2020-32 от 31.01.2020. – URL:https://www.rospotrebnadzor.ru/deyatelnost/epidemiological-surveillance/?ELEMENT_ID=13603

4. Герасимов С.Г., Разумовский С.Л., Смирнова Л.В. и др. Клещевой энцефалит в Костромской области. Клинико-эпидемиологические и вирусологические данные // Инфекционные болезни. 2017. Т. 15, № 4. С. 5–12.

5. Герасимов С.Г. Эволюция клещевого энцефалита в Центральном федеральном округе России. Моделирование смены подтипов возбудителя в эксперименте. Автореферат дисс. ...канд. мед. наук. Москва; 2012. 26 с.

6. Герасимов С.Г., Дружинина Т.А., Карань Л.С. и др. Клещевой энцефалит в Ярославской области на современном этапе: эпидемиология и клинические аспекты // Международный научно-исследовательский журнал. 2014. № 8–3 (27). С. 11–16.

7. Герасимов С.Г., Смирнова Л.В., Разумовский С.Л. и др. Эпидемическая ситуация по клещевому энцефалиту в регионах Центрального федерального округа России // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 8, № 4 (31). С. 17–23.

8. Чернохаева Л.Л., Холодилов И.С., Пакскина Н.Д. Современный ареал клещевого энцефалита в Российской Федерации // Медицинская вирусология. 2016. Т. XXX, № 1. С. 6–22.

9. Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по городу Москве. Перечень административных территорий субъектов Российской Федерации, эндемичных по клещевому вирусному энцефалиту в 2013 г., 15.05.2014. – URL:http: //77.rospotrebnadzor.ru/index.php/san-epid/40-2009-08-20-06-08-14/2087-san-epid/

10. Дроздов С.Г. О природе молочной двухволновой лихорадки. Материалы изучения очага в европейской части СССР. Сообщение 1. Выделение штаммов вируса возбудителя и его характеристика // Вопросы вирусологии. 1959. № 2. С. 204–208.

11. Шевцова А.С., Мотузова О.В., Белова О.А. и др. Описание локальных очагов клещевых заболеваний в Московской области // Медицинская вирусология. 2008. Т. 25. С. 127–132.

12. Шевцова А.С., Романова Л.Ю., Мотузова О.В. и др. Характеристика локального очага боррелиоза, анаплазмоза и клещевого энцефалита // Санитарный врач. 2009. № 1. С. 12–15.

13. Холодилов И.С., Шевцова А.С., Романова Л.Ю. и др. Возможность циркуляции вируса клещевого энцефалита на территории Московской области // В сб.: Материалы IV ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. Серия: Инфекционные болезни. Москва. 2012. Т. 10, Прил. 1. С. 411.

14. Шестопалов Н.В. «О перечне эндемичных территорий по клещевому вирусному энцефалиту в 2008 году». Письмо Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. от 13.01.2009 № 01/176-9-32. – URL:http://docs.cntd.ru/document/902138198

15. Makenov M., Karan L., Shashina N. et al. First detection of Tick-borne encephalitis virus in Ixodes ricinus ticks and their rodent hosts in Moscow, Russia // Ticks and Tick-borne Diseases. 2019. Vol. 10, № 6. 101265. doi:10.1016/j.ttbdis.2019.101265.

16. Rubin S.G., Chumakov M.P. New data on the antigenic types of Tick-borne encephalitis (TBE) virus. In: Arboviruses in the Mediterranean Countries. Stuttgart, New York; 1980. P. 231–236.

17. Погодина В.В., Бочкова Н.Г., Дживанян Т.И. и др. Явление антигенной дефектности у циркулирующих в природе штаммов вируса клещевого энцефалита и его возможная связь с серонегативными формами заболевания // Вопросы вирусологии. 1992. № 2. С. 103–107.

18. Карань Л.С., Браславская С.И., Мязин А.Е. Развитие методов детекции и генотипирования вируса клещевого энцефалита на основе амплификационных технологий // Вопросы вирусологии. 2007. Т. 52, № 6. С. 17–22.

19. Колясникова Н.М., Карань Л.С., Погодина В.В. и др. Мониторинг структуры популяции вируса клещевого энцефалита в Уральском, Западно-Сибирском и Северо-Западном регионах России // Медицинская вирусология. 2009. Т. XXVI. С. 93–94.

ГЛАВА 4

КЛИНИКА И ПАТОГЕНЕЗ

4.1. Клинико-эпидемиологические особенности клещевого энцефалита в условиях циркуляции сибирского подтипа вируса клещевого энцефалита на территории Ярославской области

(Т.А. Дружинина, С.Г. Герасимов, Н.С. Баранова, Л.А. Шишкина)

Клещевой энцефалит (КЭ) в Ярославской области, расположенной в Центральном регионе России, был выявлен в XIX в. Это установлено доктором медицинских наук, врачом-неврологом В.М. Ключиковым (1965 г.) [1] при анализе работы невролога доктора В.А. Толоконникова, опубликованной в 1890 г. Судя по этой работе, первый случай заболевания КЭ отмечен в области в 1887 г., причем на протяжении многих лет заболевания КЭ были единичными.

В процессе эпидемиологического надзора за КЭ, проводимого санэпидслужбой в природных и антропургических очагах клещевых трансмиссивных инфекций, установлено, что в Ярославской области сложились благоприятные климатические и ландшафтные условия для обитания иксодовых клещей с наличием достаточного числа прокормителей.

В соответствии с официальными статистическими данными заболевания КЭ отмечались в Ярославской области с 1947 г. С этого года за 12-летний период (до 1959 г.) было зарегистрировано 40 случаев КЭ. Все они происходили в северных районах области (Пошехонский, Любимский, Даниловский), расположенных в лесной ландшафтной зоне, среди сельского населения. Сведения о количестве заболевших были неточными и не позволяли рассчитать заболеваемость. В 1959–1960 г. случаев заболеваний отмечено не было. В период с 1961 по 1963 г. заболеваемость КЭ была незначительной и не превышала показателей 0,07 на 100 тыс. населения. В 1964 г. отмечался небольшой подъем заболеваемости до показателя 1,2 на 100 тыс. населения. Число заболеваний КЭ в области выросло до 17 случаев. 50% всех случаев регистрировалось у жителей Пошехонского района, 25% – у жителей Рыбинского района. В 1965–1966 гг. заболеваемость вновь снизилась до спорадической, единичные случаи выявлялись среди сельского населения северных районов, расположенных в лесной зоне, показатели заболеваемости по области составили соответственно 0,8 и 0,14 на 100 тыс. населения. Наиболее стремительный рост заболеваемости КЭ отмечался в 1967 г., когда были зарегистрированы 58 заболеваний в 9 районах области и двух крупных городах области – Ярославле и Рыбинске; показатель достиг значения 4,1 на 100 тыс. населения.

В последующие годы (1969–1991 гг.) кривая заболеваемости характеризовалась небольшими подъемами и спадами и держалась на низком уровне – в пределах показателей 0,1–0,8 на 100 тыс. населения. Особенностью этого периода стало увеличение в числе заболевших КЭ доли жителей городов Ярославля и Рыбинска – они составили 30% от числа заболевших КЭ в области. Однако больше половины заболеваний КЭ по-прежнему происходили в Пошехонском районе; показатель заболеваемости населения этой инфекцией был самым большим в области и составил 23,6 на 100 тыс. населения [2].

В конце XX – начале XXI в. заболеваемость КЭ населения Ярославской области значительно выросла – многолетнее наблюдение за КЭ свидетельствует об увеличении числа заболеваний в период 1998–2012 гг. (рис.). Уровень заболеваемости КЭ населения колебался от минимального 1,07 до максимального 3,25 на 100 тыс. населения в 2007 г. Следует отметить, что в 2007 и 2012 гг. заболеваемость КЭ в Ярославской области значительно превысила средний уровень по РФ. По данным эпидемиологического надзора, в 2012 и 2017 гг. существенное влияние на развитие эпидемического процесса оказала реализация алиментарного фактора передачи вируса КЭ (ВКЭ). Более половины заболевших КЭ заразились при употреблении некипяченого молока коз, инфицированного ВКЭ.



РИС. **ДИНАМИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ КЛЕЩЕВЫМ ЭНЦЕФАЛИТОМ В ЯРОСЛАВСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА 2006–2017 гг. (НА 100 ТЫС. НАСЕЛЕНИЯ)**

В последующие годы на фоне продолжающейся плановой вакцинопрофилактики населения, проведения профилактических акарицидных обработок в местах массового пребывания населения в природных очагах КЭ в весенне-летний период отмечалось значительное снижение числа этих заболеваний. На представленной на рисунке динамике заболеваемости КЭ прослеживается дальнейшее снижение уровня в 2013–2017 гг. в пределах показателей 0,54–0,86 на 100 тыс. населения, что показано прямолинейной тенденцией [3, 4, 5].

В XXI в. более 80% случаев КЭ и ИКБ регистрируется среди жителей в городах Ярославле, Рыбинске, Ростове, Тутаеве, Данилове и прилегающих к этим городам районах.

По результатам многолетних наблюдений в возрастной структуре заболевших КЭ преобладали непривитые взрослые и дети.

По данным эпидемиологического надзора, заражения КЭ происходят в области с конца второй декады апреля по первую декаду августа с максимальным числом в июне. Риск заражения зависит от многих факторов: численности, вирусофорности иксодовых клещей, частоты контакта населения с клещами, состояния иммунитета населения. Следует отметить, что по данным лабораторных исследований клещей, проводимых в лаборатории особо опасных инфекций ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Ярославской области», наибольшее число вирусофорных клещей выявлено в Ярославском, Рыбинском и Некрасовском районах (лесная и пойменно-болотная ландшафтные зоны).

Клинические формы КЭ (1996–2017 гг.). В регионе преимущественно наблюдаются лихорадочные и менингеальные формы КЭ (61,7 ± 5,0% и 15,3 ± 3,5%). Около 12 ± 3,1% составляют очаговые формы инфекции – менингоэнцефалитические и полиомиелитические (табл.), при которых прогноз более серьезный. Хронические формы КЭ в регионе регистрируются примерно в 1–3% случаев от общего количества заболевших и протекают они чаще в виде синдрома эпилепсии Кожевникова, прогрессирующей полиомиелитической формы, синдрома бокового амиотрофического склероза. В последнее десятилетие установлены случаи первично-хронической формы инфекции. Приведем клинический пример:

Пациент Д., 1954 г.р., пенсионер. В 2010 г. – присасывание клеща в область спины, клещ удален через сутки в поликлинике, на исследование в лабораторию не поступал. У пациента изменений кожи в месте укуса не отмечалось, температура тела не поднималась. С 2011 по 2016 г. стал отмечать постепенно нарастающее ограничение объема движений в правом плечевом суставе, ощущение покалывания в спине (от лопаток до крестца) и на передней поверхности бедер, возникающее при наклоне головы назад, единичные сокращения в мышцах бедер, осиплость голоса. За медицинской помощью обратился только в 2016 г. При осмотре выявлен умеренный периферический парез правой руки, легкий смешанный парез в ногах, легкие бульбарные и псевдобульбарные нарушения. При электронейромиографическом исследовании (ЭНМГ) выявлено поражение мотонейронов на уровне шейного и поясничного отделов позвоночника. Проводился дифференциальный диагноз между болезнью двигательного нейрона, нейроинфекциями, мультифокальной мононейропатией. Учитывая факт укуса клеща, прогрессирующее течение, наличие поражения спинного мозга на уровне шейного и поясничного отделов, легкого нарушения функции каудальных отделов ствола, пациент был обследован на антитела к ВКЭ. Методом ИФА выявлено увеличение уровня IgG к ВКЭ в умеренных титрах (пациент ранее не был вакцинирован против КЭ). С учетом дифференциального диагноза, положительных титров антител к ВКЭ наиболее вероятен был диагноз: первично-хроническая форма КЭ, синдром энцефаломиелопатии. Назначена противовирусная терапия (рибонуклеаза, виферон, циклоферон). На фоне проводимой терапии в течение месяца уменьшился парез правой руки, восстановилась сила в ногах, уменьшились бульбарные расстройства, уменьшился титр антител к ВКЭ в 2 раза. При динамическом наблюдении в течение года у пациента сохранялся легкий парез правой руки, другой неврологической симптоматики выявлено не было. Таким образом, был зафиксирован случай первично-хронического течения КЭ, который продолжался около 6 лет с регрессом симптоматики на фоне противовирусной терапии.

ТАБЛИЦА.

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМ КЭ ЗА 1996–2017 гг.

1996–2017 гг.	Формы заболевания						
	лихорадочная	менингеальная	менингоэнцефалитич.	полиомиелитические	полирадикулоневритические*	инапарантные фромы	хронические
Случаи (N = 452)	279	71	55	14	11	20	2
%	61,7 ± 5,0	15,7 ± 3,8	12,1 ± 3,1	3,1 ± 1,9	2,4 ± 1,7	4,4 ± 2,1	0,44
			15,3 ± 3,5**				

ПРИМЕЧАНИЕ: *НАЛИЧИЕ ПОЛИРАДИКУЛОНЕВРИТИЧЕСКИХ ФОРМ, КОТОРЫЕ БЫЛИ ВЫЯВЛЕНЫ ПРИ ПОДТВЕРЖДЕННОМ КЭ, МОЖЕТ СВИДЕТЕЛЬСТВОВАТЬ О МИКСТ-ИНФЕКЦИИ КЭ + ИКБ; ** В ТАБЛИЦЕ ПРЕДСТАВЛЕН СУММАРНЫЙ ПРОЦЕНТ ОЧАГОВЫХ ФОРМ ЗАБОЛЕВАНИЯ.

Механизмы заражения ВКЭ. В регионе преобладает трансмиссивный механизм заражения ВКЭ (92,1%). Однако выявлен высокий удельный вес алиментарного пути заражения – 7,8% (37 случаев), что не характерно для иных регионов РФ. В 2007 и 2012 гг. наблюдались крупные вспышки КЭ с алиментарным путем передачи в Рыбинском районе области – 26 случаев КЭ. При эпидемиологическом расследовании вспышки установлено, что фактором передачи послужило некипяченое козье молоко из Рыбинского района, поступившее на продажу из частных хозяйств. Наблюдался значительный удельный вес тяжелых форм КЭ с летальными исходами (10,8%) при данном пути заражения КЭ в регионе (табл.), что, по литературным данным, отмечается редко.

В одном случае (больной З., 27 лет, Любимский район), закончившимся летальным исходом, вероятен контактный механизм передачи. Погибший многократно растирал клещей руками, снимая с одежды, и отрицал факт их присасывания.

Летальные случаи КЭ. За период с 1998 по 2017 г. в Ярославской области зарегистрированы 19 летальных случаев (1998–1999, 2001–2003, 2008–2009, 2012 и 2013 гг.). Показатель летальности за этот период составил 5,6%. В 2008 г. летальность достигла 15,8% (3 случая из 18 больных), что явилось самым высоким значением за весь период наблюдения за КЭ в регионе. Для сравнения: в высокоэндемичном по КЭ Восточно-Сибирском регионе

летальность от КЭ на рубеже веков составляла около 2%, в Республике Бурятия – 3,2%. В последние 4 года летальные исходы от КЭ в Ярославской области не регистрировались.

Все умершие от КЭ в 2008 г. (больные С., А., Б.) – жители г. Ярославля, мужчины, не привитые против КЭ, в возрасте 69 лет, 71 года и 74 года соответственно. Заражение произошло на территории г. Ярославля (кладбище в Заволжском р-не города), в Ярославском и Некрасовском районах. У больного Б. отмечены множественные присасывания клещей. В 2009 г. также было 3 летальных случая (9,7%).

Заслуживают особого внимания 4 летальных случая КЭ (больные С., А., Б. в 2008 г. и больная К., 2009 г.), которые произошли на фоне использования в лечебных целях противоклещевого иммуноглобулина. Его введение на фоне поражения центральной нервной системы (ЦНС) приводило к утяжелению течения заболевания с развитием отека мозга и смерти больных. Также важно отметить летальный исход у вышеупомянутого молодого больного З. (27 лет) и летальный случай при алиментарном заражении ВКЭ (больная Р., 63 года, г. Рыбинск, 2009 г.), которая самостоятельно готовила из козьего молока масло и сметану.

В 2013 г. зарегистрирован летальный исход от КЭ у больной Ш., 39 лет, проживавшей в сельской местности в эндемичном по КЭ Пошехонском районе. Диагноз при поступлении в реанимацию областной клинической больницы – энцефаломиелит, молниеносное течение. По месту жительства за медицинской помощью не обращалась, присасывание клеща не отмечала. Диагноз подтвержден лабораторно-серологически.

Молекулярно-генетические исследования материала от больных и погибших пациентов показали, что все случаи заболевания КЭ были связаны с сибирским подтипом вируса. В 2001–2012 гг. от 10 из 12 умерших выделены штаммы и РНК сибирского подтипа ВКЭ (5 штаммов и 18 изолятов РНК) из различных участков головного и шейного отделов спинного мозга. В двух остальных случаях диагноз КЭ был подтвержден, однако малая концентрация РНК не позволила генотипировать вирус.

Факторами, утяжеляющими течение инфекции, явились пожилой возраст заболевших, наличие сопутствующих заболеваний, множественные укусы клещей. Факт неоднократного утяжеления клинического течения КЭ при использовании специфического иммуноглобулина с лечебной целью ставит важную задачу дополнительного изучения тактики иммуноглобулинотерапии у больных с тяжелыми очаговыми формами КЭ. На развитие патологического процесса и тяжесть его течения может влиять степень вирусофорности клещей, присасывающихся к человеку. По данным исследований в иммуноферментном анализе (ИФА), концентрация антигена ВКЭ в клещах, снятых от людей разного возраста, впоследствии заболевших КЭ (май 2010 г.), превышала значение критической оптической плотности в 26,9–31 раз. Для изучения корреляции между вирусной нагрузкой и тяжестью течения КЭ необходимо большее число наблюдений.

Исследование штаммов сибирского подтипа ВКЭ показало, что наиболее инвазионными и нейровирулентными оказались штаммы «Аверичкин» и «Белозеров», изолированные из ткани мозга погибших от КЭ больных (2008 г.) [2, 3, 4, 5].

В Ярославской области за 2000–2012 гг. в 11,7% случаев заражения КЭ выявлена микст-инфекция КЭ + ИКБ. Вместе с тем в 2013 г. в г. Рыбинске из 7 зарегистрированных лабораторно подтвержденных случаев КЭ – 5 (71%) оказались также микст-инфекцией с ИКБ, что подтверждает высокую эндемичность данной территории как по КЭ, так и по ИКБ.

Кроме того, нами были выявлены 2 случая хронической микст-инфекции КЭ и ИКБ (1 мужчина и 1 женщина в возрасте 27 лет и 51 лет соответственно). У обоих методом ИФА выявлены положительные титры IgG в сочетании с IgM антителами к ВКЭ, а также положительные титры IgG к боррелии при двукратном обследовании. Течение хронического нейроборрелиоза у данных пациентов было в виде радикулоневропатии, клиника хронического КЭ проявилась гиперкинетическим синдромом в виде кожевниковской эпилепсии с наличием постоянных миоклонических гиперкинезов в правых конечностях, у одной пациентки – в сочетании с вторично-генерализованными судорожными эпилептическими припадками. Приведем клинический пример хронической микст-инфекции.

Больная Соколова А.Е., 1951 г.р., медсестра. Укус клеща – 10 августа 2002 г. в Ярославском районе в левую половину грудной клетки. Удалила в тот же день в травмопункте, противоклещевой специфический иммуноглобулин не вводился. На месте укуса отмечала гиперемию около 2 см в диаметре. Общеинфекционного синдрома не было. В сентябре 2002 г. больная заметила у себя наличие вторичных эритем, которые сохранялись в течение 3–4 недель. В октябре 2002 г. появилась легкая слабость в правых конечностях и эпизоды припухания и покраснения правого коленного сустава. За медицинской помощью не обращалась. В феврале 2003 г. появилась интенсивная головная боль, наросла слабость в правых конечностях, отмечались поперхивание при еде, нарушение речи, ухудшилась острота зрения. Больная была госпитализирована в неврологическое отделение. При неврологическом осмотре выявлены легкий правосторонний гемипарез, гемигипестезия, легкий бульбарный синдром, умеренная двусторонняя атаксия. ОАК (от 12.03.2003) – без патологии; на ЭКГ (от 12.03.2003) выявлено нарушение процессов реполяризации передне-боковых отделов левого желудочка. Консультация окулиста – наличие парацентральной скотомы с височных сторон. На ядерной магнитно-резонансной томографии (ЯМРТ) головного мозга (от 20.03.2003) – наружная гидроцефалия. При ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) сосудов головы и шеи – аномалия развития правой позвоночной артерии. Лечилась с диагнозом острого нарушения мозгового кровообращения в вертебробазилярном бассейне без существенной положительной динамики. С августа 2003 г. отмечала ухудшение состояния в виде усиления и учащения приступов головной боли со рвотой, усиления пошатывания при ходьбе и слабости в правой руке, появления локальных судорожных припадков глазных яблок и правых конечностей, наличия перебоев и «замирания» в области сердца. 28.11.2003 больная повторно госпитализирована в неврологическое отделение. В неврологическом статусе отмечались нарастание выраженности правостороннего гемипареза с легкого до умеренного, сохранение правосторонней гемигиперестезии, умеренных атактических расстройств, наличие джексоновских двигательных эпилептических припадков. Проводился дифференциальный диагноз между нейроинфекцией, сосудистой патологией и объемным образованием головного мозга. При дообследовании – клинический и биохимический анализы крови – без патологии; ЭКГ (от 29.11.2003) – выявлена повышенная нагрузка на левый желудочек, на ЭЭГ (от 30.11.2003) – явления альфа-ритма, патологические знаки эпилептиформного характера.

На ЯМРТ головного мозга с контрастным усилением (12.12.2003) – наружная гидроцефалия, очаговых изменений не выявлено. ИФА на антитела к ВКЭ IgG отрицательна; в реакции непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ) на антитела к клещевому боррелиоз – титр 1:80. На основании положительных титров антител к боррелиям заподозрен клещевой боорелиоз. Назначены макропен 400 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней, финлепсин 200 мг в сутки. На фоне проводимого лечения отмечалась положительная динамика в виде уменьшения выраженности интенсивности головной боли, степени пареза конечностей, атактического синдрома. В связи с сохранением умеренной очаговой неврологической симптоматики, а также эпилептических припадков повторно проведено исследование ИФА на антитела к ВКЭ. Получены высокие титры IgM и отрицательные IgG. На основании этих данных больной установлена хроническая форма микст-инфекции клещевого энцефалита и клещевого боррелиоза с поражением нервной системы и опорно-двигательного аппарата. Проведен курс амиксина, рибонуклеазы с выраженным положительным эффектом в виде значительного регресса неврологической симптоматики и уменьшения частоты эпилептических припадков.

Таким образом, в единичных случаях возможно хроническое течение КЭ и ИКБ с типичными клиническими проявлениями обоих заболеваний [6].

ЛИТЕРАТУРА

1. Ключиков В.Н. Прогредиентные формы клещевого энцефалита // Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Москва; 1965. С. 2–3.
2. Дружинина Т.А. Эколого-эпидемиологическая характеристика и профилактика трансмиссивных клещевых инфекций (по материалам Ярославской области). Дисс. ...докт. мед. наук. Москва; 2005. 256 с.
3. Дружинина Т.А., Баранова Н.С. Клещевой вирусный энцефалит в Ярославской области: особенности эпидемиологии, клиники, профилактики // Сибирский медицинский журнал. 2012. Т. 111, № 4. С. 85–88.
4. Герасимов С.Г. Эволюция клещевого энцефалита в Центральном федеральном округе России. Моделирование смены подтипов возбудителя в эксперименте. Дисс. ...канд. мед. наук. Москва; 2012. 212 с.
5. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Ярославской области в 2017 году» Ярославль: Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Ярославской области; 2018. С. 99–104.
6. Баранова Н.С., Спирин Н.Н., Низовцева Л.А. и др. Клинико-инструментальная характеристика хронических форм нейроборрелиоза // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. 2012. Т. 112, № 9–2. С. 40–47.

4.2. Клиническая характеристика клещевого энцефалита в Кемеровской области

(В.А. Семенов)

Инфекционные заболевания нервной системы, передающиеся клещами, в настоящее время являются наиболее распространенными природно-очаговыми заболеваниями на территории Российской Федерации. Изучение вопросов эпидемиологии, патогенеза, клиники, диагностики и лечения проводится постоянно на протяжении десятилетий. Несмотря на многочисленность исследований, посвященных этой проблеме, актуальность дальнейшего изучения обусловлена сохраняющейся высокой заболеваемостью, нередкой инвалидизацией и летальными исходами.

В последние годы отмечается значительный рост заболеваемости населения страны природно-очаговыми инфекциями, передающимися клещами [1, 2, 3]. Рост заболеваемости связан с возрастанием числа людей, заболевших клещевым энцефалитом (КЭ), клещевым боррелиозом, риккетсиозами [4]. Помимо роста заболеваемости, многими исследователями отмечено увеличение числа больных с тяжелым течением КЭ [5], клещевого боррелиоза, а также появление больных смешанными инфекционными клещевыми заболеваниями. Ряд исследователей отмечают различия клинических проявлений клещевых нейроинфекций, обусловленные географическими, климатическими особенностями территорий, где произошло инфицирование больного [6, 7].

Исследования природно-очаговых клещевых нейроинфекций в Кемеровской области проводятся с 1961 г. [8, 9, 10]. Анализ заболеваемости КЭ показывает, что длительный период снижения уровня заболеваемости КЭ с 1982 г. сменился периодом его возрастания с максимумом в 1999–2003 гг. (табл. 1).

В указанном периоде уровень заболеваемости КЭ в Кемеровской области почти двукратно превысил показатель 1962 г. Причинами этого являются прекращение акарицидной обработки природных очагов инфекции, снижение уровня вакцинопрофилактики населения, увеличение числа контактов населения с природными очагами вследствие освоения новых территорий. Изменилась структура клещевых инфекционных заболеваний. В результате внедрения современных методов диагностики в настоящее время (2010–2017 гг.) в Кемеровской области заболеваемость населения КЭ значительно снизилась (табл. 1).

Клещевой энцефалит

Наибольшую социальную значимость в спектре клещевых нейроинфекций на территории Западной Сибири имеет клещевой энцефалит. Это обусловлено преобладанием при нем тяжелых форм заболевания с поражением центральной нервной системы (ЦНС), приводящих к стойкой утрате трудоспособности.

Среди клинических форм выделяют лихорадочную, менингеальную и очаговую формы заболевания. Различается острое и хроническое течение болезни. Классификация КЭ приведена в таблице 2.

ТАБЛИЦА 1.
ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ КЛЕЩЕВЫМ ЭНЦЕФАЛИТОМ В КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ (1999–2017 гг.)

№	Наименование	Годы																		
		1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
1.1	Больные КЭ (абс. число)	559	265	429	318	226	261	191	192	135	156	200	186	187	157	123	87	135	139	125
1.2	На 100 тыс. населения	18,8	9	14,2	10,6	7,5	9,1	6,6	6,5	4,8	5,4	7,1	6,6	6,6	5,17	4,5	2,95	4,95	5,11	4,6
2.1	из них АПЗ (абс. число)	8	4	1	4	4	0	0	3	3	4	4	2	2	3	6	2	2	8	1
2.2	Удельный вес (%)	1,46	1,5	0,2	1,3	1,8	0	0	1,6	2,2	2,6	2	1	1	1,9	4,9	2,3	1,48	5,76	0,8

ТАБЛИЦА 2. **КЛАССИФИКАЦИЯ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА**

Клинические формы:	
Инаппарантная инфекция	
Лихорадочная форма	
Менингеальная форма	
Очаговые формы:	– энцефалитическая форма – полиоэнцефалитическая форма – полиомиелитическая форма – энцефалополиомиелитическая форма

Инаппарантная форма КЭ в Сибири практически не регистрируется из-за значительных экономических затрат на проведение иммунологических диагностических исследований.

В этом разделе использовались материалы ФГУ «Центр государственного санитарно-эпидемиологического надзора в Кемеровской области», истории болезни неврологических и инфекционных отделений областных и районных лечебно-профилактических учреждений (табл. 1).

Лихорадочная форма клещевого энцефалита

Лихорадочная форма (общеинфекционный синдром) была выявлена в остром периоде заболевания у 63–68% больных КЭ на территории Кемеровской области в 1999–2017 гг. Присасывание клещей предшествовало развитию заболевания у 84% больных. Отмечались случаи алиментарного заражения среди наблюдавшихся больных (см. раздел «Молочный энцефалит»). Инкубационный период длился 4–6 дней. У всех больных заболевание начиналось остро, лихорадка достигала максимального уровня в первые два дня болезни, максимум пирексии – 39,5°С. Длительность лихорадки составила 5–7 дней. В 56% случаев у больных наблюдалось двухволновое течение заболевания. При двухволновом течении лихорадочной формы КЭ первая волна также составляла 5–7 дней, а вторая волна длилась 3–5 дней. Период апирексии был 4–6 дней; у 28% больных вторая волна пирексии сопровождалась более тяжелыми клиническими проявлениями заболевания, чем первая волна лихорадки.

У 14% больных было удовлетворительное состояние, у 67% больных состояние легкой, а у 18% – средней степени тяжести. Тяжесть течения заболевания определялась выраженностью синдрома интоксикации, уровнем пирексии. Синдром интоксикации проявлялся общей слабостью, головной болью, снижением аппетита. Рвоты не отмечалось. Вегетативные расстройства в виде гиперемии лица и склер выявлялись у 93% больных, относительная брадикардия и тахикардия, озноб, усиленное потоотделение, колебания артериального давления – у 61%. У 2% больных отмечались боли в животе и однократный или двукратный в течение суток жидкий стул. Высыпаний на кожных покровах не было. При средней степени тяжести течения заболевания у 13% больных отмечались менингеальные симптомы в виде ригидности мышц затылка. Продолжительность выявления симптомов раздражения мозговых оболочек была 2–3 дня. При исследовании цереброспинальной (ЦСЖ) не обнаружено воспалительных изменений.

Воспалительные явления в носоглотке выявлены у 3% больных. В 34% случаев при лихорадочной форме КЭ в общем анализе мочи в первые четверо суток болезни определялась микрогематурия. У 42% больных в первые три дня болезни отмечались умеренно выраженные мышечные боли, преимущественно в мускулатуре плечевого пояса, у 14% больных в те же сроки заболевания была артралгия в крупных суставах конечностей. Симптомов неврологического дефицита у больных лихорадочной формой КЭ не наблюдалось. Состояние больных нормализовалось при легком течении заболевания на 8–12-й день; при средней степени тяжести течения болезни – на 13–21-й день болезни.

Сравнивая данные, представленные в описании клинических проявлений лихорадочной формы КЭ 1960–1970 гг. и 1999–2008 гг., можно отметить двукратное увеличение количества больных с двухволновым течением заболевания (соответственно 23% и 56%), увеличение длительности периода

лихорадки первой волны (4 и 6 дней), увеличение периода нормализации состояния больных.

Такие параметры, как длительность периода лихорадки первой волны, период апирексии, частота выявления менингеальных симптомов, рассеянной мелкоочаговой неврологической симптоматики, миалгии, болей в животе, значительно уменьшились. Кожные высыпания у больных данной группы в настоящее время минимизированы за счет включения в группу больных клещевым боррелиозом больных с кольцевой мигрирующей эритемой.

Таким образом, по уточненным данным, лихорадочная форма КЭ имеет в 56% случаев двухволновое течение и в основном легкие клинические проявления общеинфекционного синдрома. Подобное изменение клинических проявлений объясняется объединением в 1960–1970 гг. в группе лихорадочной формы КЭ больных смешанной клещевой энцефалит-боррелиозной инфекцией (СКЭБИ) и моноинфекцией – иксодовым клещевым боррелиозом (ИКБ). Развитие иммунологических методов диагностики клещевых инфекционных заболеваний в настоящем периоде дало возможность выделить больных боррелиозной инфекцией из числа больных лихорадочными формами КЭ, что привело к дальнейшему уточнению клинической картины заболевания.

Менингеальная форма клещевого энцефалита

Доля больных менингеальной формой КЭ в Кемеровской области в последние годы составила 30%. В данную группу традиционно, как при исследованиях, проводившихся в 1967–1972 гг., были включены случаи подтвержденного исследованиями ЦСЖ заболевания, исключая варианты менингизма и менингоэнцефалита.

Присасывание клещей предшествовало развитию заболевания у 96% больных; в данной группе двухволновое течение заболевания отмечено в 76% случаев. Инкубационный период при одноволновом течении менингеальной формы клещевого энцефалита длился 9–14 дней. Несколько короче был инкубационный период при двухволновом течении инфекции – 7–12 дней. У всех больных заболевание начиналось остро, лихорадка достигала максимального уровня в первые 2–3 дня болезни, максимум пирексии составил при одноволновом течении 39,5–40,0^{0}С; при двухволновом течении максимальная величина лихорадки была 38,6–39,5^{0}С. Лихорадка при одноволновом течении заболевания длилась 7–12 дней. При двухволновом течении менингеальной формы КЭ первая волна составляла 6–10, а вторая волна – 3–5 дней. Период апирексии был 5–8 дней; у 20% больных вторая волна пирексии сопровождалась более тяжелыми клиническими проявлениями заболевания, чем первая, протекавшая в виде лихорадки.

Менингеальная форма КЭ характеризовалась легким и среднетяжелым течением болезни. У 57% пациентов на пике заболевания было состояние легкой, а у 32% – средней степени тяжести. Тяжесть течения заболевания определялась выраженностью синдрома интоксикации, уровнем пирексии, выраженностью синдрома внутричерепной гипертензии. Синдром интоксикации проявлялся общей слабостью, головной болью, снижением аппетита. Рвота была у 64% больных со среднетяжелым течением заболевания (одно – трехкратная). Отмечались вегетативные расстройства: гиперемия лица и склер (97%), относительная брадикардия и тахикардия, озноб, колебания артериального давления (44%). Продолжительность выявления симптомов раздражения мозговых оболочек составила 9–16 дней у больных с одноволновым течением болезни и 6–11 дней – при двухволновом течении. Период санации ЦСЖ составил 11–18 дней. Воспалительные явления в носоглотке выявлены у 12% больных. В первые 4 дня заболевания у 10% больных была микрогематурия. У 7% больных в течение первой недели болезни отмечались умеренно выраженные мышечные боли, преимущественно в мускулатуре плечевого пояса; у 8% больных в те же сроки заболевания была артралгия в крупных суставах конечностей. Состояние больных нормализовалось при легком течении заболевания на 11–17-й день, а при средней степени тяжести течения болезни – на 22–36-й день.

Сравнивая данные, представленные в описании клинических проявлений менингеальной формы КЭ в 1960–1970 и 1999–2008 гг., можно отметить двукратное увеличение количества больных с двухволновым течением заболевания, сокращение на 50% длительности периода лихорадки второй волны. Более чем в 2 раза уменьшилась частота выявления миалгии, на 30% сократился период санации ЦСЖ. Отмечено двукратное нарастание длительности лихорадки первой волны; более чем в 3 раза увеличилась частота выявления артралгий. У больных менингеальной формой КЭ не наблюдалось каких-либо кожных высыпаний в отличие от исследований, полученных в 1960–1970-е гг., когда в данную группу больных входили случаи «серонегативного» КЭ.

Таким образом, у больных менингеальной формой КЭ, как и при лихорадочной форме, изменение клинической характеристики связано с исключением из числа наблюдений случаев клещевого боррелиоза. Менингеальная форма КЭ протекает в виде лимфоцитарного менингита с периодом санации ЦСЖ до 18 дней, имеет чаще двухволновое течение (78%), причем вторая волна заболевания характеризуется более тяжелыми клиническими проявлениями инфекционного и менингеального синдромов.

Очаговая форма клещевого энцефалита

Очаговая форма КЭ представляет собой энцефаломиелит с преимущественно лимфоцитарным плеоцитозом и занимает в структуре форм КЭ третье место по распространенности. За последние 5 лет в Кемеровской области очаговая форма КЭ была выявлена у 7% больных. Нами наблюдались 86 пациентов данной группы.

Присасывание клещей предшествовало развитию заболевания у 92% больных. Данные о пациентах с алиментарным путем заражения (АПЗ) представлены в разделе «Молочный энцефалит». Двухволновое течение заболевания наблюдалось у 43% больных. Инкубационный период при одноволновом течении очаговой формы КЭ (ОФКЭ) длился 11–14 дней. Несколько короче был инкубационный период при двухволновом течении инфекции – 10–12 дней. У всех больных заболевание начиналось остро, лихорадка достигала максимального уровня в первые 2–3 дня болезни, максимум пирексии составил при одноволновом течении 40,1^{0}С, при двухволновом течении – 39,5^{0}С. Длительность лихорадки при одноволновом течении заболевания была 9–14 дней. При двухволновом течении ОФКЭ первая волна лихорадки составляла 8–12, вторая волна – 4–5 дней. Период апирексии длился 4–6 дней. Тяжесть клинических проявлений ОФКЭ была обусловлена, помимо выраженного синдрома интоксикации, внутричерепной гипертензии, также очаговой неврологической симптоматикой. При легком течении ОФКЭ отмечались угнетение сознания в виде сомноленции, парезы конечностей в 1–2 балла. При среднетяжелом течении заболевания отмечались угнетение сознания до степени сопора, парезы конечностей в 3–4 балла, бульбарный синдром, но у больных отсутствовали

нарушения внешнего дыхания. При тяжелой степени течения ОФКЭ в симптомокомплексе проявлений заболевания были дыхательные нарушения. Легкое течение заболевания было у 33 (38%), средней степени тяжести у 21 (25%), тяжелое течение у 32 (37%) пациентов. Летальность больных КЭ по Кемеровской области в 1999–2008 гг. составила 1–2%.

Длительность периода восстановления сознания у больных с легким течением ОФКЭ составила 2–3 дня, при среднетяжелом течении – 4–5, при тяжелом течении заболевания – 6–11 дней. Период редуцирования центральных параличей у больных с легким течением ОФКЭ был 6–9, при среднетяжелом течении – 14–19, при тяжелом течении – 23–29 дней. Периферические параличи мышц туловища, шеи, конечностей сохраняются длительно. Длительность проявлений бульбарного синдрома у больных со среднетяжелым и тяжелым течением ОФКЭ составила 6–8 дней. Продолжительность выявления симптомов раздражения мозговых оболочек была 9–17 дней при легком и среднетяжелом течении и 24–31 дней – при тяжелом течении ОФКЭ (у выживших больных). Период санации ЦСЖ составил 14–22 дня при легком и среднетяжелом течении, 26–30 дней – при тяжелом течении.

Воспалительные явления в носоглотке были выявлены у 8% больных ОФКЭ. Микрогематурия была выявлена в первые 4 дня заболевания у 13% больных; геморрагические изменения в моче, часто наблюдавшиеся в последующем периоде, вероятно, были обусловлены катетеризацией пузыря у больных в реанимационном отделении. У 27% больных в течение первой недели болезни отмечались умеренно выраженные мышечные боли, преимущественно в мускулатуре плечевого пояса.

Состояние больных нормализовалось при легком течении заболевания на 21–33-й день, при средней степени тяжести течения болезни – на 28–40-й день, при тяжелом течении (у выживших больных) – на 35–52-й день заболевания.

Сравнивая описание клинических проявлений очаговой формы КЭ 1960–1970 и 1999–2008 гг., следует отметить троекратное увеличение числа больных с двухволновым течением заболевания, сокращение в 1,7 раза длительности периода редуцирования центральных параличей. Кроме этого, в структуре ОФКЭ в 6 раз уменьшилась доля полиомиелитической формы, на треть выросло соотношение тяжело протекающей энцефало-полиомиелитической формы КЭ. Не выявлено значимых отличий в таких клинических проявлениях ОФКЭ, как длительность периода пирексии, менингеального синдрома, наличие соматических нарушений (гематурия). Вероятно, это обусловлено меньшим числом смешанных КЭ-боррелиоз очаговых форм, входивших в исследования 1960–1970-х гг. (3 случая ОФКЭ с эритемой из 89 наблюдений). У больных очаговой формой не наблюдалось каких-либо кожных высыпаний в отличие от исследований 1960–1970-х гг., когда в данную группу больных входили случаи кольцевидной мигрирующей эритемы, а также «серонегативного» КЭ.

Таким образом, у больных очаговой формой КЭ, как и при лихорадочной, менингеальной формах, уточнение клинической характеристики связано с исключением из числа наблюдений случаев клещевого боррелиоза, больных с эритемами, неверифицированными клещевыми нейроинфекциями. Очаговая форма КЭ протекает в виде серозного энцефаломиелита, является основной формой с летальными исходами больных клещевыми нейроинфекциями. Современное течение ОФКЭ представлено одноволновым (57%) и двухволновым (43%) вариантами заболевания. В структуре ОФКЭ преобладают энцефалитическая (50,0%) и энцефало-полиомиелитическая формы (27%).

Таким образом, необходимо отметить изменения клинических проявлений, связанные с улучшением иммунологической диагностики клещевых инфекционных заболеваний (КИЗ). Так, уточнение клинических проявлений заболевания, описанных в 1960–1970 гг., соответственно, лихорадочной, менингеальной и очаговой форм обусловлено выделением из группы КЭ больных клещевым боррелиозом и смешенной клещевой энцефалит-боррелиозной инфекцией (СКЭБИ). Современное соотношение клинических форм КЭ следующее: лихорадочная форма составляет 63%, менингеальная форма – 30%, очаговая – 7%. Отмечается преобладание двухволнового течения заболевания – 61%, достигающее 78% при менингеальной форме болезни. Улучшение диагностики заболевания на фоне общего роста числа заболевших КЭ с 1982 г. привело к снижению соотношения очаговой формы заболевания на 0,5%, но абсолютное число больных с тяжелыми клиническими проявлениями КЭ увеличилось в 3 раза по сравнению с 1967–1971 гг. Отмечается возрастание числа и процентного соотношения больных лихорадочной формой заболевания наряду со снижением процентного соотношения менингеальной формы.

Молочный энцефалит

На протяжении многих лет в Кемеровской области регистрируются случаи КЭ, связанные с употреблением сырого молока коз [11]. За период с 2001 по 2009 г. отмечено 23 случая данного заболевания на 7 административных территориях области (табл. 1). После проведения эпидемиологического расследования каждого случая было установлено, что эти пациенты отрицают присасывание клещей, употребляли в пищу сырое козье молоко. В 13 случаях (62%) заболевание носит групповой характер – от 2 до 4 случаев заболеваний, объединенных общим фактором заражения и местом проживания больных. У больных с АПЗ наблюдались все клинические формы КЭ: очаговая – 13,0%; менингеальная форма – 48,0%; лихорадочная форма – 39,0%. Такое распределение клинических форм характерно для больных КЭ с трансмиссивным путем передачи ВКЭ, которым не проводились профилактическая вакцинация и иммунопрофилактика.

Первый случай молочного энцефалита с летальным исходом зарегистрирован на территории Кемеровской области в 2009 г. Больной Н., 40 лет, заболел остро 14.05.2009: отмечалась общая слабость, недомогание, температура тела не повышалась. 16.05–17.05.2009 появилась рвота, головная боль, жидкий стул, подъем температуры до 38–39^{0}С. 17.05.2009 госпитализирован в инфекционную больницу с подозрением на кишечную инфекцию. С 18.05.2009 присоединяется неврологическая симптоматика: слабость в мышцах проксимальных отделов верхних конечностей, мышцах шеи («повисла голова»), дисфония и дисфагия.

По данным эпидемиологического анамнеза известно, что больной работает в лесной зоне, но укусы клещей отрицает. Однако 06.05–08.05.2009 вместе с 12–летней дочерью пил некипяченое козье молоко, приобретенное на рынке. У дочери в те же сроки развилось заболевание, манифестировавшее инфекционно-токсическим синдром, но с доброкачественным течением (КЭ, лихорадочная форма, верифицированный методом иммуноферметного анализа (ИФА)). 19.05.2009 состояние больного прогрессивно ухудшилось, развилось коматозное состояние, появились фибрилляции мышц грудной клетки и левой верхней конечности. Больному начато проведение искусственной вентиляции легких.

При исследовании ЦСЖ выявлено: белок – 0,3 г/л, плеоцитоз – $55 \cdot 10^6$/л, лимфоциты – $49{,}2 \cdot 10^6$/л (89,2%), нейтрофилы – $6{,}0 \cdot 10^6$/л (10,8%), реакция Панди (+). ИФА крови на антитела к ВКЭ от 18.05.2009 выявил высокий уровень иммуноглобулинов класса М, отсутствие иммуноглобулинов класса G; коэффициент позитивности – 7,04. Несмотря на проводившуюся интенсивную терапию, состояние больного оставалось крайне тяжелым. 10.07.2009 наступил летальный исход.

После проведенного патолого-анатомического исследования выявлен энцефаломиелит (при исследовании тканей головного мозга обнаружен антиген ВКЭ). Таким образом, смерть больного наступила от КЭ, осложненного отеком мозга, дислокацией, вклиниванием ствола в затылочное отверстие, гнойным бронхитом, двухсторонней сливной полисегментарной абсцедирующей бронхопневмонией (из абсцессов высеяны Клебсиелла и синегнойная палочка), тяжелейшими дистрофическими изменениями внутренних органов вплоть до центролобулярных некрозов печени.

Таким образом, употребление сырого молока и его производных сопряжено с опасностью заражения молочным энцефалитом. Традиционная иммунопрофилактика введением гомологичного иммуноглобулина с титром антител к ВКЭ при алиментарном пути заражения невозможна. Единственным эффективным профилактическим мероприятием является вакцинация населения. Целесообразно проведение санитарно-просветительных мероприятий в средствах массовой информации для обеспечения информированности населения и производителей молокопродуктов о необходимости термической обработки молока перед его употреблением.

Хронический клещевой энцефалит

Советскими учеными внесен весомый вклад в изучение проблемы КЭ [7, 9, 12–23]. Вместе с тем некоторые вопросы данной патологии остаются изученными недостаточно, и в бóльшей степени это относится к КЭ с хроническим течением заболевания. Остается неясным значение многих факторов в патогенезе хронического КЭ (ХКЭ), не установлен диапазон возможных клинических вариантов заболевания, недостаточно разработана дифференциальная диагностика ХКЭ с другими хронически протекающими заболеваниями нервной системы. Отсутствие рекомендаций по методике проведения диспансеризации данной группы больных является причиной рецидивов КЭ в различные сроки после острого заболевания. В настоящее время мы располагаем данными о 95 больных ХКЭ, 85 их родственниках, 255 больных хроническими заболеваниями нервной системы, сходными с КЭ.

По клинической форме больные ХКЭ распределялись: гиперкинетическая форма – 51 человек (53,6%), амиотрофическая форма – 44 (46,4%). Мужчин – 71 (60,3%), женщин – 24 (39,7%). Возраст больных от 5 до 60 лет.

При обследовании использованы следующие методы: клинический, вирусологический, иммунологический, биохимический, нейрофизиологический, нейропсихологический, дерматоглифический, изучение родословных схем.

Современный уровень знаний о КЭ, накопленные клинические данные позволили нам [24, 25] предложить новую классификацию, основанную на клиническом, анатомическом и патогенетическом принципах [9, 10, 26, 27].

Классификация хронического клещевого энцефалита

1. КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ:
1.1. Гиперкинетическая (синдромы: кожевниковской эпилепсии, гиперкинетический, миоклонус-эпилепсии, эпилептический).
1.2. Амиотрофическая (синдромы: полиомиелитический, энцефалополимиелитический, бокового амиотрофического склероза).
2. СТЕПЕНЬ ТЯЖЕСТИ СИНДРОМА:
2.1. Легкая (трудоспособность сохранена).
2.2. Средняя (инвалидность III группы).
2.3. Тяжелая (инвалидность II, I групп).
3. ПО ВРЕМЕНИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА:
3.1. Инициальный прогредиентный (является непосредственным продолжением острого клещевого энцефалита).
3.2. Ранний прогредиентный (возникает в течение 1 года после острого клещевого энцефалита).
3.3. Поздний прогредиентный (возникает спустя 1 год и более после острого клещевого энцефалита).
4. ПО ХАРАКТЕРУ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА:
4.1. Рецидивирующий.
4.2. Непрерывно прогрессирующий.
5. СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ:
5.1. Прогрессирование.
5.3. Стабилизация.
5.4. Терминальная.

Характеристика клинических форм

Наиболее распространенной является гиперкинетическая форма, которая, по нашим данным, составляет 53,6% (51 больной). Из них 50 человек перенесли острый КЭ (ОКЭ). Диагноз подтверждался иммунологическими исследованиями. Состояние больных при развитии ОКЭ было тяжелым. Повышалась температура тела до 40^0С, степень помрачения сознания достигала комы, реже – сопора. Отчетливо выявлялись менингеальные симптомы, миоклонический и судорожный синдромы. Через 3–4 недели состояние больных улучшалось, становились реже и исчезали эпилептические припадки, гиперкинезы. Развитие ХКЭ происходило в сроки от нескольких месяцев (82,3% больных) до 2 и более лет (17,7% больных) после ОКЭ и характеризовалось рецидивом гиперкинезов и эпилептических припадков. Среди больных с гиперкинетической формой ХКЭ более многочисленной представлена группа с синдромом эпилепсии Кожевникова (39 человек – 76,47%). Все больные были покусаны клещами, у 38 из них развился ОКЭ. При этом у больных повышалась температура тела до 39–40^0С, у 14 из них отмечались рвота, нарушение сознания. На 2–5-й день болезни выявлялась слабость мышц шеи и верхних конечностей. В ЦСЖ обнаруживался лимфоцитарный плеоцитоз. В результате лечения состояние больных улучшалось, прекращалось прогрессирование заболевания. Переход процесса в хронический проявлялся ухудшением состояния через несколько месяцев и реже через 1–3 года в виде нарастания слабости в мышцах плечевого пояса, реже в сочетании с поражением мышц, иннервируемых черепно-мозговыми нервами.

Нарушения чувствительности встречались редко (7 больных – 7,1%) и локализировались в шейно-грудных сегментах.

При изучении кожного рисунка ладоней у больных ХКЭ в сравнении со здоровыми обнаруживается изменение кожного рисунка рук. У них часто встречаются такие отклонения, как четырехпальцевая борозда, два и более осевых трирадиуса, дефектные пальцевые узоры, отсутствие симметричности рук по осевым трирадиусам, уменьшение числа завитков в пальцевых узорах и числа ладонных узоров, изменения ладонного индекса и индекса фуругата. Преобладание перечисленных признаков в группе больных в сравнении с контролем статистически достоверно.

С учетом данных об изменениях дерматоглифики в аспекте эмбриогентипического единства происхождения кожи и нервной системы можно предположить существование преморбидного дефекта нервной системы у больных ХКЭ.

Анализ родословных схем 85 больных ХКЭ и сведений об их 368 родственниках показал, что в семьях 46 больных (54,1%) в нескольких поколениях выявляются воспалительные и опухолевые заболевания легких, почек, эпилепсия, закончившиеся в большинстве случаев стойкой утратой трудоспособности или летальным исходом. При статистической обработке с использованием критерия Фишера установлена статистическая достоверность преобладания указанных заболеваний среди родственников больных ХКЭ в сравнении с контролем ($P < 0,01$). В бóльшей степени выявлена связь ХКЭ с наличием у родственников хронических воспалительных заболеваний внутренних органов. С учетом результатов современных исследований, свидетельствующих о роли иммунных нарушений при воспалительных заболеваниях и опухолях, можно заключить, что их сочетание в семьях больных ХКЭ является отражением общности патогенеза – в частности, наличие недостаточности в иммунном звене. Развитие указанной патологии в нескольких поколениях подтверждает генетическую детерминированность степени выраженности иммунологических реакций среди родственников.

Диагностика ХКЭ нередко трудна. Поражение спинного мозга с развитием атрофических параличей, являющееся характерным для ХКЭ, сближает его с такими заболеваниями, как сирингомиелия, нарушения спинального кровообращения, прогрессирующие мышечные дистрофии, болезнь двигательного нейрона. Нами разработан алгоритм диагностики ХКЭ.

В результате наблюдений и изучения историй болезни 95 больных ХКЭ, анализа клинических особенностей и данных лабораторных исследований нами уточнены клинические проявления заболевания и выделены следующие диагностические критерии:

1. Клинический критерий. Возникновению ХКЭ предшествует (96%) ОКЭ. Прогрессирование заболевания возникает через определенный период, что выражается в нарастании имевшихся симптомов поражения нервной системы или появлении новых. Соответственно той или иной клинической форме возникают гиперкинезы, эпилептические припадки, увеличивается степень парезов, мышечных атрофий. Характерен гиперкинез миоклонического характера с локализацией преимущественно в мышцах проксимального отдела плечевого пояса, мышцах шеи и лица. Он может наблюдаться в изолированном виде или в сочетании с генерализованными судорожными припадками (эпилепсия Кожевникова). Увеличение мышечных атрофий происходит также преимущественно в проксимальных отделах плечевого пояса. Отмечаются фибрилярные и фасцикулярные мышечные подергивания.

2. Эпидемиологический критерий. Заболевшие проживают на территории, эндемичной по КЭ. В анамнезе выявляются пребывание в лесу и присасывание клещей.

3. Электрофизиологические критерии. На электроэнцефалограмме (ЭЭГ) регистрируется грубая дезорганизация ритмов биоэлектрических потенциалов и часто с локальными изменениями в виде очагов патологической медленной активности. Функциональные нагрузки незначительно изменяют ЭЭГ-картину. При эпилепсии Кожевникова обнаруживаются типичные эпилептические изменения.

4. Иммуннологический критерий. При исследовании гуморального иммунитета (РПГА, РСК, РН, ИФА) обнаруживаются антитела к ВКЭ.

Прогнозирование хронического клещевого энцефалита. Выделение групп риска

Прогнозирование заболевания – одно из важных звеньев в системе профилактики. Установление предрасположенности к ХКЭ облегчает отбор больных в группу риска для последующей диспансеризации и в конечном итоге повышает эффективность профилактической работы.

В результате анализа многолетних данных о возникновении ХКЭ установлено, что в 99% случаев заболевание развивается после ОКЭ, перенесенного в очаговой форме.

При изучении иммунитета установлено статистически достоверное снижение иммунокомпетентности Т-системы по тестам бластной трансформации, угнетения прилипания лейкоцитов, количеству Т-лимфоцитов и кожно-аллергической реакции с 2,4-динитрохлорбензолом.

По данным изучения дерматоглифики, у больных ХКЭ в сравнении с контрольной группой здоровых выявлено преобладание в кожном рисунке ладоней таких особенностей, как четырехпальцевая борозда, двух и более осевых трирадиусов, дефектных пальцевых узоров, отсутствие симметричности рук по осевым трирадиусам, изменение ладонного индекса.

При анализе родословных у 54,1% больных ХКЭ в нескольких поколениях обнаруживаются воспалительные опухолевые заболевания, нередко заканчивавшиеся стойкой утратой трудоспособности или летально, эпилепсия. Применение статистического анализа установило достоверное накопление указанных заболеваний в семьях больных в сравнении с контрольной группой.

Среди больных ХКЭ чаще встречаются лица с 0(I), B(III) и реже с A(II) группами.

Таким образом, мы выделили 5 признаков (клинический, иммунологический, дерматоглифический, родословный и групповой принадлежности крови), отличающих больных от здоровых и указывающих на неполноценность функционирования определенных систем организма, создающих условия для перехода острого клещевого энцефалита в хронический. Комплексное использование указанных признаков составляет сущность способа прогнозирования ХКЭ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Верета Л.А., Кантер В.М. Клещевой энцефалит в Хабаровском крае: Очерки эпидемиологии и клиники. Хабаровск. 1963. 216 с.

2. Воронкова Г.М., Мжельская Т.В., Николаева С.П. и др. Серологическая верификация диагноза лайм-боррелиоза у пациентов неврологических клиник. В сб.: Международная научная конференция «Вирусные,

риккетсиозные и бактериальные инфекции, переносимые клещами». XIII научное совещание географов Сибири и Дальнего Востока, 24–26 сентября 1996 г. Листвянка-Иркутск. Иркутск; 1996. С. 36–38.
3. Медяников О.Ю., Сидельников Ю.Н., Иванов Л.И. и др. Гранулоцитарный эрлихиоз человека на юге Дальнего Востока России. В сб.: «Инфекционные болезни: диагностика, лечение, профилактика». VI Российско-Итальянская науч. конференция, 14–16 декабря 2000 г. Санкт-Петербург: Военно-мед. академия; 2000. С. 164.
4. Воронкова Г.М., Захарычева Т.А., Владимирова Т.П. Научные исследования по клещевому энцефалиту в Хабаровском крае и их практическая реализация // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2007. № 11 (11). С. 7–18.
5. Александров В.И., Верета Л.А., Церефман А.Г. и др. Особенности клинического течения клещевого энцефалита в Хабаровском крае в различные периоды его изучения. В сб.: Природно-очаговые инфекции Дальнего Востока. Под. ред. Верета Л.А. Хабаровск. 1989. С. 39–44.
6. Захарычева Т.А. Клещевой энцефалит в Хабаровском крае: вчера, сегодня, завтра. Хабаровск. 2014. 248 с.
7. Верета Л.А., Воробьева М.С. Природная гетерогенность и целенаправленный отбор штаммов вируса клещевого энцефалита. Москва: Медицина; 1990. 126 с.
8. Николаева С.П., Пуховская Н.М., Мжельская Т.В. и др. Тактика наблюдения за исходами инфицирования возбудителями клещевого энцефалита и лайм-боррелиоза, и меры экстренной профилактики у людей, отмечавших присасывание иксодовых клещей. Информационно-методическое письмо. Хабаровский НИИ ЭМ. Хабаровск. 1996. 32 с.
9. Захарычева Т.А., Хелимский А.М., Щербоносова Т.А. и др. Основные итоги 10-летней работы Хабаровского Центра диагностики и лечения клещевого энцефалита // Дальневосточный мед. журнал. 1998. № S1. С. 62.
10. Образцова Р.Г., Волкова Л.И. Патоморфоз острого клещевого энцефалита на Среднем Урале. Екатеринбург: УрГСХА, Уральское издательство; 2008. 228 с.
11. Робинзон И.А., Сергеева Ю.С. Патологоанатомические изменения в нервной системе при весенне-е-летнем (таежном) энцефалите // Архив биологических наук. 1939. Т. 56, № 11. С. 71–82.
12. Кестнер А.Г. К патоморфологии клещевого энцефалита. В кн.: «Труды Хабаровского военного госпиталя». Хабаровск. 1941. С. 116–121.
13. Ерман Б.А., Шестопалова Н.М., Бочаров А.Ф. и др. Ультраструктурная патология нейровирусных инфекций. Новосибирск: Наука; 1984. 102 с.
14. Погодина В.В., Фролова М.П., Ерман Б.А. Хронический клещевой энцефалит. Этиология, иммунология, патогенез. Новосибирск: Наука; 1986. 232 с.
15. Сомова Л.М., Фролова М.П., Погодина В.В. и др.; Ишмухаметов А.А., ред. Патология нейроинфекций, вызываемых вирусами комплекса клещевого энцефалита: монография-атлас. Москва: ООО «Синтерия»; 2018. 360 с.
16. Евсеев А.Н., Ладнюк П.Б., Захарычева Т.А. Морфологические изменения центральной нервной системы при клещевом энцефалите. В сб.: «Избранные вопросы судебно-медицинской экспертизы» конференция 11–12 мая 2003; Хабаровск. Хабаровск: Изд. Дальневосточный государственный медицинский университет; 2003. С. 112–115.
17. Захарычева Т.А., Евсеев А.Н., Мжельская Т.В. Клинико-морфологические изменения при стволово-спинальных формах клещевого энцефалита // Журнал инфекционной патологии. 2010. Т. 17, № 3. С. 67–69.
18. Захарычева Т.А., Мжельская Т.В., Евсеев А.Н. и др. Ближайшие и отдаленные исходы очаговых форм клещевого энцефалита с витальными нарушениями // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2010. № 17. С. 200–203.
19. Захарычева Т.А., Колотушкина Г.Б., Жукова С.Г. и др. Антигены системы HLA у больных различными формами клещевого энцефалита в Хабаровском крае. В сб.: Юбилейная X Научно-практическая конференция «Нейроиммунология», 28–31 мая 2001 г. Санкт-Петербург: Биомедицинский журнал Medline.ru; 2001. Т. 2, Ст. 49. С. 100.

4.3. Клинические проявления клещевого энцефалита в Хабаровском крае

(Т.А. Захарычева, Т.В. Мжельская)

Клещевой вирусный энцефалит (КВЭ или КЭ), первоначально названный «таежный весенне-летний энцефалит», был открыт в XX в. на Дальнем Востоке России – территориях нынешних Хабаровского и Приморского краев. Русские (советские) ученые и врачи в 1936–1939 гг. установили его этиологию, основные черты эпидемиологии, патогенеза и клиники, выделили в самостоятельную нозологическую единицу, предложили методы профилактики и лечения [1–3].

В последующем КЭ был обнаружен на всей территории России – от Камчатки до западных границ, а также в странах ближнего и дальнего зарубежья [4–8].

Исследования природной генетической вариабельности вируса клещевого энцефалита (ВКЭ) показали, что в Евразии в пределах огромного ареала циркулируют три основных генотипа вируса – дальневосточный (генотип 1, распространен преимущественно в регионе Дальнего Востока), западный (генотип 2, циркулирует в европейской части ареала и на Алтае) и урало-сибирский (генотип 3). Предполагают, что алтайская региональная популяция вируса является самой древней, а дальневосточная – самой молодой. Высокая вирулентность ВКЭ связана прежде всего с генотипом 1 [9, 10].

Генетическая вариабельность ВКЭ имеет большое практическое значение. Ее необходимо учитывать в клинической практике при диагностике заболевания, изготовлении диагностических, лечебных и профилактических препаратов [11].

Заболевание протекает остро и хронически. Его клинические особенности подробно и многократно изучались в разных регионах России. Установлено, что инфекция на Дальнем Востоке наряду с общими чертами имеет ряд особенностей: передается человеку преимущественно трансмиссивно, носит спорадический характер, протекает значительно тяжелее и характеризуется высокой летальностью, частым прогредиентным течением и переходом в хронические формы [12–17].

С конца XX в. отмечается рост заболеваемости КЭ в России и других странах. В Европе, в отличие от Монголии и Китая, заболевание протекает преимущественно легко, однако смертность составляет 1–2%, и почти у половины пациентов наблюдаются остаточные явления [18–20].

Многие исследователи подчеркивают необходимость регулярной вакцинации против КЭ, эффективность которой подтверждена [11, 21].

Несмотря на резкое снижение заболеваемости КЭ на Дальнем Востоке России, представляет интерес изучение его клинических особенностей и факторов, модифицирующих течение заболевания.

Клиническое описание дальневосточного КЭ представлено в классических руководствах Н.Г. Панова [12] и А.Н. Шаповала [13,14], а в последующем – в работах Л.А. Верета и В.М. Кантер [15], С.Е. Гуляевой и соавт. [16], Т.А. Захарычевой [17].

Течение КЭ характеризуется периодичностью или фазностью. По мнению А.Г. Панова [12], таких периодов пять: продромальный, острый, подострый, реконвалесценции и резидуальных состояний. Л.А. Верета и В.М. Кантер [15] предлагали выделять следующие периоды в течении инфекции: инкубационный; продромальный (непостоянный); острый, состоящий из двух стадий – лихорадочной и безлихорадочной, или стадии возможного обострения процесса; нарастающего улучшения или прогредиентного течения; стойких остаточных явлений.

Острый КЭ характеризуется, как правило, возникновением фебрильной лихорадки, признаков общей интоксикации и симптомов поражения нервной системы, а также других органов и систем человека.

Клинические формы КЭ разнообразны – от стертых и стертых с абортивным течением – с полным регрессом симптомов в течение 3 дней – до крайне тяжелых со смертельным исходом или тяжелой инвалидизацией пациентов. Заболевание может протекать остро и хронически прогрессирующе. Хронические формы дальневосточного ВКЭ были детально изучены А.Н. Шаповалом [22] и С.Е. Гуляевой [23].

Общеизвестно, что единая классификация значительно облегчает изучение заболевания, позволяет систематизировать материал и проводить сравнительный анализ различных аспектов проблемы. Многие исследователи, публиковавшие клинические наблюдения о КЭ, предлагали свои классификации. Большинство авторов использовали анатомический принцип, который дополнялся описательными и патогенетическими данными.

Так, М.Б. Кроль [24], S. Draganescu и соавт. [25], принимая во внимание патоморфологические особенности, считали КЭ панэнцефаломиелитом и отрицали необходимость дальнейшего классифицирования. Это мнение поддерживали Л.А. Верета и В.М. Кантер [15], которые выделяли две формы инфекции – паралитическую и непаралитическую. Институтом неврологии АМН СССР в 1947 г. были предложены шесть форм КЭ – стертая, полирадикулоневритическая, полиомиелитическая, полиоэнцефалитическая, полиоэнцефаломиелитическая и менингоэнцефалитическая. А.Н. Шаповал [14] выделял три основные формы заболевания – стертую, менингеальную, очаговую.

Пересмотр классификации острого периода КЭ был произведен в 1990 г. В Методических указаниях по клинике, диагностике и лечению клещевого энцефалита [26] выделено пять клинических форм: лихорадочная, менингеальная, менингоэнцефалитическая, полиомиелитическая, полирадикулоневритическая. Термин «стертая форма» в последней классификации был заменен термином «лихорадочная форма».

Вместе с тем термин «стертая форма» характеризует именно дальневосточный КЭ. По мнению А.Н. Шаповала [27], «лихорадочная форма» ограничивается лихорадочными явлениями на протяжении 5–6 и более дней. Стертая же форма, в отличие от лихорадочной, проявляется не только общеинфекционным синдромом, но и симптомами мягкого («стертого») поражения нервной системы – «легким помрачением сознания, часто – сонливостью, легкими и обычно кратковременными (1–2 дня) менингеальными явлениями (не всегда с изменениями в спинномозговой жидкости), преходящими органическими знаками».

По мнению Л.А. Верета и В.М. Кантер [15], стертая форма КЭ характеризуется мало выраженной неврологической и общеинфекционной симптоматикой, независимо от длительности течения. Больные жалуются на головные боли, головокружение, озноб, тошноту, изредка – на боли в мышцах. Менингеальные симптомы выражены слабо. Парезы конечностей носят преходящий характер и сочетаются с корешковыми болями и гипалгезией. Имеются слабовыраженные микросимптомы органического поражения нервной системы. В ликворе – низкий цитоз при нормальном содержании белка. В крови – малохарактерные изменения. Исходы стертой формы КЭ благоприятные.

Из современных классификаций исчезла и абортивная форма КЭ (или стертая форма с абортивным течением), которая, несмотря на разнообразные клинические проявления, имеет два основных признака – укороченную лихорадку (1–3 дня) и благоприятный исход.

Клиническая классификация КЭ включает в себя и такие характеристики заболевания, как степень тяжести (легкая, среднетяжелая и тяжелая), течение (острое и хроническое) и исходы (летальный, выздоровление, хронизация процесса).

Клиническая классификация КЭ, предложенная Р.Г. Образцовой, Л.И. Волковой, Л.И. Дроздовой и соавт. [28], включает лихорадочную, менингеальную и очаговые формы острого КЭ. Очаговые формы, в свою очередь, подразделяются на одноуровневые – локальные очаговые (менингоэнцефалитическая, энцефалитическая, полиоэнцефалитическая, полиомиелитическая) и многоуровневые очаговые (полиоэнцефаломиелитическая, энцефалополиомиелитическая, энцефалополиоэнцефалитическая, энцефалополиоэнцефаломиелитическая) формы.

По нашему мнению, такая детализация сложна в использовании практическими врачами, не имеющими специальной неврологической подготовки. Целесообразнее выделять крайне тяжелое течение заболевания у пациентов с расстройствами витальных функций, что необходимо для прогнозирования исходов заболевания, выбора комплексной терапии, определения продолжительности стационарного лечения, решения экспертных вопросов у реконвалесцентов.

Клиническая классификация КЭ, предложенная Н.Г. Жуковой, Н.И. Команденко и Л.Е. Подоплёкиной [29], охватывает все параметры развития инфекционного процесса, начиная от субклинических форм (острая или хроническая антигенемия) и заканчивая детальным разграничением остальных клинических форм в зависимости от степени тяжести, течения и исходов.

По нашему мнению, включение клинически не проявленных (инаппарантных, субклинических) форм КЭ в клиническую классификацию нецелесообразно, так как они диагностируются только серологически, способствуют формированию специфического иммунитета, не нарушают самочувствия инфицированного человека и не требуют медицинской помощи.

Подробная клиническая характеристика всех форм дальневосточного КЭ дана Л.А. Верета и В.М. Кантер [15].

Изучение острого КЭ на территории Хабаровского края на протяжении длительного периода времени – с 1981 по 2018 г. – позволяет охарактеризовать его основные клинические проявления более чем у 2000 больных и сделать вывод, что современный дальневосточный КЭ по-прежнему характеризуется крайне тяжелым течением.

Инкубационный период продолжительностью от 1 до 45 суток был установлен у 46,0% пациентов. Значительная часть больных (52,5%) многократно контактировала с клещами; редко (1,5% случаев) наблюдалось алиментарное заражение.

Продромальный период продолжительностью 1–3 суток был выявлен у 13,6% заболевших.

Острое начало заболевания в виде лихорадки с ознобами, интенсивной нарастающей головной боли, слабости и особая тяжесть состояния заставляли большинство пациентов (77,9%) обращаться за медицинской помощью в первые трое суток болезни.

Очаговые формы КЭ с витальными расстройствами были диагностированы у 9,9% больных. Заболевание всегда начиналось остро с фебрильной лихорадки, озноба, болей в мышцах, общей слабости, потери аппетита, нарастающей головной боли и в 93,8% случаев сопровождалось артралгиями. Нередко (37,5%) КЭ дебютировал припадками – однократными или повторными. У всех пациентов наблюдались гиперемия кожи лица и шеи, в 87,5% случаев – катаральные явления (гиперемия зева, заложенность носа, инъекция сосудов склер).

Часто отмечались выраженная общая гиперестезия (93,8%) и менингеальные симптомы (75,0%); несколько реже – тошнота (62,5%), головокружение (50%), повторная рвота (43,8%). У всех больных наблюдались расстройства сознания – сопор (18,2%), кома (84,4%), психотические нарушения (18,2%). Уже в первые сутки болезни обнаруживались очаговые неврологические симптомы – вялые парезы мышц шеи (75,0%), верхних (78,1%) и нижних (25,0%) конечностей; центральные парезы конечностей (34,4%), пирамидные оральные (68,8%), кистевые (20,6%) и стопные (34,4%) знаки; экстрапирамидные (40,6%) и бульбарные (100%) расстройства; острая дыхательная недостаточность центрального (18,2%), смешанного (19,1%) и периферического (71,9%) типов; задержка (25,0%) или недержание (75,0%) мочи; пролежни (50,0%). Помимо бульбарных, в патологический процесс вовлекались глазодвигательные (50%), лицевой (25,0%), тройничный (20,6%) и вестибуло-кохлеарный (24,2%) нервы. Чувствительные расстройства были представлены корешковыми и невритическими болями (18,2%), симптомами выпадения корешкового, невритического характера и по типу гемигипестезии (31,3%).

Нередко обнаруживались симптомы поражения сердечно-сосудистой системы: глухость тонов сердца (68,8%), тахикардия (65,6%), относительная брадикардия (18,2%), тенденция к артериальной гипертензии (56,3%) и гипотензии (24,2%). На электрокардиограммах регистрировались нарушения метаболизма (62,5%) и вегетативной иннервации сердца (37,5%).

В урограммах в 71,9% случаев выявлены признаки преходящего токсического нефрита. В гемограммах – умеренная анемия (34,4%), лейкоцитоз (68,8%), относительная лимфопения (53,1%), анэозинофилия (40,6%), увеличение скорости оседания эритроцитов (81,3%). В ликворограммах – умеренное повышение белка (56,3%), плеоцитоз с преобладанием лимфоцитов (46,9%) или нейтрофилов (19,1%).

Очаговые без витальных расстройств формы КЭ наблюдались у 26,9% пациентов. Болезнь также начиналась остро с подъема температуры до фебрильных цифр, озноба, общей слабости, потери аппетита. Нередко (86,2% случаев) лихорадка сопровождалась болями в мышцах и суставах. Ведущими жалобами были головные боли (93,1%), тошнота (66,7%), рвота (59,8%), головокружение (57,5%).

У больных были выражены расстройства сознания: оглушение (39,1%), сопор (42,5%), кома (18,4%), психические нарушения (39,1%). Эпилептические припадки отмечены в 21,8% случаев, общая гиперестезия – в 90,8%, менингеальные симптомы – в 89,7%.

Очаговые поражения нервной системы были представлены вялыми парезами мышц шеи (16,1%), проксимальных отделов верхних (29,9%) и нижних (11,5%) конечностей, центральными парезами конечностей (26,4%); патологическими оральными (86,2%), кистевыми (21,8%) и стопными (50,6%) знаками; гиперкинезами и дистониями (50,6%); бульбарными (45,9%) и глазодвигательными (50,6%) нарушениями, симптомами поражения лицевого (21,8%), тройничного (14,9%) и вестибуло-кохлеарного (14,9%) нервов; недержанием мочи (28,7%) и задержкой мочеиспускания (11,1%). Выпадения чувствительности отмечались у 17,2% больных, болевые феномены – у 11,1%.

Катаральные явления обнаруживались в 86,2% случаев, краниоцервикальный синдром (гиперемия кожи лица и шеи) – в 73,6%, бледность кожных покровов – в 11,1%, склонность к пролежням – в 14,9% случаев. Глухость тонов сердца – у 48,3% больных, относительная брадикардия – у 28,7%, тахикардия – у 26,4%, тенденция к повышению артериального давления – у 25,3% и наклонность к артериальной гипотонии – у 25,3%; метаболические нарушения в миокарде – у 37,9%, расстройства вегетативной иннервации сердца – у 17,2%.

В данной группе несколько реже выявлялись признаки преходящего токсического нефрита (47,1%), умеренная анемия (25,3%), лейкоцитоз (52,9%), анэозинофилия (34,5%), увеличение скорости оседания эритроцитов (64,4%), а относительная лимфопения обнаружена в 54,0% случаев. Изменения в ликворограммах были представлены умеренным повышением белка (56,3%), плеоцитозом с преобладанием лимфоцитов (70,1%) или нейтрофилов (17,2%).

Менингеальная форма КЭ установлена у 16,4% больных. Заболевание традиционно начиналось остро – с фебрильной лихорадки (100%), озноба (96,2%), болей в мышцах и суставах (84,9%); сопровождалось общей слабостью (100%), интенсивной головной болью (100%), потерей аппетита (98,1%), тошнотой (58,5%), рвотой (50,9%), головокружением (26,4%), расстройствами сознания в виде оглушения (86,8%), сопора (15,3%), психомоторного возбуждения (19,1%), менингеальными симптомами (96,2%) и общей гиперестезией (88,7%).

В неврологическом статусе выявлялись грубые преходящие рефлексы орального автоматизма (81,1%). Гиперемия кожи лица и шеи обнаружена у 64,2% больных; значительно реже отмечалась бледность кожных покровов (14,2%).

Катаральные явления обнаруживались в 56,6%, приглушенность тонов сердца – в 24,5% больных, относительная брадикардия – в 28,7%, тахикардия – в 26,4%, тенденция к артериальной гипертензии – в 25,3% и к артериальной гипотонии – в 25,3%; метаболические нарушения в миокарде – в 37,9%, расстройства вегетативной иннервации сердца – в 17,2%.

Реже встречались и были менее выраженными явления преходящего токсического нефрита (28,3%), увеличение скорости оседания эритроцитов (66,0%), лейкоцитоз (45,3%), относительная лимфопения (41,5%), анэозинофилия (26,4%), умеренная анемия (18,9%). Изменения в ликворограммах были представлены умеренным повышением белка (45,3%), плеоцитозом – лимфоцитарным (94,3%), реже – нейтрофильным (16,3%).

Стертая форма инфекции диагностирована у 46,8% больных обследованной группы. Заболевание всегда начиналось остро с фебрильной лихорадки, нарастающей головной боли, озноба, общей слабости. Нередко отмечались боли в мышцах (53,0%) и суставах (42,4%). У ряда пациентов заболевание сопровождалось тошнотой (23,8%), рвотой (6,4%), оглушением (6,4%).

В 35,4% случаев обнаруживались общая гиперестезия и негрубые менингеальные знаки – симптомы Кернига до угла 160–170^0, Кернига-Ласега, ригидность мышц шеи до 2 см. Преходящие симптомы микроочагового поражения нервной системы (асимметрия носогубных складок, рефлексы орального автоматизма, анизорефлексия сухожильных и периостальных рефлексов, горизонтальный нистагм, интенция при выполнении координаторных проб) выявлены у 18,8% пациентов.

Краниоцервикальный синдром диагностирован в 56,3% случаев, катаральные явления – в 29,2%, бледность кожных покровов – в 13,2%; приглушенность тонов сердца – в 24,3%, тахикардия – у 41,5%, относительная брадикардия – у 24,3%; повышение артериального давления (АД) – у 11,8%, наклонность к артериальной гипотонии – у 18,4%. Преходящие синусовая брадикардия, аритмии, единичные предсердные экстрасистолы, блокады ножек пучка Гиса, по данным ЭКГ, зарегистрированы у 12,5% пациентов.

Лабораторное обследование выявило в уrограммах признаки токсического раздражения почек (22,7% случаев), в гемограммах – лейкоцитоз (39,4%) и увеличение СОЭ (24,3%); в ликворограммах изменения клеточного состава не обнаружено, но у 23,4% больных было снижено содержание белка до 0,06–0,12 г/л.

Продолжительность клинических симптомов при стертой форме КЭ в отсутствие специфической терапии была следующей: лихорадка – 6,1 суток; менингеальные симптомы – 6,4 суток, общемозговые симптомы – 10,1 суток, микроочаговые симптомы – 5,8 суток; нормализация состояния происходила к 5,0 суткам болезни. Астенический синдром в течение 1,5–3 месяцев выявлялся у 37,9% реконвалесцентов.

Проведенный анализ показывает, что при абортивном течении стертой формы КЭ, имевшем место в 25,7% случаев, клинические симптомы заболевания были более выраженными, что вынуждало пациентов быстрее обращаться за медицинской помощью. Вместе с тем при абортивном течении инфекции, в отсутствие специфической терапии, у пациентов быстрее нормализовались температура тела и состояние, регрессировали менингеальные, общемозговые и микроочаговые симптомы и реже выявлялся астенический синдром ($p < 0,05 – 0,001$) (табл. 1).

Совпадение частоты проявлений основных клинических симптомов болезни с данными литературы [15] не дают оснований сделать вывод о каких-либо существенных изменениях течения менингеальной и очаговых форм КЭ в изучаемый период (табл. 2).

Клещевой энцефалит у детей также протекал тяжело, преобладали формы с поражением оболочек (29,41%) и вещества (34,12%) головного мозга, а удельный вес стертых форм инфекции составлял 36,47%.

Абортивное течение стертой формы КЭ у детей наблюдалось в 1,8 раза чаще, чем у взрослых, и было обусловлено поступлением больных в стационар преимущественно в первые сутки заболевания и ранним началом специфической терапии.

Известно, что клинические проявления КЭ у детей отличаются от таковых у взрослых. Нами обнаружен ряд возрастных особенностей острого периода КЭ. Так, при всех формах инфекции у детей чаще, чем у взрослых, наблюдались тошнота, рвота, преходящие патологические стопные знаки и снижение содержания белка в спинномозговой жидкости ($p < 0,05 – 0,001$).

При стертой форме КЭ у детей чаще, чем у взрослых, был сниженным или полностью отсутствовал аппетит ($p < 0,001$), обнаруживались катаральные явления

ТАБЛИЦА 1. **ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ И ИСХОДЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПРИ СТЕРТОЙ И АБОРТИВНОЙ ФОРМАХ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА**

Показатели / Клиническая форма	Сроки от начала заболевания, сут.					частота астенического синдрома у реконвалесцентов, %
	обращения к врачу	нормализация температуры	регресс менингеальных симптомов	регресс общемозговых симптомов	нормализация общего состояния	
стертая	6,1 ± 0,6	7,4 ± 0,6	8,2 ± 1,0	11,0 ± 0,9	5,9 ± 0,8	46,0 ± 8,0
Стертая с абортивным течением	2,7 ± 0,2	2,6 ± 0,2	3,2 ± 0,6	7,8 ± 1,2	3,3 ± 0,4	12,5 ± 3,1
Достоверность различий, p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,05	< 0,01	< 0,001

ТАБЛИЦА 2. **ЧАСТОТА ПРОЯВЛЕНИЙ ОСНОВНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ (%) У БОЛЬНЫХ КЛЕЩЕВЫМ ЭНЦЕФАЛИТОМ**

Клинические симптомы	Частота проявлений	
	В 1981–2017 гг.	В 1939–1962 гг.
Лихорадка	98,1–100	93,5–100
Головная боль	93,1–100	93,4–97,8
Расстройства сознания	86,8	87,7
Психические расстройства	18,2–39,1	18,2–48,4
Менингеальные симптомы	75,0–96,2	71,2-97,3
Центральные парезы мышц	34,4	31,9
Вялые парезы мышц рук	54	57
Бульбарно-псевдобульбарный синдром	45,9–100	87,4
Увеличение СОЭ	64,4–81,3	87,1
Лейкоцитоз	45,3–68,8	66,7
Увеличение содержания белка в ликворе	56,3	56,6
Плеоцитоз в ликворе	94,3	93,1

ПРИМЕЧАНИЕ: СТАТИСТИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ РАЗЛИЧИЙ В ПОКАЗАТЕЛЯХ НЕ ОБНАРУЖЕНО ($P > 0,05$).

($p < 0,001$), нарушения сознания в виде оглушения ($p < 0,001$), менингеальный синдром ($p < 0,05$) и общая гиперестезия ($p < 0,001$), преходящие расстройства мышечного тонуса и нарушения координации ($p < 0,001$), увеличенная СОЭ ($p < 0,01$). В то же время у детей реже выявлялись миалгии ($p < 0,05$), преходящие рефлексы орального автоматизма ($p < 0,001$), наклонность к артериальной гипо- или гипертонии ($p < 0,001$), тахикардия ($p < 0,001$).

При менингеальной форме КЭ у 4,24% детей мы наблюдали преходящие расстройства мышечного тонуса в виде диффузной гипотонии; у 3,84% детей с резидуальной энцефалопатией – однократные или повторные припадки. У взрослых таких симптомов не обнаруживалось.

При очаговых формах КЭ у детей чаще, чем у взрослых, имели место припадки, центральные парезы мышц конечностей, рефлексы орального автоматизма и патологические кистевые знаки; болевые феномены натяжения у детей чаще выявлялись при тяжелом течении КЭ, а расстройства вегетативной иннервации сердца, нейтрофильный плеоцитоз в ликворе и увеличение СОЭ – при очаговых формах с витальными расстройствами ($p < 0,05 – 0,001$).

Таким образом, у детей КЭ протекал тяжелее, чем у взрослых. В детском возрасте чаще встречались оболочечные симптомы, выраженные нарушения сознания, припадки. Определенное влияние на течение заболевания оказывало и преморбидное состояние детей, особенно резидуальная патология нервной системы.

Имеются определенные отличия в течении и исходах КЭ в возрастных группах. У детей заболевание характеризуется более острым началом, интенсивной и короткой лихорадкой, бóльшей частотой судорожного синдрома, расстройств сознания, выраженностью общемозговых и менингеальных симптомов. Несмотря на большие реабилитационные возможности, у детей различные последствия КЭ спустя год определяются в 85% случаев, а спустя 2–3 года – в 50%.

В Хабаровском крае удельный вес детей до 15 лет составил 38,0% от всех заболевших КЭ. Этот показатель был выше, чем в Восточной Сибири, где он не превышал 22%, и на Среднем Урале, где он достигал 24%.

Мы сравнили полученные данные о клиническом течении КЭ с результатами аналогичных исследований на Урале, проведенных А.Х. Мамунцем [30] и О.П. Ковтун [31] (табл. 3).

ТАБЛИЦА 3.

ЧАСТОТА КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА У ДЕТЕЙ (%) В ХАБАРОВСКОМ КРАЕ И НА УРАЛЕ

Формы клещевого энцефалита	Частота клинических форм		
	в Хабаровском крае	на Урале	
		*	**
Стертая (лихорадочная)	36,47	38,4	21,6
Менингеальная	29,41	57,4	29,1
Очаговые	34,12	4,2	49,3

ПРИМЕЧАНИЕ: * – ПО ДАННЫМ А.Х. МАМУНЦА (1993); ** – ПО ДАННЫМ О.П. КОВТУН (1997).

На Урале стертая форма КЭ у детей встречалась с такой же частотой, как и на Дальнем Востоке России (38,4% и 36,47% соответственно). Менингеальная форма регистрировалась в 2 раза чаще (57,4% и 29,41%, соответственно), а очаговые формы встречались в 8,1 раза реже (4,2% против 34,12% в Хабаровском крае). Это подтверждает особую тяжесть течения КЭ в Дальневосточном регионе. В последние десятилетия XX в. на Урале отмечено утяжеление заболевания – уменьшился в 1,8 раза удельный вес стертой (лихорадочной) и в 2 раза – менингеальной форм инфекции, увеличился в 11,7 раза удельный вес очаговых форм КЭ. Показатель заболеваемости менингеальной формой инфекции приблизился к таковому в Дальневосточном регионе, стертой формой – в 1,7 раза ниже, а очаговыми формами – в 1,5 раза выше. При этом у большинства пациентов очаговые симптомы сохранялись на протяжении всего $10,6 \pm 0,8$ суток. По нашему мнению, такая «трансформация» обусловлена отсутствием единой клинической классификации КЭ и неодинаковыми подходами в различных регионах России к характеристике стертых (лихорадочных) и очаговых форм инфекции.

Изучение заболеваемости КЭ у детей в возрасте до 15 лет и взрослых не выявило достоверных различий в частоте клинических форм заболевания, однако летальность при очаговых формах КЭ у детей была ниже, чем у взрослых ($p < 0,001$) (рис. 1).

Принимая во внимание не только общепринятую возрастную, но и иммунологическую периодизацию, мы изучили заболеваемость КЭ в следующих возрастных группах: от рождения до 3 лет, 4–7 лет, 8–9 лет, 10–14 лет, 15–20 лет, 21 год –35 лет, 36–60 лет, 61 год и старше (рис. 2).

Среди детей чаще болели КЭ дети 4–7 лет и подростки 10–14 лет, что объясняется, во-первых, их высокой двигательной активностью и частыми контактами с тайгой; во-вторых, тем, что 4–7-й годы жизни ребенка и подростковый возраст являются критическими для организма.

Среди взрослых наиболее уязвимой для КЭ оказалась возрастная группа «36–60 лет». Наши данные соответствуют литературным сведениям о наиболее частом поражении КЭ социально активной части населения – от 21 года до 60 лет. При этом нельзя забывать об инволютивных иммунных



РИС. 1. **ЧАСТОТА СТЕРТОЙ, МЕНИНГЕАЛЬНОЙ И ОЧАГОВЫХ ФОРМ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ**

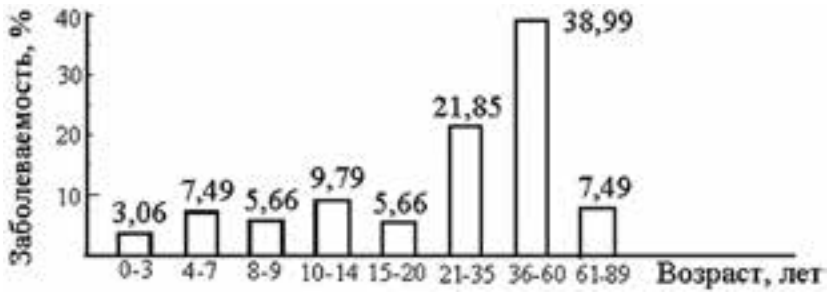


РИС. 2. **ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ КЛЕЩЕВЫМ ЭНЦЕФАЛИТОМ У ПАЦИЕНТОВ В РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ**

изменениях в организме человека, которые начинаются в возрасте 15–20 лет, становятся ощутимыми с конца четвертого десятилетия, а наиболее выражены в пожилом возрасте.

Изучение клинического течения и исходов КЭ показало, что очаговые формы КЭ наиболее часто встречались в возрасте от рождения до 3 лет (40–45% случаев), 8–9 лет, 36–60 лет и от 61 года до 89 лет. Наиболее «благополучной» оказалась возрастная группа 15–20 лет, в которой преобладала стертая форма КЭ (54,05%), очаговые формы регистрировались у 16,22% больных, а менингеальная – в 29,73% случаев.

Летальность при очаговых формах КЭ у детей была максимальной (25,0%) в возрастной группе «от рождения до 3 лет». Минимальный показатель летальности регистрировался в группе «15–20 лет» – 16,66%, а максимальный – в группе «61 год и старше» (38,6%).

Таким образом, результаты проведенных исследований подтверждают, что клинические проявления острого периода заболевания не претерпели значительного изменения и в целом соответствуют таковым, описанным ранее А.Г. Пановым [12], А.Н. Шаповалом [14, 27] и Л.А. Верета и В.М. Кантер [15], изучавшими КЭ в Хабаровском крае в 40–60-е гг. XX в.

В современных условиях дальневосточный КЭ продолжает оставаться тяжелым нейроинфекционным заболеванием. Даже его относительно легкая стертая форма характеризуется острым началом, выраженными общеинфекционными, общемозговыми, менингеальными и преходящими микроочаговыми неврологическими симптомами. Во-первых, это затрудняет на ранних этапах диагностику клинической формы заболевания, а также прогнозирование его течения и исходов. Во-вторых, требует особого подхода к пациентам с подозрением на нейроинфекцию – необходимость немедленной госпитализации всех лиц с лихорадочными состояниями, развившимися после присасывания клеща, в специализированные стационары. В-третьих, подтверждает особую тяжесть дальневосточного КЭ, что необходимо учитывать как при создании клинической классификации заболевания (сохранение в ней стертой формы, в том числе с абортивным течением), так и клинических рекомендаций по его лечению.

И в этом отношении мы полностью согласны с мнением А.П. Иерусалимского [32], что КЭ правильнее рассматривать как единую нозологическую форму с определенными клиническими синдромами (формами) острого периода, частота и тяжесть которых зависят от местных особенностей штаммов возбудителя, влияния многочисленных внешних факторов, а также иммунореактивности инфицированного организма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Панов А.Г. Клиника и эпидемиология летних энцефалитов в Приморье: Официальный доклад НКЗ СССР. Доклад в обществе врачей. Владивосток. 1935.
2. Финкель И.З. К вопросу об особенностях течения энцефалита // Дальневосточный мед. журнал. 1936. № 3. С. 30–39.
3. Григорович К.А., Ткачева Т.М. Вирус, выделенный от случаев летнего эпидемического энцефалита // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии ЖМЭИ. 1937. Т. 19, № 3. С. 406–410.
4. Смородинцев А.А., Дубов А.В. Клещевой энцефалит и его вакцинопрофилактика. Ленинград: Медицина; 1986. 232 с.
5. Болотин Е.И., Вертель А.В., Леонова Г.Н. Медико-географическая оценка территории относительно клещевого энцефалита, основанная на приемах математико-картографического моделирования. В сб.: Итоги исследований по вопросам рационального использования и охраны водных, земельных и биологических ресурсов Сахалина и Курильских островов: Тезисы доклада III Научно-практической конференции. Южно-Сахалинск. 1987. С. 161–162.
6. Архипов П.Н., Кирюшенко Т.В., Гагаринова А.В. и др. Серологическое изучение клещевого энцефалита в Юго-Восточном Казахстане // Вопросы клинической иммунологии и иммунодиагностики. Сборник научных трудов. Алма-Ата. 1989. С. 73–75.
7. Василенко В.А., Потоцкий А.А., Чернышова М.Г. Клещевой энцефалит в Эстонской ССР // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии ЖМЭИ. 1990. № 9. С. 43–47.
8. Minar J. Natural foci of tick-borne encephalitis in central Europe and the relationship of the incidence of Ixodes Ricinus to original ecosystems // Central European Journal of Public Health. 1995. Vol. 3, № 1. P. 33–37.
9. Злобин В.И., Шаманин В.А., Дрокин Д.А. и др. Географическое распространение генетических вариантов вируса клещевого энцефалита // Вопросы вирусологии. 1992. Т. 37, № 5–6. С. 252–256.
10. Злобин В.И., Беликов С.И., Джиоев Ю.П. и др. Новая концепция природной генетической вариабельности вируса клещевого энцефалита // Тихоокеанский медицинский журнал. 2001. № 2. С. 75–78.
11. Верета Л.А., Воробьева М.С. Природная гетерогенность и целенаправленный отбор штаммов вируса клещевого энцефалита. Москва: Медицина; 1990. 126 с.
12. Панов А.Г. Клещевой энцефалит. Ленинград: Медгиз; 1956. 283 с.
13. Шаповал А.Н. Клиника бульбо-понтинных форм клещевого энцефалита и ее лечение. В кн.: Клещевой энцефалит. Хабаровск. 1941. С. 70–78.
14. Шаповал А.Н. Клещевой энцефалит (энцефаломиелит). Ленинград: Медгиз; 1961. 318 с.
15. Верета Л.А., Кантер В.М. Клещевой энцефалит в Хабаровском крае: Очерки эпидемиологии и клиники. Хабаровск. 1963. 216 с.
16. Гуляева С.Е., Васильев Ф.И., Дорохова В.М. и др. Клинический анализ современного клещевого энцефалита в Приморском крае // В сб. тезисов докладов: V Всероссийский съезд невропатологов и психиатров, 4–6 сентября 1985 г. Иркутск: Москва; 1985. Т. I. С. 327–328.
17. Захарычева Т.А. Клещевой энцефалит в Хабаровском крае: вчера, сегодня, завтра. Хабаровск. 2014. 248 с.
18. Ackermann R., Krüger K., Roggendorf M. et al. Spread of early-summer meningoencephalitis in the Federal Republic of Germany // Deutsche Medizinische Wochenschrift. 1986. Vol. 111, № 24. P. 927–933. doi:10.1055/s-2008-1068558.
19. Baumberger P., Krech T., Frauchiger B. Development of early-summer meningoencephalitis (FSME) in the Thurgau region 1990–1995 – a new endemic area? // Schweizerische medizinische Wochenschrift. 1996. Vol. 126, № 48. P. 2072–2077.
20. Tomazic J., Poljak M., Popovic P. et al. Tick-borne encephalitis: Possibly a fatal disease in its acute stage. PCR amplification of TBE RNA from postmortem brain tissue // A Journal of Infectious Diseases. 1997. Vol. 25. P. 41–43. doi:10.1007/BF02113507.
21. Schwarz B. Health economics of early summer meningoencephalitis in Austria. Effects of vaccination campaign 1981 to 1990 // Wien Med Wochenschr. 1993. Vol. 143, № 21. P. 551–555.

22. Шаповал А.Н. Хронические формы клещевого энцефалита. Ленинград: Медицина; 1976. 176 с.
23. Гуляева С.Е. Эпилепсия Кожевникова. Владивосток: Изд-во Дальневосточного университета; 1988. 216 с.
24. Кроль М.Б. Весенне-летний (таежный) энцефалит. В кн.: Маргулис М.С., ред. Руководствово по неврологии. Инфекционные заболевания нервной системы. Москва: Медгиз; 1940. Т. 5, Вып. 2. С. 807–817.
25. Draganescu S., Voinescu I., Goldenberg M. Dona cazure nei de panencefalita cu sindrom Kojevnikow si evolute prilugit, cronicizanta // Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 1956. Vol. 3. P. 74–78.
26. Приказ Минздрава СССР от 09.04.1990 № 141 «О дальнейшем совершенствовании мероприятий по профилактике клещевого энцефалита» Приложение 1. Методические указания по клинике, диагностике и лечению клещевого энцефалита. Москва. 1990. С. 20–21.
27. Шаповал А.Н. Клещевой энцефалит. Ленинград: Медицина; 1980. 256 с.
28. Образцова Р.Г., Волкова Л.И., ред. Патоморфоз острого клещевого энцефалита на Среднем Урале. Екатеринбург: УрГСХА, Уральское издательство; 2008. 228 с.
29. Жукова Н.Г., Команденко Н.И., Подоплекина Л.Е. Клещевой энцефалит в Томской области (этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика, лечение). Томск: STT; 2002. 254 с.
30. Мамунц А.Х. Клещевой энцефалит у детей // Педиатрия. 1993. Т. 72, № 6. С. 81–86.
31. Ковтун О.П. Клинико-патогенетические закономерности, пути оптимизации лечения и прогноза клещевого энцефалита и боррелиоза у детей. Автореферат дисс. ...докт. мед. наук. Екатеринбург; 1997. 75 с.
32. Иерусалимский А.П. Клещевой энцефалит. Руководство для врачей. Новосибирск: Новосибирская медицинская академия; 2002. 359 с.

4.4. Патоморфоз клещевого энцефалита в Хабаровском крае

(Т.А. Захарычева, Т.В. Мжельская)

На территории Хабаровского края сформировались природные очаги многих заболеваний, передающихся клещами [1–3]. Из них наиболее тяжело и с неблагоприятными исходами протекает клещевой вирусный энцефалит (КВЭ или КЭ), который был открыт и изучен здесь же в 30-х гг. XX в. В Хабаровском крае, начиная с 1939 г., все случаи КЭ подлежат официальной регистрации.

В течение последующих лет и до настоящего времени всесторонне и фундаментально исследовались этиология, эпидемиология, патогенез, клиника, патоморфология КЭ [1, 4–6]. Были разработаны эффективные методы лабораторной диагностики инфекции, ее профилактики с помощью различных вакцин, методы специфического и комплексного лечения [7–9].

Однако до настоящего времени КЭ остается актуальной проблемой здравоохранения. Это обусловлено тем, что с конца XX в. отмечены резкий рост заболеваемости и утяжеление клинического течения КЭ в относительно благополучных регионах страны, в то время как на Дальнем Востоке России заболеваемость КЭ достигла рекордно низких показателей. Этот феномен объясняли глобальным потеплением климата, хозяйственной деятельностью человека, снижением специфического иммунитета населения эндемичных районов, постарением населения и изменением его социальных групп – появлением безработных [10].

Таким образом, можно говорить о патоморфозе КЭ, в связи с чем первостепенное значение в лечебно-диагностическом процессе приобретает изучение клинических особенностей заболевания и его исходов в современных условиях.

Патоморфоз (от греч. pathos – «болезнь» и morphosis – «формирование») – это стойкое изменение общей заболеваемости, а также анатомо-клинических форм отдельных болезней под влиянием разнообразных факторов среды. Выделяют спонтанный (естественный) и индуцированный патоморфоз. К первому относится естественная эволюция патогенных свойств возбудителя болезни, генетически закрепленная. Вопрос естественного патоморфоза вируса клещевого энцефалита (ВКЭ) находится в компетенции специалистов-вирусологов. Второй вариант патоморфоза не передается по наследству, и в случае прекращения действия индуцирующих факторов первоначальная форма заболевания восстанавливается. Оба варианта патоморфоза трудно дифференцировать; не исключено и их одновременное воздействие. Однако изменение тяжести течения КЭ и его исходов в различных регионах России могло быть обусловлено, в первую очередь, широкомасштабной специфической профилактикой и совершенствованием способов лечения. То есть в этом случае имел место индуцированный патоморфоз.

Рассмотрим особенности течения и исходов КЭ в Хабаровском крае на протяжении почти 80-летнего периода изучения и на примере более чем 3 тыс. клинических наблюдений.

Процесс изучения КЭ в Хабаровском крае был условно разделен на несколько этапов [1, 5, 6].

Первый (1939–1963 гг.) отличали высокая заболеваемость – до 14,6 на 100 тыс. населения. Основную массу (93,4%) составляли больные с клинически выраженными тяжелыми поражениями нервной системы (НС). Менингеальная форма инфекции выявлялась в 29,5% случаев, менингоэнцефалитическая (МЭ) – в 29,8%; полиоэнцефаломиелитическая (ПЭМ) и полиомиелитическая (ПМ) – в 30,8%, радикулоневритическая (РН), в том числе с синдромом восходящего паралича Ландри, стертая и абортивная (стертая с абортивным течением) – в равных долях – в 3,3%. Тяжесть КЭ определялась также грубыми резидуальными явлениями, высокой летальностью (21,2%) и частым прогредиентным течением преимущественно в форме эпилепсии Кожевникова (23,2%) (табл.).

ТАБЛИЦА.

ТЕЧЕНИЕ И ИСХОДЫ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА В РАЗНЫЕ ПЕРИОДЫ ИЗУЧЕНИЯ

Периоды	Клинические формы КЭ (%)						Исходы (%)	
	стертая	абортивная	менингеальная	Очаговые			летальный	прогредиентное течение
				МЭ	ПМ, ПЭМ	РН		
1939–1962 гг. (1)	3,3*°	3,3*°	29,5*	29,8*°	30,8*°	3,3°	21,2*°	23,2*°
1963–1986 гг. (2)	36,4*#		24,6*	20,5*#	15,2*	3,3#	9,6*	0,26*
1987–2000 гг. (3)	42,3°#		27,4	15,5°#	13,6°	1,2°#	10,9°	0,43°

ПРИМЕЧАНИЕ. РАЗЛИЧИЯ ДОСТОВЕРНЫ (P < 0,05 – 0,001): * – МЕЖДУ (1) И (2); ° – МЕЖДУ (1) И (3); # – МЕЖДУ (2) И (3).

Такая ситуация в крае была обусловлена интенсивным освоением новых лесных районов и притоком в природные очаги КЭ населения без иммунитета, тяжелыми материально-бытовыми условиями военных лет и послевоенного периода, отсутствием эффективных мер профилактики и способов лечения заболевания.

Постоянными очагами КЭ являлись Облученский район Еврейской автономной области, районы им. Лазо, Комсомольский, Нанайский.

На территории Хабаровского края были описаны тяжелые случаи внутриутробного заражения КЭ, а также алиментарные спорадические случаи и семейно-групповые вспышки при употреблении в пищу сырого молока коров и коз – из 13 заболевших 10 оказались детьми и подростками.

Второй этап (1963–1986 гг.) стал периодом относительного благополучия, когда имели место естественно обусловленные циклические подъемы заболеваемости, не превышавшие 5,3 на 100 тыс. населения. Они пришлись на 1963, 1966, 1969, 1973, 1976, 1979 и 1984 гг. Этому способствовали системные мероприятия в очагах – санпросветработа, широкомасштабные акарицидные обработки лесов, внедрение культуральной вакцины и специфического гамма-глобулина. Изменилась структура клинических форм заболевания: в 2 раза уменьшился удельный вес больных со стволово-спинальными формами инфекции (30,8% в первом периоде и 15,2% – во втором), реже наблюдались менингеальная (29,5% и 24,6%) и менингоэнцефалитическая (29,8% и 20,5%) формы заболевания. Радикулоневритическая форма КЭ, несмотря на прежний уровень заболеваемости (3,3%), протекала значительно легче – без синдрома Ландри. Не наблюдалось психических расстройств в резидуальном периоде КЭ. Инновационные лечебные технологии (специфический гамма-глобулин, рибонуклеаза, антиконвульсанты, дыхательная реанимация) позволили сократить общую летальность при КЭ в 2 раза (с 21,2 до 9,6%) и частоту прогредиентных форм (менее 1%). Структура летальности при КЭ также изменилась. Во втором периоде чаще умирали больные с поражением мозгового ствола и клеток передних рогов спинного мозга (60,6% против 38,2% в первом периоде), чем при явлениях менингоэнцефалита. Очевидно, что интенсивная терапия с коррекцией нарушений гомеостаза, использование противосудорожных средств и дыхательной реанимации оказались эффективными при лечении МЭ формы КЭ. Дыхательная реанимация также была достаточно эффективна при периферических респираторных расстройствах (ПМ форма КЭ) и в меньшей степени – при стволово-спинальных формах инфекции.

Случаев внутриутробного и алиментарного заражения КЭ зарегистрировано не было.

Улучшение клинической и серологической диагностики позволило уменьшить количество «серонегативных» форм КЭ, удельный вес которых в отдельные эпидсезоны достигал 30,16%, и изучить клинические особенности течения микст-инфекций.

На третьем этапе изучения (1987–2000 гг.) показатели заболеваемости несколько возросли (при максимальном – 7,2 на 100 тыс. населения в 1994 г.), чему способствовали увеличение контактов населения с лесом, благоприятные климатические условия и отсутствие эффективных и безопасных для человека акарицидных средств. Однако это не привело к росту летальности и другим неблагоприятным исходам благодаря организационным мероприятиям, проведенным в Хабаровском крае, – санпросветработа с привлечением средств массовой информации, широкомасштабная вакцинопрофилактика, доклиническая диагностика и экстренная профилактика инфекций, передающихся клещами, внедрение новых схем специфической терапии с использование больших доз высокотиражных специфических иммуноглобулинов. В мае 1987 г. в г. Хабаровске был открыт Центр диагностики и лечения клещевого энцефалита, в котором получали высококвалифицированную, специализированную медицинскую помощь 90% больных. В условиях центра силами клиницистов (Т.А. Захарычева, М.В. Карягина, М.Г. Рыкова, Е.В. Шиповалов и др.) и вирусологов (С.П. Николаева, Г.М. Воронкова, Т.В. Мжельская) были изучены клинические, иммунологические и иммуногенетические особенности дальневосточного КЭ и трансмиссивных микст-инфекций, влияние факторов, модифицирующих течение болезни. Выполнено четыре государственных контролируемых клинических исследования терапевтической эффективности специфических иммуноглобулинов при КЭ. Предложены способы специфической профилактики и лечения КЭ (патенты Российской Федерации на изобретения в медицине № 1837230, № 2158606; Инструкция по применению иммуноглобулина человека против КВЭ для внутримышечного введения (утв. МЗ РФ 09.09.1999); Инструкция по применению иммуноглобулина человека против КВЭ для внутривенного введения (утв. МЗ РФ 03.03.2000), которые используются в России до настоящего времени.

В указанный период в Хабаровском крае повысилась эффективность лечения КЭ, уменьшилась летальность до 10,9%, сократились сроки пребывания в стационаре и трудовой реабилитации пациентов. Стертая форма КЭ в этом периоде встречалась чаще, чем во втором, – 42,3% наблюдений, а ее течение

у ряда пациентов (преимущественно детей) стало абортивным благодаря использованию препаратов антител в ранние сроки заболевания. Удельный вес больных МЭ и РН формами уменьшился до 15,5% и 1,2% соответственно. Инфекция приобретала прогредиентное течение, как и во втором периоде, – в единичных случаях (0,43%).

Несмотря на сохраняющуюся высокую летальность при очаговых формах КЭ (35,8%), можно говорить о патоморфозе исходов тяжелых форм заболевания. Так, в первом периоде изучения чаще умирали пациенты с МЭ формой КЭ (54,1%), чем с ПМ и ПЭМ формами (38,2%). Менингоэнцефалитическая форма обычно дебютировала серией припадков, переходящих в эпилептический статус, с летальным исходом в первые сутки заболевания. Появление дыхательной реанимации и эффективных антиконвульсантов позволили пролонгировать продолжительность жизни таких пациентов с «трансформацией» менингоэнцефалита в панэнцефаломиелит. Поэтому во втором периоде чаще умирали больные стволово-спинальными формами КЭ с витальными расстройствами (77,0%). В третьем периоде изучения летальность при КЭ достигла 10,9%; смертельных исходов при МЭ форме КЭ не наблюдалось; использование интенсивной терапии, респираторной поддержки, нейропротекторного комплекса, иммуномодуляторов и антибактериальных средств для купирования гнойно-септических осложнений способствовало выздоровлению с дефектом у 41,2% пациентов с очаговыми формами инфекции. Во втором и третьем периодах, по сравнению с первым, резко снизился удельный вес случаев инфекции с прогредиентным течением.

Таким образом, оптимизация лечения КЭ и пролонгирование жизни пациентов способствовали патоморфозу очаговых форм КЭ – сокращению количества МЭ и преобладанию панэнцефаломиелита.

Мы изучили причины смерти пациентов в ближайшие и отдаленные периоды заболевания.

Классические данные о патологической анатомии и патогенезе дальневосточного КЭ у человека были получены в 40–50-х гг. XX в. [11, 12].

В последующем было показано, что развитию очаговых форм заболевания способствуют высокая периферическая активность вируса, позволяющая ему быстро проникнуть в мозг, повышенная проницаемость гематоэнцефалического барьера и иммуногенетические особенности макроорганизма. Было предложено выделять три основных типа патологического воспаления – альтеративно-продуктивное, альтеративно-экссудативное и альтеративное (у больных с иммунодефицитом) [13–15].

Нами проведен анализ клинико-патоморфологических изменений и структуры танатогенеза в остром периоде КЭ у 74 пациентов в возрасте 19–72 лет, в том числе 58 мужчин (78,4%) и 16 женщин (21,6%).

Традиционно доминировал трансмиссивный путь заражения (95,9%), а у значительной части пациентов (90,5%) контакты с клещами были многократными. В большинстве случаев (97,3%) какая-либо специфическая защита – вакцинация, экстренная серопрофилактика – отсутствовали. Указания на вакцинацию с нарушением ее схемы имелись в двух случаях (2,7%). Преобладала возрастная группа «старше 40 лет» (78,4%). Осложненный преморбидный фон отмечался в 89,2% случаев. Он был представлен резидуальными поражениями ЦНС (93,9%), хроническими соматическими заболеваниями (90,9%) с высокой коморбидностью (до 6–9 заболеваний одновременно), хронической алкогольной интоксикацией (75,8%). Все пациенты поздно обращались за медицинской помощью – на 3–5-й дни болезни, поступали в стационар в крайне тяжелом состоянии – с грубыми расстройствами сознания, бульбарными и дыхательными нарушениями, бронхо-обструктивным синдромом с двусторонней пневмонией. 7 пациентов (9,5%) на этапе транспортировки перенесли клиническую смерть; у 19 (25,7%) развились центральные вегетативные расстройства (злокачественная гипертермия, грубые трофические нарушения, желудочно-кишечные кровотечения).

В условиях респираторной поддержки у большинства пациентов (60,8%) в первые 14 суток болезни наступила смерть в результате прогрессирующей сердечно-сосудистой недостаточности. К оставшимся в живых пациентам (39,2% случаев) на третьей неделе заболевания возвращалось сознание, в неврологическом статусе отмечалась положительная динамика – уменьшение выраженности менингеальных, общемозговых симптомов и двигательных расстройств, однако восстановления спонтанного дыхания не происходило или оно было неадекватным. В сроки с 15-го по 88-й день болезни на фоне прогрессирующей полиорганной недостаточности и гнойно-септических осложнений наступала смерть.

В зависимости от сроков наступления смерти изучены патоморфологические особенности ранней стадии заболевания (1-я неделя болезни, 16,2% больных), периода развития неврологических симптомов (8–14-е сутки, 44,6%), относительной стабилизации состояния (15–21-е сутки, 20,3%) и отдаленного периода (до 88-го дня болезни, 18,9%).

В материале пациентов, умерших в первую неделю заболевания, обнаружены признаки воспаления в оболочках и веществе головного и спинного мозга, альтеративные некротические изменения преимущественно в передних рогах спинного мозга, сосудистые расстройства и слабовыраженная пролиферация микроглии. Наличие антигена ВКЭ в цитоплазме нейронов, нейроглии и эндотелия капилляров подтверждено методом непрямого флюоресцентного анализа (МНФА) и авидин-биотиновым методом.

У пациентов, умерших на второй неделе заболевания, оболочки мозга также были отечны, полнокровны, с очаговыми кровоизлияниями. В головном и спинном мозге выявлялись очаги серого размягчения. Гистологически обнаруживались участки нейронофагии, гранулемы из клеток микроглии, олигодендроглии, адвентициальных клеток и пролиферирующих клеток эндотелия; в нейронах – гидропические изменения, хроматолиз, сморщивание и гиперхроматоз, атрофия, формирование клеток-теней.

В случае смерти на третьей неделе болезни воспалительные изменения в оболочках также были значительно выражены. Микроскопически обнаруживались очаги нейронофагии, пролиферация микроглии, олигодендроглии, адвентициальных клеток и клеток эндотелия; в основной массе нейронов – хроматолиз, сморщивание и гиперхроматоз, формирование клеток-теней; в отдельных участках коры и подкорковых ядрах – диффузный глиофиброз.

В более поздние сроки обнаруживались воспалительные поражения сосудов, пролиферация микроглии, олигодендроглии и астроцитов с формированием глиальных узелков, дегенеративные изменения в нейронах, участки диффузного глиофиброза в коре и подкорковых ядрах.

Среди причин смерти превалировала бронхопневмония (41,4%) с абсцессами, плевритами, инфаркт-пневмониями. Отек мозга с массивными кровоизлияниями вследствие формирования аневризм стенок сосудов

и их последующего разрыва с образованием гематом, дислокацией ствола головного мозга и его вклинением в большое затылочное отверстие наблюдался в 34,6% случаев. Реже причиной смерти являлись острая сердечно-сосудистая недостаточность (9,0%), кровотечение из эрозий и острых язв желудка и 12-перстной кишки (8,5%). К другим редким причинам смерти (6,5%) были отнесены сепсис, медиастенит, кахексия.

Таким образом, в головном и спинном мозге пациентов, умерших в ранние сроки заболевания (до 7 суток), преобладали альтеративные изменения нейронов и сосудистые нарушения, а пролиферативные процессы были минимально выражены. В дальнейшем, наряду с последствиями повреждения нейронов, отмечались усиление пролиферации глиальных элементов, развитие глиофиброза и фиброза мозговых оболочек [16–18].

Изучение ассоциированности клинических проявлений КЭ с HLA-антигенами показало, что у больных с витальными расстройствами доминировали A3-, A10-, B16- и Cw7-антигены [19].

Таким образом, основными факторами риска неблагоприятного исхода заболевания оказались множественные контакты с клещами, отсутствие специфической защиты, возраст пациентов, осложненный преморбидный фон (коморбидность), позднее обращение за медицинской помощью и иммунологические особенности пациента.

В данном исследовании выявлена значительная роль в танатогенезе при КЭ бронхопневмонии, механизм развития которой, по-видимому, является многофакторным: церебральным, гипостатическим вследствие вторичного иммунодефицита, а также обусловленный длительной искусственной вентиляцией легких (ИВЛ).

Лица, подвергшиеся присасыванию клещей, на третьем этапе изучения обследовались в пункте экстренной диагностики и профилактики клещевого энцефалита при Хабаровском НИИ эпидемиологии и микробиологии. В крае были определены медицинские учреждения, проводящие экстренную специфическую профилактику КЭ. Последующее наблюдение за пострадавшими на протяжении двух недель осуществляли участковые педиатры, терапевты, инфекционисты. Например, только в 1997 г. в учреждения края по поводу присасывания клещей обратилось 7003 человека (в т.ч. 3207 детей); 3524 пострадавшим был введен противоклещевой иммуноглобулин. В 1998 г. прививки от КЭ получили 149,6 тыс. жителей края.

В третьем периоде изучения РН форма КЭ обнаруживалась почти в 3 раза реже, чем ранее, но в 0,75% случаев протекала с синдромом Ландри. У 4 пациентов (0,43%) с МЭ формой КЭ развились эпилепсия Кожевникова (1 случай) и синдром бокового амиотрофического склероза (3 случая). Грубые психические расстройства в резидуальном периоде КЭ имели место в одном случае. У детей при одинаковом соотношении паралитических и непаралитических форм преобладала лихорадочная (стертая) форма инфекции с абортивным течением. Последнее, по нашему мнению, было обусловлено обязательной экстренной иммунопрофилактикой и ранним началом специфической иммунотерапии у детей.

В третьем периоде изучения не было зарегистрировано случаев внутриутробного заражения КЭ. Алиментарное заражение КЭ наблюдалось в виде спорадических случаев или в форме семейно-групповых заболеваний: в 1987 г. в трех семьях заболело 5 человек, в 1994 г. в двух семьях – 2 человека, в 1998 г. в трех семьях – 4 человека.

В указанный период в крае появилась и новая социальная группа – безработные, удельный вес которых к 2000 г. достигал 10,9%.

Четвертый этап изучения начался с 2001 г. и продолжается по настоящее время. Несмотря на регулярные обширные лесные пожары, имевшие место в 1998–2005 гг., численность переносчиков стабильно сохраняется на значительном уровне. Ежегодное количество лиц, обратившихся по поводу присасывания клещей, колеблется от 4380 до 7599. В связи с глобальным потеплением отмечается более ранняя (на две недели) активизация клещей, в связи с чем в отдельные годы первые обращения населения по поводу их присасывания приходятся на конец марта – начало апреля. В 2018 г. впервые зарегистрированы два случая заболевания КЭ в Тугуро-Чумиканском – северном районе края.

Вместе с тем современный эпидемический процесс при КЭ характеризуется снижением уровня заболеваемости. В 2011–2017 гг. ее уровень в Хабаровском крае достиг рекордно низких показателей – 0,07–0,15–0,36 на 100 тыс. населения без значительного изменения показателей летальности при тяжелых очаговых формах инфекции. Среди заболевших КВЭ традиционно преобладают лица мужского пола (76,8%) трудоспособного возраста – 18–60 лет (55,5%). Доминирует возрастная группа «18–40 лет» (32,96%). Доля детей уменьшилась с 27,4 до 16,1%, а в отдельные годы она достигает 0%. Возрос удельный вес лиц пенсионного возраста. Соотношение городского и сельского населения составляет 2:1 при тенденции к росту заболеваемости горожан. Заболевание практически не встречается в декретированных группах – заражение чаще происходит при посещении леса с бытовыми целями, на садово-огородных участках или в городских парках и скверах. В 2008 г. зарегистрирован случай алиментарного заражения КЭ младенца, получавшего в качестве докорма парное коровье молоко; форма заболевания – менингоэнцефалитическая, исход – выздоровление с негрубым дефектом.

В связи с постарением населения в мире и на Дальнем Востоке России мы изучили клиническое течение КЭ у лиц пожилого и старческого возраста. Результаты исследований свидетельствуют об особой тяжести течения КЭ и трудностях его диагностики у лиц этой возрастной категории, что обусловлено, в первую очередь, развитием болезни в условиях коморбидности – наличия у пациентов хронических сердечно-сосудистых и легочных заболеваний, и новообразований, а отсутствие специфической профилактики является отягощающим фактором.

Существенное влияние на снижение заболеваемости КЭ в Хабаровском крае оказали профилактические мероприятия. В четвертом периоде, по сравнению с третьим, среди больных КЭ значительно уменьшилось количество вакцинированных лиц (10,2% и 1,8%) и детей в возрасте до 14 лет (27,4% и 16,1%), чему способствовало использование с 2005 г. концентрированной культуральной вакцины «ЭнцеВир», приготовленной на основе штамма ВКЭ № 205, и широкий охват населения вакцинацией. В настоящее время в крае используют все виды отечественных и зарубежных вакцин, разрешенных к применению в России.

Профилактические мероприятия способствовали формированию специфической защищенности от КЭ у 56–59% пациентов группы риска, в том числе у 100% детей до 14 лет. В 2003, 2005, 2006, 2007, 2008 и 2010 гг. в крае были зарегистрированы единичные случаи заболевания КЭ детей, инфекция протекала в разных формах – стертой (лихорадочной), менингеальной, очаговой без летальных исходов. В 2004, 2009, 2011, 2012 и 2013 гг. КЭ у детей зарегистрирован не был.

Наращивание объемов вакцинации, вовлечение в контакты с очагами КЭ широкого круга населения, изменение миграционных потоков (отток населения при отсутствии притока неиммунного населения) способствовали увеличению иммунной прослойки в Хабаровском крае: удельный вес жителей г. Хабаровска, иммунных к ВКЭ, в 60–70-х гг. XX в. составлял 7,1–12,6%, а в 2009 г. – 49%.

Большинство современных больных КЭ – это люди в возрасте старше 40 лет с отсутствием в анамнезе какой-либо специфической защиты, которые не работают и не заботятся о своем здоровье и поздно обращаются за медицинской помощью. В связи с чем в крае преобладают (53% случаев) тяжелые очаговые формы заболевания с высокой летальностью и глубокой инвалидизацией. Общая летальность при КЭ в разные годы колеблется от 0 до 33%, а летальности при очаговых формах – от 0 до 50%. Хронические формы КЭ развиваются менее чем в 1% случаев – при трансмиссивном заражении, очаговых формах инфекции, преимущественно в отсутствии специфической иммунотерапии в острой стадии болезни.

Таким образом, сравнительное изучение КЭ в Хабаровском крае в 1939–1963, 1961–2000 и в 2001–2018 гг. позволило выявить ряд характерных современных эпидемиологических особенностей: преобладание трансмиссивного способа заражения, спорадических случаев заболевания, городских жителей и недекретированных групп населения; изменения в распространенности заболевания по географическим зонам с тенденцией к перемещению в северные зоны края; резкое снижение общей заболеваемости КЭ в XXI в.под влиянием сдвигов экологических факторов, социально-бытовых условий, а также в результате массовых сывороточно-вакцинных профилактических и лечебных мероприятий.

Анализ течения и исходов КЭ в Хабаровском крае за многолетний период позволяет сделать вывод об их изменении – то есть о патоморфозе заболевания. Патоморфоз проявляется:

1) изменением клинического спектра заболевания в сторону преобладания непаралитических форм – стертой (лихорадочной) и менингеальной;

2) увеличением числа случаев стертой (лихорадочной) формы КЭ с абортивным течением на фоне специфической иммунотерапии;

3) значительным уменьшением удельного веса менингоэнцефалитической формы в структуре очаговых форм инфекции в результате ее «трансформации» в стволово-спинальное поражение;

4) более благоприятными исходами КЭ при тяжелом его течении;

5) снижением летальности;

6) уменьшением числа случаев хронического КЭ.

Патоморфоз КЭ индуцирован рядом причин – улучшением лабораторной диагностики КВЭ (в т.ч. доклинической), широкомасштабными профилактическими мероприятиями и оптимизацией лечения путем использования респираторной поддержки пациентов, иммуноглобулинов направленного действия в адекватных терапевтических дозах, церебропротекторов, иммуностимуляторов и антибактериальных средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Верета Л.А., Кантер В.М. Клещевой энцефалит в Хабаровском крае: Очерки эпидемиологии и клиники. Хабаровск. 1963. 216 с.

2. Воронкова Г.М., Мжельская Т.В., Николаева С.П. и др. Серологическая верификация диагноза лайм-боррелиоза у пациентов неврологических клиник. В сб.: Международная научная конференция «Вирусные, риккетсиозные и бактериальные инфекции, переносимые клещами». XIII научное совещание географов Сибири и Дальнего Востока, 24–26 сент. 1996 г. Листвянка-Иркутск: Иркутск; 1996. С. 36–38.

3. Медяников О.Ю., Сидельников Ю.Н., Иванов Л.И. и др. Гранулоцитарный эрлихиоз человека на юге Дальнего Востока России. В сб.: «Инфекционные болезни: диагностика, лечение, профилактика». VI Российско-Итальянская науч. конференция, 14–16 декабря 2000 г. Санкт-Петербург: Военно-мед. академия; 2000. С. 164.

4. Воронкова Г.М., Захарычева Т.А., Владимирова Т.П. Научные исследования по клещевому энцефалиту в Хабаровском крае и их практическая реализация // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2007. № 11 (11). С. 7–18.

5. Александров В.И., Верета Л.А., Церефман А.Г. и др. Особенности клинического течения клещевого энцефалита в Хабаровском крае в различные периоды его изучения. В сб.: Природно-очаговые инфекции Дальнего Востока, под. ред. Верета Л.А. Хабаровск. 1989. С. 39–44.

6. Захарычева Т.А. Клещевой энцефалит в Хабаровском крае: вчера, сегодня, завтра. Хабаровск. 2014. 248 с.

7. Верета Л.А., Воробьева М.С. Природная гетерогенность и целенаправленный отбор штаммов вируса клещевого энцефалита. Москва: Медицина; 1990. 126 с.

8. Николаева С.П., Пуховская Н.М., Мжельская Т.В. и др. Тактика наблюдения за исхо-дами инфицирования возбудителями клещевого энцефалита и лайм-боррелиоза и меры экстренной профилактики у людей, отмечавших присасывание иксодовых клещей. Информационно-методическое письмо. Хабаровский НИИ ЭМ. Хабаровск. 1996. 32 с.

9. Захарычева Т.А., Хелимский А.М., Щербоносова Т.А. и др. Основные итоги 10-летней работы Хабаровского центра диагностики и лечения клещевого энцефалита // Дальневосточный мед. журнал. 1998. № S1. С. 62.

10. Образцова Р.Г., Волкова Л.И. Патоморфоз острого клещевого энцефалита на Среднем Урале. Екатеринбург: УрГСХА, Уральское издательство; 2008. 228 с.

11. Робинзон И.А., Сергеева Ю.С. Патологоанатомические изменения в нервной системе при весенне-летнем (таежном) энцефалите // Архив биологических наук. 1939. Т. 56, № 11. С. 71–82.

12. Кестнер А.Г. К патоморфологии клещевого энцефалита. В кн.: «Труды Хабаровского военного госпиталя». Хабаровск. 1941. С. 116–121.

13. Ерман Б.А., Шестопалова Н.М., Бочаров А.Ф. и др. Ультраструктурная патология нейровирусных инфекций. Новосибирск: Наука; 1984. 102 с.

14. Погодина В.В., Фролова М.П., Ерман Б.А. Хронический клещевой энцефалит. Этиология, иммунология, патогенез. Новосибирск: Наука; 1986. 232 с.

15. Сомова Л.М., Фролова М.П., Погодина В.В. и др.; Ишмухаметов А.А., ред. Патология нейроинфекций, вызываемых вирусами комплекса клещевого энцефалита: монография-атлас. Москва: ООО «Синтерия»; 2018. 360 с.

16. Евсеев А.Н., Ладнюк П.Б., Захарычева Т.А. Морфологические изменения центральной нервной системы при клещевом энцефалите. В сб.: «Избранные вопросы судебно-медицинской экспертизы». Конференция 11–12 мая 2003 г. Хабаровск: Изд-во Дальневосточного государственного медицинского университета; 2003. С. 112–115.

17. Захарычева Т.А., Евсеев А.Н., Мжельская Т.В. Клинико-морфологические изменения при стволово-спинальных формах клещевого энцефалита // Журнал инфекционной патологии. 2010. Т. 17, № 3. С. 67–69.

18. Захарычева Т.А., Мжельская Т.В., Евсеев А.Н. и др. Ближайшие и отдаленные исходы очаговых форм клещевого энцефалита с витальными нарушениями // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2010. № 17. С. 200–203.

19. Захарычева Т.А., Колотушкина Г.Б., Жукова С.Г. и др. Антигены системы HLA у больных различными формами клещевого энцефалита в Хабаровском крае. В сб.: Юбилейная X Научно-практическая конференция «Нейроиммунология», 28–31 мая 2001 г. Санкт-Петербург: Биомедицинский журнал Medline.ru; 2001. Т. 2, Ст. 49. С. 100.

4.5. Основы патогенеза клещевого энцефалита и нерешенные вопросы

(В.В. Погодина)

Вскоре после открытия вирусной этиологии клещевого энцефалита (КЭ) были начаты исследования в области патогенеза инфекции, в процессе которых выявлены принципиально важные свойства возбудителя – его нейротропизм и гематогенный путь распространения в организме [1–4]. В дальнейшем были детально изучены клинико-морфологические аспекты патогенеза заболевания, а также динамика развития инфекционного процесса на экспериментальных моделях. Совершенствование методической основы исследований (использование клеточных культур, метода флуоресценции антител (МФА), электронной микроскопии, молекулярно-биологических методов) позволило не только уточнить, но по ряду вопросов и изменить первоначальные представления о патогенезе КЭ. Установлена фазовость развития инфекционного процесса, доказан висцеротропизм возбудителя, определено значение способа заражения и индивидуальных свойств штаммов, показаны особенности репродукции вируса в организме и внутриклеточной репликации вируса при острой и инаппарантной формах инфекции. Материалы о патогенезе КЭ, рассматриваемом на уровне целостного организма, клеточной популяции, клетки и субклеточном уровне, представлены в ряде монографий, обзоров, диссертаций [5–8].

Достигнуты большие успехи в исследовании природы противовирусного иммунитета и иммунопатологии при вирусных инфекциях. Иммунные реакции рассматриваются как важнейший механизм патологического процесса [9–13]. Значительное развитие получили также исследования, посвященные проблемам вирусной персистенции.

Изоляция М.П. Чумаковым [14], затем Н.Н. Краминской с соавт. [15] вируса КЭ (ВКЭ) из крови, ликвора больных хроническими формами заболевания, а также из участков их мозга, взятых при оперативном вмешательстве, послужила обоснованием гипотезы о том, что хроническое течение КЭ поддерживается персистирующим вирусом. Однако лишь в последнее десятилетие были созданы экспериментальные модели хронического КЭ, сделавшие возможным детальное исследование патогенеза этой формы инфекции, закономерностей персистенции вируса в организме, особенностей иммунного ответа при вирусной персистенции, а также молекулярных механизмов хронической инфекции, воспроизводимой в клеточных культурах.

В настоящей главе изложены современные представления о патогенезе острого и хронического КЭ. Значительное место занимают сведения о персистенции ВКЭ и ее роли в патогенезе хронических форм заболевания. Суммированы данные литературы и большой экспериментальный материал, полученный в Институте полиомиелита и вирусных энцефалитов АМН СССР. Проблемы патогенеза рассматриваются в основном с вирусологических и иммунологических позиций. Морфологические аспекты представлены в специальных разделах монографии; отдельная глава посвящена более детальной характеристике иммунологии хронического КЭ.

Пути распространения вируса в организме

Основными путями инфицирования человека в естественных условиях являются трансмиссивный (через укус клеща) и алиментарный (через сырое молоко домашних животных). При экспериментальном моделировании указанных путей заражения показано, что первоначальными субстратами, в котором происходит размножение вируса, являются кожа и подкожная клетчатка, где через 12–18 ч. обнаруживается специфическая флуоресценция клеток типа макрофагов и фибробластов, а при алиментарном заражении – ткани желудочно-кишечного тракта, преимущественно кишечника. В последнем случае существенное значение имеет способность некоторых штаммов вируса проходить через барьеры желудочно-кишечного тракта; такая возможность создается в связи с устойчивостью возбудителя в кислой среде и особенностями физиологии пищеварения при употреблении молока.

Генерализация инфекции, вызванной ВКЭ, происходит лимфогенным и гематогенным путями, инвазия нервной системы возможна гематогенным и невральным (посредством прямого центростремительного распространения по нервам и посредством трансмиграции через обонятельный тракт) путями [8, 9, 10, 11, 12, 13, 16].

Вирусемия при КЭ имеет двухволновой характер. Первая волна – кратковременная резорбтивная вирусемия, вторая – в конце инкубационного периода, совпадает с периодом размножения вируса во внутренних органах и появлением его в ЦНС. Все авторы отмечают быстрое развитие резорбтивной вирусемии, хотя конкретные сроки, по данным отдельных исследователей, варьируют: в опытах А.К. Шубладзе [4] – 2 мин, Е.С. Сармановой [17] – 5 мин, Е. Либиковой [18] – 30–60 мин.

Видовая и индивидуальная восприимчивость организма, способ инфицирования, заражающая доза, степень вирулентности штамма ВКЭ определяют сроки развития, интенсивность и продолжительность вирусемии.

Специфические антитела, преимущественно IgG, играют важную роль в прекращении вирусемии, однако циркулирующий вирус может быть связан с антителами, но не нейтрализован ими.

Взаимодействие ВКЭ с отдельными фракциями крови – плазмой и форменными элементами (эритроцитами, лейкоцитами, тромбоцитами) – изучено недостаточно полно.

При электронно-микроскопическом изучении экспериментальной инфекции, вызванной вирусом Повассан у белых мышей, вирионы найдены в клеточных элементах крови – нейтрофильных лейкоцитах, лимфоцитах [19].

Лимфатическая система выполняет важную и многообразную роль в патогенезе КЭ, начиная с самых первых этапов инфекции. По данным Д. Малковой [19], подкожно инокулированный мышам вирус проникает в кровяное русло через эфферентные лимфатические сосуды. Хань Ши-цзе [16], используя метод ИФА, проследил последовательное проникновение ВКЭ из подкожной клетчатки в регионарные лимфатические узлы, затем в коллатеральные лимфатические узлы и внутренние органы.

Одновременно с появлением в лимфатических узлах ВКЭ проникает в костный мозг, где обнаруживается в таких же титрах, что и в крови и лимфатической системе [16, 19].

Большинство исследователей признают ведущее значение гематогенного пути проникновения ВКЭ в мозг, тогда как невральный путь инфицирования

рассматривается как второстепенный, действующий лишь при определенных условиях заражения, например при аэрозольном [7, 8].

Считается, что обонятельный тракт – главный путь проникновения вируса в ЦНС.

По-видимому, нет оснований экстраполировать этот вывод на все флавивирусы, в частности на ВКЭ. Безусловно, нейрогенный путь распространения может играть роль в патогенезе КЭ, и это доказано экспериментально. Однако основным способом инвазии ЦНС следует считать гематогенный.

Это подтверждается существованием прямой корреляции между инвазионной активностью штаммов вируса КЭ и уровнем вызываемой ими вирусемии у мышей (r = 0,94) и морских свинок (r = 0,95) [20].

Представляют интерес данные о механизме проникновения ВКЭ в нервные клетки, полученные на модели австрийского штамма vie 415D [21]. Автор выделил из мозга обезьян рецептор, охарактеризованный как полифосфоинозитид. Предполагается, что взаимодействие вируса КЭ с рецептором проходит в две фазы (первая – электростатическая) и связано с участием фермента, разрушающего рецептор.

Нейротропизм и висцеротропизм вируса КЭ

Общепризнанно наличие висцеральной и невральной фаз размножения ВКЭ. Эти представления оформились в конце 50-х – начале 60-х гг. XX в. Благодаря использованию метода флуоресцирующих антител (МФА) был доказан висцеротропизм ВКЭ и проведена идентификация поражаемых клеток внутренних органов и нервной системы в динамике развития инфекции [8, 9, 10, 11, 12, 13, 16, 19, 22].

Висцеральная фаза включает в себя размножение возбудителя в области «входных ворот», в регионарных и отдаленных лимфатических узлах и экстраневральных клеточных элементах различных внутренних органов. Существенным моментом этой фазы является развитие вирусемии. Следующая, невральная, фаза соответствует проникновению возбудителя в ЦНС и размножению его в центральной и периферической нервной системе. Продолжительность и выраженность отдельных фаз зависят от пути введения, дозы и штамма вируса.

P. Albrecht [8] детально изучил цитотропизм чехословацкого штамма Hypr при подкожном и алиментарном инфицировании сосунков белых мышей и инокуляции в желточный мешок куриных эмбрионов. Вирус обладал сродством к дериватам всех трех зародышевых листков. Hypr размножался в тканях эктодермального происхождения: в ЦНС (ганглиозные клетки, глия), периферической нервной системе (симпатическая, парасимпатическая системы, спинальные и черепно-мозговые ганглии, интрамускулярные ганглии пищеварительных и мочеполовых органов). Вирусный антиген был найден в тканях, происходящих из энтодермы, – железах внешней и внутренней секреции (слезной, околоушной, поджелудочной, в т.ч. в островках Лангенгарса, в железах слизистой желудка и толстой кишки, в гипофизе, эпифизе и в мозговой части надпочечников). Вирус размножался также в тканях мезодермального происхождения (мышечных волокнах, ретикулоэндотелиальной ткани, в остеобластах, одонтобластах).

Хань Ши-цзе и В.В. Погодина [16] с помощью МФА показали, что висцеротропизм характерен для различных штаммов вирусов комплекса КЭ и является закономерным этапом при заражении различных видов животных – половозрелых мышей, сирийских хомяков, поросят. У подкожно зараженных животных вирус регулярно размножается в лимфатических узлах (подмышечных, шейных, паховых), в селезенке, печени в период висцеральной фазы, затем – в период невральной фазы инфекции – вирусный антиген локализуется в нейронах глубоких слоев коры, в аммоновом роге, подкорковых ганглиях, мозжечке. В спинном мозге специфическая флуоресценция определяется преимущественно в передних рогах шейного отдела. После алиментарного заражения локализации вируса и вирусного антигена сходны, включаются также мезентериальные лимфатические узлы, строма ворсинок тонких кишок, железистый эпителий. В лимфатических узлах и селезенке флуоресценция наблюдается преимущественно в мозговом слое; в печени светятся купферовские клетки, клетки типа макрофагов [16].

Размножение ВКЭ в ЦНС, как правило, сопровождается характерными морфологическими изменениями.

Исследованиями Д. Малковой [19] установлено, что при репродукции ВКЭ (центрально-европейский штамм) регионарные лимфатические узлы мышей не остаются интактными; поражаются главным образом лимфоциты, количество которых достоверно снижается вследствие, как полагают авторы, прямого действия вируса. Отмечено также увеличение количества юных форм – лимфобластов, промиелоцитов и макрофагов. В селезенке изменения обнаруживаются менее регулярно.

Однако взгляд на участие лимфатической ткани в репродукции ВКЭ подвергся ревизии в связи с исследованием роли иммунных реакций организма в патогенезе острого и хронического процесса. При арбовирусных инфекциях отмечают выраженную альтерацию лимфоидных органов вследствие цитопатического действия вируса. Заражение западно-сибирскими штаммами ВКЭ вызывает повреждение Т-зависимых зон лимфоидной ткани, что приводит к депрессии клеточного иммунитета. В.П. Конев и Э.А. Кветкова [23, 24] при изучении морфогенеза КЭ у мышей, зараженных внутрибрюшинно 13 штаммами, изолированными от больных стертой и очаговыми формами болезни, использовали морфометрические тесты для характеристики патологического процесса в ЦНС и лимфоидных органах. Выявляли изменения объемной плотности: паракортикальной зоны лимфоузлов, плазматизации лимфоузлов, периартериальной лимфоидной ткани в селезенке, некрозов в селезенке. Кроме того, сравнивали число нейронофагий в поле зрения в мозге, объемную плотность зон выпадения нейронов в мозге, прирост клеток нейроглии в поле зрения.

Авторы отметили различия в картине поражений, вызываемых двумя группами штаммов ВКЭ, причем наиболее информативными были признаки, характеризующие пролиферативную реакцию в сосудах мозга, а также состояние Т-зависимых зон лимфоидных органов. Отмечена обратная корреляция между показателями некрозов в селезенке и объемной плотности Т-зависимой зоны органа. Некрозы в селезенке регистрируются в период висцеральной фазы инфекции и обусловлены, по мнению В.П. Конева и Э.А. Кветковой, размножением вируса [23, 24].

Выявлена активная репродукция ВКЭ в ткани тимуса сирийских хомяков, зараженных высоковирулентными штаммами Софьин, 799, но не слабовирулентными штаммами; репродукция вируса сочеталась с увеличением весового индекса тимуса, определяемого отношением массы органа к массе тела [25].

Участие тимуса, первичного органа системы иммунитета, в патогенезе острой формы КЭ показано рядом исследователей, однако интимные процессы остаются невыясненными.

Морфологические изменения в селезенке и лимфатических узлах регистрируются также при непосредственной инокуляции ВКЭ в область клеток «мишеней» в мозг. Через 24 ч. после внутримозгового заражения сирийских хомяков отмечены подавление митотической активности в реактивных центрах мальпигиевых телец и лимфоидных фолликулов, развитие деструктивных изменений в Т-, В- и маргинальных зонах, отечность, кровоизлияния. В последующие дни эти процессы нарастают. Имеются различия в выраженности изменений, обусловленные штаммовыми особенностями вируса. При заражении высоковирулентными штаммами резко нарушены процессы миграции лимфоцитов, усилена деструкция и полностью подавлены регенеративные процессы вплоть до отсутствия реактивных центров. Восстановительные процессы развиваются медленно, и в случае выживания животных изменения сохраняются через 14-й и 21-й день. Антиген ВКЭ выявлен в части макрофагов, ретикулярных клеток, лимфоцитов и в эндотелии кровеносных сосудов. Титр инфекционного вируса в селезенке достигает $10^{7,0}$–$10^{8,2}$ $ЛД_{50}$/мл. Выявлен определенный параллелизм в развитии вышеописанных изменений с поражением ЦНС и показателями клеточного и гуморального иммунитета [15].

Таким образом, получены многообразные подтверждения реакции органов иммунной системы на инфицирование ВКЭ, отмечены раннее проявление морфологических изменений в лимфоидных органах, их связь с характером и степенью изменений в ЦНС, показателями гуморального и клеточного иммунитета.

Все исследователи, изучающие морфологические изменения в лимфоидных органах животных при инфицировании ВКЭ, отмечают значение штаммовых особенностей возбудителя.

К концу XX в. определились новые направления в изучении патогенеза КЭ. М.П. Чумаков в 1939–1943 гг. впервые показал роль ВКЭ в этиологии хронического КЭ, выделив вирус из крови больных и мозга умерших пациентов. Максимальное количество штаммов ВКЭ от больных хроническим КЭ выделили Н.Н. Краминская и соавт. [15].

Успех в работе зависел от ряда факторов: тесного сотрудничества вирусологов Н.Н. Краминской и Р.Р. Живоляпиной с невропатологом Р.А. Мейеровой, постоянного наблюдения больных, быстрой госпитализации при обострении болезней.

В.И. Ильенко и соавт. [26] показали, что штамм «Васильченко» чаще, чем другие штаммы ВКЭ, вызывает у обезьян хронический энцефалит. В.В. Погодина и соавт. [22] установили связь хронических форм КЭ с новым серотипом Айна/1448.

Большое число работ было посвящено проблеме персистенции ВКЭ. Это имело значение при оценке остаточной нейровирулентности штаммов – кандидатов в живую вакцину. При характеристике аттенуированных штаммов ВКЭ и Лангат учитывалась их способность персистировать и вызывать хронический процесс.

Благодаря развитию методов молекулярной биологии и генотипирования вирусов было установлено существование трех генотипов (субтипов) ВКЭ – дальневосточного, европейского и сибирского. В.И. Вотяков и соавт. [27] выявили различия между дальневосточным и европейским (западным) субтипами ВКЭ по ряду параметров патогенеза инфекции.

На рубеже XX–XXI вв. установлено доминирование сибирского субтипа ВКЭ на территории России, составляющего до 100% вирусной популяции. Первоначально имелись противоречивые представления о патогенности этого субтипа для человека. Отсутствовали публикации, специально посвященные патогенезу инфекции, вызванной сибирским подтипом. В связи с этим имеет значение информация, содержащаяся в серии статей, опубликованных ранее в журнале *Acta Virologica*.

На обезьянах моделировали острый, подострый, хронический энцефалит и персистентную инфекцию при заражении разными штаммами ВКЭ. При этом были использованы три штамма, которые затем были генотипированы как штаммы сибирского субтипа. Данные о тропизме и локализации сибирского подтипа при разных формах инфекции представлены в отдельной статье.

На современном этапе при изучении патогенеза КЭ широко используются методы молекулярной биологии для анализа взаимодействия вируса с клеточными рецепторами, преодоления барьеров (кожа, врожденный и приобретенный иммунитет, гематоэнцефалический барьер, сосудистые сплетения и др.) [28].

Исследуется значение феномена апоптоза – генетически детерминированной гибели клеток [29].

ЛИТЕРАТУРА

1. Зильбер Л.А. Весенний (весенне-летний) эпидемический клещевой энцефалит // Архив биологических наук. 1939. Т. 56, Вып. 2. С. 9–37.
2. Левкович Е.Н. Патогенез весенне-летнего энцефалита. Сообщение 1. Распределение вируса клещевого весенне-летнего энцефалита в организме человека // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1941. Т. 11, Вып. 3. С. 195–197.
3. Робинзон И.А., Сергеева Ю.С. Патологоанатомические изменения в нервной системе при весенне-летнем (таежном) энцефалите // Архив биологических наук. 1939. Т. 56, Вып. 2. С. 71–82.
4. Шубладзе А.К. Экспериментальное изучение ультравирусных инфекций нервной системы. Дисс. ...докт. мед. наук. Москва. 1943.
5. Панов А.Г. Клещевой энцефалит. Ленинград: Медгиз; 1956. 283 с.
6. Шаповал А.Н. Клещевой энцефалит (энцефаломиелит). Ленинград: Медгиз; 1961. 318 с.
7. Левкович Е.Н., Погодина В.В., Засухина Г.Д. и др. Вирусы комплекса клещевого энцефалита. Ленинград: Медицина; 1967. 245 с.
8. Albrecht P. Pathogenesis of Neurotropic Arbovirus Infections. In: Arber W., Braun F., Cramer R. et al., editors. Current Topics Microbiology and Immunology. Ergebnisse der Mikrobiologie und Immunitätsforschung. Springer-Verlag Berlin. Heidelberg. New York; 1968. Vol. 43. P. 45–91.
9. Смородинцев А.А., Лузянина Т.Я., Смородинцев А.А. Основы противовирусного иммунитета. Ленинград: Медицина; 1975. 311 с.
10. Семенов Б.Ф., Гаврилов В.И. Иммунопатология при вирусных инфекциях. Москва: Медицина; 1976. 173 с.
11. Семенов Б.Ф., Каулен Д.Р., Баландин И.Г. Клеточные и молекулярные основы противовирусного иммунитета. Москва: Медицина; 1982. 239 с.
12. Первиков Ю.В., Эльберт Л.Б. Иммунные комплексы при вирусных инфекциях. Москва: Медицина; 1984. 160 с.
13. Nathanson N., Panich H. Immunological aspects of viral infection. In: Hand-book of clinical Neurology. Amsterdam-New York: Oxford; 1978. Vol. 34, Part. II. P. 39–62.
14. Чумаков М.П. Клещевой энцефалит человека. Дис. ...докт. мед. наук. Москва; 1944.

15. Краминская Н.Н., Живоляпина Р.Р., Мейерова Р.А. Опыт вирусологического изучения гиперкинетических форм клещевого энцефалита с прогредиентным течением. В сб.: «Актуальные проблемы вирусологии и профилактики вирусных заболеваний». Тезисы XVII Научной сессии Института полиомиелита и вирусных энцефалитов, 24–27 октября 1972 г. Москва. 1972. С. 224–225.
16. Хань Ши-цзе, Погодина В.В. Применение метода флуоресцирующих антител для изучения инфекции, вызванной вирусом восточного клещевого энцефалита у мышей, хомяков и поросят // Acta Virologica. 1964. Т. 8, № 1. С. 22–29.
17. Сарманова Е.С. Изучение вирусемии у белых мышей и белых крыс, зараженных вирусами клещевого весенне-летнего и шотландского энцефалитов // Вопросы вирусологии. 1956. № 2. С. 27–31.
18. Libikova H. Biologische Eigenschaften der in Mitteleuropa vorkommenden Virusstemme der Zeckenzephalitis in Zeckenzephalitis in Europa. Acad. Verlap., Berlin; 1961. P. 83.
19. Malkova D. Role of the lymphatic and blood circulation in the development of tick-borne encephalitis virus in the organism of susceptible and non-susceptible animals // Symp, CSAV, Praha; 1962. P. 271–274.
20. Погодина В.В. Вирусы антигенного комплекса клещевого энцефалита (биология, дифференциация, нейровирулентность и связанные с нею особенности патогенеза и иммунологии). Дисс. ...докт. мед. наук. Москва; 1966.
21. Frisch-Nigglmeyer W. Изучение динамики взаимодействия между вирусом клещевого энцефалита и специфической для него рецепторной субстанцией // Acta Virologica. 1972. Vol. 17. P. 384–390.
22. Погодина В.В., Фролова М.П., Ерман Б.А. Хронический клещевой энцефалит. Этиология, иммунология, патогенез. Новосибирск: Наука; 1986. 232 с.
23. Кветкова Э.А., Семенов Б.Ф., Переходова С.К. и др. Количественная характеристика Т- и В-популяций лимфоцитов у больных клещевым энцефалитом. В кн.: «Вопросы иммунитета и диагностики природно-очаговых болезней». Сборник научных работ Ленинградского НИИЭМ им. Пастера. Ленинград. 1978. С. 36–43.
24. Конев В.П., Кветкова Э.А. Морфогенез экспериментального клещевого энцефалита. В кн.: «Природно-очаговые болезни человека (вопросы эпидемиологии и профилактики)». Омск. 1981. С. 71–79.
25. Погодина В.В., Ларина Г.И., Фролова М.П. и др. Варианты иммунного ответа хомяков на вирус клещевого энцефалита. Вопросы вирусологии. 1984. Т. 29, № 6. С. 708–715.
26. Ilienko V.I., Komandenko N.I., Platonov V.G. Pathogenetic study on chronic forms of tick borne encephalitis // Acta Virologica. 1974. Vol. 18, № 4. P. 341–346.
27. Вотяков В.И., Злобин В.И., Мишаева Н.П. Клещевые энцефалиты Евразии (вопросы экологии, молекулярной эпидемиологии, нозологии, эволюции). Новосибирск: Наука; 2002. 438 с.
28. Кармышева В.Я., Погодина В.В. Участие сосудистых сплетений мозга в патогенезе клещевого энцефалита. В сб.: Медицинская вирусология. Материалы научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицинской вирусологии», посвященной 100-летию со дня рождения основателя Института М.П. Чумакова. Москва. 2009. Т. XXVI. С. 79–88.
29. Kröger A., Överby A.K. Chapter 4: Pathogenesis of TBE with a focus on molecular mechanisms. In: Dobler G., Erber W., Schmitt H.-J. Pfizer, editors. Tick-Borne encephalitis (TBE). Singapore: Global Health Press; 2018. P. 58–59.

4.6. Сибирский подтип вируса клещевого энцефалита: летальные исходы

(Н.М. Колясникова, Л.С. Карань, В.В. Погодина)

Сибирский подтип вируса клещевого энцефалита (ВКЭ) доминирует на бóльшей части эндемичной территории РФ за пределами Дальнего Востока. Сложившиеся ранее представления о легком и доброкачественном течении заболевания, вызванным этим подтипом, пересматриваются. Комплексные клинико-вирусологические и молекулярно-биологические исследования показали, что сибирский подтип способен вызвать весь спектр клинических проявлений заболевания у человека от легких лихорадочных форм до тяжелых очаговых форм с летальным исходом, хронические формы с инвалидизацией, а также иннапарантное течение инфекции [1]. Летальные очаговые формы КЭ могут быть связаны как с дальневосточным, так и с сибирским подтипами возбудителя. Ранее были описаны случаи острого летального КЭ, вызванного сибирским подтипом вируса в Красноярском крае, Иркутской [1, 2], Читинской областях [3].

Роль сибирского подтипа ВКЭ в развитии летальных исходов достоверно подтверждена нами в 37 случаях (табл.) [1, 4, 5, 6].

ТАБЛИЦА.

СЛУЧАИ ЛЕТАЛЬНОГО КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА, ВЫЗВАННОГО СИБИРСКИМ ПОДТИПОМ ВОЗБУДИТЕЛЯ В РАЗНЫХ РЕГИОНАХ РОССИИ

Регион	Годы	Число случаев
Ярославская область	2001–2012	8
Вологодская область	2008	2
Свердловская область	2009	2
Челябинская область	2004, 2012–2017	13
Курганская область	2010	1
Кемеровская область	2013	1
Иркутская область, Читинская область	2001–2003	5
Красноярский край	2002–2003	5
Всего		37

Материалы для исследования были направлены территориальными управлениями Роспотребнадзора, центрами гигиены и эпидемиологии, специалистами клинических учреждений следующих регионов: Ярославская, Вологодская, Свердловская, Челябинская, Курганская, Кемеровская, Иркутская, Читинская области, Красноярский край. Материал от умерших больных поступал с клиническими диагнозами «клещевой энцефалит», «подозрение на клещевой энцефалит», «геморрагический энцефалит», «нейроинфекция неуточненного генеза», «острое нарушение мозгового кровообращения». Как видно

из таблицы, максимальное число случаев пришлось на Челябинскую область (13 случаев) и Ярославскую область (8 случаев). Все случаи летального КЭ, вызванного сибирским подтипом возбудителя в разных регионах России, были зарегистрированы в 2001–2017 гг.

Для исследования направлялись участки головного и спинного мозга (от 2 до 10 проб от каждого умершего пациента) в замороженном состоянии или в 10%-ном растворе формалина, а также парафиновые блоки органов. Алгоритм исследований включал вирусологические, молекулярно-биологические и гистологические методы: 1) изоляцию ВКЭ проводили, используя серийные пассажи суспензий из тканей центральной нервной системы (ЦНС) в однослойных перевиваемых культурах клеток СПЭВ с целью детекции цитопатического действия (ЦПД), а также заражение в мозг белых мышей массой 5–6 г; изучение нейроинвазивности и нейровирулентности изолированных штаммов проводили в опытах на мышах, сирийских хомяках; исследование культуральных свойств проводили, включая бляшкообразование и клонирование; 2) молекулярно-биологическое исследование биопроб проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с целью детекции РНК ВКЭ (ЦНИИ эпидемиологии); генотипирование изолятов РНК ВКЭ осуществлялось методом ПЦР в режиме реального времени с генотип-специфическими флуоресцентыми зондами; также проводили секвенирование полного или части гена Е; 3) детекция антигена ВКЭ в исследуемых биоматериалах проводилась с помощью реакции гемагглютинации (РГА) и метода иммуноферментного анализа (ИФА); выявление антигена в гистологических препаратах головного и спинного мозга проводили методом флуоресцирующих антител; также выполнялось морфологическое исследование образцов ЦНС.

Из 37 исследованных летальных случаев диагноз КЭ подтвержден в 32 случаях. В зависимости от метода диагностики положительные случаи можно разделить на группы. В первую группу вошли образцы ЦНС, в которых удалось детектировать РНК ВКЭ, изолировать вирус и провести его генотипирование. Число таких случаев составило 11, причем от 1 умершего пациента могло быть получено от 2 до 5 изолятов. Во вторую группу включены 10 образцов ЦНС, имеющее лабораторное подтверждение диагноза только по результатам изоляции и типирования РНК ВКЭ. В третью группу вошли 3 положительных изолята РНК ВКЭ методом ПЦР, при этом генотипирование оказалось невозможным из-за низкой концентрации вирусной РНК; по этой же причине – низкой вирусной нагрузки – не удалось изолировать штаммы ВКЭ; в 5 случаях выявлен антиген методом ИФА. И последняя, четвертая, группа представлена образцами, прошедшими стадию консервации в формалине; здесь не изолированы сам вирус или его РНК, диагноз установлен на основании сероконверсии IgM и IgG и детекции антигена ВКЭ в структурах мозга – 3 случая.

Во всех случаях при генотипировании установлена этиологическая роль сибирского подтипа ВКЭ, что подтверждает ранее полученные данные о патогенном потенциале данного генотипа [2].

В числе случаев с подтвержденным диагнозом КЭ были 2 случая летального КЭ у вакцинированных больных (Курганская область, 2010; Челябинская область, 2011).

Негативные результаты относятся к обследованию аутопсийных материалов, длительное время хранившихся в формалине, а также к умершим

больным с диагнозами «острое нарушение мозгового кровообращения», «геморрагический энцефалит», «серозный менингит».

Среди умерших преобладали невакцинированные лица старших возрастных групп (54–77 лет – 80%). Варьировали длительность инкубационного периода (5–30 дней) и сроки летального исхода. В 9 случаях болезнь протекала молниеносно с гибелью на 3–6-е сутки.

Приведем несколько примеров летальных случаев КЭ, вызванных сибирским подтипом ВКЭ среди невакцинированных и вакцинированных пациентов:

Пациент Ав-н, 71 год (Ярославская область, 2008 г.). В анамнезе: присасывание зараженного клеща (по данным ИФА), против КЭ не привит, серопрофилактика 8 дозами специфического иммуноглобулина. Диагноз: клещевой энцефалит, очаговая форма. Смерть наступила на 5-й день болезни. Информации по проводимому лечению нет. Изоляты РНК из головного и спинного мозга и выделенный штамм ЯР-Ав-08 генотипированы как ВКЭ сибирского подтипа. Штамм обладал высокой нейроинвазивностью в опытах на белых мышах (индекс инвазивности – ИИ = 0,9), активно размножался в культуре клеток СПЭВ ($10^{9,7}$ $ТЦД_{50}$/мл; 1,5 х $10^{9,7}$ БОЕ/мл), был антигенно активным в РГА и ИФА при исследовании материала 1-го пассажа на мышах и 4-го пассажа в клетках СПЭВ. Штамм депонирован в базу данных GenBank под номером GQ845440 (Yaroslavl-Aver-08).

Пациент Кр-на, 77 лет (Вологодская область, 2008 г.). В анамнезе: присасывание 8 клещей, против КЭ не привита, с целью экстренной профилактики специфический иммуноглобулин не получала. Диагноз: клещевой энцефалит, менингоэнцефалитическая форма, тяжелое течение. Смерть наступила на 14-е сутки от начала заболевания. Проводимая терапия: специфический иммуноглобулин, симптоматическая ноотропная терапия, гипотензивные, жаропонижающие, противовоспалительные, противовирусные, противогрибковые средства, инфузионная терапия. Из ЦНС выделена РНК в высокой концентрации, генотипирована как ВКЭ сибирского подтипа, изолирован штамм Вологда-7-2008, сходный фенотипически с предыдущим штаммом (ЯР-Ав-08). Штамм депонирован в базу данных GenBank под номером GQ845438 (Vologda-Krash-08).

Пациент Бел-в, 74 года (Ярославская область, 2008 г.). В анамнезе: множественные присасывания клещей, против КЭ не привит, экстренная профилактика не проводилась. Диагноз: клещевой энцефалит, очаговая форма, молниеносное течение. Проводимая терапия: специфический иммуноглобулин, искусственная вентиляция легких. По результатам люмбальной пункции диагноз был изменен – гнойный менингоэнцефалит. К специфическому иммуноглобулину были добавлены антибактериальные препараты. Смерть наступила на 6-е сутки от начала заболевания. Диагноз подтвержден выявлением антител IgM в высоком титре. При исследовании методом ПЦР образцов головного и спинного мозга была обнаружена РНК ВКЭ в высокой концентрации по результатам генотипирования сибирского подтипа ВКЭ. В дальнейшем был выделен штамм ЯР-Бел-2008, который был особо высоковирулентен для сирийских хомяков (гибель – 90%, средняя продолжительность жизни – СПЖ 13 дней); эти показатели выходят за обычный уровень вирулентности сибирского подтипа. Штамм депонирован в базу данных GenBank под номером GQ845439 (Yaroslavl-Bel-08).

Пациент К., 48 лет (Кемеровская область, 2013 г.). В анамнезе: множественные присасывания клещей, не вакцинирован, экстренная серопрофилактика

не проводилась. Диагноз: клещевой энцефалит, менингоэнцефалитическая форма, тяжелое течение, кома III степени. Диагноз подтвержден выявлением в ликворе и сыворотке крови антител IgG и IgM. Проводимая терапия: человеческий иммуноглобулин, ИВЛ, барбитуратная кома. Смерть наступила на 8-й день болезни. Цитопатогистологическое изучение препаратов позволило выявить выраженное поражение всех основных структур головного мозга с преобладанием альтернативного компонента воспаления. При изучении гистологических препаратов мозга умершего выявлены деструкция лептоменинкса, коры и подкорковых структур. Штамм депонирован в базу данных GenBank под номером KJ936632 (Kemerovo-KCH-13).

Пациент Ч., 47 лет (Челябинская область, 2014 г.). В анамнезе: снятие ползающего клеща, против КЭ не привита, экстренную профилактику не получала, заболела через 30 дней. Диагноз: клещевой энцефалит, менингоэнцефалитическая форма. Смерть наступила на 15-й день болезни. Информации по лечению нет. Серонегативна по IgM и IgG к ВКЭ как в сыворотке крови, так и в ликворе. Из ткани головного мозга умершей изолирована РНК ВКЭ сибирского подтипа, группа «Заусаев».

Пациент П., ребенок 2 года 7 месяцев (Вологодская область, 2010 г.). В анамнезе: присасывание клеща, против КЭ не привита, с целью экстренной профилактики введен иммуноглобулин. Проводимая терапия: иммуноглобулин, гормоны, переливание плазмы, трахеостомия, ИВЛ. Смерть наступила на 5-й день от начала заболевания. Диагноз: клещевой энцефалит, менингоэнцефалитическая форма, тяжелое течение, судорожный синдром, тетрапарез, кома III степени. Диагноз подтвержден выявлением антител IgM в сыворотке крови, IgG – не обнаружены. При исследовании методом ПЦР в крови (трупной) и тканях мозга РНК ВКЭ не выявлена. При гистологическом исследовании обнаружены деструктивные изменения нейронов, глиоцитов и других клеток мозга, периваскулярные и диффузные лимфомоноцитарные инфильтраты, единичные, мелкие гранулемы, кариоцитолиз, тромбообразование, периваскулярные и тканевые отеки, гомогенезация ядер и цитоплазмы нейронов.

Пациент Ег-н, 71 год (Свердловская область, 2009 г.). В анамнезе: присасывание клеща, против КЭ не привит, с целью экстренной профилактики специфический иммуноглобулин не вводился. Диагноз: острый клещевой энцефалит, многоуровневая очаговая форма, энцефаломиелитический синдром, отек мозга. Сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия. Информации о проводимом лечении нет. Смерть наступила на 4-е сутки от начала заболевания. При исследовании методом ПЦР отделов головного мозга (кора, продолговатый мозг, средний мозг, мозжечок) везде выявлена РНК ВКЭ по результатам генотипирования сибирского подтипа. Штамм активно размножался в культуре клеток СПЭВ. Изолированный штамм (Ек-Ег-09) вызывал гибель 63,5% сирийских хомяков при СПЖ более 13 дней. Штамм депонирован в базу данных GenBank под номером KJ936629 (Ekaterinburg-EGSH-09).

Пациент Ж-на, 71 год (Свердловская область, 2009 г.). В анамнезе: присасывание клеща, против КЭ не привита, с целью экстренной профилактики получала специфический иммуноглобулин. Диагноз: острый клещевой энцефалит, многоуровневая очаговая форма, энцефаломиелитический синдром, отек мозга. Сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия. Информации о проводимом лечении нет. Смерть наступила на 4-е сутки от начала заболевания. При исследовании методом ПЦР отделов головного мозга (подкорковые ядра, продолговатый мозг, ствол, мозжечок) везде выявлена РНК ВКЭ по результатам генотипирования сибирского подтипа. Штамм активно размножался в культуре клеток СПЭВ. Изолированный штамм (Ек-Жиг-09) вызывал гибель 20% сирийских хомяков при СПЖ более 13 дней. Штамм депонирован в базу данных GenBank под номером KJ936630 (Ekaterinburg-ZHG-09).

Пациент Б., 49 лет (Курганская область, 2010 г.). В анамнезе: присасывание клеща, в течение 1998–2008 гг. получила 6 прививок против КЭ (4 прививки сделаны томской вакциной НПО «Вирион», 1 – вакциной «ЭнцеВир», 1 – вакциной производства ИПВЭ им. М.П. Чумакова), первичный курс проведен без нарушений, последующие 3 ревакцинации выполнялись с интервалами 1, 5 и 3 года, с целью экстренной профилактики иммуноглобулин не получала. Диагноз: клещевой энцефалит, молниеносное течение, отек головного мозга. Проводимая терапия: иммуноглобулин. ИВЛ не проводилась. Смерть наступила через 55 ч. от начала заболевания. В посмертно исследованной крови методом ИФА выявлены антитела IgG при отсутствии IgM. Методом ПЦР в ткани спинного мозга и варолиева моста обнаружена РНК ВКЭ. Выделен штамм Курган-118-2010 ВКЭ. В культуре клеток СПЭВ штамм имел титр $10^{9,1}$ $ТЦД_{50}$/мл, титр гемагглютининов до 1:16–1:32, был высоковирулентым для белых мышей (титр $10^{9,75}$ $ЛД_{50}$/мл) и высокоинвазионным (ИИ = 1,09). При заражении сирийских хомяков погибли 40% животных, СПЖ – 20 дней. Секвенирование полного Е-гена показало принадлежность штамма к европейскому топоварианту сибирского подтипа. Выявлена нетипичная картина морфологических изменений мозга: отсутствовали воспалительно-пролиферативные и дегенеративные изменения, преобладал отек головного мозга. На гистологических препаратах мозга мышей, зараженных штаммом Курган-118-2010, выявлены дистрофические и дегенеративные изменения части нейронов и нейроглиоцитов в области коры большого мозга, в мозжечке, нижней оливе, ядрах черепных нервов. Штамм депонирован в базу данных GenBank под номером KY319395 (Kurgan-Bakh-2010). С более подробным описанием случая можно ознакомиться в статье [4].

Пациент М., 59 лет (Челябинская область, 2011 г.). В анамнезе: присасывание двух клещей, привит и ревакцинирован против КЭ (первичный курс – 3 прививки и 2 ревакцинации проведены вакцинами из штаммов дальневосточного подтипа ВКЭ, следующие ревакцинации – вакцинами европейского подтипа, всего 8 прививок). Диагноз: клещевой энцефалит, менингоэнцефалитическая форма, средней степени тяжести. Интенсивная терапия: специфический иммуноглобулин, ИВЛ. Смерть наступила на 9-е сутки от начала заболевания. Диагноз подтвержден выявлением антител IgM и IgG в сыворотках крови (отмечена 8-кратная сероконверсия IgG), антигена ВКЭ методом иммунофлуоресценции в структурах головного мозга. В гистологических препаратах выявлена разная степень тяжести изменений в левом и правом полушариях. В последнем произошли почти полное разрушение и потеря нейронов, глиоцитов, отслоение и гибель эндотелио-, миоцитов микроциркуляторного русла, перицитов кровеносных сосудов правого полушария. Методом ПЦР РНК в исследуемом материале выявить не удалось, вероятно, по причине деградации вирусной РНК формалином, в котором был доставлен материал. Подробное описание случая в статье [5].

В ряде наиболее тяжелых форм КЭ летальный исход наступал в поздние сроки.

Пациент Ис-ва, 58 лет (Свердловская область, 2008 г.). В анамнезе: присасывание клеща, против КЭ не привита, с целью экстренной профилактики специфический иммуноглобулин не получала. Диагноз: острый клещевой энцефалит, многоуровневая очаговая форма, энцефалополиомиелитический синдром с поражением ствола мозга, шейного и поясничного утолщений спинного мозга, кома II–III степеней, синдром «свислой головы». Проводимая терапия: РНК-аза, иммуноглобулин, ИВЛ, трахеостомия. Смерть наступила на 26-й день болезни. Из продолговатого мозга и шейного отдела спинного мозга изолирована РНК сибирского подтипа ВКЭ. Несмотря на серийные пассажи в культуре клеток СПЭВ и слепые пассажи на мышах, изолировать штамм из ткани мозга не удалось. Вплоть до гибели в крови выявлялись антитела IgM без IgG.

Пациент Т., 32 года (проживал на территориях Курганской и Челябинской областей, 2013 г.). В анамнезе: снял с собаки клеща, присасывание клеща отрицал, против КЭ не привит, экстренную серопрофилактику не получал. Диагноз: клещевой энцефалит, менингоэнцефалитическая форма, тяжелое течение. Госпитальная правосторонняя нижнедолевая пневмония, тяжелое течение. Отек головного мозга. Кома III степени. Диагноз подтвержден выявлением в ликворе IgG к ВКЭ. Попытки выделить ВКЭ и РНК ВКЭ из препаратов парафиновых блоков участков мозга дали отрицательный результат. Проводимая терапия: специфический иммуноглобулин, рибавирин, симптоматическая терапия, ИВЛ. Смерть наступила на 20-й день болезни. При гистологическом изучении препаратов головного мозга умершего Т. были выявлены выраженные изменения во всех долях головного мозга. Характер и тяжесть этих изменений были сходными: резкая гиперемия, тромбоз, очаговая деструкция стенок сосудов, отек и деструкция ячей, диффузная лимфоидноклеточная инфильтрация. Выявлены деструкция лептоменинкса, коры и подкорковых структур.

Пациент А., 66 лет (Челябинская область, 2012 г.). В анамнезе: присасывание клеща, против КЭ не привит, экстренную серопрофилактику не получал. Диагноз: клещевой энцефалит, менингоэнцефалитическая форма, тяжелое течение, кома III степени. Диагноз подтвержден сероконверсией специфических иммуноглобулинов IgM и IgG. Проводимая терапия: специфический иммуноглобулин, ИВЛ. Смерть наступила на 29-е сутки от начала заболевания. Из ткани головного и спинного мозга выделено 2 образца РНК и 1 штамм ВКЭ. Изоляты генотипированы как сибирский подтип ВКЭ, группа «Васильченко». При изучении гистологических препаратов мозга умершего выявлены деструкция лептоменинкса, коры и подкорковых структур, аналогичные вышеописанным у больных К., Т. Однако выраженность этих изменений была значительно выше. На плазмолемме пролиферирующих клеток МФА выявлено накопление антигена ВКЭ. Штамм депонирован в базу данных GenBank под номером KJ936631 (Chelyabinsk-ABD-12).

Пациент Я., 61 год (Челябинская область, 2013 г.). В анамнезе: присасывание клеща, не вакцинирована, экстренную профилактику не проводили. Диагноз: клещевой энцефалит, менингоэнцефалополиомиелитическая форма, тяжелое течение. Острый инфаркт миокарда. Госпитальная правосторонняя нижнедолевая пневмония, кома III степени. Проводимая терапия: ИВЛ. Смерть наступила на 33-е сутки от начала заболевания. Диагноз подтвержден выявлением антител IgM и IgG к ВКЭ. Из трех участков головного мозга (варолиев мост, лобная и теменная доли) изолирована РНК ВКЭ, генотипированная как сибирский подтип ВКЭ, группа «Заусаев». При гистологическом исследовании в лобной, теменной, затылочной областях мозга выявлена деструкция кровеносных сосудов, ячей, стромы, отек, разволокнение опорных структур, гемодинамические нарушения с гиперемией, кровоизлияниями, тромбозом и диффузная инфильтративно-продуктивная реакция.

Пациент Л., 16 лет (Вологодская область, 2010 г.). В анамнезе: присасывание клеща, против КЭ не привита, экстренную профилактику не проводили. Диагноз: клещевой энцефалит, энцефаломиелитическая форма, тяжелое течение, кома II–III степеней. Проводимая терапия: трахеостомия, ИВЛ. Данные МРТ свидетельствовали об энцефалитических очагах в проекции продолговатого мозга и зрительных бугров. Смерть наступила на 59-й день болезни. Диагноз подтвержден выявлением иммуноглобулинов IgM в ликворе. Методом ПЦР из участков продолговатого мозга и верхней части спинного мозга умершей выделена РНК ВКЭ по результатам генотипирования – сибирского подтипа. При гистологическом исследовании выявлены массивная гибель нейронов, глиоцитов и других клеток головного и спинного мозга, многочисленные перисосудистые и диффузные лимфоидномоноцитарные инфильтраты, деструктивный отек мозгового вещества, периваскулярные и перицеллюлярные отеки, очаги деструкции ткани мозга, стенок кровеносных сосудов, барьеров.

Таким образом, на группе примеров показано, что сибирский подтип ВКЭ способен вызывать самое тяжелое течение КЭ с многоуровневыми поражениями ЦНС. Этиологическая роль сибирского подтипа в тяжелейших очаговых формах подтверждена генотипированием РНК, изолированной непосредственно из мозга погибших больных, а также типированием выделенных штаммов. Летальные исходы КЭ, связанные с сибирским подтипом возбудителя, регистрируются в различных регионах, где он циркулирует, в частности, на территории Ярославской, Вологодской, Свердловской, Челябинской, Кемеровской, Иркутской областей и Красноярского края, а также Читинской области. Отягощающими факторами являются: старший возраст невакцинированных больных, множественные укусы клещей (5–8 особей), высокая вирулентность штаммов, сопутствующие заболевания (у некоторых погибших были диагностирован туберкулез, болезнь Лайма), антибактериальная и противогрибковая терапия, приводящие к иммуносупрессии. При бульбарном синдроме больные получали специфический иммуноглобулин. Схемы введения этого препарата, дозы, титр антител являются предметом дискуссии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Погодина В.В., Карань Л.С., Колясникова Н.М. и др. Эволюция клещевого энцефалита и проблема эволюции возбудителя // Вопросы вирусологии. 2007. Т. 52, № 5. С. 16–21.
2. Погодина В.В., Бочкова Н.Г., Карань Л.С. и др. Сравнительный анализ вирулентности сибирского и дальневосточного подтипов вируса клещевого энцефалита // Вопросы вирусологии. 2004. Т. 49, № 6. С. 24–30.
3. Андаев Е.И., Трухина А.Г., Карань Л.С. и др. Клещевой энцефалит в Читинской области и этиология очаговых форм с летальным исходом // Бюлл. СО РАМН. 2007. Т. 27, № 4. С. 60–65.
4. Погодина В.В., Левина Л.С., Скрынник С.М. и др. Клещевой энцефалит с молниеносным течением и летальным исходом у многократно вакцинированного пациента // Вопросы вирусологии. 2013. Т. 58, № 2. С. 32–37.

5. Погодина В.В., Лучинина С.В., Степанова О.Н. и др. Необычный случай летального исхода клещевого энцефалита у пациента, привитого вакцинами разных генотипов (Челябинская область) // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2015. Т. 20, № 1. С. 56–64.
6. Левина Л.С., Погодина В.В., Карань Л.С. и др. Вирусологическая и молекулярно-генетическая диагностика летальных случаев энцефалита на Урале, в Западной Сибири и европейской части России. В сб.: Молекулярная диагностика-2014. VIII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием, 18–20 марта 2014 г. Пед. Покровский В.И. Москва: ООО «Издательство МБА»; 2014. Т. 1. С. 500–501.

4.7. Сибирский подтип: хронический клещевой энцефалит

(В.В. Погодина, Н.М. Колясникова, Е.Г. Демьяновская)

Переход клещевого энцефалита (КЭ) в хроническую форму был выявлен практически сразу после открытия этого заболевания. Хронический клещевой энцефалит (ХКЭ) является одним из неблагоприятных исходов инфицирования человеческого организма вирусом КЭ (ВКЭ). У 15–20% переболевших острыми формами наблюдаются остаточные явления поражения центральной нервной системы (ЦНС), и в 3–11% случаев прогредиентное течение инфекции проявляется ХКЭ [1]. В 4% случаев наблюдается первично-прогредиентная форма КЭ [2].

Место ХКЭ в структуре клинических форм КЭ обсуждается до сих пор. Существует ряд классификаций ХКЭ, учитывающих синдромальную характеристику заболевания [3], характер течения хронического процесса по отношению к острому периоду [4], особенности клинических форм с учетом данных лабораторных исследований и исхода болезни [2]. Унифицированная клиническая классификация на сегодняшний день не разработана.

ВКЭ проявляет пантропные свойства и персистирует в тех же отделах ЦНС и лимфатических узлах, где размножается на начальном этапе развития заболевания в период висцеральной и невральной фаз инфекции. Чаще всего в ЦНС персистирует более активный и более вирулентный вирус, а в лимфоидных органах, печени и других висцеральных органах – менее вирулентный. Характерна персистенция ВКЭ на фоне выраженного гуморального иммунитета. Это связано с механизмами персистенции вируса: нарушением финальных этапов сборки вирионов, с одной стороны, и расстройством естественного механизма сероконверсии – с другой. Возможны различные исходы персистенции: прекращение, бессимптомное установление симбиотических отношений с организмом хозяина на фоне напряженного иммунитета либо развитие ХКЭ. Наиболее часто встречающаяся клиническая форма ХКЭ – гиперкинетическая; одной из ее клинических синдромов является эпилепсия Кожевникова, одно из наиболее распространенных и по сути патогномоничных проявлений хронического течения КЭ.

Высокой частотой хронических форм характеризовалась вспышка КЭ на Волховском фронте (Ленинградская обл., 1942–1943 гг.) – до 8,2% переболевших острой формой КЭ [5]. Анализ клинико-эпидемиологических особенностей ХКЭ на Среднем Урале показал, что формирование хронических форм отмечается преимущественно (65%) в возрасте до 39 лет. У 71,6% больных ХКЭ отсутствуют меры специфической профилактики КЭ. Риск хронизации процесса определяется перенесенными очаговыми формами КЭ: у детей – энцефалитической, у взрослых – полиомиелитической, однако даже после лихорадочных и менингеальных форм прогрессирование болезни отмечается у каждого пятого пациента (18,7%). ХКЭ в зоне доминирования сибирского подтипа, на Среднем Урале, характеризуется у детей поражением церебральных структур с развитием эпилептических форм заболевания и преобладанием синдрома кожевниковской эпилепсии, у взрослых – полиморфизмом

клиники с преобладанием амиотрофических форм, полиомиелитического и энцефаломиелитического синдромов, а также синдрома бокового амиотрофического склероза (БАС) [6].

Роль ВКЭ в этиологии хронических форм заболевания была впервые установлена М.П. Чумаковым при обследовании больных на Урале в 1940 г. и в Ленинградской обл. (Волховский фронт, 1942–1943 гг.). Наибольшее число штаммов было выделено в 1960-е гг. Н.Н. Краминской в сотрудничестве с Р.А. Мейеровой благодаря целенаправленному обследованию данной категории больных [7, 8]. В последующие годы были выделены отдельные штаммы ВКЭ от больных ХКЭ, в том числе штамм Заусаев от больного, умершего в 1986 г. в Томской обл. [9]. В конце XX в. роль ВКЭ в этиологии хронических форм заболевания устанавливалась в основном молекулярно-генетическими методами без изоляции штаммов возбудителя. В.М. Ждановым и соавт. [10] была описана интеграция вирусного генома с геномом клеток ЦНС при хроническом прогрессирующем течении КЭ.

Изолированные штаммы изучались в основном в отношении их патогенности и связи с различными серотипами и генотипами ВКЭ. Достоверно установлена связь 20 штаммов с различными субтипами ВКЭ с использованием иммунологических методов (РДПА) и молекулярно-генетических методов (ПЦР в режиме реального времени, секвенирование фрагментов и полноразмерного генома). Основное число штаммов (14) отнесено к сибирскому подтипу, 5 штаммов – к дальневосточному подтипу, 1 штамм являлся микст-штаммом сибирского и европейского подтипов (табл.).

Штамм Тройник относится к первым штаммам ВКЭ, описанным М.П. Чумаковым при хроническом течении болезни [11]. Выделен от больного Тр., 6 лет, который заболел 27.05.1940. Кровь взята 28.06.1940; незадолго до этого у пациента появились клонические судороги в мышцах паретичных конечностей, а затем типичные признаки кожевниковской эпилепсии. Был доставлен в Свердловскую детскую больницу с явлениями остаточного менингоэнцефалита и правостороннего гемипареза. Диагноз: ХКЭ, кожевниковская эпилепсия.

Вирусологические исследования. Из крови, взятой через 1 месяц и 1 день после начала заболевания у больного Т., М.П. Чумаковым был выделен штамм Тройник. Штамм был лиофилизирован в 1941 г., в 2006–2008 гг. восстановлен в пассажах на белых мышах. Штамм Тройник проявил высокую цитопатогенную (lg 9,76 $ТЦД_{50}$/мл) и бляшкообразующую (1×10^8 БОЕ/мл) активность. Титр гемагглютинирующего антигена в культуральной жидкости был 1:8. При интрацеребральном заражении штаммом Тройник белых мышей инкубационный период составил 4–5 дней. Штамм проявил высокую вирулентность для сирийских хомяков: наступала гибель 100% животных при средней продолжительности жизни (СПЖ), равной 9,3 дня.

Генотипирование штамма Тройник. Штамм Тройник прошел генотипирование методом гибридизационно-флуоресцентной детекции с генотип-специфическими зондами. По его результатам штамм Тройник отнесен к дальневосточному подтипу ВКЭ. При анализе нуклеотидной последовательности Е-гена уровень гомологии со штаммом Софьин составил 94,1%. На этом же участке генома штамм Тройник наиболее гомологичен штамму № 132 (AF091013, GenBank). Положение штамма Тройник на дендрограмме среди других штаммов дальневосточного подтипа показано на рисунке 1.

ТАБЛИЦА.
ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ШТАММОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ БОЛЬНЫХ ХКЭ

№ п/п	Наименование штамма	Форма ХКЭ*	Подтип ВКЭ
1	Тройник (Т-к)	ХКЭ, кожевниковская эпилепсия	Дальневосточный
2	Хромов	Рецидивирующая форма, летальный исход	Дальневосточный
3	1024	ХКЭ	Дальневосточный
4	Гурбов	ХКЭ	Дальневосточный
5	Прищепа	ХКЭ	Дальневосточный
6	Айна/1448	ХКЭ, кожевниковская эпилепсия	Сибирский
7	41/65 (Irkutsk-41, GenBank)	Полиоэнцефаломиелит, кожевниковская эпилепсия, летальный исход	Сибирский
8	45/69	Сирингомиелия	Сибирский + европейский
9	592 (Primorye-592, GenBank)	Полиоэнцефаломиелит, кожевниковская эпилепсия	Сибирский
10	3/65	ХКЭ, менингоэнцефалит	Сибирский
11	305	ХКЭ	Сибирский
12	508	ХКЭ	Сибирский
13	515	ХКЭ	Сибирский
14	518	ХКЭ	Сибирский
15	106/67	ХКЭ	Сибирский
16	806/62	ХКЭ	Сибирский
17	763/62	ХКЭ	Сибирский
18	437	ХКЭ	Сибирский
19	Заусаев (Za, GenBank)	ХКЭ	Сибирский
20	560	ХКЭ	Сибирский

* ПРИМЕЧАНИЕ: ДИАГНОЗ, ПРИВОДИМЫЙ АВТОРАМИ, ОСТАВЛЕН БЕЗ ИЗМЕНЕНИЙ.

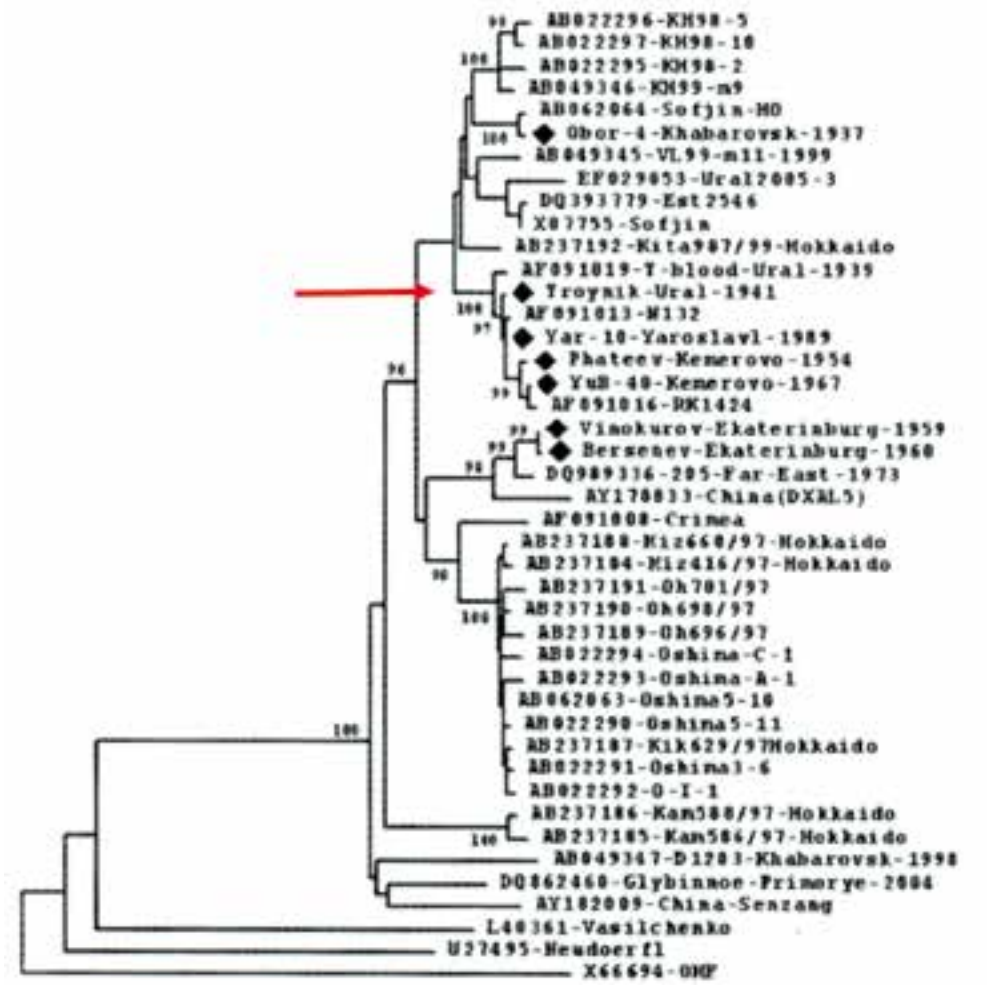


РИС. 1. **ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ПОЛОЖЕНИЕ ШТАММА ТРОЙНИК [12]**

Штамм Хромов и вспышка КЭ на Волховском фронте. По данным В.И. Вотякова и соавт. [13], в Ленинградской области регистрируются очаговые формы (29,3%), реже встречается лихорадочная форма болезни (18,4–27,4%). В связи с этим представляют большой интерес выяснение и уточнение этиологии вспышки КЭ на Волховском фронте (Ленинградская обл., 1942–1943 гг.). Клиника заболевания во время этой вспышки отличалась своеобразием, регистрацией двухволнового энцефалита и высокой частотой хронических форм [5].

Предпосылками для возникновения вспышек КЭ на Волховском фронте (лесисто-болотистые местности Мгинского района Ленинградской области) в 1942–1943 гг. явились крупные скопления войсковых соединений и увеличение количества диких грызунов – прокормителей клещей на неубранных полях. Своеобразие КЭ на Волховском фронте заключалось в частоте стертых форм и двухволнового течения, малом проценте смертельных исходов и значительном количестве прогредиентных форм.

С.А. Мельников [5] так распределяет наблюдавшихся им больных:

- менингеальная форма – 7%;
- менингоэнцефалитическая форма – 23,5%;
- полиоэнцефаломиелитическая форма – 8%;
- полиомиелитическая форма – 22,5%;
- полирадикулоневритическая форма – 4%;
- стертая форма – 35%.

Интересно, что только у больных, перенесших стертую форму, им наблюдалось впоследствии прогредиентное течение (в частности, у 5% всех пациентов, перенесших стертую форму КЭ, наблюдались резидуальные явления болезни).

На другом участке фронта Р.Я. Кричевская [5]. наблюдала развитие прогредиентного течения у 8,2% переболевших. Процент инвалидности составил 58%. Смертельные исходы составили в 1942 г. 3–5%, а в 1943 г. – 1–1,5% [14]. Е.Н. Левкович изолировала в период волховской вспышки в 1943 г. 14 штаммов ВКЭ: 11 – из клещей *I.ricinus*, 2 – из крови больных в остром периоде заболевания и 1 – из мозга больного, погибшего на 12-й день заболевания [15]. Ретроспективное изучение этиологии волховской вспышки КЭ впервые проведено В.В. Погодиной и соавт. [16], показавшими принадлежность к сибирскому подтипу штаммов Волхов-2 и Волхов-4, выделенных из *I.ricinus* в 1943 г.

Уточнить этиологию вспышки КЭ на Волховском фронте позволяет изучение штаммов, изолированных М.П. Чумаковым из крови и мозга больного Хромова, подвергшегося укусам клещей на данном участке фронта. Описание заболевания приведено в диссертации М.П. Чумакова [11]. Хромов, 47-летний артиллерист, заболел 13.05.1943 – внезапно повысилась температура тела, появились озноб, головная боль и парез правой руки. Лихорадка продолжалась 10 дней. Спустя 4 месяца после начала заболевания развился верхний парапарез, присоединилась атрофия мышц плечевого пояса, появился симптом Горнера (латерализация не уточняется). 05.10.1943 (на 5-й месяц болезни) начали развиваться новые неврологические симптомы коркового, подкоркового и стволового происхождения. Больной в тяжелом состоянии поступил в клинику ВИЭМ с жалобами на слепоту и боль в правой руке. При объективном исследовании отмечены истощение, психомоторное возбуждение, тремор, атрофия мышц плечевого пояса, повышение тонуса разгибателей, повышение сухожильных рефлексов, расстройства речи, снижение памяти и интеллектуальных процессов. Осмотр офтальмолога выявил расстройства аккомодации и конвергенции при отсутствии изменений на глазном дне. С 07.10.1943 (6-й месяц от начала заболевания) зрение начало восстанавливаться, но появился симптом Бабинского; 24.10.1943 отмечено ухудшение состояния: нарастала общая слабость, появился энурез, эпизоды нарушения сердечной деятельности и дыхания, по всей видимости, бульбарной природы, акроцианоз. При явлениях нарастающей сердечной слабости скончался 09.11.1943, через 6 месяцев после начала заболевания. Диагноз: хронический рецидивирующий клещевой полиоэнцефаломиелит, летальный исход.

Патолого-анатомическое и гистологическое исследования выявили признаки энцефаломиелита, полнокровие внутренних органов и катаральную бронхопневмонию, возможно застойного происхождения. Исследование сыворотки крови больного на 2-ом и 5-ом месяцах болезни дало резко положительную РСК и очень слабую РН ВКЭ, что свидетельствует, по-видимому, о несостоятельности механизмов иммунитета. Из мозга и из крови этого

больного были выделены 5 штаммов ВКЭ, из которых сохранились 2. Ретроспективно 2 штамма, выделенные из мозга и крови Хромова, были типированы методом гибридизационно-флуоресцентной детекции с генотип-специфическими зондами и отнесены к дальневосточному подтипу ВКЭ. Результаты генотипирования штаммов Волхов-2, Волхов-4 и Хромов свидетельствуют о сложной этиологической структуре волховской вспышки КЭ, обусловленной как сибирским, так и дальневосточным подтипами ВКЭ.

Изучение и генотипирование штамма Айна/1448. Больная Айна М., 11 лет, имя которой присвоено серотипу ВКЭ, открытому в Восточной Сибири. Начало острого периода – 06.06.1963, после купирования наблюдались остаточный парез и постоянные тонико-клонические судороги в правой руке. На 5-й месяц болезни присоединились нарушения речи, а на седьмой месяц болезни усилились гиперкинезы, появились эпилептиформные приступы. Через 2 года к гиперкинезам присоединились атрофии, ригидность мышц и нистагм. На 5-м году от начала заболевания усилился тремор правой ноги, гиперкинезы в мышцах плечевого пояса и статодинамический тремор головы по типу «нет-нет». Больную наблюдали в течение 21 года; все это время тремор сохранялся, эпилептиформные приступы наблюдались раз в 2–3 года, однако изменений личности и снижения интеллекта не отмечалось. Диагноз: ХКЭ, кожевниковская эпилепсия (наблюдение Р.А. Мейеровой, штамм выделен Н.Н. Краминской).

В реакции бляшкообразования штамм Айна проявил высокую активность, титр 7×10^{10} БОЕ/мл. При интрацеребральном введении вируса в мозг обезьян макак-резус и яванских макак заболевание в 100% протекало по типу острого энцефалита с инкубационным периодом 4–6 дней; болезнь заканчивалась летально до 11 дня. Наибольшее содержание вируса отмечалось в ткани головного и спинного мозга. У 66,67% обезьян была установлена персистенция ВКЭ, и в мозге выявлены морфологические признаки хронически текущего процесса. Изоляты персистирующего штамма Айна/1448 обладали патогенностью для мышей, вызывали цитопатогенное действие (ЦПД) в культуре СПЭВ и образовывали бляшки диаметром 1,2–2,5 мм. Гибель хомяков наступала в 12,6% при СПЖ, равной 437 дням.

Впервые антигенное своеобразие штамма Айна было установлено в 1980 г. в РДПА [17]. Генотипирование штамма Айна по Е-гену, показавшее принадлежность к сибирскому субтипу, проведено Ecker et al. [18]. При изучении клонов штамма Айна А-54 и А-64 установлена их принадлежность к сибирскому субтипу [19]. Один из клонов А-67 генотипирован как микст-клон сибирского и европейского субтипов.

Из числа генотипированных штаммов, изолированных от больных ХКЭ без предшествующего острого периода и закончившихся летальным исходом, известен лишь один штамм – Заусаев (Za) [20]. Данный штамм был изолирован в лаборатории клещевого энцефалита и других вирусных энцефалитов Института полиомиелита и вирусных энцефалитов (г. Москва) от больного, умершего от прогрессирующего в течение 2 лет ХКЭ, развившегося после латентного периода 10 лет с момента присасывания клеща в Томской области. В течение этих 10 лет после присасывания клеща инфекция протекала инаппарантно с последующим развитием первично-прогредиентной полиомиелитической формы ХКЭ. В дебюте клинической картины преобладали признаки поражения мотонейронов шейного отдела спинного мозга: односторонние амиотрофии левой руки с фасцикуляциями и фибрилляциями в мышцах левого плечевого пояса. Через 6 месяцев присоединился ипсилатеральный парез нижней конечности. Через год в патологический процесс были вовлечены правые конечности, начал развиваться прогрессирующий бульбарный синдром. Смерть наступила спустя 2 года от начала развития клинических проявлений КЭ, несмотря на активное симптоматическое и патогенетическое лечение. На высоте развития парезов был проведен курс специфической вакцинотерапии без выраженного эффекта. Вирусспецифические антитела в сыворотке крови и спинномозговой жидкости (СМЖ) на различных сроках заболевания, в том числе после вакцинотерапии, выявить не удалось. Некоторые показатели клеточного иммунитета (пул Т-лимфоцитов) также были снижены. При морфологическом исследовании отмечена массовая гибель мотонейронов передних рогов спинного мозга. Из продолговатого мозга путем многократного пассирования на белых мышах был выделен штамм Заусаев. При иммунизации кроликов изолированным вирусом были получены высокоактивные иммунные сыворотки, что указывает на антигенную активность данного штамма. Генотипирование полноразмерного генома показало принадлежность штамма Заусаев к сибирскому подтипу ВКЭ. В настоящее время штамм Заусаев представляет особый кластер сибирского подтипа, широко распространенный на территории Российской Федерации.

Штамм 592 изолирован от больной Л-вой, 21 года. По данным А.П. Иерусалимского, максимальный срок наблюдения больных с кожевниковской эпилепсией составлял 15–25 лет, однако данный случай уникален по продолжительности обследования больной (50 лет от начала заболевания и свыше 30 лет после вакцинотерапии). Пациентка Л-ва отметила присасывания клещей 18.05.1966, почувствовала сильную головную боль, было носовое кровотечение, эпизод потери сознания, после чего больную госпитализировали до конца августа 1966 г. с диагнозом менингоэнцефалит. Через 6 месяцев после начала заболевания возникли миоклонусы в мышцах левых конечностей, эмоциональная лабильность, эпилептиформные приступы, галлюцинации, левосторонняя гемигипестезия, вялый парез левой стопы, парез взора вверх, птоз. В течение 2 лет наблюдалась потеря речи. Осенью 1967 г. Р.А. Мейерова (г. Иркутск) диагностировала ХКЭ, прогредиентное течение в форме полиоэнцефаломиелита и кожевниковской эпилепсии. Н.Н. Краминская и соавт. [7] изолировали из ликвора ВКЭ штамм № 592 на фоне присутствия в ликворе и сыворотке крови вируснейтрализующих антител в высокой концентрации (lg ИН 3,8–4,5). В феврале 1982 г. в клинике Института полиомиелита и вирусных энцефалитов проведен 1 курс специфической вакцинотерапии в сочетании с внутривенным введением преднизолона. Отмечена стабилизация процесса в течение 10 лет, но в 1992 г. – дальнейшее прогрессирование ХКЭ. Через 16 лет от начала заболевания (до вакцинотерапии) в стадии прогрессирования ХКЭ больная имела гуморальный иммунитет: антигемагглютинины к сибирскому и дальневосточному подтипам ВКЭ и нейтрализующие антитела более высокого уровня к сибирскому подтипу. Сыворотки крови, взятые через 46–48 лет от начала заболевания и 30–32-й годы после вакцинотерапии, при исследовании методом ИФА не содержали IgM, имели IgG в титре 1:800, которые характеризовались высокой авидностью. Титр антигемагглютининов (1:100) был выше, чем обычно наблюдается в стадии стабилизации ХКЭ. Сыворотка нейтрализовала 10^5 $ТЦД_{50}$ сибирского подтипа ВКЭ. В крови выявлены следы антигена ВКЭ.

Н.Н. Краминской и соавт. [7] изучены свойства штамма 592, выделенного от пациентки Л-вой в 1967 г. Штамм обладал высокой нейровирулентностью для

белых мышей, был высоко нейроинвазивным. В опытах на хомяках штамм 592 проявил умеренную вирулентность, вызывая гибель 29,2% животных при СПЖ, равной 85,9 дня. Генотипирование методом ПЦР в режиме реального времени и секвенирование Е-гена показало принадлежность штамма к сибирскому подтипу ВКЭ. Анализ нуклеотидной последовательности показал, что штамм 592 находится в одном кластере со штаммами, изолированными в 1963–1965 гг. на территории Иркутской области от больных хроническими формами КЭ.

ХКЭ, вызванный микст-штаммом ВКЭ. Штамм 45/69 выделен от больной Ф., 33 лет, которая присасывание клещей отрицала, считала себя больной с 1955 г. В 1958 г. после эмоционального стресса возникли фокальная мышечная дистония шеи (спастическая кривошея), гиперкинезы, блефароспазм, гипертонус мышц правой руки с одновременной атрофией дельтовидной мышцы, парез мышц языка с фибриллярными подергиваниями. Из ликвора был выделен штамм ВКЭ 45/69 [7], был подтвержден диагноз КЭ. В 1976 г. симптоматика КЭ регрессировала, сохранялась лишь атрофия дельтовидной мышцы справа. Пациентка продолжала работу в прежней профессии, в 1974 г. без осложнений перенесла грипп. Умерла в 1979 г. от рака желудка.

В клетках СПЭВ вирус накапливался до титра 10^8–10^{10} БОЕ/мл. По результатам опыта с заражением хомяков штамм 45/69 отнесен к группе высоковирулентных. Он вызывал летальный исход у 100% животных при СПЖ, равной 7–10 дням.

Штамм 45/69 был генотипирован методом анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов. Анализ показал, что после обработки ампликонов генотипирующими рестриктазами были получены последовательности, характерные как для сибирского, так и для европейского подтипов ВКЭ [19].

Штамм 41/65 изолирован от больной З. в 1965 г. на 237-й день болезни. Заболела остро 15.06.1964, были потеря сознания, неоднократная рвота, судороги, развились правосторонний гемипарез, афазия, парез взора вправо, двусторонний птоз. Через 5 недель состояние улучшилось, но при ходьбе отмечались клонические судороги. Появились элементы кожевниковской эпилепсии. На 3-й месяц от начала заболевания усилился гиперкинез правых конечностей, наблюдался эпилептиформный приступ, выявилась атрофия шейных мышц, в силу чего появился симптом «свислой головы». Парез правой руки перешел в паралич, тремор сохранялся, повисла правая стопа, появился симптом «когтистой лапы», тонус всех мышц был повышен по пирамидному типу. 16.02.1965 пациентка заболела ангиной, затем присоединился плеврит, появились птоз и феномен «головы куклы». На 7-м месяце болезни при нарастании явлений бульбарного паралича наблюдался летальный исход. Диагноз: ХКЭ, полиоэнцефаломиелит, кожевниковская эпилепсия.

Вирусологические исследования. При заражении обезьян интрацеребрально штамм 41/65 вызывал острый энцефалит с инкубационным периодом 2–7 дней и летальным исходом до 11-го дня наблюдения. Наибольшее содержание вируса отмечалось в ткани головного и спинного мозга, а также печени и почках. При заражении под кожу инфекция протекала бессимптомно. При заражении под кожу и двукратном введении циклофосфана также наблюдалось бессимптомное течение инфекции. Несмотря на это, на 5–6-й дни после заражения в ткани ЦНС и почки удалось обнаружить ВКЭ. У 60% обезьян была установлена персистенция ВКЭ [21]. Изоляты персистирующего штамма 41/65 обладали патогенностью для мышей, вызывали ЦПД в культуре СПЭВ и образовывали бляшки диаметром 1,2–2,5 мм. В реакции бляшкообразования штамм 41/65 проявил высокую активность, титр 0,6 х 10^8 БОЕ/мл. В опытах на хомяках инфекция в основном протекала субклинически, процент гибели составлял 16,6% при СПЖ, равной 122,4 дня.

Генотипирование штамма 41/65. Штамм 41/65 прошел генотипирование методом анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов по описанной ранее методике. При обработке ампликонов генотипирующими эндонуклеазами рестрикции был получен набор последовательностей ДНК, длины которых соответствовали сибирскому подтипу ВКЭ. Также для штамма 41/65 определена последовательность нуклеотидов Е-гена (AY363852, GenBank). Штамм отнесен к сибирскому подтипу ВКЭ. На дендрограмме штамм 41/65 находится в подгруппе штаммов сибирского подтипа и принадлежит к другому кластеру, нежели прототипные штаммы Айна и Васильченко, и близок к штамму Заусаев [22, 23].

Штамм 3/65 изолирован от больного Р-ва О., 24 лет. В Тюмени в феврале 1963 г. стал отмечать головные боли, преходящее онемение и слабость левой руки, а в мае 1963 г. во время работы в лесу возникли тонические судороги стоп с явлениями карпопедального спазма и опистотонусом. Наблюдались тикообразный гиперкинез левой половины лица и подергивания конечностей с распространением судороги при волнении на мышцы туловища. Ликвор в это время был нормальным, РСК с ВКЭ – отрицательной, поэтому диагноз КЭ был снят, пациент выписан с диагнозом хронического энцефалита без указания этиологии. В ноябре 1964 г. появились преходящие парестезии уже в правой руке, наблюдались 2 генерализованных эпилептиформных приступа. В декабре 1964 г. определялись двусторонний птоз, паралич взора вверх, слабость конвергенции, амимия, и подергивание мышц лица, парез XI и XII нервов справа, моторная афазия, гипертонус мышц по экстрапирамидному типу с симптомом «зубчатого колеса», атаксия, хореическая походка. Диагноз: ХКЭ, менингоэнцефалит.

Вирусологические исследования. При заражении хомяков штамм 3/65 проявил себя как высоковирулентный: вызывал летальный исход у 67–100% животных при СПЖ, равной 5–10 дням.

Штамм 3/65 генотипирован при помощи рестрикционного анализа и секвенирования по Е-гену и отнесен к сибирскому подтипу ВКЭ.

Таким образом, была доказана этиологическая роль 20 штаммов в развитии хронических форм КЭ с использованием различных методов: иммунологических (РДПА) и высокоточных молекулярно-генетических (ПЦР в режиме реального времени, секвенирование фрагментов и полноразмерного генома с определением кластерной принадлежности). Заболевание развивалось как по инициально-прогредиентному, так и по раннему, позднему или спонтанно-прогредиентному типу течения. Были изучены свойства данных штаммов. В реакции бляшкообразования все штаммы, выделенные от больных ХКЭ, проявляли высокую активность, давали популяцию мелких бляшек (до 3 см). Все штаммы обладали высокой нейроинвазивностью в опытах на белых мышах, умеренной или высокой вирулентностью для сирийских хомяков и высоким патогенным потенциалом. При заражении сибирским подтипом ВКЭ сирийских хомяков наблюдалась пролонгация течения экспериментальной инфекции. Штаммы как дальневосточного, так и сибирского подтипов ВКЭ показали способность вызывать летальные исходы (штамм 41/65, сибирский подтип и штамм Хромов, дальневосточный

подтип). Выделение микст-штамма от больной ХКЭ (штамм 45/69) впервые показало роль микст-штаммов и европейского подтипа ВКЭ в этиологии хронических форм КЭ. Болезнь при заражении микст-штаммом ВКЭ имела затяжное, вялое течение с постепенным регрессом клинической симптоматики. По результатам генотипирования молекулярно-генетическими методами большинство изученных штаммов отнесены к сибирскому подтипу ВКЭ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шаповал А.Н. Хронические формы клещевого энцефалита. Ленинград: Медицина; 1976. 176 с.
2. Жукова Н.Г., Команденко Н.И., Подоплекина Л.Е. Клещевой энцефалит в Томской области (этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика, лечение). Томск: STT; 2002. 254 с.
3. Глинских Н.П., Кокорев В.С., Пацук Н.В. и др. Клещевой энцефалит: эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика. Екатеринбург: Изд-во АМБ; 2006. 164 с.
4. Иерусалимский А.П. Клещевой энцефалит. Руководство для врачей. Новосибирск: Новосиб. мед. акад.; 2002. 359 с.
5. Весенне-летний энцефалит в Ленинградской области (труды врачей Волховского фронта). Санитарное управление Волховского фронта. Управление полиграфии и издательств Леноблсовета. 1945. 288 с.
6. Волкова Л.И. Клещевой энцефалит на Среднем Урале: клинико-эпидемиологический анализ острых и хронических форм, пути оптимизации оказания специализированной медицинской помощи в эндемичном очаге. Автореферат дисс. ...докт. мед. наук. Екатеринбург; 2009. 45 с.
7. Краминская Н.Н., Живоляпина Р.Р., Мейерова Р.А. Опыт вирусологического изучения гиперкинетических форм клещевого энцефалита с прогредиентным течением. В сб.: «Актуальные проблемы вирусологии и профилактики вирусных заболеваний». Тезисы XVII Научной сессии Института полиомиелита и вирусных энцефалитов, 24–27 октября 1972 г. Москва. 1972. С. 224–225.
8. Мейерова Р.А. Хронические формы клещевого энцефалита в Приангарье. Иркутск: Изд-во Иркутского университета; 1992. 232 с.
9. Фролова Т.В., Погодина В.В, Фролова М.П. и др. Серонегативная форма первично-прогредиентного (спонтанно-прогредиентного) хронического клещевого энцефалита // Медицина в Кузбассе. 2008. Спец. выпуск № 5. С. 159–162.
10. Жданов В.М., Терентьев В.Ф., Фатеева А.П. и др. Интеграция вирусного генома с геномом клеток мозга при прогрессирующем хроническом клещевом энцефалите // Вестник АМН СССР. 1977. № 7. С. 13–15.
11. Чумаков М.П. Клещевой энцефалит человека. Дисс. ...докт. мед. наук. Москва; 1944.
12. Карань Л.С., Браславская С.И., Мязин А.Е. Развитие методов детекции и генотипирования вируса клещевого энцефалита на основе амплификационных технологий // Вопросы вирусологии. 2007. Т. 52, № 6. С. 17–22.
13. Вотяков В.И., Злобин В.И., Мишаева Н.П. Клещевые энцефалиты Евразии (вопросы экологии, молекулярной эпидемиологии, нозологии, эволюции). Новосибирск: Наука; 2002. 438 с.
14. Молчанов Н.С. Некоторые данные об изучении весенне-летнего энцефалита в Ленинградской области. В кн: «Весенне-летний энцефалит в Ленинградской области (труды врачей Волховского фронта)». Санитарное управление Волховского фронта. Управление полиграфии и издательств Леноблсовета; 1945. С. 5–10.
15. Левкович Е.Н. Вирусологические и иммунологические исследования вспышки энцефалита в Ленинградской области. В кн.: «Весенне-летний энцефалит в Ленинградской области (труды врачей Волховского фронта)». Санитарное управление Волховского фронта. Управление полиграфии и издательств Леноблсовета; 1945. С. 82–93.
16. Погодина В.В., Фролова М.П., Ерман Б.А. Хронический клещевой энцефалит. Этиология, иммунология, патогенез. Новосибирск: Наука; 1986. 232 с.
17. Rubin S.G., Chumakov M.P. New data on the antigenic types of Tick-borne encephalitis (TBE) virus. In: Arboviruses in the Mediterranean Countries. Stuttgart, New York; 1980. P. 231–236.
18. Ecker M., Allison S.L., Meixner T. et al. Sequence analysis and genetic classification of tick-borne encephalitis viruses from Europe and Asia // The Journal of general virology. 1999. Vol. 80, № 1. P. 179–185.
19. Безрукова Е.Г. Роль сибирского подтипа вируса клещевого энцефалита в этиологии острых и хронических форм заболевания (в сопоставлении с дальневосточным подтипом). Дисс. ...канд. мед. наук. Москва; 2009.
20. Gritsun T.S., Frolova T.V., Zhankov A.I. et al. Characterization of a siberian virus isolated from a patient with progressive chronic tick-borne encephalitis // Journal of Virology. 2003. Vol. 77, № 1. P. 25–36.
21. Погодина В.В. Вирусы антигенного комплекса клещевого энцефалита. Дисс. ...докт. мед. наук. Москва; 1967.
22. Погодина В.В., Бочкова Н.Г., Карань Л.С. и др. Сравнительный анализ вирулентности сибирского и дальневосточного подтипов вируса клещевого энцефалита // Вопросы вирусологии. 2004. Т. 49, № 6. С. 24–30.
23. Погодина В.В., Бочкова Н.Г., Карань Л.С. и др. Сибирский и дальневосточный подтипы вируса клещевого энцефалита в европейских и азиатских регионах России: генетическая и антигенная характеристика штаммов // Вопросы вирусологии. 2004. Т. 49, № 4. С. 20–25.

4.8. Патология мозга человека при остром клещевом энцефалите, вызванном сибирским субтипом вируса

(В.Я. Кармышева)

Клещевой энцефалит (КЭ) на современном этапе имеет ряд эпидемиологических, клинических и этиологических особенностей. Отмечен явный патоморфоз, то есть изменение тяжести и характера заболевания. В Новосибирской области выявлены случаи геморрагических форм КЭ [1], на Среднем Урале наблюдаются тяжелые очаговые формы КЭ с многоуровневым поражением головного и спинного мозга [2]. Расшифрована генетическая структура трех подтипов вируса КЭ (ВКЭ) – дальневосточного, генотип 1 [3], европейского, генотип 2 [4] и сибирского, генотип 3 [5, 6]. В.И. Вотяковым и соавт. [7] выдвинута гипотеза о связи трех генотипов с разными нозологическими формами: клещевой энцефаломиелит (генотип 1), клещевой серозный менингит (генотип 2), клещевой менингоэнцефалит (генотип 3). По данным авторов, штаммы указанных генотипов ВКЭ различаются по тропизму, способности или неспособности преодолевать гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), по частоте развития нейронофагий с формированием глиозных узелков и другим патоморфологическим признакам. В исследованиях, посвященных изучению патогенеза дальневосточного КЭ, выявлен гиперергический характер воспаления и последовательное развитие реакций гиперчувствительности немедленного и замедленного типа, обеспечивающих становление местного (тканевого) иммунитета [8, 9].

На рубеже XX–XXI вв. установлено доминирование сибирского подтипа ВКЭ во многих регионах Российской Федерации. На Урале, в Западной Сибири, Северо-Западном и Центральном регионах сибирский подтип составляет до 100% вирусной популяции [10, 11]. Его роль в этиологии очаговых форм КЭ с летальным исходом доказана клинико-вирусологическими и молекулярно-биологическими методами [12, 13]. Вместе с тем характер поражения ЦНС, вызванного сибирским подтипом, у человека изучен мало. Особенно это касается процесса иммунного цитолиза в головном мозге и внутренних органах людей, погибших от КЭ. Необходимы дополнительные исследования для дифференцировки проявлений иммунного цитолиза с изменениями, вызванными непосредственно ВКЭ, и вторичными изменениями другой или неизвестной этиологии, часто наблюдаемой у погибших от этой инфекции людей [14].

Основные сведения об изученных пациентах приведены в таблице. У всех больных заболевание начиналось остро с повышения температуры до 39°С, сильной головной боли, изменения сознания, раннего развития картины энцефалита с тяжелой интоксикацией, судорогами, параличами, комой и полиорганной недостаточностью. Проводились противовирусная терапия (введение специфического иммуноглобулина) и, в качестве профилактики внутрибольничных инфекций, антибактериальная терапия. Все больные давали письменное согласие на использование их данных для дальнейших исследований.

ТАБЛИЦА.

СВЕДЕНИЯ О 6 ОБСЛЕДОВАННЫХ НЕ ВАКЦИНИРОВАННЫХ И НЕ ПОЛУЧИВШИХ ИММУНОПРОФИЛАКТИКИ БОЛЬНЫХ КЭ С ЛЕТАЛЬНЫМ ИСХОДОМ* (ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ БОЛЬНОЙ П.)

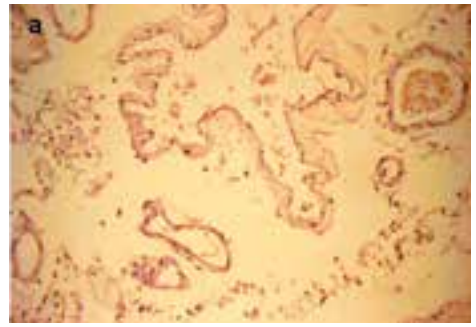
Пациент–пол–возраст Параметры	№ 1 К-м-48	№ 2 Т-м-32	№ 3 Аб.-м-66	№ 4 Як.-ж-61	№ 5 Л- ж-16	№ 6 П-ж-2,7
Территория, год	Кемеровская область, 2013	Курганская, Челябинская области, 2013	Челябинская область, 2012	Челябинская область, 2013	Волгоградская область, 2010	Вологодская область, 2010
Условия заражения	Множественные присасывания клещей	Был в лесу, снял клеща с собаки	Присасывание клеща	Присасывание клеща	Присасывание клеща	Присасывание клеща
Инкубационный период/ длительность заболевания (дни)	?/11	?/13	3/29	10/23	14/68	14/5
Клинический диагноз	КЭ менингоэнцефалитическая форма, тяжелое течение. Кома II-III ст. эпилепсия, тетрапарез	КЭ менингоэнцефалитическая форма, тяжелое течение, гемипарез, афазия. Кома III ст.	КЭ менингоэнцефалитическая форма, тяжелое течение Кома III ст., ишемия мозга, судорожный синдром	КЭ менингоэнцефалополиомиелитическая форма, тяжелое течение. Инфаркт миокарда, ишемия. Кома III ст.	КЭ энцефалополиомиелитическая форма, тяжелое течение. Кома III ст.	КЭ менингоэнцефалитическая форма, тяжелое течение, тетрапарез. Кома III ст.
Осложнения в период болезни	Отек головного мозга с дислокацией	Правосторонняя пневмония, тяжелое течение	Отек головного мозга, синдром вклинивания	Кардиогенный шок, сердечно-легочная недостаточность	Верхнедолевая правосторонняя гнойная очаговая пневмония	Правосторонняя пневмония, отек мозга, кровотечения из мочевыводящих путей
Вирусологическая, молекулярно-биологическая диагностика*	Выделена РНК ВКЭ сибирского подтипа (головной мозг)	РНК ВКЭ из парафиновых блоков мозга выделить не удалось	Выделены РНК ВКЭ сибирского подтипа (головной мозг) и штамм ВКЭ (J936631-Chelyabinsk-Ald-12)	Выделена РНК ВКЭ сибирского подтипа (головной мозг)	Выделена РНК ВКЭ (головной и спинной мозг), обнаружены антитела IgM и IgG (кровь), IgM и IgG (ликвор)	Обнаружены антитела IgM (кровь), IgG (ликвор)
Иммуноцитологическая диагностика (МФА, антиген)	Антиген ВКЭ (головной мозг)	Антиген ВКЭ (головной мозг)	Антиген ВКЭ (головной мозг)	Антиген ВКЭ (головной мозг)	-	-

ПРИМЕЧАНИЕ: ИЗОЛЯЦИЯ ВКЭ ПРОВЕДЕНА Л.С. ЛЕВИНОЙ, ГЕНОТИПИРОВАНИЕ ШТАММА И ОБРАЗЦОВ РНК ВКЭ – Л.С. КАРАНЬ, Н.М. КОЛЯСНИКОВОЙ; «-» – НЕ ИССЛЕДОВАЛИСЬ.

Случай 1. Пациент К., 48 лет, житель таежного Тисульского района Кемеровской области. В анамнезе: множественные укусы клещей в июне–июле 2013 г. Не вакцинирован, экстренную серопрофилактику не получал. 21.08.2013 – повышение температуры тела до 39^{0}С, рвота, судороги. 22.08.2013 госпитализирован в отделение анестезиологии и реанимации Кемеровской областной клинической больницы. Диагноз: КЭ, менингоэнцефалитическая форма, тяжелое течение. Диагноз подтвержден 27.08.2013 выявлением в ликворе и сыворотке крови IgG к ВКЭ (1:100) и IgM (КП-1,03). IgG и IgM к возбудителю иксодового клещевого боррелиоза (ИКБ) в крови не выявлены. В общем анализе крови – повышение СОЭ (27 мм/ч), содержание лейкоцитов с 57 до 74%, снижение числа лимфоцитов с 26 до 7%. Состояние пациента крайне тяжелое, отмечались утяжеление неврологической симптоматики с нарушением сознания (кома III ст.), интоксикационный и общевоспалительный синдромы. Несмотря на проводимую лекарственную терапию, введение человеческого иммуноглобулина против ВКЭ (титр IgG 1:320), применение ИВЛ, барбитуратной комы, реанимационные мероприятия, 29.08.2013 наступила смерть. Патолого-анатомическое заключение не представлено.

Цитопатогистологическое изучение препаратов пациента К. позволило нам выявить выраженное поражение всех основных структур головного мозга с преобладанием альтернативного компонента воспаления. Отмечалась деструкция практически всех элементов лептоменинкса (сосудов, клеточных элементов, ячей) с выраженными дисциркуляторными нарушениями (стазами, тромбозом, кровоизлияниями). Степень выраженности деструктивных и гемодинамических изменений варьировала в разных участках мозга (рис. 1а, б). В различных участках коры головного мозга отмечали тяжелые некробиотические изменения с полным выпадением нейронов, деструкцией глии, нервных волокон и образованием зернистых шаров в очагах размягчения. Обращала на себя внимание слабая выраженность клеточных реакций (рис. 2, 3). Не менее тяжелые изменения отмечали в стволовой части мозга: очаги деструкции ткани мозга, выраженный отек (рис. 4). Сохранившиеся нейроны с выраженными дистрофическими изменениями (отек, резкое набухание и гомогенизация цитоплазмы, исчезновение отростков, хроматолиз, эктопия ядра, цитолиз) (рис. 5). Следует отметить, что в изученных препаратах мы выявляли морфологические признаки иммунного цитолиза практически во всех клеточных элементах: нейронах, глиоцитах, эпителиальных и адвентициальных клетках сосудов мягких мозговых оболочек (м.м.о.), что свидетельствует о пантропности ВКЭ и подтверждает ранее полученные данные [15–19]. В мозжечке у умершего К. выявлено почти полное отсутствие ганглионарных нейронов (клеток Пуркинье), бóльшей части нейронов в молекулярном и зернистом слоях, с резким истончением последнего (рис. 6). Аналогичные изменения выявлены и у других больных КЭ.

Случай 2. Пациент Т., 32 года, проживал на территориях Курганской и Челябинской областей. 26.07.2013 снял с собаки клеща, укус клеща отрицал. Против КЭ не привит, экстренную серопрофилактику не получал. Заболел остро 02.08.2013: температура 38–39^{0}С, общая слабость, нарастающая головная боль, тошнота, рвота, 4 дня находился дома, 05.08.2013 перестал вступать в контакт с окружающими. Госпитализирован с диагнозом менингит. В ликворе цитоз – 400 кл/мл^3, лимфоцитоз – 90%, белок – 740 мг/мл, глюкоза – 3,8 ммоль/л. В ликворе антитела IgG против ВКЭ в титре 1:100. В сыворотке крови антитела IgM и IgG к возбудителям КЭ, ИКБ, гранулоцитарного



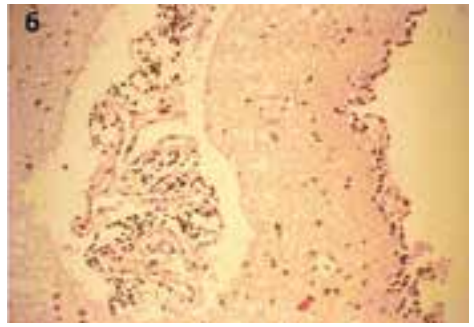


РИС. 1 А, Б. **БОЛЬНОЙ К. УЧАСТКИ М.М.О. ТЕМЕННОЙ (А) И ЗАТЫЛОЧНОЙ (Б) ОБЛАСТЕЙ, ДЕСТРУКЦИЯ ЯЧЕЕК, СТЕНОК КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ, ОТЕК (Б) РАЗРУШЕНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ МЕЛКИХ КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ, СЛАБАЯ ЛИМФОИДНОКЛЕТОЧНАЯ ИНФИЛЬТРАЦИЯ М.М.О., ОТЕК НЕРВНОЙ ТКАНИ. ДИСТРОФИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ И ОЧАГОВАЯ ДЕСТРУКЦИЯ ЭПЕНДИМОЦИТОВ. ГЭ. Х 400**

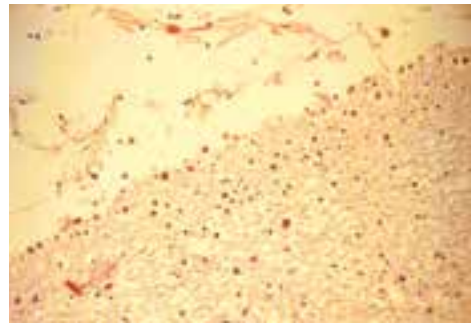
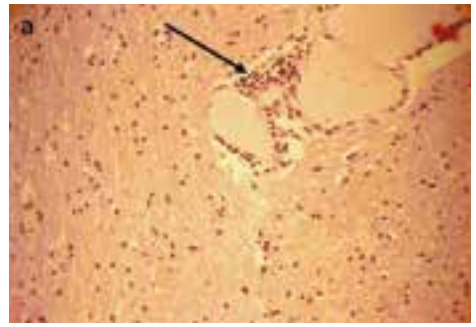


РИС. 2. **БОЛЬНОЙ К. УЧАСТОК КОРЫ БОЛЬШОГО МОЗГА. ПОЛНОЕ РАЗРУШЕНИЕ НЕЙРОНОВ, ГЛИОЦИТОВ, ВОЛОКОН, ОТЕК. МНОГОЧИСЛЕННЫЕ ЗЕРНИСТЫЕ ШАРЫ, ОСТАТКИ М.М.О. ГЭ. Х 400**



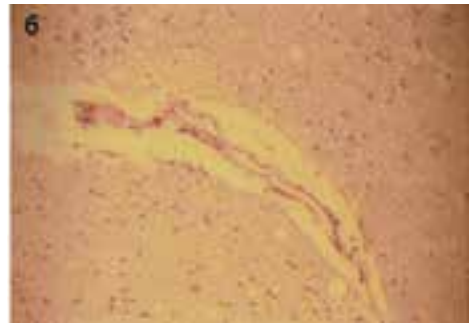


РИС. 3 А, Б. **БОЛЬНОЙ К. ПОДКОРКОВЫЕ УЧАСТКИ МОЗГА: А – ДЕСТРУКЦИЯ ТКАНИ, ОТСУТСТВИЕ НЕЙРОНОВ, МЕЛКИЕ ПИКНОТИЧНЫЕ ЯДРА ГЛИОЦИТОВ, ПАРЕТИЧЕСКИ РАСШИРЕННЫЕ СОСУДЫ С ПЕРИВАСКУЛЯРНОЙ ЛИМФОИДНОЙ ИНФИЛЬТРАЦИЕЙ И ОТЕКОМ (СТРЕЛКА), ВНУТРИСОСУДИСТЫЙ ГЕМОЛИЗ; Б – ТЯЖЕЛЫЕ ДИСТРОФИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ (ОТЕК, НАБУХАНИЕ, ПЕРИНУКЛЕАРНОЕ ПРОСВЕТЛЕНИЕ ЦИТОПЛАЗМЫ, БАЗОФИЛИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ОТДЕЛОВ, ИСЧЕЗНОВЕНИЕ КОНТУРОВ ЯДРА) И ДЕСТРУКЦИЯ БóЛЬШЕЙ ЧАСТИ НЕРВНЫХ КЛЕТОК, ВЫРАЖЕННЫЙ ОТЕК ТКАНИ МОЗГА, ДЕСТРУКЦИЯ СТЕНОК СОСУДОВ, ПЕРИВАСКУЛЯРНЫЙ ОТЕК. ГЭ. Х 400**

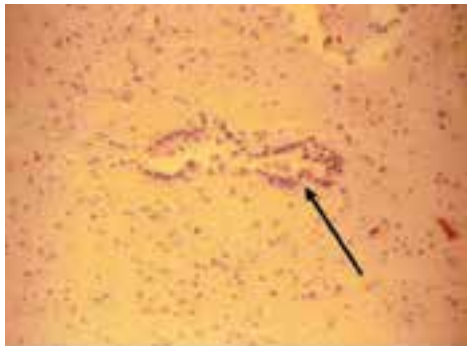


РИС. 4. **БОЛЬНОЙ К. СТВОЛОВАЯ ЧАСТЬ С УЧАСТКОМ ВОДОПРОВОДА МОЗГА, ВЫСТЛАННОГО СОХРАННЫМИ ЭПЕНДИМОЦИТАМИ (СТРЕЛКА). КРОВОИЗЛИЯНИЕ, ДИФФУЗНАЯ ЛИМФОЦИТАРНАЯ ИНФИЛЬТРАЦИЯ, ГИБЕЛЬ НЕЙРОНОВ. ГЭ. Х 400**

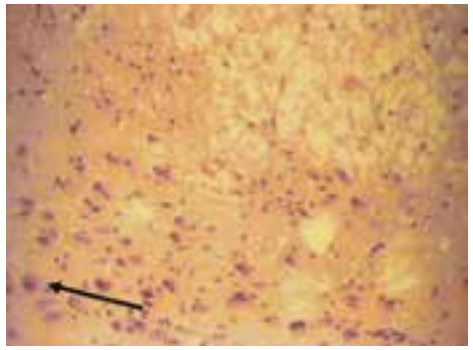


РИС. 5. **БОЛЬНОЙ К. БУЛЬБАРНАЯ ЧАСТЬ МОЗГА: ВВЕРХУ – ПОЛНАЯ ДЕСТРУКЦИЯ МОЗГОВОЙ ТКАНИ, ОТЕК; ВНИЗУ – ОКРУГЛИВШИЕСЯ ОТЕЧНЫЕ НЕЙРОНЫ БЕЗ ОТРОСТКОВ С ГОМОГЕНИЗИРОВАННОЙ ЦИТОПЛАЗМОЙ И ЯДРАМИ, РАСПОЛОЖЕННЫМИ ПО ПЕРИФЕРИИ, И КЛЕТКИ-ТЕНИ (СТРЕЛКА), КРОВОИЗЛИЯНИЕ. ГЭ. Х 400**

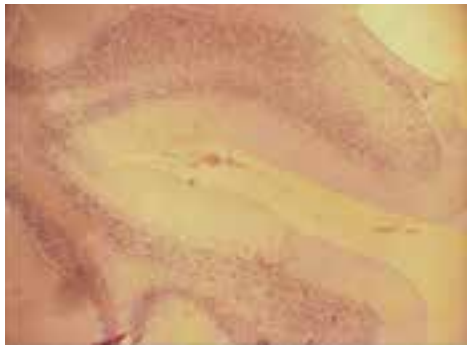
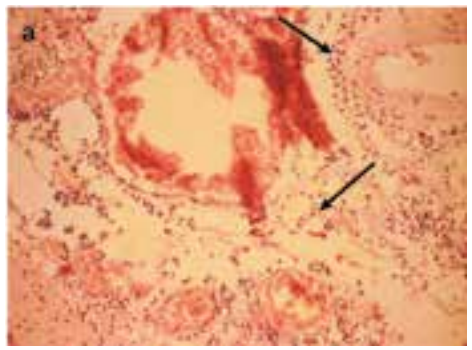


РИС. 6. **БОЛЬНОЙ К. МОЗЖЕЧОК. ДЕСТРУКЦИЯ КЛЕТОК ПУРКИНЬЕ, ЗНАЧИТЕЛЬНОЙ ЧАСТИ НЕЙРОНОВ МОЛЕКУЛЯРНОГО И ЗЕРНИСТОГО СЛОЕВ КОРЫ И КЛЕТОК ГЛИИ. ГЭ. Х 200**



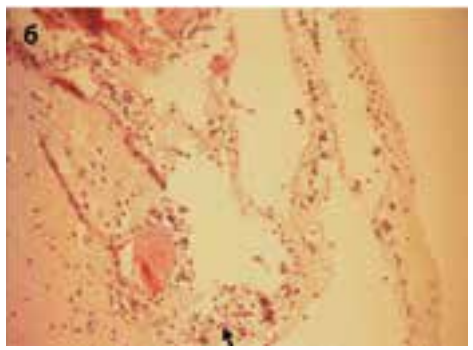
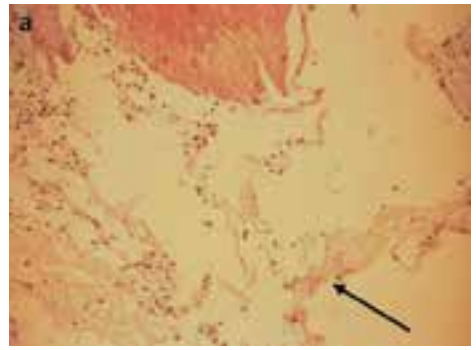


РИС. 7 А, Б. **БОЛЬНОЙ Т. М.М.О. ЛОБНОЙ ДОЛИ МОЗГА:ДЕСТРУКЦИЯ ЯЧЕЙ, КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ, КРОВОИЗЛИЯНИЯ, ВНУТРИСОСУДИСТЫЙ ГЕМОЛИЗ И ТРОМБОЗ, ДИФФУЗНЫЕ И ПЕРИВАСКУЛЯРНЫЕ ЛИМФОИДНЫЕ ИНФИЛЬТРАТЫ, ТРОМБЫ. ГЭ. Х 400**



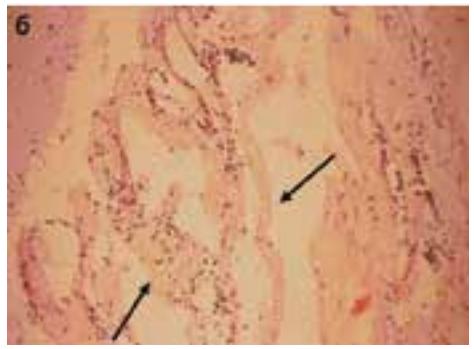


РИС. 8 А, Б. **БОЛЬНОЙ Т. М.М.О. ТЕМЕННОЙ ДОЛИ МОЗГА: ДЕСТРУКЦИЯ ЯЧЕЙ, ЛИМФОИДНОКЛЕТОЧНАЯ ИНФИЛЬТРАЦИЯ, ГОМОГЕНИЗАЦИЯ И ОТЕК ВОЛОКНИСТЫХ СТРУКТУР. ГЭ. Х 400**

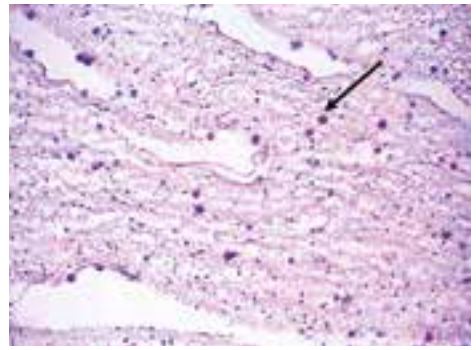
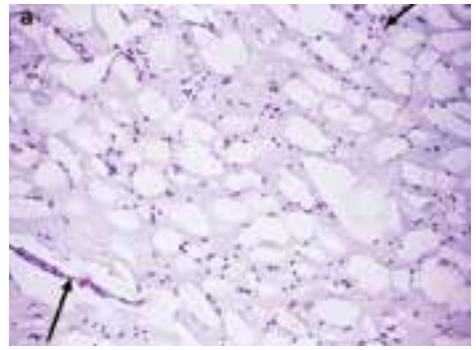


РИС. 9. **БОЛЬНОЙ АБ. УЧАСТОК ТЕМЕННОЙ КОРЫ БОЛЬШОГО МОЗГА. ПОЛНОЕ РАЗРУШЕНИЕ НЕЙРОНОВ, ГЛИОЦИТОВ, ВОЛОКОН, ОТЕК. МНОГОЧИСЛЕННЫЕ ЗЕРНИСТЫЕ ШАРЫ В ОБЛАСТИ РАЗМЯГЧЕНИЯ ТКАНИ МОЗГА. ГЭ. Х 400**



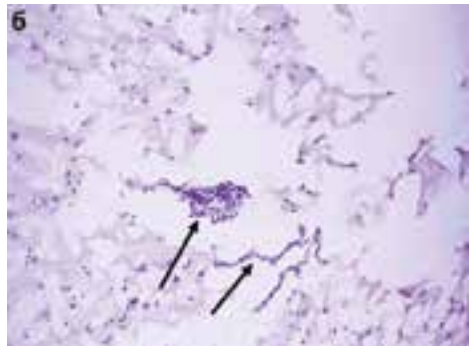


РИС.10 А, Б. **БОЛЬНОЙ АБ. А – НЕЙРОНЫ И СТРОМА МОЗГА РАЗРУШЕНЫ, ОТЕК. ОКРАШЕНЫ ЯДРА ГЛИАЛЬНЫХ И СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННЫХ КЛЕТОК И БОЛЕЕ КРУПНЫЕ – ПЕРИОЦИТОВ. НОВООБРАЗОВАННЫЙ КАПИЛЛЯР. ВИДНЫ ФОРМИРУЮЩИЕСЯ КАПИЛЛЯРЫ; Б – ОБРАЗОВАНИЯ ОСТРОВКОВ ПРОЛИФЕРИРУЮЩИХ КЛЕТОК, НАКАПЛИВАЮЩИХ АНТИГЕН ВКЭ НА СВОЕЙ ПЛАЗМОЛЕММЕ (НА ВРЕЗКЕ, МФА. Х 600). ГЭ. Х 400**

анаплазмоза человека «ГАЧ», моноцитарного эрлихиоза человека – МЭЧ, лихорадки Западного Нила – ЛЗН, а также к энтеровирусам не выявлены. Попытки выделить ВКЭ и РНК ВКЭ из препаратов парафиновых блоков участков мозга дали отрицательный результат.

В лечении использовали специфический иммуноглобулин с титром 1:160 (5 инъекций) и с титром 1:320 (16 инъекций) внутримышечно (всего 126 мл), рибавирин 400 мг 65 доз; проводилась симптоматическая терапия. Состояние больного оставалось тяжелым, нарастали интоксикация, неврологические проявления (афазия, правосторонний гемипарез), развилась правосторонняя нижнедолевая пневмония (при поступлении рентгенограмма органов грудной клетки без патологии). 11.08.2013 больной был переведен на ИВЛ. 14.08.2013 на фоне нарастающего расстройства сознания с развитием комы III ст. констатирована смерть. Заключительный диагноз: КЭ, менингоэнцефалитическая форма, тяжелое течение. Госпитальная правосторонняя нижнедолевая пневмония, тяжелое течение. Отек головного мозга. Кома III ст.

При изучении препаратов м.м.о. умершего Т. выраженные изменения были выявлены во всех долях головного мозга. Характер и тяжесть этих изменений были сходными: резкая гиперемия, тромбоз, очаговая деструкция стенок сосудов, отек и деструкция ячей, диффузная лимфоидноклеточная инфильтрация. В лобной и теменной долях отмечали также выраженные кровоизлияния (рис. 7 а, б; рис. 8 а, б). В коре и стволе головного мозга были выявлены тяжелые некробиотические изменения с гибелью бóльшей части нейронов. Сохранившиеся нейроны имели морфологию, характерную для клеток после иммунного цитолиза (острое набухание, потеря отростков, тигролиз, гомогенизация цитоплазмы, эктопия и смазанность контуров ядер). В ткани мозга отмечались значительные расстройства кровообращения с явлениями гиперемии, внутрисосудистым гемолизом и одновременным образованием в части сосудов тромбов, очаговой деструкции стенок сосудов с развитием кровоизлияний. Вокруг отдельных сосудов выявлена слабая инфильтративно-продуктивная реакция. Во внутренних органах данного больного (легких, лимфатических узлах, селезенке, печени, почках, поджелудочной железе) были выявлены тяжелые дистрофические и некробиотические изменения, часть которых имела признаки, характерные для иммунного цитолиза.

Случай 3. Пациент Аб., 66 лет, житель г. Пласт (лесостепная зона Челябинской области). Присасывание клеща 22.06.2012. Экстренную серопрофилактику не получал, против КЭ не привит. Госпитализирован 25.06.2012. Клинический диагноз: КЭ, менингоэнцефалитическая форма, тяжелое течение. Диагноз подтвержден сероконверсией специфических иммуноглобулинов. В сыворотке крови, взятой на 4-й день болезни, антитела IgM и IgG отсутствовали, на 10-й день выявлены IgM (КП – 9,3), на 25-й день болезни определены специфические антитела IgM (КП – 8,9), титр IgG – 1:100. Антитела к возбудителям ИКБ и ЛЗН не выявлены.

В связи с тяжелым состоянием больного, развитием комы III степени пациенту в течение 23 дней проводили ИВЛ. Иммуноглобулин против КЭ вводился в течение 29 дней (титры 1:320, 3 раза по 6 мл в сутки). До развития комы пациент неоднократно препятствовал выполнению назначенных лечебных процедур, отказался от введения антибиотиков, что способствовало активации условно-патогенной флоры с развитием воспаления в воздухопроводящем и респираторном отделах легких и другим осложнениям (табл.).

24.07.2013, на 29-е сутки от начала заболевания, наступил летальный исход. Заключительный диагноз: КЭ, менингоэнцефалитическая форма, тяжелое течение, кома III степени.

При изучении гистологических препаратов мозга умершего Аб. нами выявлены деструкция лептоменинкса, коры (рис. 9) и подкорковых структур, аналогичные вышеописанным у больных К., Т. Однако выраженность этих изменений была значительно выше. Во многих полях зрения сохранялась только сеть – остатки набухших волокон, между которыми находилась отечная жидкость (рис. 10 а), однако даже в таких участках можно было найти пролиферирующие клетки, образующие новые капилляры, и даже очаговые скопления таких клеток (рис. 10 а; рис. 10 б). На плазмолемме пролиферирующих клеток МФА (метод флуоресцирующих антител) выявили накопление антигена ВКЭ. В более сохранных небольших участках коры, подкорковой области, ствола морфологическая картина была сходной с изменениями, представленными на рисунке 5. У данного больного было выявлено также тяжелейшее поражение спинного мозга с дистрофическими и некробиотическими изменениями в нервных клетках, их значительным выпадением, отеком ткани мозга, лимфомоноцитарной инфильтрацией и формированием в очагах деструкции зернистых шаров.

Случай 4. Больная Як., 61 год, житель г. Копейска Челябинской области. Присасывание клеща в лесу 16.09.2013. Экстренную профилактику не проводили, не вакцинирована. Заболела 26.09.2013, госпитализирована 01.10.2013 с диагнозом «подозрение на клещевой энцефалит». В сыворотке крови 01.10.2013 выявлены антитела IgG и IgM (КП – 3,0) к ВКЭ. Клинический диагноз: КЭ, менингоэнцефалополиомиелитическая форма, тяжелое течение. Ишемическая болезнь сердца, острый инфаркт миокарда от 02.10.2013 в передне-перегородочной и верхушечной зонах. Гипертоническая болезнь III степени, риск 4 по Killip. Хроническая сердечная недостаточность, I функциональный класс. Сахарный диабет II типа, декомпенсация. Продленная ИВЛ 17 дней. Отек головного мозга. Синдром полиорганной недостаточности. Кома III ст. Дата смерти – 18.10.2013.

Заключительный диагноз: КЭ, менингоэнцефалополиомиелическая форма, тяжелое течение. Острый инфаркт миокарда. Госпитальная правосторонняя нижнедолевая пневмония, кома III ст. При гистологическом исследовании в м.м.о. лобной, теменной, затылочной областей мозга были выявлены деструкция кровеносных сосудов, ячей, стромы, отек, разволокнение опорных структур, гемодинамические нарушения с гиперемией, кровоизлияниями, тромбозом и диффузная инфильтративно-продуктивная реакция. В ткани мозга отмечались выраженные дистрофические изменения нейронов (отек, набухание, потеря отростков, эктопия ядра, гомогенизация цитоплазмы, кариолизис), глии, клеточных элементов, инфильтратов (лимфоцитов и плазматических клеток). Значительная часть нервных клеток подвергалась деструкции с образованием клеток-тканей. При этом периневральные клеточные реакции практически отсутствовали, встречались единичные лимфоцитарные инфильтраты.

Из внутренних органов наиболее выраженные изменения развивались в лимфатических узлах и селезенке: деструкция лимфоидных фолликулов, Т-зависимых зон и стенок сосудов, отек и набухание структур стромы.

Случай 5. Пациент Л., 16 лет, житель Вытегорского района Волгоградской области. Присасывание клеща на берегу реки 25.05.2010. От КЭ не прививалась, профилактику КЭ не проводили. Начало заболевания – 07.06.2010.

На 14 день с момента присасывания: высокая температура, сильная головная боль. 09.06.2010 развились слабость мышц шеи, дисфагия, судороги в конечностях. Была госпитализирована в ЦРБ, а 10.06.2010 санитарной авиацией доставлена в больницу. Диагноз: КЭ, энцефаломиелитическая форма, тяжелое течение. Самостоятельного дыхания нет. 11.06.2010 проведены операция трахеостомии, ИВЛ.

Данные МРТ от 15.06.2010 свидетельствовали об энцефалитических очагах в проекции продолговатого мозга и зрительных бугров. Несмотря на проводимое по принятой схеме лечение, состояние больной ухудшалось: нарастала дыхательная и церебральная недостаточность, развилась кома III степени. Диагноз подтвержден выявлением иммуноглобулинов к ВКЭ методом ИФА в сыворотке крови и ликворе. Необходимо указать, что две первые пробы от 10.06.2010 и 11.06.2010 были отрицательные, и только в 3 пробе от 25.06.2010 г. в сыворотке крови были выявлены антитела IgM (КП – 3,485) и IgG (ОП – 4,173), а также в ликворе: IgM (КП – 0,845) и IgG (ОП – 4,173).

Методом ПЦР из участков продолговатого мозга и верхней части спинного мозга умершей выделена РНК ВКЭ. ДНК боррелий, эрлихий не обнаружено. Патологоанатомом областной больницы описаны деструктивные изменения не только в ЦНС, но и в других органах и сделан вывод: причина смерти – деструкция спинного и головного мозга. При гистологическом исследовании нами выявлены массивная гибель нейронов, глиоцитов и других клеток головного и спинного мозга, многочисленные пересосудистые и диффузные лимфоидномоноцитарные инфильтраты, деструктивный отек мозгового вещества, периваскулярные и перицеллюлярные отеки, очаги деструкции ткани мозга, стенок кровеносных сосудов, барьеров. Наиболее сохранны были эпендимоциты, выстилающие полости желудочков мозга.

Больной 6. Пациент П. – ребенок 2 года 7 месяцев. Житель деревни Свердловская Терновского района Вологодской области. От КЭ не привита. Присасывание клеща в область левой лопатки произошло около дома. 13.05.2010 клеща удалили самостоятельно. 14.05.2010 ребенку ввели с профилактической целью иммуноглобулин (1 мл, серия 4072, срок годности – 12.2010). Заболевание началось 26.05.2010 с подъема температуры от 38 до 39^{0}С, однократной рвоты. 27.05.2010 – парез руки и ноги слева, невнятная речь. В тот же день была госпитализирована в местную ЦРБ. С лечебной целью вводили иммуноглобулин (1,5 мл 2 раза в день; всего 7,5 мл). Тяжелая клиника с парезами. 30.05.2010 переведена в Областную инфекционную больницу. Состояние крайне тяжелое: левосторонний парез, рвота, поперхивание, угнетенное сознание, кашель. Лечение: введение иммуноглобулина по 2,0 мл 2 раза, гормонов, переливание плазмы. Расстройства прогрессировали, отек мозга, судороги, кома III степени, тетрапарез, правосторонняя нижнедолевая пневмония, кровотечение из мочевыводящих путей. 31.05.2010 – операция трахеостомии, ИВЛ. Смерть наступила 01.06.2010, на 5-й день заболевания. Диагноз: КЭ, менингоэнцефалитическая форма, тяжелое течение. Судорожный синдром, тетрапарез, кома III степени. Диагноз подтвержден метом ИФА: IgM (КП – 6,2), в сыворотке крови IgM (КП – 1,7), в СМЖ IgG не обнаружены. Анализы от 27.05.2010 в трупной крови ребенка П. выявлены РНК ВКЭ в крови и тканях мозга методом ПЦР. При гистологическом исследовании обнаружены деструктивные изменения нейронов, глиоцитов и других клеток мозга, периваскулярные и диффузные лимфомоноцитарные инфильтраты, единичные мелкие гранулемы, кариоцитолиз, тромбообразование, периваскулярные и тканевые отеки, гомогенезация ядер и цитоплазмы нейронов. Менее были поражены эпендимоциты.

Заключение

– Во всех изученных случаях у пациентов, не вакцинированных и не получивших экстренную серопрофилактику, но пролеченных человеческим иммуноглобулином против ВКЭ, отмечалось тяжелейшее течение КЭ с быстро развивающимся поражением м.м.о. практически во всех отделах коры головного мозга. Это, вероятно, связано с особенностями строения, иннервации и кровоснабжения м.м.о. и может быть обусловлено как непосредственным воздействием ВКЭ, так и быстро развивающимся иммунным цитолизом и интоксикацией [20, 21].

– Массивная деструкция нейронов, глии, эндотелия, адвентициальных клеток сосудов и м.м.о., а также клеточных элементов лимфомоноцитарных инфильтратов подтверждает не только высокую пантропность сибирского подтипа ВКЭ, но и необходимость учитывать неблагоприятное влияние длительного ИВЛ, резко выраженную иммунную гиперчувствительность и поражение лимфоидных органов иммунной системы.

– С помощью морфологических методов показана чрезвычайно высокая патогенность для человека сибирского подтипа ВКЭ. Проведено иммуноцитогистологическое исследование головного мозга 6 пациентов, умерших от КЭ, не получавших вакцинопрофилактику и экстренную серопрофилактику, но леченных человеческим иммуноглобулином против ВКЭ. Выявлено вирус-индуцированное поражение барьеров мозга, оболочек, сосудов, коры, ганглиев, ствола, мозжечка с деструкцией нейронов, глии, нервных волокон. Получены морфологические доказательства высокой патогенности сибирского подтипа возбудителя для человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ternovoy V.A., Kurzhukov G.P., Sokolov V.V. et al. Tick-borne encephalitis with hemorhragic syndrome, Novosibirsk region, Russia, 1999 // Emerging Infectious Diseases. 2003. Vol. 9, № 6. P. 743–746.
2. Волкова Л.И. Клещевой энцефалит на Среднем Урале: клинико-эпидемиологический анализ острых и хронических форм, пути оптимизации оказания специализированной медицинской помощи в эндемичном очаге. Автореферат дисс. ...докт. мед. наук. Екатеринбург; 2009. 45 с.
3. Yamshchikov V.F., Blinov V.M., Pletnev A.G. Nucleotide sequence of the genome and complete amino acid sequence of the polyprotein of tick-borne encephalitis virus // Virology. 1990. Vol. 174, № 1. P. 250–263.
4. Ecker M., Allison S.L., Meixner T. et al. Sequence analysis and genetic classification of tick-borne encephalitis viruses from Europe and Asia // The Journal of general virology. 1999. Vol. 80, № 1. P. 179–185.
5. Gritsun T.S., Frolova T.V., Pogodina V.V. et al. Nucleotide and deduced amino acid sequence of the envelope gene of the Vasilchenko strain of TBE virus; comparison with other flaviviruses // Virus Research. 1993. Vol. 27, № 2. P. 201–209.
6. Gritsun T.S., Frolova T.V., Zhankov A.I. et al. Characterization of a siberian virus isolated from a patient with progressive chronic tick-borne encephalitis // Journal of Virology. 2003. Vol. 77, № 1. P. 25–36.
7. Вотяков В.И., Злобин В.И., Мишаева Н.П. Клещевые энцефалиты Евразии (вопросы экологии, молекулярной эпидемиологии, нозологии, эволюции). Новосибирск: Наука; 2002. 438 с.

8. Сомова Л.М., Леонова Г.Н., Фисенко А.Ю. и др. Морфогенез дальневосточного клещевого энцефалита // Архив патологии. 2010. № 5. С. 47–51.
9. Захарычева Т.А. Клещевой энцефалит в Хабаровском крае: вчера, сегодня, завтра. Хабаровск. 2014. 248 с.
10. Колясникова Н.М. Мониторинг структуры популяции вируса клещевого эцефалита в Уральском, Западносибирском и Северо-Западном регионах России (вирусологические и молекулярно-биологические исследования). Дисс. ...канд. мед. наук. Москва; 2008. 216 с.
11. Герасимов С.Г., Дружинина Т.А., Карань Л.С. и др. Особенности клещевого энцефалита в Ярославской области на современном этапе. Проблема эволюции инфекции // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2014. Т. 19, № 4. С. 37–44.
12. Безрукова Е.Г. Роль сибирского подтипа вируса клещевого энцефалита в этиологии острых и хронических форм заболевания (в сопоставлении с дальневосточным подтипом). Дисс. ...канд. мед. наук. Москва; 2009.
13. Погодина В.В., Левина Л.С., Скрынник С.М. и др. Клещевой энцефалит с молниеносным течением и летальным исходом у многократно вакцинированного пациента // Вопросы вирусологии. 2013. Т. 58, № 2. С. 32–37.
14. Ермохин П.Н.; ред. Авцын А.П. Гистопатология центральной нервной системы. Атлас микрофотографий. Москва: Медицина; 1969. 243 с.
15. Albrecht P. Pathogenesis of Neurotropic Arbovirus Infections. In: Arber W., Braun F., Cramer R. et al., editors. Current Topics Microbiology and Immunology. Ergebnisse der Mikrobiologie und Immunitätsforschung. Springer-Verlag Berlin. Heidelberg. New York; 1968. Vol. 43. P. 45–91. doi:10.1007/978-3-642-46118-7_2.
16. Кармышева В.Я. Применение метода флуоресцирующих антител в вирусологии: Атлас. Москва: Медицина; 1978. 118 с.
17. Кармышева В.Я. Диагностическое и клиническое значение реакции иммунного цитолиза вирус-инфицированных клеток. Советская медицина. 1979. Т. 42, № 7. С. 97–100.
18. Кармышева В.Я. Поражение клеток при вирусных инфекциях. Москва: Медицина; 1981. 192 с.
19. Семенов Б.Ф., Гаврилов В.И. Иммунопатология при вирусных инфекциях. Москва: Медицина; 1976. 173 с.
20. Быковский А.Ф., Ершов Ф.И., Кармышева В.Я. и др. Ред. Жданов В.М. Атлас вирусной цитопатологии. Москва: Медицина; 1975. 260 с.
21. Кармышева В.Я., Маленко Г.В., Левина Л.С. и др. Развитие вариантов клинических форм клещевого энцефалита связано с проникновением вируса через разные барьеры мозга // Медицинская вирусология. 2013. Т. 27, № 1. С. 43.

4.9. К вопросу о смешанных клещевых инфекциях на современном этапе

(Н.М. Колясникова, Г.В. Маленко, М.С. Щербинина, В.В. Погодина)

Смешанная инфекция (микст-инфекция) – состояние, когда инфекционный процесс развивается при участии двух и более возбудителей [1]. Смешанные инфекции, включающие возбудителей как внутри одной, так и разных таксономических групп, имеют довольно широкое распространение в природе. Встречаются вирусо-бактериальные ассоциации, микст-инфекции различных вирусов, а также генотипов одного возбудителя [2, 3, 4, 5].

В последние десятилетия установлено, что иксодовые клещи – основные переносчики вируса клещевого энцефалита (ВКЭ) – одновременно являются носителями группы бактериальных патогенов – боррелий комплекса *Borrelia burgdorferi sensu lato* [6, 7, 8, 9, 10, 11], *Borrelia miyamotoi*, анаплазм, эрлихий, риккетсий [12]. Согласно данным Э.И. Коренберга [13] до 5–10% иксодовых клещей на территории Российской Федерации (РФ) заражены ВКЭ и боррелиями одновременно. Нами показано, что от 10 до 15% индивидуально исследованных клещей на наличие ВКЭ, *B.burgdorferi sl*, анаплазм (*Anaplasma phagocytophilum*) и эрлихий (*Erlichia muris/Erlichia chaffeensis*) методом ПЦР, собранных на различных территориях РФ, содержали два и более патогена в различных ассоциациях, а это означает, что каждый случай заболевания, возникший после присасывания клеща, необходимо рассматривать как возможную сочетанную инфекцию [14]. В иксодовых клещах (*Ixodes persulcatus*), собранных в различных регионах, мы также выявляли *Borrelia miyamotoi* [14, 15]. Эту боррелию впервые обнаруженную в клещах *I.persulcatus* в Японии в 1995 г. [16], впоследствии находили в *I.ricinus* во Франции, Германии и Швеции [17, 18], в *I.scapularis* и *I.pacificus* в Северной Америке [19, 20, 21]. Уровень зараженности клещей *B.miyamotoi* невысок и обычно составляет не более 4%. Генетически *B.miyamotoi* принадлежит к группе боррелий – возбудителей возвратных лихорадок. Нами впервые в мире описаны случаи заболеваний человека иксодовым клещевым боррелиозом (ИКБ, безэритемная форма), вызванным данным возбудителем [22].

В настоящее время разработаны и успешно апробированы ПЦР тест-системы для одновременной детекции четырех патогенов (*ВКЭ, B.burgdorferi sl, A.phagocytophilum, E.muris/E.chaffeensis* без дифференциации) и *B.miyamotoi* в режиме реального времени [15, 23, 24].

Изучаются эпидемиологические, клинические, патогенетические аспекты смешанных иксодовых клещевых инфекций [12, 25, 26]. При исследовании проб крови от 273 пациентов, госпитализированных в МО «Новая больница» (ГКБ № 33) г. Екатеринбурга в эпидемический сезон 2009 г., нами была установлена микст-инфекция у 21 пациента, из них 9 случаев – КЭ и ИКБ (эритемная форма), 12 случаев – КЭ и ИКБ (безэритемная форма). Диагностическая чувствительность ПЦР-метода для пациентов с эритемной формой ИКБ составила 20%, для КЭ – 29%, для *B.miyamotoi* – до 90% (при исследовании

крови на пике лихорадки – в первые дни поступления пациента в стационар) [15, 22].

Согласно литературным данным, удельный вес смешанных клещевых инфекций в зависимости от регионов варьируется. Так, в Томской области микст-инфекции КЭ и ИКБ в 2006–2007 гг. составляли 26,1% и 37,7% соответственно [6]. В Пермском крае у 23,3% больных выявлялись микст-заболевания, вызванные 2–4 патогенами. Сочетание безэритемной формы ИКБ с КЭ или анаплазмозом утяжеляло течение болезни сравнительно с моноинфекцией [8]. По данным А.Б. Коньковой-Рейдман и В.И. Злобина [27], в Челябинской области частота возникновения микст-инфекций ИКБ и КЭ у людей составила 38,4%. Установлено несколько вариантов манифестации инфекционного процесса у пациентов с микст-инфекцией. Имелись достаточно существенные различия в частоте проявления тех или иных клинических симптомов при микст-инфекции (ИКБ + КЭ), моноинфекциях КЭ и ИКБ [5]. По данным О.С. Пиневич и соавт. [28], в результате проведенных серологических исследований в Кемеровской области у детей микст-инфекции в различных сочетаниях (КЭ и ИКБ; МЭЧ и ГАЧ; ИКБ, КЭ, МЭЧ и ГАЧ и др. ассоциации) были выявлены в 48% случаев. Наиболее частыми клиническими проявлениями микст-инфекций являлись общеинфекционный (29%), менингеальный (11,2%) и менингоэцефалитический (4,6%) синдромы. В то время как у взрослых на той же территории по результатам А.В. Субботина и В.А. Семенова [29] смешанная клещевая энцефалит-боррелиозная инфекция (СКЭБИ) составила 2,2% от числа клещевых инфекционных заболеваний и была представлена лихорадочной – 44,7%, менингеальной – 32%, очаговой – 23,3% формами [29]. В Тюменской области по результатам исследования 412 сывороток в 36 случаях (8,7% от числа исследованных сывороток) было выявлено наличие антител только к возбудителю КЭ; антитела в сочетании КЭ + ИКБ обнаруживались в 6% случаев, КЭ + МЭЧ – в 2,9%, КЭ + ГАЧ – в 8,7%, КЭ + ГАЧ + ИКБ – в 4,6%, КЭ + МЭЧ + ИКБ – в 5,8%, КЭ + ИКБ + МЭЧ + ГАЧ – в 4,6%. Отмечено своеобразное клиническое проявление КЭ при различных сочетаниях с другими нозоформами (большая частота среднетяжелых форм течения заболевания) [30]. По данным А.Е. Гришечкина и соавт. [31], распространенность смешанных инфекций в различных ассоциациях (КЭ и риккетсиоз; риккетсиоз и ИКБ; КЭ и ИКБ; риккетсиоз и анаплазмоз; риккетсиоз, анаплазмоз и ИКБ и др. сочетания) в Республике Алтай составила 15,5%. Случаи микст-инфекций были зарегистрированы в Краснокамском районе Республики Башкортостан [32], Иркутской области (Приангарье), где уже в 1992 и 1993 гг. микст-инфекция обнаруживались у 6–13% больных [33]. Сочетанные природные очаги КЭ и ИКБ, а также случаи заболеваний смешанными клещевыми инфекциями отмечены в Красноярском крае [10, 11]. В Ульяновской области (Поволжский регион), где заболеваемость КЭ невысокая, также имеются случаи смешанного инфицирования возбудителями КЭ и ИКБ [34]. Активные сочетанные очаги клещевых трансмиссивных инфекций – КЭ и ИКБ имеются в Монголии [35]. Были зарегистрированы заболевания как моноинфекцией – КЭ или ИКБ, так и микст-инфекцией. Это подтверждается результатами анализов сывороток крови людей, пострадавших от присасывания клещей.

Таким образом, иксодовые вирусо-бактериальные ассоциации выявлены практически во всех очагах КЭ: Томской области [6], Пермском крае [8], Челябинской области [5, 27], Свердловской области [15, 23], Кемеровской области [28, 29], Республике Алтай [31], Тюменской области [30], Иркутской области [33], Монголии [35] и других.

Примерами зарубежных работ, посвященных изучению данной проблемы, является ряд исследований, проведенных в США, где нередки случаи микст-инфицирования людей возбудителями бабезиоза, боррелиоза, вызванного *B.miyamotoi*, вирусом Повассан одновременно с возбудителями Лайм-боррелиоза [36]. В Польше у пациентов с КЭ микст-инфекция наблюдалась в 27% случаев с боррелиозом, в 10,9% – с анаплазмозом, в 0,9% – с бабезиозом и у 2,7% пациентов была выявлена смешанная инфекция – КЭ, боррелиоз и анаплазмоз [37]. В Чехии у 10,6% пациентов с диагнозом КЭ были обнаружены антитела к возбудителю анаплазмоза [38]. Исследования клещей, снятых с людей в Бельгии [39] и собранных из природы в Италии [40], Румынии [41], Польше [42], показали высокую частоту инфицирования клещей двумя, тремя и более патогенами. В Голландии при исследовании клещей и образцов крови от пострадавших от присасывания клещей лиц или пациентов с мигрирующей эритемой частота микст-инфицирования составила 2,4% и 2,7%, соответственно [43]. В Китае при исследовании клещей, снятых с домашних животных, два возбудителя выявлялись в 11,11% случаев [44]. В Японии при исследовании крови от мелких грызунов смешанная инфекция была выявлена в 5,3% [45]. Следовательно, любое заболевание, возникшее в результате присасывания клеща, следует рассматривать как потенциальную микст-инфекцию.

Проблема смешанных клещевых инфекций представляет не только научный интерес, но и имеет важное практическое значение в эпидемиологическом, клиническом, лечебном и диагностическом аспектах. Полагают, что в организме клеща не возникают антагонистические отношения между разными микроорганизмами, поскольку они локализуются в определенных органах и тканях [8]. Антибактериальные препараты являются базовыми в лечении иксодового клещевого боррелиоза и микст-инфекций, а также используются для лечения интеркуррентных инфекций (пневмонии, инфекций мочевыводящих путей и др.) при тяжелом течении КЭ с сопутствующими заболеваниями. Показано, что лечение сопутствующих бактериальных инфекций антибиотиками нередко способствует активации персистирующего ВКЭ и обострению клинического течения болезни, поскольку многие антибиотики обладают иммуносупрессивным действием [46,47,48], то есть подавляют иммунный статус больного, что усугубляет течение КЭ. В литературе описан случай микст-инфекции КЭ и ИКБ, когда после улучшения состояния на фоне приема доксициклина (препарат тетрациклиновой группы) внезапно развилась тяжелая очаговая форма КЭ с летальным исходом [48]. Не исключено, что доксициклин способствовал утяжелению течения заболевания. Еще в одном клиническом примере при наличии эритемы после присасывания клеща *I.persulcatus* был назначен антибиотик из группы аминогликозидов – гентамицин, применение которого могло привести к ускорению развития патологического процесса и развитию очаговой формы КЭ с летальным исходом [48]. Также описан случай назначения и приема миноциклина (препарат тетрациклиновой группы) на 3-й день после присасывания клеща вследствие появления эритемы. У пациента развилась острая форма КЭ, который был подтвержден результатами ИФА на 18-й день болезни [48]. Не исключено, что именно прием данного антибиотика для лечения эритемной формы ИКБ способствовал развитию острого течения КЭ.

При наличии латентной (персистенстной) инфекции воздействие дополнительного инфекционного агента может привести к развитию смешанной инфекции. У персистирующего вируса репрессированы многие функции, но дефектов в генах, кодирующих вирулентность и индукцию иммунного ответа,

нет. При активации латентная инфекция может трансформироваться в продуктивный процесс, сопровождающийся репродукцией вируса [49].

В нашей лаборатории под руководством д.м.н., профессора В.В. Погодиной ранее был проведен цикл работ по изучению действия различных групп антибактериальных препаратов на хроническое течение КЭ (персистенцию ВКЭ) на сирийских хомяках и обезьянах. Исследован широкий спектр антибиотиков различных групп и даны рекомендации по применению в случае возникновения сопутствующей патологии бактериальной природы (туберкулез, пневмонии и др.). В ходе этих работ все антибиотики были поделены на три группы: сильные активаторы – стрептомицин (группа аминогликозидов), тетрациклин (антибиотик тетрациклинового ряда); слабые активаторы – цефамезин (группа цефалоспоринов), флоримицин (аминогликозид), канамицин (аминогликозид); и вещества без эффекта – ристомицин (полипептидный антибиотик), пенициллин (антибиотик пенециллинового ряда), ампициллин (группа полусинтетических пенициллинов), леворидон (полиеновый противогрибковый антибиотик), левомицетин (синтетический антибактериальный препарат), гентамицин (аминогликозид) [46, 47, 48, 50, 51]. Данные по критериям оценки и группировки антибиотиков приведены в таблице.

В настоящее время для лечения смешанных клещевых инфекций (ИКБ с КЭ) широко используется цефалоспориновый антибиотик III поколения – цефтриаксон. Учитывая проведенные ранее работы, в эксперименте на сирийских хомяках мы решили оценить его влияние на течение острого КЭ. Цель исследования заключалась в поиске современных альтернативных антибиотиков, не оказывающих отягощающего действия на острое течение КЭ при сопутствующих инфекциях бактериальной природы. Опыты по изучению действия антибиотика цефтриаксона на инфекцию, вызванную ВКЭ, проводили на сирийских хомяках (массой 50–55 г), которых заражали подкожно штаммом Абдрезаков в дозе 10^2 $ЛД_{50}$/0,25 мл (штамм сибирского подтипа ВКЭ, выделенный от умершего больного в 2012 г. в Челябинской области, характеризуется тенденцией вызывать острый КЭ). Одновременно с заражением сирийских хомяков ВКЭ начинали курс инъекций антибиотика цефтриаксона. Цефтриаксон вводили внутримышечно в течение 10 дней (согласно курсу лечения бактериальных инфекций). Расчет доз антибиотиков для хомяков осуществляли в соответствии с терапевтическими дозами для человека при помощи таблицы [52]. По окончании курса антибиотиков для дальнейшего исследования животных обескровливали, брали мозг и селезенку в три срока (на 10-й, 20-й и 38-й дни после заражения ВКЭ). Уровень гуморального иммунитета в сыворотке крови (антитела IgG) определяли методом ИФА (ВКЭ-АТ (мышь)-ИФА-Бест производства «Вектор-бест»), выявление РНК ВКЭ в мозге и селезенке проводили методом ПЦР (АмплиСенс® TBEV, B.burgdorferi sl, A.phagocytophilum, E.chaffeensis / E.muris-FL производства Центрального НИИ эпидемиологии). Сирийские хомяки были поделены на три группы: 1. Зараженные ВКЭ, не получавшие антибиотик цефтриаксон. 2. Зараженные ВКЭ, получавшие антибиотик цефтриаксон; 3. Незараженные ВКЭ, получавшие только антибиотик (контрольная группа). Контрольных животных обследовали всеми перечисленными методами. В каждую группу входило по 8 хомяков, от которых исследовался материал (сыворотка крови, мозг, селезенка). Титр антител IgG к ВКЭ в сыворотке крови сирийских хомяков, не получавших цефтриаксон, на 10-й день после заражения был в пределах 1:100–1:400, на 20-й день – 1:100–1:800, на 38-й день – 1:100–1:200; у животных, которым был введен антибиотик, титр антител IgG в сыворотке крови был в пределах 1:200–1:400, на 20-й день – 0–1:400, на 38-й день – 0–1:400. Достоверной разницы в титре антител после 10-го, 20-го и 38-го дней заражения в двух группах животных, получавших и не получавших антибиотик, выявить не удалось. Антитела стабильно определялись в группе хомяков, не получавших цефтриаксон, в то время как у животных, которые антибиотик получали, в 4 случаях антител выявлено не было (20-й день – 1 случай, 38-й день – 3 случая), то есть наблюдалась некая иммунодепрессия. РНК ВКЭ в мозге после 10-го, 20-го и 38-го дней заражения в группе хомяков, которые антибиотик не получали, стабильно определялась в достаточно высоких концентрациях, с небольшим превалированием концентрации на 10-е сутки у отдельных хомяков. В группе хомяков, которые антибиотик получали, РНК ВКЭ также стабильно определялась в мозге в достаточно высоких концентрациях после 10-го, 20-го и 38-го дней заражения, с небольшим превалированием концентрации на 10-е сутки у отдельных хомяков. За исключением одного случая – РНК ВКЭ не определялась в мозге хомяка на 20-е сутки. Достоверных различий в концентрации РНК ВКЭ в мозге хомяков, получавших и не получавших антибиотик, не выявлено. РНК ВКЭ в селезенке после 10-го, 20-го и 38-го дней заражения в группе хомяков, которые антибиотик не получали, определялась в очень низких концентрациях либо вообще не определялась. В группе хомяков, которые антибиотик получали, РНК ВКЭ более стабильно определялась в селезенке

ТАБЛИЦА.

ДЕЙСТВИЕ ЦЕФТРИАКСОНА НА ОСТРОЕ ТЕЧЕНИЕ КЭ (ТЕСТ НА СИРИЙСКИХ ХОМЯКАХ)

Критерии оценки и группировка антибиотиков	Сильный активатор	Слабый активатор	Вещества без эффекта
Провокация клинически манифестной инфекции	+	-	-
Усиление морфологических изменений в ЦНС*	+	-	-
Стимуляция репродукции ВКЭ	++	+, ±	-
Стимуляция накопления вирусных антигенов*	+	±	-
Иммунодепрессия	++	-, ±	-
Изменение свойств персистирующего вируса (повышение вирулентности, изменение антигенных свойств, бляшечного фенотипа)*	++	+	-, ±
Группировка антибиотиков	Стрептомицин, тетрациклин	Цефамезин, флоримицин, канамицин **цефтриаксон**	Ристомицин, пенициллин, ампициллин, леваридан, левомицетин, гентамицин

* ДЛЯ ЦЕФТРИАКСОНА ДАННЫЕ ПАРАМЕТРЫ НЕ ОЦЕНИВАЛИ.

после 10-го, 20-го и 38-го дней заражения, в большинстве случаев в средних и низких концентрациях. РНК ВКЭ в селезенке в группе хомяков, получавших антибиотик, была в некоторых случаях значительно выше по сравнению с группой животных, которые антибиотик не получали.

Таким образом, изучение действия цефтриаксона по ряду критериев оценки (провокация клинически манифестной инфекции, стимуляция репродукции вируса, иммунодепрессия) на острое течение КЭ в опыте на сирийских хомяках, зараженных подкожно штаммом Абдрезаков, позволило отнести данный антибиотик к группе слабых активаторов вместе с такими ранее изученными антибактериальными препаратами, как цефамезин, флоримицин, канамицин (таблица).

Полученные ранее данные относительно испытанных в нашей лаборатории антибиотиков [46, 47, 50, 51], а также новые данные о применении цефтриаксона при остром течении КЭ в настоящей работе, имеют большое практическое значение, учитывая высокую частоту смешанных клещевых инфекций вирусной и бактериальной природы, например КЭ и ИКБ, которые требуют разного специфического лечения. Кроме того, КЭ, особенно хроническое его течение, у больных часто сочетается с сопутствующими хроническими инфекциями бактериальной природы, требующими также специфического лечения. По результатам наших экспериментов цефтриаксон оказывал незначительное иммунодепрессивное действие (в 4 случаях) и по своему действию вошел в группу слабых активаторов.

В настоящее время не разработаны единые подходы к лечению клещевых микст-инфекций, среди них наиболее распространена смешанная клещевая энцефалит-боррелиозная инфекция (СКЭБИ). Очевидно, что адекватное лечение СКЭБИ требует комплексного подхода и одновременного воздействия на КЭ и ИКБ. Д.А. Этенко и соавт. [53] считают перспективным лечение СКЭБИ, направленное на иммунокоррекцию с введением иммуноглобулина человека нормального, содержащего широкий спектр антител и оказывающего иммуномодулирующее действие. При этом в клиническом примере отмечается утяжеление течения КЭ на фоне лечения цефтриаксоном. Поэтому нельзя исключить возможное иммунодепрессивное действие данного антибиотика на течение КЭ. Влияние цефтриаксона на течение острого, а также хронического КЭ при лечении сопутствующих инфекций бактериальной природы требует дальнейших исследований.

Широкое распространение микст-инфекций требует принципиального пересмотра всей системы отношения к инфекциям, передающимся клещами. Необходим комплексный подход к изучению, диагностике и лечению этих этиологически различных заболеваний, а также рациональной стратегии их одновременной профилактики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мейерова Р.А. Клещевой энцефалит, ассоциированный с другими инфекциями // Клиническая медицина. 1991. № 5. С. 71–73.
2. Коренберг Э.И., Помелова В.Г., Осин Н.С.; под ред. Гинцбурга А.Л., Злобина В.Н. Природноочаговые инфекции, передающиеся иксодовыми клещами. Москва: Наука; 2013. 463 с.
3. Коренберг Э.И. Изучение и профилактика микст-инфекций, передающихся иксодовыми клещами // Паразитология. 1999. Т. 33, Вып. 4. С. 273–289.
4. Усков А.Н. Смешанные инфекции, передающиеся иксодовыми клещами в Северо-Западном регионе России: (клиника, диагностика, лечение). Автореф. дисс. ...док. мед. наук. Санкт-Петербург; 2003. 44 с.
5. Конькова-Рейдман А.Б., Тарасов В.Н., Теплова С.Н. и др. Эпидемиологическая и клинико-иммунологическая характеристика иксодовых клещевых боррелиозов и микст-форм клещевых инфекций на Южном Урале // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2009. Т. 47, № 4. С. 12–23.
6. Жукова Н.Г., Полторацкая Т.М., Лукашова Л.В. и др. Клинико-эпидемиологические аспекты клещевых инфекций на территории Томской области. В сб.: «Актуальные проблемы клещевых нейроинфекций». Материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием, 22–23 мая 2008 г. Кемерово: ИД «Медицина и просвещение». Медицина в Кузбассе; 2008. № S5. С. 59–64.
7. Мишаева Н.П., Ефремова Г.А., Володкович О.И. и др. Клещевые нейроинфекции в Беларуси. В сб.: «Актуальные проблемы клещевых нейроинфекций». Материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием, 22–23 мая 2008 г. Кемерово: ИД «Медицина и просвещение». Медицина в Кузбассе; 2008. № S5. С. 109–111.
8. Самаров М.Н., Воробьева Н.Н., Мерзлова Н.Б. Микст-инфекции, передающиеся иксодовыми клещами, у детей Пермского края. В сб.: «Актуальные проблемы клещевых нейроинфекций» Материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием, 22–23 мая 2008 г. Кемерово: ИД «Медицина и просвещение». Медицина в Кузбассе; 2008. № S5. С. 138–139.
9. Туваков М.К., Борисов В.А., Аитов К.А. и др. Эпидемиология микст-форм природно-очаговых трансмиссивных иксодовых заболеваний в Прибайкалье. Тезисы доклада II национальной конференции с международным участием «Нейроинфекции. Современные аспекты клещевых инфекций». Екатеринбург // Вестник УГМА. 2010. Вып. 21. С. 207–208.
10. Хазова Т.Г., Ястребов В.К. Система мониторинга природных очагов клещевого энцефалита в Красноярском крае и ее роль в прогнозировании и профилактике заболеваемости. В сб.: «Эпидемиологическая обстановка и стратегия борьбы с клещевым энцефалитом на современном этапе». Материалы расширенного Пленума проблемной комиссии «Клещевой и другие вирусные энцефалиты» РАМН, 09–10 декабря 2003 г. Москва. 2003. С. 26–27.
11. Шетекаури С.А., Марьина Н.М., Солохина Д.В. Патоморфоз клещевого энцефалита в Красноярском крае за 50-летний период. В сб.: «Эпидемиологическая обстановка и стратегия борьбы с клещевым энцефалитом на современном этапе» Материалы расширенного Пленума проблемной комиссии «Клещевой и другие вирусные энцефалиты» РАМН, 09–10 декабря 2003 г. Москва. 2003. С. 44–45.
12. Коренберг Э.И. Природная очаговость инфекций: современные проблемы и перспективы исследования // Зоологический журнал. 2010. Т. 89, № 1. С. 5–17.
13. Коренберг Э.И. Изучение и профилактика микст-инфекций, передающихся иксодовыми клещами // Вестник Российской академии медицинских наук. 2001. № 11. С. 41–45.
14. Колясникова Н.М., Федорова М.В., Герасимов С.Г. и др. Молекулярно-генетические исследования распространенности возбудителей клещевых инфекций среди иксодовых клещей, собранных на различных территориях Российской Федерации. В сб.: «Молекулярная диагностика» VII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием, 24–26 ноября 2010 г. Москва. 2010. Т. II. С. 232–234.
15. Карань Л.С., Колясникова Н.М., Топоркова М.Г. и др. Применение ПЦР в режиме реального времени для диагностики различных клещевых инфекций // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии (ЖМЭИ). 2010. № 3. С. 72–77.
16. Fukunaga M., Takahashi Y., Tsuruta Y. et al. Genetic and phenotypic analysis of Borrelia miyamotoi sp. nov., isolated from the ixodid tick Ixodes persulcatus, the vector for Lyme disease in Japan // International Journal of Systematic Bacteriology. 1995. Vol. 45, Is. 4. P. 804–810. doi:10.1099/00207713-45-4-804.
17. Fraenkel C.J., Garpmo U., Berglund J. Determination of novel Borrelia genospecies in Swedish Ixodes ricinus ticks // Journal of Clinical Microbiology. 2002. Vol. 40 (9). P. 3308–3312. doi:10.1128/jcm.40.9.3308-3312.2002.
18. Richter D., Schlee D.B., Matuschka F.R. Relapsing fever-like spirochetes infecting European vector tick of Lyme disease agent // Emerging Infectious Diseases. 2003. Vol. 9, № 6. P. 697–701. doi:10.3201/eid0906.020459.

19. Mun J., Eisen R.J., Eisen L. et al. Detection of a Borrelia miyamotoi sensu lato relapsing-fever group spirochete from Ixodes pacificus in California // Journal of Medical Entomology. 2006. Vol. 43, Issue 1. P. 120–123. doi:10.1093/jmedent/43.1.120.
20. Scoles G.A., Papero M., Beati L. et al. A relapsing fever group spirochete transmitted by Ixodes scapularis ticks // Vector-Borne and Zoonotic Diseases. 2001. Vol. 1, № 1. P. 21–34. doi:10.1089/153036601750137624.
21. Ullmann A.J., Gabitzsh E.S., Shulze T.L. et al. Three multiplex assays for detection of Borrelia burgdorferi sensu lato and Borrelia miyamotoi sensu lato in field-collected Ixodes nymphs in North America // Journal of Medical Entomology. 2005. Vol. 42, Issue 6. P. 1057–1062. doi:10.1093/jmedent/42.6.1057.
22. Platonov A.E., Karan L.S., Kolyasnikova N.M. et al. Human infected with relapsing fever spirochete Borrelia miyamotoi, Russia // Emerging Infectious Diseases. 2011. Vol. 17, № 10. P. 1816–1823. doi:10.3201/eid1710.101474.
23. Колясникова Н.М., Махнева Н.А., Топоркова М.Г. и др. Генодиагностика спектра инфекций, передающихся иксодовыми клещами. Тезисы доклада. В сб.: «Нейроинфекции. Современные аспекты клещевых инфекций». II Национальная конференция с международным участием. Екатеринбург // Вестник УГМА. 2010. Вып. 21. С. 187–188.
24. Karan L., Makenov M., Kolyasnikova N. et al. Dynamics of spirochetemia and early PCR detection of Borrelia miyamotoi // Emerging Infectious Diseases. 2018. Vol. 24, № 5. P. 860–867. doi:10.3201/eid2405.170829.
25. Воронкова Г.М., Захарычева Т.А. Состояние проблемы клещевых инфекций в Хабаровском крае // Бюллетень СО РАМН. 2007. № 4 (126). С. 82–88.
26. Деконенко Е.П. Инфекционные заболевания, передающиеся клещами // Медицинская вирусология. 2009. Т. XXVI. С. 262–276.
27. Конькова-Рейдман А.Б., Злобин В.И. Клинический полиморфизм иксодовых клещевых боррелиозов (микст-инфекция с клещевым энцефалитом) на территории Южно-Уральского региона России // Сибирский медицинский журнал. 2011. Т. 100, № 1. С. 17–20.
28. Пиневич О.С., Попонникова Т.В., Вахрамеева Т.Н. и др. Клинические и этиологические аспекты клещевых микст-инфекций у детей // Мать и дитя в Кузбассе. 2008. № 3 (34). С. 30–35.
29. Субботин А.В., Семенов В.А. Клинические проявления микст-инфекции клещевого энцефалита и боррелиоза на территории Кемеровской области // Медицина в Кузбассе. 2008. Т. 7, № 2. С. 21–26.
30. Колчанова Л.П., Степанова К.Б., Степанова Т.Ф. и др. Особенности клещевого энцефалита при смешанных клещевых инфекциях в Тюменской области // Дальневосточный журнал инфекционной патологии, 2007. № 11 (11). С. 126–127.
31. Гришечкин А.Е., Морозова О.В., Щучинова Л.Д. и др. Анализ инфекций, переносимых клещами, в Республике Алтай // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2011. № 2 (57). С. 12–16.
32. Харисов Ф.М., Шипицын В.Л., Мусина Л.М. и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика клещевого энцефалита и клещевого боррелиоза в Краснокамском районе Республики Башкортостан. В сб.: «Актуальные вопросы эпидемиологии инфекционных болезней». Научные труды ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ. Москва, 1997. С. 364–366.
33. Борисов В.А., Аитов К.А., Злобин В.И. и др. Клинические особенности и патоморфоз клещевого энцефалита в Иркутской области. В сб.: «Эпидемиологическая обстановка и стратегия борьбы с клещевым энцефалитом на современном этапе». Расширенный Пленум проблемной комиссии РАМН «Клещевой и другие вирусные энцефалиты», 09–10 дек. 2003 г. Москва. 2003. С. 41–42.
34. Нафеев А.А., Киселева Л.М., Мерцалова С.Л. Эпидемические признаки клещевых инфекций в Ульяновской области // Ульяновский медико-биологический журнал. 2011. № 3. С. 81–85.
35. Данчинова Г.А., Хаснатинов М.А., Арбатская Е.В. и др. Распространение клещевых инфекций в бассейне р. Селенга на территории республик Бурятия и Монголия. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2012. № 5–1 (87). С. 206–209.
36. Wormser G.P., McKenna D., Scavarda C. et al. Co-infections in persons with early Lime disease, New York, USA // Emerging Infection Diseases, 2019. Vol. 25, № 4. P. 748–752. doi:10.3201/eid2504.181509.
37. Moniuszko A., Dunaj J., Swiecicka I., et al. Co-infections with Borrelia species, Anaplasma phagocytophilum and Babesia spp. in patients with tick-born encephalitis // European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. 2014. Vol. 33. P. 1835–1841. doi:10.1007/s10096-014-2134-7.
38. Zeman P., Pazdiora P., Chmelik V. et al. Epidemiolocal survey of tick-borne encephalitis virus and Anaplasma phagocytophilum co-infections in patients from regions of the Czech Republic endemic for tick-borne diseases// Wiener klinische Wochenschrift. The Central European Journal of Medicine. 2007. 119 (17–18). P. 538–543. doi:10.1007/s00508-007-0852-x.
39. Lernout T., De Regge N., Tersago K. et al. Prevalence of pathogens in ticks collected from humans through citizen science in Belgium // Parasites and Vectors. 2019. Vol. 12. № 1:550. doi:10.1186/s13071-019-3806-z.
40. Mancini F., Vescio M.F., Toma L. et al. Detection of tick-borne pathogens in ticks collected in the suburban area of Monte Romano, Lazio Region, Central Italy // Ann Ist Super Sanità. 2019. Vol. 55, № 2. P. 143–150. doi:10.4415/ANN_19_02_06.
41. Raileanu C., Moutailler S., Pavel I. et al. Borrelia diversity and Co-infection with other tick-borne pathogens in ticks // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. 2017. Vol. 7. Article 36. doi:10.3389/fcimb.2017.00036.
42. Zajac V., Wojcik-Fatla A., Sawczyn A. et al. Prevalence of infections and co-infections with 6 pathogens in Dermacentor reticulatus ticks collected in eastern Poland // Annals of Agricultural and Environmental Medicine. 2017. Vol. 24. № 1. P:26-32. doi:10.5604/12321966.1233893.
43. Jahfari S., Hofhius A., Fonville M. et al. Molecular detection of tick-borne pathogens in humans with tick bites and erythema migrans, in the Netherlands // PLOS Neglected tropical diseases. 2016. Vol.10 (10). doi:10.1371/journal.pntd.0005042.
44. Chen Z., Liu Q., Liu G-Q. et al.Tick-borne pathogens and associated co-infections in ticks collected from domestic animals in central China // Parasites and Vectors. 2014. Vol. 7. Article 737. doi:10.1186/1756-3305-7-237.
45. Mohamed Moustafa M.A., Taylor K., Nakao R. et al. Dynamics, co-infections and characteristics of zoonotic tick-borne pathogens in Hokkaido small mammals, Japan // Ticks and Tick-borne diseases. 2016. Vol. 7, Issue 5. P.922-928.
46. Маленко Г.В., Погодина В.В., Кармышева В.Я. Стрептомицин – активатор персистирующего вируса клещевого энцефалита // Вопросы вирусологии. 1984. № 2. С. 217–223.
47. Маленко Г.В., Погодина В.В., Фролова М.П. и др. Стратегия выбора антибиотиков для терапии бактериальных инфекций, ассоциирующихся с хроническим клещевым энцефалитом // Вопросы вирусологии. 1996. № 3. С. 138–141.
48. Алексеев А.Н., Дубинина Е.В., Вашукова М.А. и др. Боррелии как вероятные антагонисты вируса клещевого энцефалита: паразитологический и клинический аспекты проблемы // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 2001. № 3. С. 3–11.
49. Погодина В.В., Фролова М.П., Ерман Б.А. Хронический клещевой энцефалит. Этиология, иммунология, патогенез. Новосибирск: Наука; 1986. 232 с.
50. Маленко Г.В., Погодина В.В. Поиск антибиотиков, не оказывающих активирующего действия при персистенции вируса клещевого энцефалита. Вопросы вирусологии. 1989. Т. 34, № 2. С. 197–200.
51. Погодина В.В., Маленко Г.В., Кармышева В.Я. и др. Эффект гентамицина при персистенции вируса клещевого энцефалита. Вопросы вирусологии. 1999. Т. 44, № 1. С. 35–39.
52. Paget G.E., Parners G.M. Pharmacometrics // Japanese Society of Pharmacometrics. 1967. (1): 135–167.
53. Этенко Д.А., Громова О.А., Субботин А.В. и др. Комплексная терапия очаговой формы смешанной клещевой энцефалит-боррелиозной инфекции // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016. Т. 8, № 3. С. 26–30.

ГЛАВА 5

СПЕЦИФИЧЕСКАЯ И НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА

5.1. Профилактика клещевого энцефалита: исторические и современные аспекты

(В.В. Погодина, Н.М. Колясникова)

В 1937 г. первая дальневосточная экспедиция под руководством Льва Александровича Зильбера в кратчайшие сроки – 3 месяца – открыла вирус клещевого энцефалита (ВКЭ), его передачу клещами *Ixodes persulcatus*, описала основные черты эпидемиологии, патоморфологии болезни, обосновала нозологическую самостоятельность заболевания, предложила и испытала перспективный метод – серотерапию [1]. В последующие 80 лет были разработаны и внедрены 3 поколения цельновирионных инактивированных вакцин против КЭ, различные штаммы вируса, ткани для размножения вируса и получения вирусного антигена, техника инактивации, способы очистки и концентрирования, стабилизации вакцин. В 1938 г. Надежда Вениаминовна Каган разработала первую серию вакцин из мозга белых мышей, инфицированных штаммом Софьин [2]. После гибели Н.В. Каган и лаборанта Н.Я. Уткиной, заразившихся в лабораторных условиях, работу по созданию вакцины продолжила Елизавета Николаевна Левкович. В 1939 г. члены уже 3-й дальневосточной экспедиции (Е.Н. Левкович, А.А. Смородинцев, лаборант Г.Н. Зорина-Николаева) и жители села Обор Хабаровского края были вакцинированы. В 1940 г. вакцинация привела к ликвидации КЭ в некоторых населенных пунктах. Вакцина представляла собой 5%-ную суспензию мозговой ткани мышей, зараженных ВКЭ. Инактивацию проводили формалином в концентрации от 1:600 до 1:750. Вакцина использовалась в течение 20 лет. Однако массовое применение выявило реактогенность препарата. Снижение концентрации мозговой ткани инфицированных мышей до 2,5% не улучшало качество вакцины [3]. Е.Н. Левкович и Г.Д. Засухина в 1960 г. разработали инактивированную культуральную вакцину против КЭ. Вакцина была получена путем селекции штамма Пан на культуре фибробластов куриного эмбриона.

В 1963–1964 гг. в Институте полиомиелита и вирусных энцефалитов (г. Москва) под руководством Михаила Петровича Чумакова было начато крупномасштабное производство культуральной инактивированной вакцины. В вакцине был использован штамм Софьин, репродуцированный на культуре клеток куриного эмбриона. Проводилась инактивация формальдегидом в концентрации 1:2000 и сорбция на гидроксиде алюминия. При вакцинации людей культуральная вакцина не обладала реактогенностью, а по защитным свойствам была не менее эффективна, чем «мозговая» вакцина [4]. В 1964 г. в г. Томске (Томский НИИВС) было начато производство вакцины из штамма Пан. Вакцина оказалась недостаточно иммуногенной при вакцинации населения в Хабаровском и Приморском краях и при экспериментальном изучении [5]. В 1984 г. в НПО «Вирион» (г. Томск) вместо штамма Пан был введен новый штамм № 205, выделенный из клещей *I.persulcatus* в Хабаровском крае [6].

В середине 1980-х гг. под руководством Л.Б. Эльберта в Институте полиомиелита и вирусных энцефалитов разработали новую инактивированную концентрированную очищенную вакцину из штамма Софьин. На первом этапе (1979–1981 гг.) для очистки и концентрации вакцинного антигена использовали метод зонального ультрацентрифугирования культурального инактивированного антигена в градиенте плотности сахарозы. Полученная вакцина против КЭ по степени специфической активности значительно превосходила жидкий концентрированный препарат. Позднее была разработана более экономичная технология очистки концентрации вирусного антигена – адсорбционная хроматография на макропористом стекле с гель-фильтрацией [7, 8]. Вакцина была разрешена к применению с 1984 г. В 2009–2011 гг. был разработан жидкий вариант этой вакцины для иммунизации детей с 1 года – «Клещ-Э-Вак».

В 2000-2001 гг. в научно-производственном объединении «Микроген» была разработана вакцина «ЭнцеВир» на основе технологии очистки и концентрации культурального вакцинного антигена методом адсорбционной хроматографии на макропористом стекле и ультрафильтрации с очисткой концентрата методом гель-проникающей хроматографии на модифицированных кремнеземных сорбентах [9,10]. Для стабилизации вакцинного антигена использовали альбумин крови человека. Инактивированный очищенный концентрированный вакцинный антиген сорбировали на геле алюминия гидроксида. Концентрация вирусного антигена была в 20–30 раз выше, чем в исходном препарате. В 2010–2011 гг. на фоне активного применения вакцины появилась информация о реакциях среди детей на первую дозу вакцины. Контроль качества выявил повышенную концентрацию вирусного вакцинного антигена, на основании чего содержание антигена в вакцинном препарате уменьшили вдвое [11]. С 2014 г. культуральная очищенная концентрированная инактивированная вакцина выпускается в виде двух лекарственных форм: «ЭнцеВир» для взрослых (0,5 мл) и «ЭнцеВир-Нео детский» (0,25 мл).

В Австрии первая культуральная вакцина против КЭ была получена в 1971 г. Институтом вирусологии Венского университета совместно с фирмой IMMUNO AG и микробиологическим центром Porton Down (Великобритания) [12]. В вакцине был использован штамм Neudorfl, изолированный из клещей *Ixodes ricinus* в Австрии. Вакцина представляла собой культуральный инактивированный формалином антиген ВКЭ, выращенный в культуре клеток куриного эмбриона. Проводилось осветление путем центрифугирования и очистки методом хроматографии на гидроксилапатите с использованием в качестве стабилизатора альбумина крови человека и адъюванта гидроксида алюминия [13].

В 1980-х гг. была разработана технология очистки концентрации вирусного антигена с помощью зонального ультрацентрифугирования в градиенте

плотности сахарозы [14]. Вакцина получила название «FSME-Immun Inject». Вакцина предназначена для иммунизации взрослых и детей (FSME-Immun Junior) (производитель – Baxter AG). Охват населения Австрии вакцинацией возрос с 6% (1981 г.) до 80% (2001 г.) [12]. К 2006 г. 88% населения были привиты хотя бы однократно, а 58% получили полный курс вакцинации по официальной схеме. В последней группе эффективность вакцинации составила 99% и 95% при нарушенной схеме вакцинации [15].

В 1980-е гг. проводилась разработка вакцины против КЭ в Германии фирмой Chiron Behring GMBH & Co (в настоящее время производитель Novartis vaccines and diagnostics, GmbH & Co.KG). Была разработана технология получения инактивированного вирусного антигена путем зонального ультрацентрифугирования в градиенте плотности сахарозы. Для производства вакцины используется штамм К-23 европейского субтипа, выделенный из клещей *Ixodes ricinus*. На первом этапе производства этой вакцины в Германии в качестве стабилизатора активности вакцинного антигена добавляли компонент полигелин, представляющий собой гидролизат белков сыворотки крупного рогатого скота. Впоследствии при широком применении вакцины были зарегистрированы отдельные случаи побочных аллергических реакций на введение препарата, которые были отнесены к использованию полигелина, и этот компонент был исключен из состава вакцины. Вакцина Encepur по своему составу отличается от вакцин российского и австрийского производства отсутствием в качестве стабилизатора альбумина крови человека. Вакцины против КЭ производства Австрии и Германии зарегистрированы в России в вариантах для взрослых и детей с 1–1,5 лет: «Энцепур взрослый» и «Энцепур детский», «ФСМЕ-Иммун Инжект» для взрослых и «ФСМЕ-Иммун Джуниор» [5].

В России в различных регионах вакцинировано 34–80% населения. В Свердловской области (Урал) охват вакцинацией возрос от 25% в 1995 г. до 78% в 2009 г. Эпидемиологическая эффективность составила 98,1% [16].

В настоящее время в России зарегистрированы и используются 8 вакцин:

1. Вакцина клещевого энцефалита культуральная очищенная концентрированная инактивированная (сухая), с 3 лет (производитель – ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова, Москва). Vaccine tick-borne encephalitis – международное коммерческое название.

2. Клещ-Э-Вак – вакцина клещевого энцефалита культуральная очищенная концентрированная инактивированная сорбированная (жидкая), в двух дозировках прививочной дозы: 0,5 мл для взрослых и 0,25 мл для детей с 1 года до 16 лет (производитель – ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова, Москва). Tick-E-Vak – международное коммерческое название.

3. ЭнцеВир – вакцина клещевого энцефалита культуральная очищенная концентрированная инактивированная сорбированная (жидкая) (производитель НПО «Микроген», Томск), в двух дозировках прививочной дозы: 0,5 мл для взрослых и 0,25 мл для детей с 3 до 17 лет включительно (ЭнцеВир-Нео детский). EnceVir – международное коммерческое название.

4. ФСМЕ-Иммун – вакцина клещевого энцефалита культуральная инактивированная очищенная сорбированная (жидкая) (производитель Baxter AG, Австрия), в двух дозировках прививочной дозы: 0,5 мл для взрослых («ФСМЕ-Иммун Инжект», «FSME-Immun Inject») и 0,25 мл для детей («ФСМЕ-Иммун Джуниор», «FSME-Immun Junior»). FSME-Immun – международное коммерческое название.

5. «Энцепур» – вакцина клещевого энцефалита инактивированная культуральная очищенная с адъювантом (жидкая) (производитель – Novartis vaccines and diagnostics, GmbH & Co.KG, Германия), в двух дозировках прививочной дозы: 0,5 мл для взрослых («Энцепур взрослый», Encepur adults) и 0,25 мл для детей («Энцепур детский», Encepur children). Encepur – международное коммерческое название.

Иммуногенность вакцин

Все вакцины сходны по технологиям производства, но различаются по генетическим особенностям вакцинных штаммов. Сравнительное изучение иммуногенности вакцин, различающихся по генетическим особенностям штаммов, проведено в наблюдениях на добровольцах и в экспериментах на животных. Штаммы Neudorfl и К-23 в вакцинах производства Австрии и Германии относятся к европейскому субтипу ВКЭ. Штаммы «Софьин» и «205» в вакцинах российского производства относятся к дальневосточному субтипу.

Анализ многолетнего опыта сравнительного изучения иммуногенности вакцин против КЭ различных производителей (Россия, Австрия, Германия) в стандартных опытах контроля иммуногенности препаратов с применением в качестве тест-штамма (челлендж) штамма «Абсеттаров», европейский субтип ВКЭ, на мышах линии BALB/c показал практически однозначные значения среднего показателя 50% протективного разведения вакцин (ПР50) – от 1:159,6 до 1:172,2 для вакцин против КЭ производства России (г. Москва, Томск) и Австрии («ФСМЕ-Иммун») при разрешающем введении животным вируса тест-штамма «Абсеттаров» (европейский подтип) в дозах от 500 до 2000 $ЛД_{50}$. При тех же условиях эксперимента значение ПР50 для вакцины против КЭ производства Германии («Энцепур») всегда было на порядок ниже, то есть от 1:26,7 до 1:118,1. Возможно, более низкие показатели иммуногенности для вакцины «Энцепур» связаны с отсутствием в этом препарате стабилизатора – альбумина человека и необходимости применения при первичной вакцинации людей более сложной схемы прививок против КЭ [17].

Высокий эпидемиологический эффект массовой вакцинации в Австрии получен при единстве вакцинного и природных штаммов, принадлежащих европейскому субтипу ВКЭ. В России вопрос о генетических различиях вакцинных и природных штаммов имеет важное практическое значение. На территории страны широко распространен сибирский субтип; на Дальнем Востоке природные варианты ВКЭ относятся в основном к дальневосточному субтипу [18, 19]. Сибирский субтип составляет 100% вирусных популяций на европейской части России (центр, северо-запад), на всем Урале, в Западной Сибири и до 70% в Восточной Сибири [20, 21, 22].

В Свердловской области показана высокая иммуногенность вакцин производства ФГУП ИПВЭ им. М.П. Чумакова (ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова) (Москва), «ЭнцеВир» (Томск), «ФСМЕ-Иммун» (Австрия) и «Энцепур» (Германия) при иммунизации серонегативных волонтеров в возрасте 8–20 лет. После 3-кратной вакцинации сероконверсия IgG составила 95–98% [16]. Динамика гуморального иммунитета была изучена методом ELISA с помощью тест-системы «Векто-ВКЭ-IgG» (Новосибирск, ООО «Вектор-Бест»), содержащей антиген дальневосточного субтипа ВКЭ.

Г.Н. Леонова и соавт. [23, 24] показали, что современные вакцины, основанные на штаммах дальневосточного субтипа («Софьин» и «205») и европейского субтипа (Neudorfl и К-23), защищают от дальневосточного субтипа

ВКЭ. Результаты получены при комплексном серологическом обследовании доноров в возрасте 17–68 лет, привитых четырьмя вакцинами, а также в экспериментах на белых мышах. Сыворотки доноров, вакцинированных вакциной «Энцепур», нейтрализовали штаммы, выделенные на Дальнем Востоке от больных с различными формами КЭ, однако степень нейтрализации штаммов существенно различалась [23]. В экспериментах на белых мышах Swiss и Balb/C иммунизация вакциной «ФСМЕ-Иммун» защищала от заражения разными субтипами ВКЭ, в том числе штаммом «Айна» сибирского субтипа [25, 26, 27].

К.К. Орлингер и соавт. [28] установили, что при 3-кратной иммунизации здоровых доноров вакциной «FSME-Immun» индуцируются нейтрализующие антитела против европейского, дальневосточного и сибирского субтипов ВКЭ. Были разработаны гибридные вирусы, несущие поверхностные антигенные детерминанты прототипных штаммов трех субтипов и капсид вируса Западного Нила в качестве вектора. Титры нейтрализующих антител против всех субтипов были сопоставимы, антитела обладали перекрестной реактивностью.

Показано, что при иммунизации серонегативных детей в возрасте 1–16 лет 2-кратно вакцинами «Клещ-Э-Вак» и «FSME-Immun Junior» появляются антитела, нейтрализующие штаммы ВКЭ дальневосточного, европейского и сибирского субтипов [29].

Наиболее точным доказательством защитного эффекта вакцины против сибирского субтипа ВКЭ является массовая вакцинация населения территорий, где этот субтип доминирует. В Свердловской области при вакцинации 78% населения эпидемиологическая эффективность составила 98,1% [16]. Однако в зоне доминирования сибирского субтипа ВКЭ защитный эффект может быть основан на двух механизмах – сочетании вакцинного и естественного иммунитета. Естественный иммунитет основан на инаппарантной латентной инфекции после присасывания клеща и составляет 18–24% взрослого населения Урала [30]. При напряженном иммунитете сыворотки крови населения нейтрализуют $\geqslant 10^3$ $ЛД_{50}$ разных штаммов сибирского субтипа. При слабом естественном иммунитете вакцина «ЭнцеВир» как бустер повышала уровень иммунитета, а у неиммунного населения при полном курсе вакцинации и ревакцинации создавала защиту от сибирского субтипа ВКЭ по принципу перекрестной реактивности [31].

Анализ заболеваемости привитых

Даже высокоэффективные вакцины не гарантируют 100%-ной защиты от заболевания, особенно при неполной или нарушенной схеме вакцинации. В Австрии при 3-кратной вакцинации вакциной «FSME-Immun» по официальной схеме эпидемиологическая эффективность составила 98,7–99,3%, а при нарушении официальной схемы – 94,6–96,4% [32]. У вакцинированных больных развивались менингеальная, менингоэнцефалитическая и другие формы КЭ [12].

H. Holzmann [33] разработала критерии лабораторной диагностики КЭ у вакцинированных больных и интерпретацию данных о динамике специфических IgM и IgG с учетом возможных перекрестных реакций с другими флавивирусами и пассивной иммунизации.

В России случаи КЭ наблюдаются у привитых разными вакцинами. В Приморском крае, где распространен дальневосточный субтип вируса, в 1994–1998 гг. заболевания КЭ у привитых составили 9,5% от общего числа больных КЭ. В 2003–2007 гг. заболели 7,5% вакцинированных [23]. В данном регионе использовались вакцины преимущественно из дальневосточного субтипа.

Максимальный процент вакцинированных среди заболеваших КЭ – 23,3% – отмечен в зоне циркуляции сибирского субтипа вируса в период применения культуральной неконцентрированной вакцины НПО «Вирион» (Томск) из штамма № 205 дальневосточного субтипа. Болели люди старшего возраста, получившие от 1 до 4–5 прививок с нарушением интервалов и пропуском ревакцинаций. Структура клинических форм у вакцинированных лиц изменялась в сторону более легкого течения. Так, в 2005–2011 гг. в Курганской области лихорадочная форма диагностирована у 86,8% вакцинированных больных, менингеальная форма – у 8,1%, очаговая форма – у 5,1% [34].

Хронический клещевой энцефалит (ХКЭ) чаще развивается у лиц молодого и старшего возраста, получивших от 1 до 4 доз вакцин из дальневосточного или европейского субтипов. Пациент К., 59 лет, вакцинированный двукратно вакциной «FSME-Immun» с интервалом 4 месяца, через 5 месяцев заболел КЭ – острая менингоэнцефалитическая форма с дальнейшим переходом в ХКЭ с синдромом эпилепсии Кожевникова. В течение 1 месяца сероконверсия IgG от 1:1600 до 1:12800, двукратное выявление IgM в сыворотке крови и ЦСЖ. В течение 5 лет титр IgG 1:640 – 1:1280, IgM выявляются при обострении хронического процесса [35]. Патогенез ХКЭ связан с персистенцией вируса. В экспериментах на вакцинированных обезьянах показано, что на фоне напряженного иммунитета в мозге и селезенке в течение 1–3 лет персистируют вирус с резко измененными свойствами и вирусная РНК [36].

У многократно вакцинированных пациентов диагностированы случаи КЭ с летальным исходом. Пациент Б., 49 лет, привит 6 раз вакцинами из штаммов дальневосточного субтипа. Через 2 года присасывание клеща, инкубационный период 5 дней, молниеносное развитие КЭ с симптомами нарушения дыхания, судорогами, отеком мозга. Смерть через 55 ч. В сыворотке IgG в титре 1:1600. В мозге слабо выраженные воспалительные изменения, ствол мозга вклинен в большое затылочное отверстие. Из мозга выделен ВКЭ сибирского субтипа, штамм Kurgan Bakh-2010 KY319395 [34].

Пациент М., 51 год, привит в 1999–2009 гг. 8 раз: 4 раза вакциной НПО «Вирион» (Томск), 1 раз вакциной ФГБУ ИПВЭ (Москва), 2 раза вакциной «Энцепур», заключительная ревакцинация вакциной «FSME-Immun». Через 2 года присасывание двух клещей, после инкубационного периода 10 дней развилась менингоэнцефалитическая форма КЭ, смерть на 9-й день. Сероконверсия IgG от 1:1600 до 1:12800, IgM выявлены двукратно в сыворотке и ЦСЖ. Тяжелые морфологические изменения мозга, полное разрушение клеток Пуркинье. Антиген ВКЭ выявлен в нейронах методом иммунофлуоресценции [37].

Механизмы преодоления защитного действия антител неясны. Несмотря на случаи заболевания, в том числе тяжелые, вакцинация является наиболее эффективным методом профилактики КЭ. Многолетние наблюдения на Южном Урале показывают, что из каждых 100 больных 78 не получали специфическую профилактику, 18 – получили специфический иммуноглобулин постэкспозиционно и только 4 – были вакцинированы [30].

Пассивная иммунопрофилактика клещевого энцефалита (постэкспозиционная иммунизация)

Метод направлен на нейтрализацию вируса, поступившего при присасывании клеща, и предупреждение развития инфекции у человека путем введения специфических антител.

В 1937 г. М.П. Чумаков впервые показал, что сыворотки крови реконвалесцентов могут защитить белых мышей от КЭ, если вводятся до заражения их вирусом. Е.Н. Левкович, А.А. Смородинцевым, О.Г. Анджапаридзе, С.П. Карповым пассивная иммунопрофилактика КЭ изучалась как способ защиты человека от КЭ постэкспозиционно, после присасывания клеща. Развитие этого метода прошло ряд этапов в зависимости от источника получения гетерологичных или гомологичных гипериммунных сывороток. С 1938 г. и в 1940-е гг. готовились иммунные сыворотки коз, повторно зараженных ВКЭ. Активность сывороток определялась в реакции нейтрализации [2]. В 1950–1960-е гг. с профилактической и лечебной целью использовали иммунные сыворотки лошадей. В связи с высокой токсичностью препарата из сывороток лошадей производство было прекращено.

В Институте вакцин и сывороток (Томский НИИВС) были разработаны оптимальные схемы иммунизации лошадей. Исследованы способы очистки и концентрации гипериммунных сывороток [3]. Применение получили противоэнцефалитный гаммаглобулин и иммунная сыворотка, очищенная концентрированная методом Диаферм-3. Препараты имели высокую специфическую активность: индекс нейтрализации ВКЭ не менее 4 lg $ЛД_{50}$, титр антител в РТГА не менее 1:1280. Гомологичные иммунные сыворотки (плазма крови) сначала получали от сельского населения в высокоэндемичных по КЭ районах Сибири и Урала и готовили специфический иммуноглобулин против КЭ. Лимит титра в РТГА – 1:80. Нормальный иммуноглобулин, полученный из плазмы крови жителей эндемичных по КЭ районов также титровали на антитела к ВКЭ. Титр антител в РТГА был невысок – 1:20–1:40.

Специфический иммуноглобулин для профилактики КЭ с 1980-х гг. получали из плазмы крови доноров, вакцинированных инактивированными очищенными концентрированными вакцинами, производимыми в России (Москва, Томск). Иммуноглобулин, производимый в настоящее время НПО «Микроген», имеет средние показатели титров IgG не менее 1:400–1:800, по данным ИФА (ELISA) с тест-системой «Векто-ВКЭ-IgG» [38].

Для эффективности профилактики КЭ соблюдаются следующие условия:

1. Экстренное обследование клещей с целью выявления антигена или РНК ВКЭ.
2. Введение иммуноглобулина только лицам, имеющим в анамнезе присасывание инфицированного клеща.
3. Введение иммуноглобулина не позднее 96 ч. после присасывания клеща.
4. Однократное введение иммуноглобулина с максимальным титром антител, если доза ВКЭ в клеще была высокой [39, 40, 41].

В Австрии специфический иммуноглобулин получали от доноров, иммунизированных концентрированной очищенной вакциной FSME [12]. Препарат FSME-Bulin имел титры IgG 1:1280 в РТГА. В Австрии для профилактики КЭ иммуноглобулин сейчас не применяется в связи с массовой вакцинацией населения. Для лечебных целей специфический иммуноглобулин в Европе никогда не использовался.

Эффективность профилактики КЭ с помощью иммуноглобулина ниже, чем при вакцинации. На Южном Урале уровень заболеваемости КЭ равен 3,5% на 100 тыс. населения. Вакцинированы против КЭ 34,8% жителей. Среди больных КЭ с лабораторно подтвержденным диагнозом 77,7% составляют невакцинированные пациенты, 18,6% – пациенты, получившие экстренную профилактику иммуноглобулином, и только 3,7% – вакцинированные пациенты [30].

ЛИТЕРАТУРА

1. Зильбер Л.А., Левкович, Е.Н., Шубладзе А.К. и др. Этиология весенне-летнего эпидемического энцефалита // Архив биологических наук. 1938. Т. 52, №1. С.162–163.
2. Каган Н.В. Экспериментальные материалы к иммунизации мышей против весенне-летнего (клещевого) энцефалита препаратами живого и убитого вируса // Архив биологических наук. 1939. Т. 56, № 2. С. 97–111.
3. Карпов С.П., Федоров Ю.В. Иммунология клещевого энцефалита. Томск: Изд-во Томского университета; 1969. 184 с.
4. Чумаков М.П., Львов Д.К., Сарманова Е.С. и др. Сравнительное изучение эпидемиологической эффективности прививок культуральной и мозговой вакциной против клещевого энцефалита // Вопросы вирусологии. 1963. Т. 3. С. 307–315.
5. Воробьева М.С., Меркулова В.А., Ладыженская И.П. и др. История создания и оценка качества современных вакцин клещевого энцефалита отечественного и зарубежного производства // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2013. № 3. С. 40–44.
6. Верета Л.А., Воробьева М.С. Природная гетерогенность и целенаправленный отбор штаммов вируса клещевого энцефалита. Москва: Медицина; 1990. 126 с.
7. Эльберт Л.Б., Гагарина А.В., Хазина М.К. и др. «Концентрированная очищенная вакцина против клещевого энцефалита приготовленная методом зонального центрифугирования. Разработка препарата // Вопросы вирусологии. 1980. Т. 25, № 3. С. 341.
8. Эльберт Л.Б., Красильников И.В., Мчедлишвили Б.В. и др. Хроматография инактивированного формалином вируса клещевого энцефалита на макропористых стеклах // Вопросы вирусологии. 1981. Т. 26, № 1. С. 72–75.
9. Ильченко Т.Э., Билалова Г.П., Ставицкая Н.Х. и др. Вакцина «ЭнцеВир» – современный препарат для профилактики клещевого энцефалита // Сибирский медицинский журнал. 2009. Т. 24, № 2–2. С. 50–55.
10. Красильников И.В. Шарова О.И., Мищенко И.А. и др. Способ получения вакцины клещевого энцефалита. Патент на изобретение RU2203089C2. 27.04.2003. Доступно по: https://yandex.ru/patents/doc/RU2203089C2_20030427.
11. Афонина О.С., Ладыженская И.П., Бархалёва О.А. и др. Анализ поствакцинальных нежелательных реакций у привитых против клещевого энцефалита вакциной «ЭнцеВир» в эпидсезоны клещевого энцефалита 2010–2011 гг. // БИО-препараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2012. №1 (44). С. 28–35.
12. Kunz C. TBE vaccination and the Austrian Exsperience // Vaccine. 2003. Vol. 21, S. 1. P. 50–55.
13. Barrett P.N., Schober-Bendixen S., Ehrlich H.J. History of TBE vaccines // Vaccine. 2003. Vol. 21, S.1. P. 41–49.
14. Heinz F.X., Kunz C., Fauma H. Preparation of a highly purified vaccine against tick-borne encephalitis by continuous flow zonal ultracentrifugation // Journal of medical virology. 1980. Vol. 6, № 3. P. 213–221.
15. Heinz F.X., Holzmann H., Essl A. et al. Field effectiveness of vaccination against of tick-borne encephalitis // Vaccine. 2007. Vol. 25, Issue 43. P. 7559–7567.
16. Романенко В.В., Анкудинова А.В., Килячина А.С. Эффективность программы массовой вакцинопрофилактики клещевого энцефалита в Свердловской области // Вестник Уральской государственной медицинской академии. Екатеринбург. 2010. Т. 21. С. 125–132.
17. Воробьева М.С., Афонина О.С., Бархалева О.А. и др. Анализ многолетнего опыта изучения инактивированных культуральных вакцин для профилактики клещевого энцефалита отечественного и зарубежного

производства по показателю качества – специфическая активность (иммуногенность) // БИО-препараты: профилактика, диагностика, лечение. 2015. № 4 (56). С. 4–10.
18. Вотяков В.И., Злобин В.И., Мишаева Н.П. Клещевые энцефалиты Евразии (вопросы экологии, молекулярной эпидемиологии, нозологии, эволюции). Новосибирск: Наука; 2002. 438 с.
19. Злобин В.И., Верхозина М.М., Демина Т.В. и др. Молекулярная эпидемиология клещевого энцефалита // Вопросы вирусологии. 2007. Т. 32, № 6. С. 4–13.
20. Погодина В.В., Карань Л.С., Колясникова Н.М. и др. Эволюция клещевого энцефалита и проблема эволюции возбудителя // Вопросы вирусологии. 2007. Т. 52, № 5. С. 16–21.
21. Колясникова Н.М., Карань Л.С., Герасимов С.Г. и др. Фундаментальные исследования в области молекулярной эпидемиологии клещевого энцефалита на примере некоторых эндемичных территорий. В сб. научных трудов к 50-летию Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора. Москва: ООО «Издательство «Династия»; 2013. С. 112–117.
22. Андаев Е.И., Трухина А.Г., Борисова Т.И. и др. Особенности популяции вируса клещевого энцефалита, циркулирующего в Забайкальском крае. Медицинская вирусология. 2009. Т. XXVI. С. 47–49.
23. Леонова Г.Н., Павленко Е.В., Крылова Н.В. Вакцинопрофилактика клещевого энцефалита. Владивосток: Изд-во Приморского полиграфического комбината; 2006. 100 с.
24. Леонова Г.Н. Клещевой энцефалит: актуальные аспекты. Москва: Издатель И.В. Балабанов; 2009. 168 с.
25. Холдман Х., Воробьева М.С., Ладыженская И.П. и др. Молекулярная эпидемиология клещевого энцефалита: перекрестная защита между европейскими и дальневосточными субтипами // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2003. № 2 (9). С. 37–41.
26. Воробьева М.С., Расщепкина М.Н. История создания и развитие производства вакцины клещевого энцефалита в России и за рубежом // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2007. № 11 (11). С. 21–26.
27. Holzmann H., Vorobyova M.S., Ladyzhenskaya I.P. et al. Molecular epidemiology of tick-borne encephalitis virus: cross protection between European and Far Eastern subtypes // Vaccine. 1992. Vol. 10, Issue 5. P. 345–349.
28. Orlinger K.K., Hofmeister Y., Fritz R. et al. A tick-borne encephalitis virus vaccine based on the European prototype strain induces broadly reactive cross-neutralizing antibodies in humans // The Journal of Infectious Diseases. 2011. Vol. 203, Issue 11. P. 1556–1564.
29. Майкова Г.Б., Чернохаева Л.Л., Ворович М.Ф. и др. Вакцины на основе дальневосточного и европейского штаммов индуцируют нейтрализующие антитела ко всем известным подтипам вируса клещевого энцефалита // Вопросы вирусологии. 2016. № 61 (3). С. 135–139.
30. Лучинина С.В., Семенов А.И., Степанова О.Н. и др. Вакцинопрофилактика клещевого энцефалита в Челябинской области: масштабы вакцинации, популяционный иммунитет, анализ случаев заболевания привитых // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2016. Т. 15, №1 (86). С. 67–76.
31. Погодина В.В., Щербинина М.С., Левина Л.С. и др. Современные проблемы специфической профилактики клещевого энцефалита. Сообщение II: Особенности иммунитета в зоне доминирования сибирского подтипа возбудителя // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2015. Т. 14. № 6 (85). С. 65–73.
32. Хайнц Ф., Хольцманн Х., Эссел А. и др. Анализ эффективности вакцинации населения природных очагов Австрии против клещевого энцефалита // Вопросы вирусологии. 2008. Т. 53, № 2. С. 19–27.
33. Holzmann H. Diagnosis of tick-borne encephalitis // Vaccine. 2003. Vol. 21, Supplement 1. P. S36–S40.
34. Погодина В.В., Левина Л.С., Скрынник С.М. и др. Клещевой энцефалит с молниеносным течением и летальным исходом у многократно вакцинированного пациента // Вопросы вирусологии. 2013. Т. 58, № 2. С. 32–37.
35. Субботин А.В., Семенов В.А., Смирнов В.Д. и др. Случай развития хронического клещевого энцефалита у вакцинированного пациента // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2014. № 3 (76). С. 104–109.
36. Левина Л.С., Погодина В.В. Персистенция вируса клещевого энцефалита в многократно вакцинированном организме // Вопросы вирусологии. 1988. Т. 33, № 4. С. 485–490.
37. Погодина В.В., Лучинина С.В., Степанова О.Н. и др. Необычный случай летального исхода клещевого энцефалита у пациента, привитого вакцинами разных генотипов (Челябинская область) // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2015. Т. 20, № 1. С. 56–64.
38. Олефир Ю.В., Меркулов В.А., Воробьева М.С. и др. Опыт изучения экстренной профилактики и лечения клещевого энцефалита специфическим иммуноглобулином человека // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016. № 8–2. С. 162–170.
39. Козлова И.В., Горин О.З., Данчинова Г.А. и др. Опыт работы по экстренной диагностике и профилактике клещевого энцефалита и иксодового клещевого боррелиоза в г. Иркутске // Журнал инфекционной патологии. 2003. Т. 10, № 4. С. 51–52.
40. Злобин В.И. Клещевой энцефалит в Российской Федерации: современное состояние проблемы и стратегия профилактики // Вопросы вирусологии. 2005. Т. 50, № 3. С. 26–31.
41. Пеньевская Н.А. Принципы доказательной медицины и эпидемиологическая практика оценки профилактической эффективности лекарственных средств при клещевых инфекциях (на примере клещевого энцефалита) // Медицина в Кузбассе. 2008. Т. 7, № 2. С. 3–9.

5.2. Состояние поствакцинального иммунитета у сельского и городского населения эндемичной территории

(М.С. Щербинина, В.В. Погодина, Н.М. Колясникова)

Современные инактивированные цельновирионные культуральные очищенные концентрированные вакцины сходны по технологии производства, но различаются по вакцинным штаммам. Вакцины, производимые в Российской Федерации ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» и «ЭнцеВир», готовятся из штаммов «Софьин» и «205» дальневосточного подтипа вируса клещевого энцефалита (ВКЭ) соответственно. Зарубежные вакцины «ФСМЕ-Иммун Инжект» и «Энцепур» основаны на штаммах Neudorfl и K-23 европейского подтипа ВКЭ.

В Свердловской области, несмотря на генетические отличия вакцинных штаммов от природных штаммов ВКЭ, относящихся к сибирскому подтипу, достигнут высокий эпидемиологический эффект вакцинопрофилактики. При привитости 78% эпидемиологическая эффективность составила 98,1% [1, 2]. Полученный эффект может быть достигнут не только за счет вакцинопрофилактики, но также за счет естественной иммунизации населения сибирским подтипом ВКЭ.

Новой чертой эпидемиологии КЭ является заболеваемость городского населения. Так, среди больных КЭ в Челябинской области доля городских жителей составляет 83,7 ± 0,3% [3]. Однако состояние вакцинального иммунитета у данной категории граждан изучено недостаточно.

Важной задачей является упрощение громоздкой схемы вакцинации. Одним из путей решения этого вопроса может быть удлинение интервалов между ревакцинациями. В Австрии введены интервалы между отдаленными ревакцинациями 5 лет вместо 3 лет, в Швейцарии – 10 лет [4]. На основании исследований, проведенных в Свердловской области, обоснована возможность удлинения интервала между прививками до 6 лет при титре IgG-антител в ИФА 1:100 [5]. Значение данного показателя гуморального иммунитета (IgG 1:100) является предметом дискуссии: он оценивается как защитный титр антител, как нижний порог серопозитивности или как свидетельство иммунологической памяти [6, 7, 8]. Формирование вакцинального иммунитета изучено на исходно серонегативных добровольцах при их 3-кратной иммунизации и сроках наблюдения 1 мес. и через 3–5 лет [7, 8]. Сведения о сероконверсии у лиц с предшествующими антителами крайне ограничены.

Между тем формирование вакцинального иммунитета и его динамика у населения, постоянно проживающего на эндемичной по КЭ территории, имеют свои особенности. Существует иммунная прослойка разного уровня, обусловленная инаппарантной инфекцией. При постоянном проживании населения в природном очаге КЭ во время вакцинации и в поствакцинальный период нередки повторные контакты с возбудителем КЭ. Неизвестно оптимальное число ревакцинаций. В инструкциях по применению вакцин нет указаний на ограничение числа ревакцинаций. Это приводит к тому, что население, постоянно проживающее на эндемичной территории, может вакцинироваться в течение всей жизни.

Таким образом, имеются нерешенные и дискуссионные вопросы относительно тактики вакцинопрофилактики, состояния вакцинального и поствакцинального иммунитета, особенно у населения высокоэндемичных территорий, где распространен сибирский подтип ВКЭ.

Нами проведен мониторинг поствакцинального иммунитета населения Зауралья (Курганская область). Выбор данной территории был обусловлен рядом причин. Эпидемиологическая ситуация по КЭ в данном регионе изучена на протяжении 30-летнего периода (1983–2016 гг.) [9, 10, 11, 12]. Интенсивный показатель заболеваемости в 2001 г. – 17,7 на 100 тыс. населения, в 2005 г. – 20,5, в 2011 г. – 8,8.

В Курганской области, как и на других территориях Уральского федерального округа (УФО), доминирует сибирский подтип ВКЭ [12]. На обследованной территории отмечен наиболее высокий процент заболеваемости среди привитых [13]. В 2007–2011 гг. из 601 больного с диагнозом КЭ 143 человека были вакцинированы (23,7 ± 2,41%), при этом большинство были привиты вакциной «ЭнцеВир» (76,9%) [14]. Масштабы вакцинации возросли с 33,6% (2013 г.) до 39,3% (2017 г.). Проведенные нами исследования дают новую информацию по дискуссионным вопросам, касающимся вакцинопрофилактики КЭ в зоне доминирования сибирского подтипа.

ТАБЛИЦА 1. **СОСТОЯНИЕ ПОСТВАКЦИНАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА К ВКЭ У ГОРОДСКОГО И СЕЛЬСКОГО НАСЕЛЕНИЯ КУРГАНСКОЙ ОБЛАСТИ**

Районы	Число сывороток	Кратность прививок	Позитивные сыворотки (абс.)	Позитивные сыворотки (%)	Титр IgG (%) среди позитивных сывороток		
					1:100–1:200	1:400	1:800 и выше
г. Курган	185	3–5	165	89,1	40,0	27,2	32,7
Шатровский	79	3–10	76	94,6	31,5	25,0	42,1
Белозерский							
Катайский	130	3–10	120	92,3	44,1	26,6	29,1
Каргапольский	107	3–10	86	80,3	21,1	18,6	59,3
Далматовский							
Сафакулевский	89	3–10	62	69,6	52	28,8	27,2
Шумихинский							
Лебяжьевский							
Мокроусовский	53	3–7	47	86,7			
ВСЕГО	643	3–10	556	86,4			

Изучено состояние гуморального иммунитета к ВКЭ у населения 10 районов, привитого от 3 до 10 раз. Как видно из таблицы 1, в исследованных районах Курганской области имеются различия в числе иммунных лиц среди вакцинированного против КЭ населения. Количество иммунных лиц среди привитых колебалось от 69,6 до 94,6%. Максимальное число иммунных лиц приходится на группу северо-западных районов (Шатровский, Белозерский, Катайский, Далматовский, Каргопольский). Особенностью этих районов является более

напряженная эпидемиологическая ситуация: уровень заболеваемости до 156 на 100 тыс. населения, что превышает средний многолетний уровень заболеваемости в данной области. На этой территории высокий уровень иммунной прослойки (15–20%).

На территории северо-западных районов из клещей *I.persulcatus* выделены многочисленные штаммы ВКЭ: 23 штамма в 1983–1990 гг., 2007 г. – 9 штаммов и 46 изолятов РНК ВКЭ. В 2010 г. из мозга умершей больной, многократно вакцинированной против КЭ, жительницы Каргопольского района, был изолирован ВКЭ. Все штаммы и изоляты РНК отнесены к сибирскому подтипу ВКЭ, как к азиатскому топоварианту, так и европейской разновидности сибирского подтипа, в частности штамм «Курган-269», выделенный из *I.persulcatus*, и штамм «Курган-118–2010», выделенный из мозга умершей больной. К группе районов с высоким показателем иммунитета относится также Мокроусовский район – 86,7%. Среди вакцинированного населения, проживающего на территории с более низким уровнем заболеваемости и спорадической заболеваемостью (Лебяжьевский, Шумихинский и Софакулевский районы), число иммунных лиц составляло 69,6%. В Варгашинском районе 77,2% вакцинированных лиц имели специфические антитела к ВКЭ. Иммунная прослойка среди невакцинированного населения составляет от 3 до 8%. Напряженность гуморального иммунитета к ВКЭ варьировала по титрам IgG в ИФА от 1:100–1:200 до ⩾ 1:800. Обращает на себя внимание значительное число лиц с невысоким уровнем иммунитета – IgG 1:100–1:200. Данный показатель уровня иммунитета (1:100–1:200) был у 44,1% вакцинированных жителей Катайского района, относящегося к высокоэндемичной территории, и у 52% вакцинированного населения Сафакулевского, Шумихинского и Лебяжьевского районов с меньшей напряженностью эпидемического процесса по КЭ. Как известно, антитела в титре 1:100 выявляются либо на ранних этапах вакцинации у исходно серонегативных лиц [15], либо как анамнестические антитела в отдаленные сроки (11–19 лет) после ревакцинации [16]. Представленные результаты, вероятнее всего, отражают поствакцинальный иммунитет в отдаленные сроки.

По данным ИФА, специфические IgG в титре 1:400 регистрировались у 18,6–28,8% населения. Максимальное число высокоиммунных лиц (IgG от 1:800 до 1:3200) отмечалось в северо-западных районах – 42,1–59,3%, минимальное – в Софакулевском, Шумихинском, Лебяжьевском районах (27,2%). Среди высокоиммунных сывороток (⩾ 1:800) с одинаковой частотой встречались сыворотки с титрами IgG 1:800 и 1:1600 (38% и 36,6%), вдвое реже с титром 1:3200 (18,3%). Исключительно редки были сыворотки с титром 1:6400 – 5 образцов (7%), взятых у вакцинированного населения Далматовского, Каргопольского, Шатровского районов.

Обследование вакцинированного населения г. Кургана выявило ряд особенностей. Население города имеет преимущественно ограниченное количество прививок: от 3 до 5 с отсутствием одной-двух отдаленных ревакцинаций. Вакцинация населения начиналась в период 2004–2010 гг. преимущественно препаратом «ЭнцеВир» лицам в возрасте 30–40 лет. Имелись различия в напряженности специфического иммунитета к ВКЭ у лиц, получивших основной курс прививок, и у лиц, получивших дополнительно две ревакцинации (табл. 2). Преобладание антител в низком титре 1:100–1:200 у 3-кратно привитых отражает снижение иммунитета в течение трех лет и указывает на необходимость ревакцинации.

ТАБЛИЦА 2.

СОСТОЯНИЕ ПОСТВАКЦИНАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У ЖИТЕЛЕЙ ГОРОДА КУРГАНА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЧИСЛА ПРИВИВОК

Районы	Число сывороток	Кратность прививок	Позитивные сыворотки (абс.)	Позитивные сыворотки (%)	Титр IgG (%) среди позитивных сывороток		
					1:100–1:200	1:400	1:800 и выше
Курган	129	3	113	87,5	44,2	28,3	27,4
	56	5	52	92,8	30,7	25	44,2

Высокий уровень заболеваемости КЭ регистрируется среди невакцинированного населения – 49,6% всей популяции (2012 г.). Изучение состояния иммунитета у привитого населения показало, что число иммунных лиц варьирует от 69,9 до 94,6% при титрах IgG от 1:100 до 1:3200.

За 30-летний период, начиная с 1983 г., для активной иммунизации населения Курганской области использовались вакцины II и III поколения. Вакцины II поколения: вакцина КЭ производства НПО «Вирион» (вакцина клещевого энцефалита культуральная инактивированная сорбированная жидкая (неконцентрированная) на основе штамма № 205, в дозировке 1,0 мл). Вакцины III поколения: вакцины клещевого энцефалита, очищенные концентрированные инактивированные сорбированные, в дозировке 0,5 мл. С 2004 г. в Курганской области для профилактики КЭ применялась вакцина «ЭнцеВир» (г. Томск), а с 2007 г. – вакцина производства ФГУП «ИПВЭ им. М.П. Чумакова» РАН. Анализ прививочных сертификатов выявил нарушение официальных схем вакцинации: укорочение интервала между ревакцинациями до 1–2 лет вместо 3 лет, предусмотренных инструкциями, а также отсутствие отдаленных ревакцинаций. Указанные нарушения наблюдались в основном при смене вакцинных препаратов, а также из-за громоздкой схемы прививок и по социально-бытовым причинам.

В таблице 3 показаны устойчивость и напряженность поствакцинального иммунитета у лиц, привитых от 3 до 10 раз при интервале ревакцинаций 3 года. Учитывалось общее число прививок, в том числе ревакцинации, а также число пропущенных отдаленных ревакцинаций. После основного курса, состоящего из 2 прививок, 3-я прививка принималась за первую ревакцинацию [1]. Вторая и последующая ревакцинации принимались за полученные отдаленные ревакцинации. В том случае, если ревакцинация не проводилась в течение 5 лет, считали, что отсутствовала 1 ревакцинация, 6–8 лет – 2 ревакцинации, 9–11 лет – 3 отдаленные ревакцинации.

Устойчивость (сохранность) иммунитета оценивали по числу (проценту) серонегативных лиц, напряженности иммунитета, по соотношению титров IgG от минимальных (1:100–1:200) до высоких (1:800 и выше) значений. Как видно из таблицы 3, среди лиц, привитых 3-кратно, после одной пропущенной отдаленной ревакцинации число серонегативных лиц составляет 19,5 ± 4,25%, после пропущенных двух, трех ревакцинаций – 27,2 ± 5,5%. У многократно привитых (6–10 прививок, включая 4–8 отдаленных ревакцинаций) лишь 4,8 ± 2,3% были серонегативны после 1 пропущенной ревакцинации, 10,3 ± 4% – у лиц, пропустивших 2–3 ревакцинации. С вероятностью P = 95%, по доле серонегативных лиц, группа привитых 6–10-кратно отличалась от остальных групп. Как у 3-кратно привитых, так и у многократно вакцинированных лиц

с увеличением числа пропущенных ревакцинаций возрастает доля серонегативных сывороток.

У лиц, сохранивших специфический иммунитет, уровень IgG варьировал от 1:100 до ⩾ 1:800 (до 1:3200). Обращает на себя внимание значительный процент вакцинированных с низким титром IgG – 1:100 – 41–43%. При сравнении уровня иммунитета в обследованных группах учитывался среднегеометрический (СГТ) титр IgG. Различия по уровню иммунитета по величине СГТ между группами с разным числом ревакцинаций статистически достоверны (P = 80% и по критерию Пирсона). Напряженность иммунитета выше при 4–5-кратной вакцинации, чем при трехкратной (P=95%, по критерию Манна – Уитни). Статистически значимых различий по показателю СГТ IgG между группами 4–5-кратно привитых и 6–10-кратно привитых не выявлено.

Высокий процент лиц с титром IgG 1:100 у 3-кратно привитых может быть объяснен недостаточной устойчивостью иммунитета при ограниченном числе прививок. Причины столь же высокого процента лиц, имеющих антитела IgG 1:100, среди многократно привитых неясны.

Известно, что избыточная иммунизация может оказывать негативный эффект со снижением титра вплоть до нулевых значений [17]. Нам удалось проверить данный эффект на группе лиц с максимальным документально подтвержденным числом прививок 11–13, в том числе 9–11 отдаленных ревакцинаций (табл. 4). Все лица относились к иммунологически активному возрасту, сыворотки были взяты через 4–5 лет после последней прививки, то есть была пропущена 1 отдаленная ревакцинация. Из 11 обследованных лиц только один привитой был серонегативным, у двоих IgG были в титре 1:100, а у 8 человек имелись антитела IgG 1:400 до 1:6400. Таким образом, обследование группы лиц с 11–13-кратной вакцинацией не выявило негативного эффекта. Устойчивость иммунитета выявлена с достоверностью P = 95% согласно критерию знаков. При малой выборке (n = 11) среди лиц, вакцинированных 11–13 раз, только один был серонегативный. Среди обследованного контингента привитых не были выявлены лица, привитые более чем 13 раз, хотя у лиц, постоянно проживающих на эндемичных территориях, число прививок может доходить до 20 и более. Вопрос о предельно допустимом числе ревакцинаций требует дальнейшего изучения и увеличения числа наблюдений.

Среди обследованного населения эндемичной территории выявлены 65 человек с удлиненным до 5 лет интервалом между ревакцинациями. Изучена напряженность иммунитета в 5-летний интервал между ревакцинациями. Если удлиненный интервал приходился между RV1-RV2, то СГТ IgG был 1:220; если между RV2–RV3 – 1:570; между RV3–RV4 – 1:481. Полученные данные показывают, что при удлинении интервала между ревакцинациями до 5 лет у всех привитых сохраняется специфический иммунитет. СГТ IgG был более высоким тогда, когда удлиненный интервал был после RV2–RV3. Таким образом, целесообразно вводить удлиненный интервал после RV2, что соответствует рекомендациям австрийских авторов [18].

Для уточнения длительности прививочного иммунитета были дополнительно обследованы 19 человек, имевшие перерыв между последней ревакцинацией и взятием крови от 10 до 19 и 36 лет, то есть не получивших от 3 до 12 отдаленных ревакцинаций. 2 человека, имевшие 3 и 4 прививки (одна и две ревакцинации), через 11 и 15 лет полностью утратили специфические иммуноглобулины.

ТАБЛИЦА 3. **УСТОЙЧИВОСТЬ И НАПРЯЖЕННОСТЬ ПОСТВАКЦИНАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У ЛИЦ, ПРИВИТЫХ ОТ 3 ДО 10 РАЗ**

Группы	Число сывороток	Число прививок		Пропущено RV	Титры IgG			
		Всего	RV		0	1:100–1:200	1:400	1:800 и выше
1	87	3	1	1	17 (19,5 ± 4,25%)	36 (41,4 ± 5,3%)	21 (24,1 ± 4,6%)	13 (14,9 ± 3,8%)
2	66	3	1	2–3	18 (27,2 ± 5,5%)	20 (30,3 ± 5,66%)	12 (18,2 ± 4,75%)	16 (24,3 ± 5,3%)
3	47	4–5	2–3	1	8 (17,0 ± 5,48%)	11 (23,4 ± 6,2%)	20 (42,6 ± 7,2%)	8 (17,0 ± 5,48%)
4	42	4–5	2–3	2–3	10 (23,8 ± 6,57%)	10 (23,8 ± 6,57%)	14 (33,3 ± 7,27%)	8 (19,1 ± 6,1%)
5	83	6–10	4–8	1	4 (4,8 ± 2,3%)	36 (43,3 ± 5,4%)	28 (33,7 ± 5,2%)	15 (18,1 ± 4,2%)
6	58	6–10	4–8	2–3	6 (10,3 ± 4%)	15 (25,9 ± 5,75%)	20 (34,5 ± 6,2%)	17 (29,3 ± 6%)
Всего	383	-	-	-	-			

ТАБЛИЦА 4. **СОСТОЯНИЕ ИММУНИТЕТА К ВКЭ ПРИ 11–13-КРАТНОЙ ВАКЦИНАЦИИ**

Шифр сыворотки	Возраст привитого*	Число прививок		Годы после последней ревакцинации	Титр IgG
		всего	RV		
Д-1	10	11	9	4	1:1600
Д-5	12	11	9	5	1:800
Д-25	32	11	9	4	1:6400
Д-29	18	11	9	5	1:800
Д-54	24	11	9	5	1:800
Ш-11	25	11	9	5	Негативная
Д-73	22	12	10	4	1:1600
Ш-43	26	12	10	4	1:3200
Б-27	19	12	10	4	1:100
Д-86	27	13	11	4	1:1600
Б-32	6	13	11	4	1:100

Иммунитет сохранился у 17 из 19 обследованных лиц (89,4%). У привитых 5 раз IgG были в титре 1:100–1:200 через 11 и 15 лет. У получивших 6–7 прививок IgG в титре 1:100 выявлены через 10, 11, 12, 15, 17 и 19 лет. В одном случае обследование проведено через 36 лет после 8-кратной вакцинации (отсутствовали 12 отдаленных RV), антитела IgG выявлены в титре 1:100. Обнаружение в столь отдаленные сроки забора крови специфических антител в титре 1:100 может быть показателем В-клеточной иммунологической памяти, что совпадает с данными литературы. У лиц, привитых вакцинами II поколения, антитела могут сохраняться в течение 34 лет, при этом преобладают антитела в титре 1:100 [19].

У жителей эндемичной по КЭ территории нередки контакты с клещами, инфицированными ВКЭ, что может влиять на состояние вакцинального иммунитета. Для подтверждения возможного контакта с возбудителем проведено обследование населения Курганской области с целью выявления IgG, IgM, антигена ВКЭ. Из 220 образцов сывороток крови в 7 (3,1%) выявлены антитела IgM, в 4 (1,8%) выявлен антиген ВКЭ. Сыворотки, положительные на антиген ВКЭ, содержали IgM в титре 1:200–1:3200, при этом титр IgG от 1:800 до 1:3200. Отсутствие заболеваний среди указанной группы лиц свидетельствует об их защите от ВКЭ при уровне вакцинального иммунитета 1:800–1:3200.

Таким образом, в проведенной работе дана характеристика состояния вакцинального иммунитета к КВЭ у взрослого населения высокоэндемичной территории со средним ноголетним показателем заболеваемости 20,5–18,8 на 100 тыс. населения с привитостью 44,5% (2006 г.) в условиях доминирования сибирского подтипа возбудителя. В районах, различающихся по напряженности эпидемиологической ситуации, иммунная прослойка среди вакцинированного населения составляет 69,9–94,6% при уровне иммунитета по показателю титра IgG в ИФА от 1:100 до 1:3200 (максимум). В обследованных районах доля вакцинированных с минимальным титром IgG 1:100 варьирует от 22,1 до 52%. Показано, что длительность и напряженность поствакцинального иммунитета зависят от числа прививок и числа пропущенных отдаленных ревакцинаций. При отсутствии трех отдаленных ревакцинаций на протяжении 9 лет устойчивость и напряженность иммунитета выше у лиц, получивших 6–10 прививок, сравнительно с группой лиц, привитых 3-кратно (P = 95% по СГТ IgG). Поствакцинальный иммунитет к ВКЭ сохраняется в течение 15, 19, 36 лет при отсутствии 5, 6 и 12 ревакцинаций, однако титр IgG не превышает 1:100. У серопозитивных вакцинированных лиц с частотой 3,1% выявляются IgM, 1,8% – антиген ВКЭ, что свидетельствует об инфицировании ВКЭ вследствие учтенного или неучтенного контакта с зараженным клещом. Отсутствие заболеваний у данной категории вакцинированных указывает на защитный эффект поствакцинального иммунитета при титрах IgG 1:800–1:3200.

ЛИТЕРАТУРА

1. Романенко В.В., Анкудинова А.В., Килячина А.С. Эффективность программы массовой вакцинопрофилактики клещевого энцефалита в Свердловской области // Вестник Уральской государственной медицинской академии. Екатеринбург. 2010. Т. 21. С. 125–132.

2. Есюнина М.С. Современные тенденции заболеваемости клещевым вирусным энцефалитом в условиях различных тактик иммунизации и усовершенствование эпидемиологического надзора и контроля. Дисс. ...канд. мед. наук. Пермь; 2015. 153 с.

3. Лучинина С.В., Степанова О.Н., Погодина В.В. и др. Современная эпидемиологическая ситуация по клещевому вирусному энцефалиту в Челябинской области // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2014. № 2 (75). С. 32–39.

4. Еженедельный эпидемиологический бюллетень. Вакцины против клещевого энцефалита: документ по позиции ВОЗ, 10 июня 2011, 86-й год издания. № 24. С. 241–256. – URL:http://www.who.int/immunization/sage/previous/en/index.html

5. Есюнина М.С., Романенко В.В., Килячина А.С. Длительность сохранения постпрививочного иммунитета к вирусу клещевого энцефалита после ревакцинаций // Медицинская вирусология. 2015. Т. 29, № 2. С. 132.

6. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.3.2352-08 «Профилактика клещевого вирусного энцефалита» (утв. постановлением главного государственного санитарного врача РФ от 07.03.2008 г. № 19).

7. Леонова Г.Н. Вакцинопрофилактика клещевого энцефалита в прошлом, настоящем и будущем // Бюллетень СО РАМН. 2011. Т. 31, № 4. С. 79–85.

8. Лучинина С.В. Особенности иммунитета к вирусу клещевого энцефалита у населения в природном очаге на Южном Урале. Дисс. ... канд. мед. наук. Челябинск; 2016. 22 с.

9. Щербинина М.С., Скрынник С.М., Широкова Н.А. и др. Эпидемиологическая ситуация по клещевому вирусному энцефалиту в Курганской области (1983–2016 гг.). В сб.: Материалы Российской научной конференции, посвященной 80-летию открытия вируса клещевого энцефалита, «Клещевой энцефалит и другие переносимые клещами инфекции», 12–13 декабря 2017 г. Москва // Медицинская вирусология. 2017. Т. XXXI, № 1. С. 55.

10. Погодина В.В., Щербинина М.С., Левина Л.С. и др. Изучение защитного титра антител против сибирского подтипа вируса клещевого энцефалита у вакцинированного населения. В сб.: Материалы Российской научной конференции, посвященной 80-летию открытия вируса клещевого энцефалита, «Клещевой энцефалит и другие переносимые клещами инфекции», 12–13 декабря 2017 г. Москва // Медицинская вирусология. 2017. Т. XXXI, № 1. С. 39.

11. Щербинина М.С., Скрынник С.М., Широкова Н.А. и др. Поствакцинальный иммунитет к вирусу клещевого энцефалита у населения эндемичных территорий, значение числа ревакцинаций. В сб.: Материалы Российской научной конференции, посвященной 80-летию открытия вируса клещевого энцефалита, «Клещевой энцефалит и другие переносимые клещами инфекции», 12–13 декабря 2017 г. Москва // Медицинская вирусология. 2017. Т. XXXI, № 1. С. 56.

12. Колясникова Н.М. Мониторинг структуры популяции вируса клещевого эцефалита в Уральском, Западносибирском и Северо-Западном регионах России (вирусологические и молекулярно-биологические исследования). Дисс. ...канд. мед. наук. Москва; 2008. 216 с.

13. Эпидемиологическая ситуация и прогноз заболеваемости клещевым вирусным энцефалитом в Российской Федерации на 2012 год. – URL:http://77.rospotrebnadzor.ru/index.php/san-epid/52-infec/804-encefalit.

14. Погодина В.В., Левина Л.С., Скрынник С.М. и др. Клещевой энцефалит с молниеносным течением и летальным исходом у многократно вакцинированного пациента // Вопросы вирусологии. 2013. Т. 58, № 2. С. 32–37.

15. Килячина А.С. Изучение эффективности массовой вакцинации населения против клещевого энцефалита вакцинами III поколения (по материалам Свердловской области). Автореферат дисс. ...канд. мед. наук. Москва; 2008.

16. Щербинина, М.С. Герасимов С.Г., Погодина В.В. Персистенция антител к вирусу клещевого энцефалита у вакцинированного населения эндемичной территории. В сб.: Материалы конференции, посвященной 60-летнему юбилею основания Института полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова // Медицинская вирусология. 2015. Т. XXIX, № 2. С. 92.

17. Медуницин Н.В., Миронов А.Н. Вакцины. Новые способы повышения эффективности и безопасности вакцинации // Вопросы вирусологии. 2012. № S1. С. 43–51.

18. Хайнц Ф., Хольцманн Х., Эссел А. и др. Анализ эффективности вакцинации населения природных очагов Австрии против клещевого энцефалита // Вопросы вирусологии. 2008. Т. 53, № 2. С. 19–27.

19. Щучинова Л.Д., Щучинов Л.В., Злобин В.И. Анализ факторов, оказывающих влияние на эффективность вакцинации против клещевого энцефалита // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2016. Т. 15, № 2 (87). С.72–76.

5.3. Защитный титр антител при клещевом энцефалите в отношении сибирского и дальневосточного подтипов вируса

(В.В. Погодина, М.С. Щербинина, Н.М. Колясникова)

Вопрос о защитном титре антител при клещевом энцефалите (КЭ) является предметом дискуссии. Определение защитного титра антител важно для решения тактики вакцинации и понимания причин заболеваемости КЭ среди вакцинированного населения. В Свердловской области в 2012 г. среди больных КЭ число вакцинированных составляло 8,7% [1]. В Челябинской области 3,7% больных КЭ были привиты, причем большинство из них были иммунизированы препаратом «ЭнцеВир» [2]. Заболевания могли быть связаны с заражением сибирским подтипом вируса КЭ (ВКЭ), доминирующим на указанных территориях. В литературе отсутствуют сведения о защитном титре антител против сибирского подтипа возбудителя. Особое значение имеет оценка титра антител IgG 1:100, которая встречается у 52% вакцинированных лиц в отдельных районах эндемичной по КЭ Курганской области (табл. 1), и частота этого титра нарастает по мере отсутствия отдаленных ревакцинаций (табл. 2). Титр IgG 1:100 оценивается по-разному: как защитный титр, как нижний порог серопозитивности в иммуноферментном анализе (ИФА), как показатель иммунологической памяти [3, 4, 5]. Нет четких данных о степени защиты от ВКЭ при титрах IgG 1:400 и выше. Не изучена степень защиты вакцинированного населения от сибирского подтипа ВКЭ, доминирующего на территории РФ.

Нами изучена нейтрализующая активность сывороток привитых с титрами IgG от 1:100 до 1:6400 в реакции нейтрализации (РН) с современным штаммом сибирского подтипа ВКЭ (Челябинск – Абд-2012, выделенный от умершего больного в 2012 г. в Челябинской области, характеризуется тенденцией вызывать острый КЭ) (табл. 3).

Сыворотки с титром 1:100 не обладали значимой нейтрализующей активностью в отношении штамма сибирского подтипа, так как нейтрализовали вирус только в дозе 1,0–1,5 $ЛД_{50}$. При титре 1:200 была нейтрализация с показателем IgИН 1,7–1,9; при титре 1:400 IgИН 2,0–2,5. Сыворотки с титром 1:1600 нейтрализовали вирус IgИН 3,0; с титром 1:6400 нейтрализовали вирус IgИН 4,0. При использовании в РН различных современных штаммов сибирского подтипа показатели IgИН различались на 0,5–0,7 с максимальной величиной 4,8 IgИН.

ТАБЛИЦА 1. **СОСТОЯНИЕ ПОСТВАКЦИНАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА К ВКЭ У ГОРОДСКОГО И СЕЛЬСКОГО НАСЕЛЕНИЯ КУРГАНСКОЙ ОБЛАСТИ**

Районы	Число сывороток	Кратность прививок	Позитивные сыворотки (абс.)	Позитивные сыворотки (%)	Титр IgG (%) среди позитивных сывороток		
					1:100–1:200	1:400	1:800 и выше
г. Курган	185	3–5	165	89,1	40,0	27,2	32,7
Шатровсий Белозерский	79	3–10	76	94,6	31,5	25	42,1
Катайский	130	3–10	120	92,3	44,1	26,6	29,1
Каргапольский Далматовский	107	3–10	86	80,3	21,1	18,6	59,3
Сафакулевский Шумихинский Лебяжьевский	89	3–10	62	69,6	52	28,8	27,2
Мокроусовский	53	3–7	47	86,7			
Всего	643	3–10	556	86,4			

ТАБЛИЦА 2. **УСТОЙЧИВОСТЬ И НАПРЯЖЕННОСТЬ ПОСТВАКЦИНАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У ЛИЦ, ПРИВИТЫХ ОТ 3 ДО 10 РАЗ**

Группы	Число сывороток	Число прививок		Пропущено RV	Титры IgG			
		всего	RV		0	1:100-1:200	1:400	1:800 и выше
1	87	3	1	1	17 (19,5 ± 4,25%)	36 (41,4 ± 5,3%)	21 (24,1 ± 4,6%)	13 (14,9 ± 3,8%)
2	66	3	1	2–3	18 (27,2 ± 5,5%)	20 (30,3 ± 5,66%)	12 (18,2 ± 4,75%)	16 (24,3 ± 5,3%)
3	47	4–5	2–3	1	8 (17,0 ± 5,48%)	11 (23,4 ± 6,2%)	20 (42,6 ± 7,2%)	8 (17,0 ± 5,48%)
4	42	4–5	2–3	2-3	10 (23,8 ± 6,57%)	10 (23,8 ± 6,57%)	14 (33,3 ± 7,27%)	8 (19,1 ± 6,1%)
5	83	6–10	4–8	1	4 (4,8 ± 2,3%)	36 (43,3 ± 5,4%)	28 (33,7 ± 5,2%)	15 (18,1 ± 4,2%)
6	58	6–10	4–8	2–3	6 (10,3 ± 4%)	15 (25,9 ± 5,75%)	20 (34,5 ± 6,2%)	17 (29,3 ± 6%)
Всего	383	-	-	-	-			

ТАБЛИЦА 3.

СТЕПЕНЬ ЗАЩИЩЕННОСТИ ВАКЦИНИРОВАННОГО НАСЕЛЕНИЯ ОТ РАЗЛИЧНЫХ ДОЗ ВКЭ СИБИРСКОГО ПОДТИПА

Доза вируса lgЛД$_{50}$	Число сывороток (абс.)	Число сывороток (%)	Оценка защищенности от доз вируса
1,0-1,5	23	19,1	Крайне низкая степень защиты, минимальные дозы вируса
1,6-1,9	18	15	Минимальная степень защиты, невысокие дозы вируса
2,0-2,9	42	35	Средняя степень защиты, субэпидемиологические дозы вируса
3,0-3,9	27	22	Защита от эпидемиологически значимых доз вируса
4,0- 4,6	6	5	Защита от эпидемиологически значимых доз вируса
5,0	4	3,3	Высокая доза
6,0-9,0	0	0	Сверх высокие дозы, защита отсутствует
Итого	120		

Защитный титр антител может быть оценен в реальной ситуации в зависимости от титра вируса в клещах. Концентрация ВКЭ в индивидуальных имаго *Ixodes persulcatus* колеблется в течение одного сезона и в разные сезоны в пределах 10^2–10^7 ЛД$_{50}$ (БОЕ/мл) и более. На эндемичных географически отдаленных территориях превалируют клещи с относительно невысокой концентрацией вируса 10^2–$10^{4,9}$ БОЕ. В Хабаровском крае в разные сезоны доля клещей с такой концентрацией вируса колебалась в пределах 87–90% от общего числа инфицированных особей, в Удмуртии – 56–71%. Доля клещей с высокой дозой ВКЭ (10^5–$10^{6,9}$) в Хабаровском крае наблюдалась в 8–12% особей, в Удмуртии – 8–32%. Концентрация ВКЭ более 10^7 отмечена в 0,6–99% особей [6]. В Курганской области наиболее часто методом ИФА выявлялся антиген ВКЭ, соответствующий дозе вируса 10^3–10^4 [7]. В теле самцов *I.persulcatus*, собранных в природе, концентрация ВКЭ может достигать 10^9–10^{10} БОЕ/мл.

Мы определили степень защиты вакцинированного населения Курганской области от различных доз ВКЭ сибирского подтипа (штамм «Айна») и дальневосточного подтипа (штамм «Софьин»). Были учтены представленные выше результаты РН. В РН со штаммом «Айна» сибирского подтипа ВКЭ изучено 120 сывороток, взятых у привитых 5–8 раз вакцинами против КЭ II–III поколения. По нейтрализующей активности сывороток (lgИН) оценивали степень защищенности населения от доз вируса, присутствующих в индивидуальных клещах. Из 120 сывороток вакцинированных лиц 23 (19,1%) защищали от крайне низких доз вируса $10^{1,0}$–$10^{1,5}$ ЛД$_{50}$. Эти дозы не являются эпидемиологически значимыми. Наибольшее число вакцинированных лиц (57%) были защищены от доз вируса в пределах 10^2–$10^{3,9}$ ЛД$_{50}$, то есть от концентраций вируса, наиболее часто встречающихся в клещах (табл. 3). От более высоких концентраций вируса (10^4–10^5 ЛД$_{50}$) были всего защищены 8,3% вакцинированных. Не выявлены сыворотки, способные нейтрализовать высокие и сверхвысокие дозы вируса (10^6–10^9 ЛД$_{50}$). Полученные результаты по защищенности населения от ВКЭ сибирского подтипа соответствуют уровню IgG от 1:400 до 1:6400. Однако необходимо указать на редкость выявления IgG в титрах 1:6400, как и редкость защиты от вируса в дозе 10^5 БОЕ/мл.

Таким же способом была оценена степень защищенности вакцинированного населения от различных доз ВКЭ дальневосточного подтипа. В РН со штаммом «Софьин» исследованы 205 образцов сывороток крови. Из 205 сывороток 35 обладали крайне низкой нейтрализующей активностью и не защищали от эпидемиологически значимых доз вируса. 24 сыворотки (11,7%) защищали только от минимальной дозы вируса $10^{1,6}$–$10^{1,9}$ ЛД$_{50}$. А от дозы вируса 10^2–$10^{2,9}$ ЛД$_{50}$ были защищены 32% обследованных лиц (66 сывороток), а дозы вируса 10^3–$10^{3,9}$ ЛД$_{50}$ – 26,3% (54 сыворотки). 26 сывороток (12,6%) защищали от высоких доз вируса 10^4–$10^{6,0}$ ЛД$_{50}$.

Полученные результаты показывают, что 58% обследованного населения защищено от наиболее распространенных доз ВКЭ в клещах, что совпадает с уровнем защищенности от ВКЭ сибирского подтипа (57%). Более высокая степень защиты от дальневосточного подтипа ВКЭ проявилась в бóльшем количестве сывороток, реагирующих с высокими дозами вируса ВКЭ (4,0–4,6 lgИН), и способности защищать от вируса в дозе 10^6 ЛД$_{50}$, тогда как защита от сибирского подтипа ограничивалась нейтрализацией дозы 10^5 ЛД$_{50}$.

От эпидемиологически значимых доз 10^2–10^5 ВКЭ сибирского подтипа защищено 65% вакцинированного населения, от доз 10^2–10^6 ВКЭ дальневосточного подтипа – 70%.

В результате проведенных исследований с использованием РН мы оценили значение различных титров IgG в ИФА. При титре 1:100 не наблюдается нейтрализация эпидемиологически значимых доз; он должен рассматриваться как показатель В-клеточной иммунологической памяти. Титр 1:400 оценивается как защитный титр против ВКЭ сибирского подтипа в пределах 10^2–$10^{2,5}$. Титры IgG 1:800–1:3200 являются защитными от сибирского подтипа ВКЭ в пределах доз 10^3–$10^{4,5}$. Титр IgG 1:6400 способен защищать от дозы 10^5 ВКЭ сибирского подтипа.

Таким образом, на основании полученных результатов можно сделать следующие заключения по тактике вакцинации населения, проживающего на высокоэндемичной территории по КЭ:

1. При титре IgG 1:100 необходима ревакцинация до начала сезона активности клещей.
2. При титре IgG 1:400 показана ревакцинация в пределах интервала, предусмотренного инструкциями по применению препаратов.
3. При титрах IgG 1:800–3200–1:6400 возможна отсроченная ревакцинация под контролем состояния гуморального иммунитета к ВКЭ.

Полученные результаты могут быть использованы для индивидуальной схемы вакцинации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Есюнина М.С. Современные тенденции заболеваемости клещевым вирусным энцефалитом в условиях различных тактик иммунизации и усовершенствование эпидемиологического надзора и контроля. Дисс. ...канд. мед. наук. Пермь; 2015. 153 с.

2. Лучинина С.В., Семенова А.И., Степанова О.Н. и др. Вакцинопрофилактика клещевого энцефалита в Челябинской области: масштабы вакцинации, популяционный иммунитет, анализ случаев заболевания привитых // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2016. Т. 15, № 1. С. 67–76.
3. Есюнина М.С., Романенко В.В., Килячина А.С. Длительность сохранения постпрививочного иммунитета к вирусу клещевого энцефалита после ревакцинаций // Медицинская вирусология. 2015. Т. 29, № 2. С. 132.
4. Лучинина С.В., Степанова О.Н., Погодина В.В. и др. Современная эпидемиологическая ситуация по клещевому вирусному энцефалиту в Челябинской области // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2014. № 2 (75). С. 32–39.
5. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.3.2352-08 «Профилактика клещевого вирусного энцефалита» (утв. постановлением главного государственного санитарного врача РФ от 07.03.2008 № 19).
6. Баннова Г.Г., Бычкова М.В., Пиванова Г.П. и др. Содержание вируса клещевого энцефалита в клещах Ix. persulcatus на разных эндемичных территориях в различные годы // Вопросы вирусологии. 1991. № 2. С.164–166.
7. Бочкова Н.Г., Башкирцев В.Н., Левина Л.С. и др. Опыт применения иммуноферментного метода для индикации вируса клещевого энцефалита в различных очагах // Вопросы вирусологии. 1990. Т. 35, № 2. С. 165–167.

5.4. Особенности клещевого энцефалита у вакцинированных пациентов, критерии специфической лабораторной диагностики

(В.В. Погодина, М.С. Щербинина, В.А. Семенов, Н.Г. Бочкова, А.А. Ишмухаметов, С.Г. Герасимов, Н.М. Колясникова)

Современные инактивированные цельновирионные культуральные очищенные концентрированные вакцины против клещевого энцефалита (КЭ) высокоиммуногенны и эпидемиологически эффективны [1, 2, 3]. В Свердловской области при привитости 80% населения эпидемиологическая эффективность составила 98,1% [1]. Даже высокоэффективные вакцины не обеспечивают 100%-процентную защиту от заболевания [4]. В Свердловской области в 2001 г. вакцинированные больные составили 31,7% от общего числа больных, в 2006 г. – 19,7% от общего числа больных [5]. Средний многолетний показатель заболеваемости среди привитых составляет 4,1 ± 0,4% на 100 тыс. населения, среди непривитых – 17,3 ± 1,0% на 100 тыс. населения ($t > 2$) [5]. В Курганской области в 2007–2011 гг. зарегистрировано 143 случая заболевания КЭ среди привитых, что составляет 23,8 ± 2,4% от общего числа больных [6]. В Челябинской области привитые составили 3,7% от общего числа больных КЭ [7].

В Российской Федерации (РФ) учитываются лихорадочные, менингеальные и очаговые формы у привитых. Эффективность вакцинации проявляется в изменении структуры клинических форм в сторону преобладания более легкого течения болезни. В Свердловской области за период 2000–2006 гг. у привитых число лихорадочных форм КЭ составило 88,0 ± 3,8%, у непривитых – 66,2 ± 2,8%; менингеальные формы соответственно 10,7 ± 3,6% и 26,8 ± 2,6%, очаговые формы – 1,3 ± 1,3% и 7,0 ± 1,5%, что статистически достоверно ($t > 2$) [8].

Большинство вакцинированных пациентов были привиты препаратом «ЭнцеВир». Из 143 вакцинированных больных в Курганской области 110 пациентов были привиты вакциной «ЭнцеВир» (76,9%), 18 человек – вакциной ИПВЭ им. М.П. Чумакова (12,6%), 2 больных – вакциной «ФСМЕ-Иммун Инжект», что составило 1,4% [6]. В Челябинской области из 23 вакцинированных больных 16 были привиты препаратом «ЭнцеВир» [7]. Неодинаковое число привитых разными вакцинами может зависеть от масштабов использования каждого препарата. В Свердловской области применен другой способ учета: число заболевших привитых на 100 тыс. вакцинированных той или иной вакциной [2]. Но даже при таком расчете преобладали привитые препаратом «ЭнцеВир». Все случаи заболевания вакцинированных в отмеченных регионах Урала были связаны с заражением сибирским подтипом вируса (ВКЭ), который составляет на этих территориях 100% вирусной популяции [7, 9]. Вакцинные штаммы в используемых препаратах относятся к дальневосточному и европейскому подтипам ВКЭ, имеющим генетические отличия от распространенного в природе сибирского подтипа.

В Австрии эффективность вакцинопрофилактики составляет 99% при регулярной иммунизации по официальной схеме и 95% – при нерегулярной [1]. Заболеваемость вакцинированных лиц определяется как неэффективность вакцинации. У привитых больных наблюдаются менингеальные, менингоэнцефалитические, менингополирадикулоневритические формы КЭ [10]. Лихорадочные и стертые формы КЭ не учитываются. Из 25 вакцинированных больных, зарегистрированных в 2002–2008 гг., 8 получили регулярную вакцинацию, у 14 наблюдались нарушения в схемах вакцинации и 3 пациента получили только 1 дозу вакцины [11].

В Швеции 27 вакцинированных больных были в возрасте от 7 до 59 лет с преобладанием старшей возрастной группы. Больные имели от 2–3 до 7 прививок с ревакцинацией каждые 3 года [12]. В странах Европы для активной иммунизации населения используются вакцины «ФСМЕ-Иммунн Инжект», «Энцепур», созданные на основе штаммов европейского подтипа, соответствующих природным штаммам ВКЭ.

Особое значение при учете заболеваемости вакцинированных больных для исключения гипердиагностики имеет достоверность лабораторного подтверждения диагноза КЭ у каждого пациента. В литературе отсутствуют публикации, посвященные анализу динамики иммунитета у вакцинированных больных и критериям специфической лабораторной диагностики заболевания. Существуют единичные сообщения о случаях заболевания вакцинированных при остром [6, 13] и хроническом [14, 15] течении КЭ в сочетании с результатами иммунологического обследования.

В настоящее время отсутствует стандарт серологической диагностики КЭ. Для подтверждения клинического диагноза КЭ используется комплекс специфических методов, в том числе серологическая диагностика. Основным доказательством считается сероконверсия, выражающаяся в 4-кратном (и более) увеличении титров антител, в основном по данным ИФА, а также по данным других серологических реакций [16–18]. Отдельные авторы считают доказательным 2-кратное повышение титров антител к ВКЭ [19]. Сроки получения парных сывороток зависят от динамики иммуноглобулинов класса М и G при разных клинических формах заболевания в зависимости от сроков иммунного ответа, особенно при двухволновом течении заболевания и очаговых формах. На состояние гуморального иммунитета оказывает влияние введение специфического иммуноглобулина человека с профилактической и терапевтической целью.

Редко учитывается такой вариант динамики гуморального иммунитета, как стабильный титр антител. В этом случае необходимо исключить предшествующую вакцинацию против КЭ, а также участие других флавивирусов (возбудители лихорадок Западного Нила, Денге, вакцинация против желтой лихорадки, японского энцефалита), поскольку возможны перекрестные реакции между указанными возбудителями и ВКЭ [19, 20]. Отдельные авторы рекомендуют для подтверждения диагноза КЭ определять IgM, антиген ВКЭ, а также РНК ВКЭ методом ПЦР [21]. Крайне редко при серологической диагностике КЭ учитывается возможность снижения титров антител. При 4-кратном и более выраженном снижении титров антител (негативная динамика) диагноз КЭ, как правило, считается подтвержденным [21, 22].

Нами изучена частота различных вариантов динамики гуморального иммунитета у не вакцинированных против КЭ пациентов. Для оценки динамики гуморального иммунитета использовались три реакции: РТГА, РН, ИФА. Так как коммерческие диагностические тест-системы (наборы реагентов) для ИФА не способны дифференцировать иммунный ответ к различным генетическим типам ВКЭ, для этой цели использовались РТГА, РН. Из 276 пациентов в возрасте от 3 до 75 лет преобладала возрастная группа старше 50 лет – 49,9%. Распределение пациентов по клиническим формам заболевания было следующим: лихорадочная (стертая) форма КЭ – 194 (70%); менингеальная – 58 (21%); очаговая – 24 (8,6%). Выявлены следующие типы динамики гуморального иммунитета: сероконверсия была у 143 (52 ± 9,04%) пациентов, стабильные титры антител – у 104 (37,5 ± 8,4%), негативная динамика титров антител – у 29 (10,5 ± 1,4%). При сероконверсии у невакцинированных пациентов максимальный уровень антител, по данным ИФА, был: IgG 1:1600–1:3200, IgM –1:200. Максимальный уровень нейтрализующей активности по показателю IgИН составлял 4,0–4,5. Эти показатели близки к максимальному уровню иммунитета у здорового многократно вакцинированного населения: предельный уровень IgG 1:3200, IgИН 4,5–5,0 [23, 24].

Иммунный ответ у вакцинированных пациентов

Для изучения особенности динамики гуморального иммунитета у вакцинированных больных КЭ проведены обследования 59 пациентов. Диагноз КЭ подтвержден у 39 пациентов при остром течении болезни. У 30 (77,0%) пациентов диагностирована лихорадочная форма КЭ, у 6 (15,3%) – менингеальная форма КЭ, у 3 (7,7%) – очаговая форма КЭ. В 20 случаях подтвердить диагноз КЭ не удалось, так как имелась только одна проба сыворотки крови или интервалы между взятием образцов сывороток были недостаточны.

У вакцинированных пациентов варьировали многие эпидемиологические и клинические показатели: тип вакцины, генотип вакцинного штамма, интервал между последней прививкой и временем заражения, число присосавшихся клещей, сроки инкубационного периода, длительность болезни, клинические особенности, тяжесть течения. Варьировали также исходы заболевания: выздоровление с остаточными явлениями или без таковых, переход в хронический КЭ, летальный исход. Независимо от вариабельности приведенных выше показателей у вакцинированных пациентов при остром течении болезни наблюдались три варианта динамики гуморального иммунитета: нарастание специфических антител (сероконверсия), стабильный титр антител, негативная динамика гуморального иммунитета (обратная конверсия).

Диагноз КЭ у вакцинированных пациентов ставился на основании анамнеза пациента (присасывание клеща, употребление сырого козьего, коровьего молока); клинической симптоматики; результатов серологических реакций (выявление в парных сыворотках крови и ЦСЖ антител – IgM к ВКЭ, 2–4-кратная сероконверсия IgG к ВКЭ или 4-кратное и более снижение титров антител IgG, выявление антигена ВКЭ). В случае, когда диагноз КЭ подтвердить было невозможно из-за сомнительных результатов серологической диагностики или недостаточного количества образцов сывороток от пациентов, применялись методы РТГА с использованием антигенов различных генетических типов ВКЭ и РН, а также молекулярные методы исследования (детекция РНК ВКЭ методом ПЦР в сыворотках крови и ЦСЖ). Дополнительно использовались инструментальные методы исследования (компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), электроэнцефалограмма (ЭЭГ), электромиографическое исследование (ЭМГ).

Сероконверсия специфических антител

Данный тип иммунного ответа наблюдался у лиц, получивших неполный курс вакцинации (1–2 прививки), полный курс и ревакцинации (3–8 прививок). Отмечены различия в сроках и уровне сероконверсии. Выраженная 8-кратная сероконверсия IgG наблюдалась как при 2-кратной, так и при многократной вакцинации.

Пациент Р., 59 лет, привит дважды вакциной «ФСМЕ-Иммун Инжект», с интервалом между прививками 4 месяца. Через 5 мес. после 2-кратной вакцинации находился на высокоэндемичной территории по КЭ, спустя 25 дней появились первые признаки болезни. Диагноз 2010 г.: острый клещевой энцефалит, энцефаломиелитическая форма с подкорково-мозжечковым и полиомиелитическим синдромами. Как видно из рисунка 1 а, в сыворотках крови, полученных на 3-й день болезни, титр IgG – 1:1600, на 25-й, 33-й дни болезни титры IgG – 1:12800. В образцах сывороток крови дважды выявлены IgM в нарастающей концентрации от 1:1600 до 1:3200. В ЦСЖ выявлены специфические IgM, IgG. Диагноз КЭ у пациента Р. подтвержден суммой показателей: 8-кратной сероконверсией IgG, увеличением концентрации IgM, детекцией IgM, IgG в ЦСЖ (рис. 1 а).



РИС. 1 А. **ДИНАМИКА ТИТРОВ АНТИТЕЛ ПАЦИЕНТА Р., 59 ЛЕТ, В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА**

В 2013 г. на основании результатов ЭЭГ с выявлением таких признаков, как кратковременные апериодические колебания в виде острых высокоамплитудных форм патологической активности с медленными деформированными тета- и дельта-волнами в лобной, височной и теменных областях правого полушария головного мозга, установлен диагноз ХКЭ с формированием судорожно-гиперкинетического синдрома. С 2015 г. у пациента Р. отмечаются редкие генерализованные эпилептические пароксизмы.

Такая же сумма доказательств диагноза КЭ была получена у пациента М., привитого 8 раз комбинированно всеми типами вакцин КЭ в течение 10 лет: 3-кратно вакциной «ЭнцеВир», 2-кратно вакциной «ПИПВЭ им. М.П. Чумакова» РАМН, 2-кратно вакциной «Энцепур», 1-кратно вакциной «ФСМЕ-Иммун Инжект». Пациент получил полный законченный курс вакцинопрофилактики, однако с сокращенными до 1–2 лет интервалами между прививками. Через 2 года после завершения всех прививок снял двух присосавшихся клещей. После инкубационного периода длительностью 10 дней развился острый очаговый КЭ менингоэнцефалитической формы с летальным исходом на 9-й день. Сопутствующие заболевания: ревматоидный полиартрит, суставно-висцеральная форма с поражением почек. Сероконверсия IgG с 3-го по 8-й день госпитализации от 1:1600 до 1:12800, 2-кратно выявленные IgM, IgG в ЦСЖ. Несмотря на серологическое подтверждение диагноза КЭ, данный пациент из-за необычной ситуации (летальный исход у многократно вакцинированного пациента) не был учтен среди заболевших за 2011 г. по Челябинской области. Дополнительное подтверждение диагноза было получено в результате гистологического исследования мозга погибшего. Выявлены тяжелейшие, распространенные изменения в центральной нервной системе (ЦНС) с почти полной гибелью клеток Пуркинье мозжечка. Антиген ВКЭ выявлен в различных структурах мозга методом иммунофлюоресценции [13]. Развитию КЭ у многократно привитого пациента М. могли способствовать избыточная антигенная стимуляции за счет вакцинации с сокращенными интервалами между прививками, 2-кратное введение специфического иммуноглобулина с лечебной целью, а также отягощенный анамнез – старшая возрастная группа (59 лет), внутрибольничная пневмония и почечная недостаточность, которые были диагностированы у пациента.

Стабильные титры антител

Данный тип гуморального иммунитета сложен для подтверждения диагноза КЭ у невакцинированных и, особенно, у вакцинированных пациентов. Мы относили к стабильному уровню иммунитета случаи выявления в парных сыворотках крови антител в одинаковых титрах (1:400–1:400) или при 2-кратной разнице (1:800–1:1600–1:800). Подобный тип иммунного ответа в большинстве случаев наблюдался у пациентов, получивших полный курс вакцинации и при развитии разных клинических форм болезни. Так, у привитых 3–4-кратно динамика IgG была на уровне 1:200–1:400, 1:800–1:1600.

У невакцинированных пациентов при стабильных титрах IgG диагноз считается подтвержденным в случае обнаружения в ИФА стабильного титра IgM даже в самой низкой концентрации или в некоторых случаях обнаружения в одной пробе крови IgM в высокой концентрации. Подтверждением диагноза КЭ может быть также детекция антигена ВКЭ в крови и ЦСЖ [21]. При стабильных титрах IgG и отсутствии IgM важным является детекция РНК ВКЭ методом ПЦР в сыворотках крови и ЦСЖ [25]. Следует учитывать различную частоту выявления антигена ВКЭ, IgM методом ИФА в сыворотках крови пациентов с различными клиническими формами болезни: антиген ВКЭ – от 57,4 до 88,2%, IgM – от 66,6 до 100%. Эффективность метода ПЦР при исследовании сывороток крови при разных клинических формах болезни варьирует от 44,7 до 70% случаев, образцов ЦСЖ – от 60 до 100% [26]. Эффективность диагностики методом ПЦР неодинакова по данным разных авторов. По данным Donoso-Mantke. O. и соавт. [25] и Карань Л.С. с соавт. [27], диагностическая чувствительность ПЦР для выявления РНК ВКЭ в ранние сроки инфекционного процесса составляет 29–30%.

Не все из предложенных тестов эффективны для диагностики КЭ у вакцинированных пациентов, в частности выявление IgM и антигена ВКЭ. Специфические IgM могут выявляться в течение нескольких месяцев после вакцинации [20]. Однако другие авторы этот факт не подтверждают [12]. Исследования, проведенные нами в Курганской области, показали, что у здорового вакцинированного населения после контакта с клещами выявляются IgM и антиген ВКЭ [23, 28].

При изучении 220 сывороток лиц, привитых 3–9 раз, в 3,1% выявлены антитела IgM, в 1,8% выявлен антиген ВКЭ [23, 28]. Полученные данные показывают, что в вакцинированном организме может развиваться латентная инфекция, вызванная ВКЭ, не приводящая к заболеванию. Подтверждением диагноза КЭ у вакцинированного пациента являются: детекция антигена ВКЭ и IgM к ВКЭ в ЦСЖ методом ИФА, выявление РНК ВКЭ методом ПЦР в ЦСЖ, четкая клиническая диагностика заболевания, подтвержденная инструментальными методами исследования (ЭМГ, МРТ, КТ, ЭЭГ), а также изоляция вируса из ЦСЖ вирусологическими методами исследования. Антитела IgM к ВКЭ исследовали как в ЦСЖ, так и в сыворотках крови.

При стабильном титре антител в качестве дополнительного метода, подтверждающего диагноз КЭ, мы использовали реакции, дифференцирующие иммунный ответ к вакцинному штамму и к этиологическому агенту, который относился к другому подтипу ВКЭ. Так, у пациента, привитого вакциной из штамма дальневосточного подтипа, в крови присутствовали антигемагглютинины в титре 1:40 к вакцинному штамму «Софьин». К штамму ВКЭ сибирского подтипа титр антител в сыворотке крови в РТГА был 1:320, а в ЦСЖ присутствовали вируснейтрализующие антитела только к штамму сибирского подтипа – 2,7.

Негативная динамика специфических антител

Данный тип иммунного ответа является редким у невакцинированных пациентов и ранее не был описан для вакцинированных больных. Диагноз КЭ у невакцинированных пациентов считается подтвержденным при 4-кратном

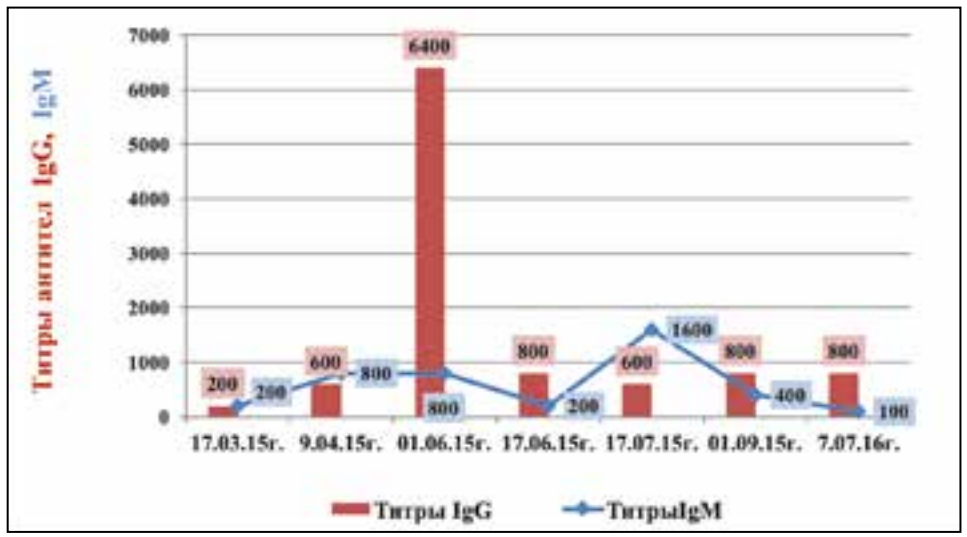


РИС. 2. **ДИНАМИКА УРОВНЯ СПЕЦИФИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ IgG ПАЦИЕНТА Г. С ХРОНИЧЕСКИМ КЭ**

(и более) снижении титра любого вида антител в парных сыворотках [21, 22]. Мы наблюдали негативную динамику антител у привитых пациентов при неполном и полном курсах вакцинации. Негативная динамика антител наблюдалась при разных клинических формах КЭ, чаще при более тяжелом и медленно развивающемся патологическом процессе.

Пациент Г., 18 лет, 1-кратно привит вакциной ФГУП «ПИПВЭ им. М.П. Чумакова» РАМН. Отмечено снижение титра IgG в остром периоде болезни от максимального титра 1:6400 до 1:800 с последующим сохранением титров на уровне 1:800 в течение 3 мес. В исследованных образцах крови выявлялись IgM-антитела в стабильной концентрации (рис. 2).

Пациент Мк., 17 лет, 4-кратно привитый вакциной «ЭнцеВир» по схеме: первая прививка – через 1 месяц; вторая прививка – через 1 год; первая ревакцинация и через 3 года – вторая ревакцинация. Через 4 года после 4-кратной вакцинации снял нескольких ползающих клещей. Госпитализирован через 10 дней. Диагноз: лихорадочная форма КЭ. Многократно вводился специфический иммуноглобулин в титре 1:80, 1:160. Выписан в удовлетворительном состоянии, однако в дальнейшем развился астенический синдром, в связи с чем многократно обследовался амбулаторно. В первых сыворотках титры IgG 1:800–1:1600 с дальнейшим 4-кратным снижением, а затем падением иммунитета до негативного уровня (менее 1:100). Таким образом, выявлено значительное, 16-кратное, снижение титра антител IgG. В этот период произошли повторные контакты с клещами, после чего титр IgG поднялся до 1:400 (рис. 3). По результатам ПЦР в одном из клещей была выявлена РНК ВКЭ. Таким образом, критерием постановки диагноза КЭ в данном случае явилось более чем 4-кратное снижение титра IgG в парных сыворотках крови.

Значительные сложности диагностики КЭ у вакцинированных и невакцинированных пациентов возникают при наличии одной пробы крови. Приведем случай диагностики КЭ при молниеносном, летальном течении заболевания у 6-кратно привитого пациента. Пациентка Б., 49 лет. Через 2 года после 6-кратной вакцинации сняла присосавшегося клеща. После инкубационного периода (5 дней) развилось заболевание, закончившееся летальным исходом через 55 ч. В сыворотке крови выявлены IgG в титре 1:1600, что можно объяснить состоянием вакцинального иммунитета. В клинической симптоматике и при морфологическом исследовании ЦНС преобладала картина отека мозга с дислокацией ствола мозга в большое затылочное отверстие. Подтвердить диагноз КЭ удалось только путем детекции РНК ВКЭ методом ПЦР в структурах мозга и изоляцией вируса – штамм «Курган-118» (2010 г.), генотипированного как штамм сибирского подтипа [6].

Подобную ситуацию, когда имелась лишь одна проба крови, мы наблюдали у невакцинированных пациентов. Пациенты поступали в стационар в тяжелом состоянии на 3–4-й день болезни, иногда в коматозном состоянии, и умирали спустя 2–4 дня. В единственном образце сыворотки крови было отмечено присутствие IgM без определения концентрации. В 9 случаях из мозга таких пациентов были выделены штаммы или образцы РНК ВКЭ, генотипированные как штаммы сибирского подтипа. В этих случаях диагноз КЭ подтверждался только результатами вирусологических или молекулярно-генетических исследований.

При остром течении КЭ у вакцинированных пациентов сероконверсия отмечена в 18 случаях из 39–46,1%, стабильные титры у 16 больных – 41%, обратная динамика у 4 больных – 10,2%. В одном случае, хотя, имелась одна проба крови, диагноз подтвержден изоляцией ВКЭ из головного мозга.

Динамика гуморального иммунитета при хроническом КЭ

Динамика гуморального иммунитета у невакцинированных и вакцинированных пациентов с диагнозом хронический КЭ (ХКЭ) изучена на протяжении 4–6 лет путем исследования до 10 образцов сывороток крови от 1 больного.

Всего исследовано 9 случаев ХКЭ у невакцинированных пациентов в возрасте от 3 до 43 лет, из них: 5 мужчин и 4 женщины. У пациентов в возрасте 3, 6, 11, 21 и 26 лет диагностирована кожевниковская эпилепсия. В старшей возрастной группе диагноз был: ХКЭ, полиомиелитический синдром; ХКЭ, сирингомиелия; ХКЭ, гиперкинетический синдром. У невакцинированных пациентов первоначально выявлялись IgM, позднее IgG, которые сохранялись в стабильном титре (1:800–1:1600). Антитела IgM циркулировали длительно в течение 1 года и более с последующим исчезновением и повторным появлением в отдаленные сроки. Антиген ВКЭ нерегулярно выявлялся в сыворотках крови этих пациентов.

У 5 вакцинированных пациентов (все мужчины) развитие хронического КЭ наблюдалось после предшествующего острого периода или как первичная прогредиентная форма. Диагноз «кожевниковская эпилепсия» имелся у пациента 18 лет. У остальных пациентов, в возрасте 26–59 лет, диагноз был: ХКЭ, гиперкинетическая форма; ХКЭ, полирадикулоневритическая форма; ХКЭ, спинальная амиотрофия; ХКЭ, полиэнцефаломиелитическая форма. Особенностью гуморального иммунитета у данной категории пациентов являлось выявление в первых сыворотках крови как IgM, так и IgG. В остром периоде (пациент Р.) отмечена 8-кратная сероконверсия IgG до уровня 1:12800, и этот уровень иммунитета сохранялся на протяжении 6-летнего периода. При этом титр IgM был на уровне 1:200 (рис. 1 б). Сыворотка пациента обладала высокой нейтрализующей активностью в отношении штамма сибирского подтипа – IgИН 6,25.

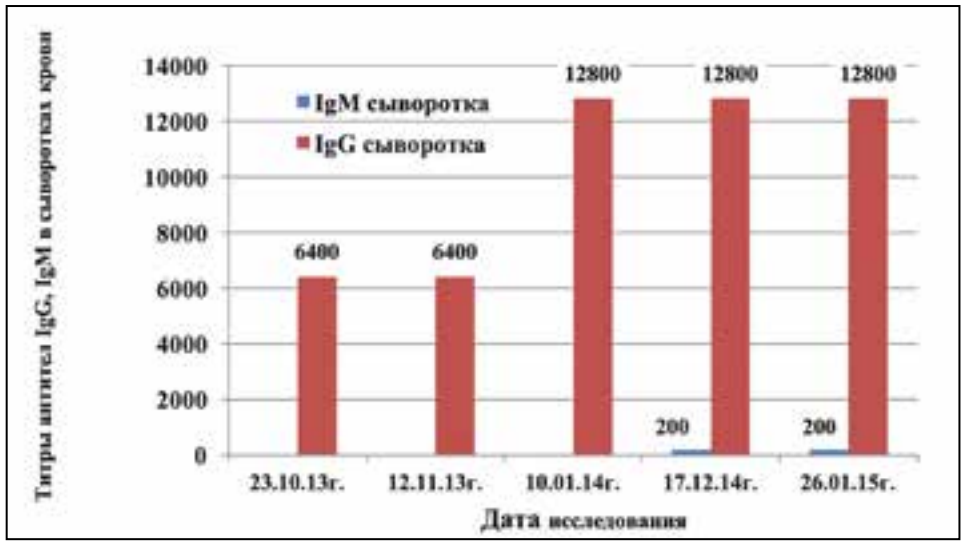


РИС. 1 Б. **ДИНАМИКА ТИТРОВ АНТИТЕЛ ПАЦИЕНТА Р., 59 ЛЕТ, В ПЕРИОД СФОРМИРОВАВШЕГОСЯ ХРОНИЧЕСКОГО КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА**



РИС. 3. **ДИНАМИКА ТИТРОВ IgG АНТИТЕЛ ПАЦИЕНТА Мк. С ЛИХОРАДОЧНОЙ ФОРМОЙ ОСТРОГО КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА**

При длительном обследовании пациентов наблюдалась комбинированная динамика гуморального иммунитета: сероконверсия с последующей негативной динамикой антител и стабильными титрами антител в дальнейшем. Так, у 1-кратно привитого пациента наблюдалась комбинированная динамика IgG. Первоначально отмечена замедленная сероконверсия IgG от титра 1:200 до 1:600 и 1:6400 с последующей обратной динамикой до 1:800–1:600 с последующей стабилизацией титров. На всех сроках выявлялись антитела IgM (рис. 3).

На комбинированную динамику гуморального иммунитета к ВКЭ указывают результаты обследования пациента Л., привитого 1-кратно «ПИПВЭ им. М.П. Чумакова» РАМН. Заражение через присасывание клеща произошло через 2 месяца после вакцинации и выезда на высокоэндемичную территорию Восточной Сибири. Диагноз: полиомиелитическая форма КЭ с последующим развитием спинальной амиотрофии как проявления ХКЭ. Проведено многократное обследование данного пациента на протяжении 8,5 месяца с использованием в РТГА и РН вакцинного штамма «Софьин» дальневосточного подтипа и штамма «Айна» сибирского подтипа ВКЭ (табл. 1). Как видно из таблицы 1, на всех сроках иммунный ответ к вакцинному штамму «Софьин» слабее выражен, чем к штамму сибирского подтипа «Айна», вызвавшему заболевание у данного пациента. На ранних сроках наблюдалась 4-кратная сероконверсия антител IgG в РТГА к штамму «Айна», затем 8-кратное снижение титров антигемагглютининов до 1:40 с дальнейшей стабилизацией титров на весь период. Различный уровень иммунного ответа к штаммам «Софьин» и «Айна» отмечен при исследовании ЦСЖ.

ТАБЛИЦА 1.

ДИНАМИКА ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА ПАЦИЕНТА Л.

Дни болезни	Материал	Метод	Антитела к подтипам ВКЭ, штамм	
			сибирский (Айна)	дальневосточный (Софьин)
19	Сыворотка крови	РТГА	1:80	0
		РН	-	-
73	Сыворотка крови	РТГА	1:320	1:40
		РН	3,8	1,9
115	Сыворотка крови	РТГА	1:40	0
		РН	-	-
120	Сыворотка крови	РТГА	1:20	0
		РН	2,7	1,8
120	ЦСЖ	РТГА	0	0
		РН	2,7	0,3
170	Сыворотка крови	РТГА	1:40	0
250	Сыворотка крови	РТГА	1:40	0

Сравнение результатов иммунологического обследования вакцинированных пациентов, проведенного нами, и результатов, опубликованных австрийскими и шведскими авторами [11, 12], выявило их сходство и некоторые различия.

- Исследования, проведенные нами и европейскими авторами, показывают сложность подтверждения диагноза КЭ у вакцинированных пациентов. Нами при обследовании 59 вакцинированных пациентов диагноз КЭ был достоверно подтвержден в 39 случаях. В Швеции по результатам обследования 27 вакцинированных пациентов у 19 диагноз КЭ подтвержден, а у 8 являлся сомнительным.
- При остром течении КЭ у вакцинированных пациентов нами выявлены три варианта динамики гуморального иммунитета: сероконверсия, стабильные титры антител, негативная динамика антител. В работах европейских авторов анализируется один вариант динамики гуморального иммунитета – сероконверсия.
- Сходство в методике подтверждения диагноза КЭ при сероконверсии на основе учета динамики IgG, IgM в ИФА (ELISA) по результатам РН, а также по интратекальному синтезу антител.
- По нашим данным и данным европейских авторов, нарастание титра IgG у привитых выше, чем у непривитых. Мы наблюдали более высокий прирост IgM у привитых пациентов сравнительно с непривитыми, тогда как европейские авторы отмечают значительное колебание данного показателя только у вакцинированных.
- Мы наблюдали обратную динамику антител при остром и хроническом КЭ.

В таблице 2 мы сравниваем частоту различных вариантов динамики гуморального иммунитета при остром КЭ у невакцинированных и вакцинированных пациентов. В обеих группах пациентов наиболее редким вариантом

являлась негативная динамика антител. По другим вариантам динамики антител имелись небольшие статистически недостоверные различия: несколько чаще сероконверсия у непривитых и более частые стабильные титры антител у привитых. Для уточнения этих данных необходимо расширить число наблюдений по привитым пациентам.

ТАБЛИЦА 2.

ДИНАМИКА ТИТРОВ АНТИТЕЛ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРОЙ ФОРМОЙ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА

Тип динамики титров антител	Невакцинированные n = 276		Вакцинированные n = 39	
Сероконверсия	n = 143	52,0%	n = 18	46,1%
Стабильные титры	n = 104	37,5%	n = 16	41,0%
Негативная динамика	n = 29	10,5%	n = 4	10,2%

ПРИМЕЧАНИЕ: РАЗНИЦА В ЧАСТОТЕ РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ ДИНАМИКИ АНТИТЕЛ МЕЖДУ ПРИВИТЫМИ И НЕПРИВИТЫМИ СТАТИСТИЧЕСКИ НЕДОСТОВЕРНА.

Особое значение имеет выяснение механизма обратной динамики антител. Впервые такой тип динамики антител отмечен в методических указаниях по лабораторной диагностике КЭ в 1981 г. [29]. В дальнейшем негативная динамика антител как способ подтверждения диагноза КЭ была описана по наблюдениям в Свердловской и Томской областях [21, 22]. В указанных публикациях механизм данного феномена не обсуждался. Наиболее вероятным механизмом, по нашим наблюдениям, является избыточная антигенная стимуляция. Приведем случай больного З., описанный нами в 1986 и 2014 гг. [30, 31]. Пациент З., 26 лет, профессионально связанный с работой в лесу, был привит вакциной КЭ производства НПО «Вирион» (Томск). После присасывания клеща развилась первично-прогредиентная форма ХКЭ с полиэнцефаломиелитической формой. Больной обследован методом РТГА многократно на протяжении 7 лет с использованием антигенов, приготовленных из штаммов сибирского, дальневосточного и европейского подтипов ВКЭ. В течение первых 4 лет имелись стабильные титры антигемагглютининов 1:20–1:40. В 1981 г. пациент З. поступил в клинику Института полиомиелита и вирусных энцефалитов АМН СССР, где профессором К.Г. Уманским были проведены три курса вакцинотерапии. После первого курса из трех прививок вакциной КЭ отмечена высокая сероконверсия с повышением титра антител до 1:160–1:320. Через 10 месяц отмечено 4-кратное снижение титров антител (1:40–1:80). Второй курс вакцинотерапии привел к небольшому повышению титра антител только к сибирскому подтипу, вызвавшему данное заболевание. Через год проведен третий курс неспецифической вакцинотерапии с введением живой вакцины против полиомиелита II типа. Выявлены антитела только к полиовирусам, но не к ВКЭ.

Приведенные данные показывают снижение силы иммунного ответа к ВКЭ. По данным Н.В. Медуницина и А.Н. Миронова [32], гипериммунизация оказывает негативный эффект, проявляющийся в снижении титров антител вплоть до нулевых значений. Результаты обследования больного З. свидетельствуют об иммунологической толерантности, при которой угнетен иммунный ответ

на специфический антиген ВКЭ, но сохранена реакция на неспецифический антиген – полиовирус. У описанного ранее пациента Мк. (рис. 3) снижение иммунологической реактивности (16-кратное снижение уровня антител) имело временный характер, и после нового контакта со специфическим антигеном иммунитет повысился.

Сходный механизм негативной динамики антител, вероятно, существует и при остром КЭ у вакцинированных пациентов. Повторная антигенная стимуляция происходит при вакцинации, специфической иммунотерапии, при поступлении ВКЭ от присосавшихся клещей, а также вследствие вирусной персистенции. В экспериментах на вакцинированных обезьянах и сирийских хомяках мы показали длительную персистенцию ВКЭ. Репродукция вируса зависела от уровня иммунитета и инфицирующей дозы ВКЭ. При неполной нейтрализации вируса у вакцинированных животных частично подавлялись вирусемия и висцеральная фаза инфекции (размножение в селезенке, лимфатических узлах, печени), при этом вирус проникал в ЦНС. Высокочувствительными методами в ЦНС и внутренних органах выявлялся вирус (РНК ВКЭ, антиген ВКЭ). Персистенция отмечена на 70-й, 105-й, 150-й, 380-й дни инфекции, а также через 1 год. Отмечено изменение свойств персистирующего вируса, в частности снижение авидности, вирулентности, нарушение заключительных этапов сборки вириона. Спонтанно или под влиянием внешних факторов происходила активация персистирующего вируса, что приводило к повторным антигенным стимулам [33]. Доказательством вирусной персистенции в организме больных острым КЭ, хроническим КЭ, а также при инаппарантной инфекции являются многократные случаи изоляции вируса из крови, ЦСЖ спустя 1,3 года от начала болезни [30].

Заключение

- Проведенные иммунологические исследования показали, что у вакцинированных против КЭ и невакцинированных пациентов наблюдаются три варианта динамики специфического гуморального иммунитета: сероконверсия, стабильные титры антител, обратная (негативная) динамика титров антител.
- При сероконверсии уровень специфического иммунитета по показателям IgG, IgM и нейтрализующих антител у вакцинированных пациентов выше, чем у невакцинированных и у здоровых лиц, привитых против КЭ.
- При стабильных титрах антител IgG доказательством инфекции, вызванной ВКЭ, является детекция IgM, антигена ВКЭ методом ИФА и РНК ВКЭ методом ПЦР в сыворотках крови пациентов с диагнозом КЭ. Особое значение имеет выявление интратекальной продукции IgG, IgM, детекция антигена ВКЭ и РНК ВКЭ в ЦСЖ, а также изоляция ВКЭ с последующим его генотипированием.
- Наличие высокого уровня гуморального иммунитета по показателям IgG и нейтрализующих антител у вакцинированных пациентов не препятствует формированию и прогрессированию ХКЭ, что может быть связано с недостаточной нейтрализацией вируса, а также с длительной персистенцией ВКЭ, утратившего способность взаимодействовать с антителами. Механизм негативной динамики антител может быть связан с избыточной антигенной стимуляцией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хайнц Ф. Хольцман Х., Эссл А. и др. Анализ эффективности вакцинации населения природных очагов Австрии против клещевого энцефалита // Вопросы вирусологии. 2008. Т. 53, № 2. С. 19–27.
2. Романенко В.В., Анкудинова А.В., Килячина А.С. Эффективность программы массовой вакцинопрофилактики клещевого энцефалита в Свердловской области // Вестник Уральской государственной медицинской академии. Екатеринбург. 2010. Т. 21. С. 125–132.
3. Павленко Е.В., Леонова Г.Н., Майстровская О.С. и др. Оценка иммунного ответа в отдаленные сроки после полного курса вакцинации против клещевого энцефалита. Инфекционные болезни. 2011. Т. 9, № 2. С. 39–44.
4. Покровский В.И., Малеев В.В. Актуальные вопросы терапии и профилактики в условиях эволюции инфекционных заболеваний // Инфекционные болезни. 2003. Т. 1, № 1. С. 6–8.
5. Есюнина М.С. Современные тенденции заболеваемости клещевым вирусным энцефалитом в условиях различных тактик иммунизации и усовершенствование эпидемиологического надзора и контроля. Дисс. ...канд. мед. наук. Пермь; 2015. 153 с.
6. Погодина В.В., Левина Л.С., Скрынник С.М. и др. Клещевой энцефалит с молниеносным течением и летальным исходом у многократно вакцинированного пациента // Вопросы вирусологии. 2013. Т. 58, № 2. С. 32–37.
7. Лучинина С.В., Семенов А.И., Степанова О.Н. и др. Вакцинопрофилактика клещевого энцефалита в Челябинской области: масштабы вакцинации, популяционный иммунитет, анализ случаев заболевания привитых // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2016. Т. 15, № 1 (86). С. 67–76.
8. Килячина А.С. Изучение эффективности массовой вакцинации населения против клещевого энцефалита вакцинами III поколения (по материалам Свердловской области). Автореферат дисс. ...канд. мед. наук. Москва; 2008.
9. Колясникова Н.М. Мониторинг структуры популяций вируса клещевого энцефалита в Уральском, Западносибирском и Северо-Западном регионах России. Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. Москва; 2008. 26 с.
10. Kunz C. TBE vaccination and the Austrian Exsperience // Vaccine. 2003. Vol.21, S.1. P.50-55. doi:10.1016/s0264-410x(02)00813-7.
11. Stiasny K., Holzmann H., Heinz F.X. Characteristics of antibody responses in tick-borne encephalitis vaccination breakthroughs // Vaccine. 2009. Vol. 27, Issue 50. P. 7021–7026. doi:10.1016/j.vaccine.2009.09.069.
12. Andersson C.R., Vene S., Insulander M. et al. Vaccine failures after active immunisation against tick-borne encephalitis // Vaccine. 2010. Vol. 28, № 16. P. 2827–31.
13. Погодина В.В., Лучинина С.В., Степанова О.Н. и др. Необычный случай летального исхода клещевого энцефалита у пациента, привитого вакцинами разных генотипов (Челябинская область) // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2015. Т. 20, № 1. С. 56–64.
14. Субботин А.В., Семенов В.А., Смирнов В.Д. и др. Случай развития хронического клещевого энцефалита у вакцинированного пациента // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2014. № 3 (76). С. 104–109.
15. Субботин А.В., Семенов В.А., Щербинина М.С. и др. Пациент с клещевым энцефалитом полиневрической формой // Медицина в Кузбассе. 2018. Т. 17, № 1. С. 68–72.
16. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.3.2352-08 «Профилактика клещевого вирусного энцефалита» (утв. постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 07.03.2008 № 19).
17. Позднякова Л.Л., Спиридонова Э.А., Бурмистрова Т.Г. и др. Клещевой вирусный энцефалит у взрослых. Клинические рекомендации. Утверждены решением Пленума правления Национального научного общества инфекционистов 30.10.2014.
18. Аммосов А.Д. Клещевой энцефалит. Информационно-методическое пособие. Кольцово. 2006.
19. Захарычева Т.А. Клещевой энцефалит в Хабаровском крае: вчера, сегодня, завтра. Хабаровск. 2014. 248 с.
20. Holzmann H. Diagnosis of tick-borne encephalitis // Vaccine. 2003. Vol. 21, Suppl. 1. P. S36–S40. doi:10.1016/S0264-410X(02)00819-8.

21. Жукова Н.Г., Команденко Н.И., Подоплекина Л.Е. Гл. 5. Диагностика клещевого энцефалита. В кн.: Клещевой энцефалит в Томской области (этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика, лечение). Томск: STT; 2002. С. 159–161.
22. Волкова Л.И., Романенко В.В., Струин Н.Л. и др. Эпидемиология, этиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика клещевого энцефалита. Методические указания. Екатеринбург: «ЭКС-Пресс»; 2004. 72 с.
23. Щербинина М.С., Скрынник С.М., Широкова Н.А. и др. Поствакцинальный иммунитет к вирусу клещевого энцефалита у населения эндемичных территорий, значение числа ревакцинаций. В сб.: Материалы Российской научной конференции, посвященной 80-летию открытия вируса клещевого энцефалита, «Клещевой энцефалит и другие переносимые клещами инфекции», 12–13 декабря 2017 г. Москва // Медицинская вирусология. 2017. Т. XXXI, № 1. С. 56.
24. Погодина В.В., Щербинина М.С., Левина Л.С. и др. Изучение защитного титра антител против сибирского подтипа вируса клещевого энцефалита у вакцинированного населения. В сб.: Материалы Российской научной конференции, посвященной 80-летию открытия вируса клещевого энцефалита, «Клещевой энцефалит и другие переносимые клещами инфекции», 12–13 декабря 2017 г. Москва // Медицинская вирусология. 2017. Т. XXXI, № 1. С. 39.
25. Donoso-Mantke O., Karan L.S., Růžek D. Tick-Borne Encephalitis Virus: A General Overview. In: Růžek D., editor. Flavivirus Encephalitis. Rijeka, Croatia: InTech; 2011. P. 133–156.
26. Миронов И.Л. Клещевой энцефалит: лабораторная диагностика // Вестник Челябинской областной клинической больницы. 2011. № 3 (14). С. 41–43.
27. Карань Л.С., Колясникова Н.М., Топоркова М.Г. и др. Применение ПЦР в режиме реального времени для диагностики различных клещевых инфекций // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2010. № 3. С. 72–77.
28. Щербинина М.С., Скрынник С.М., Левина Л.С. и др. Состояние поствакцинального иммунитета к вирусу клещевого энцефалита у населения высокоэндемичной территории в условиях доминирования сибирского подтипа возбудителя // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2018. Т. 17, № 2. С. 27–36.
29. Методические указания по клинике, лечению, лабораторной диагностике, эпидемиологии и профилактике (специфической и неспецифической) клещевого энцефалита. Министерство здравоохранения РСФСР. Москва. 1981. 48 с.
30. Погодина В.В., Фролова М.П., Ерман Б.А. Хронический клещевой энцефалит. Этиология, иммунология, патогенез. Новосибирск: Наука; 1986. 232 с.
31. Погодина В.В., Щербинина М.С., Бочкова Н.Г. и др. Вакцинотерапия хронического клещевого энцефалита // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2014. Т. 19, № 4. С. 30–37.
32. Медуницин Н.В., Миронов А.Н. Вакцины. Новые способы повышения эффективности и безопасности вакцинации // Вопросы вирусологии. 2012. № S1. С. 43–51.
33. Левина Л.С., Погодина В.В. Персистенция вируса клещевого энцефалита в многократно вакцинированном организме // Вопросы вирусологии. 1988. Т. 33, № 4. С. 485–490.

5.5. Механизмы сохранения и репродукции вируса клещевого энцефалита в вакцинированном организме по экспериментальным и клинико-вирусологическим данным

(В.В. Погодина, Л.С. Левина, М.С. Щербинина, Е.Г. Демьяновская, Н.М. Колясникова)

Современные вакцины против клещевого энцефалита (КЭ) эпидемиологически эффективны. При массовой вакцинации населения эпидемиологическая эффективность достигает 95–98%. Однако защита от заболевания все же является не 100%-процентной, поскольку у привитых регистрируются различные формы КЭ.

В Челябинской области за 5-летний период доля привитых от общего числа больных составила 3,7% [1]. В Курганской области за 2007–2011 гг. зарегистрированы 143 вакцинированных больных КЭ, что составило 23% от общего числа больных КЭ [2]. В Свердловской области в 2001 г. вакцинированные больные составили 31,7 ± 4,5% от общего числа больных, в 2006 г. – 19,7 ± 5,3% от общего числа больных [3]. Клиническая эффективность вацинопрофилактики КЭ проявляется в изменении структуры заболеваемости в сторону более легкого течения, в частности, в увеличении лихорадочной формы и уменьшении числа менингеальной и очаговых форм КЭ [2].

Следует отметить, что у некоторых привитых наблюдаются тяжелые последствия КЭ вплоть до летального исхода [2, 4], а также различные проявления хронического КЭ [5–7].

Конкретные механизмы, приводящие к заболеваемости среди привитых, не изучены. В отдельных работах обсуждается значение факторов генетических различий между вакцинными штаммами и штаммами, вызывающими инфекцию. Одним из факторов, влияющих на защитное действие вакцин, действительно может быть генетическое различие вакцинных и природных штаммов вируса КЭ (ВКЭ). Российские вакцины готовятся из штаммов дальневосточного подтипа, зарубежные вакцины изготавливаются из штаммов, принадлежащих к европейскому подтипу, а случаи заболевания привитых часто регистрируются в районах доминирования сибирского подтипа возбудителя. Однако заболевания среди привитых регистрируются в Австрии, хотя и вакцины, и природные штаммы относятся к европейскому подтипу ВКЭ [8].

Для понимания причин заболеваемости привитых наиболее важным является изучение особенностей патогенеза КЭ в вакцинированном организме. Приводим результаты наших экспериментальных исследований, в которых было изучено значение состояния поствакцинального иммунитета, дозы и свойств инфицировавшего вируса [9].

В экспериментах была смоделирована ситуация, которая наблюдается в реальных условиях: вакцина основана на штамме «Софьин» дальневосточного

подтипа, заражение происходит штаммами сибирского подтипа, варьируются дозы вируса и уровень иммунитета. В работе использованы штаммы ВКЭ «Айна», «41–65», «Васильченко», выделенные при хроническом КЭ и стертой форме КЭ у больных. В опытах использованы 6 яванских макак, 3 макаки-резус (мулатта), а также сирийские хомяки. Вирус вводили подкожно. Инактивированную концентрированную вакцину против КЭ производства ИПВЭ АМН СССР вводили 2–3-кратно в объеме 1 мл на инъекцию обезьянам и в объеме 0,5 мл – сирийским хомякам. Контролем служили незараженные животные, а также получившие только вирус или только вакцину.

Эффект трехкратной вакцинации

Хомяков иммунизировали вакциной, разведенной в 10 раз, 3-кратно, через день, и заражали через месяц штаммом «Васильченко», взятым в двух дозах в 10^3 и 10^5 $ЛД_{50}$. К моменту заражения уровень иммунитета по показателю lgИН был 2,0–2,2, через 3 месяца 2,5–3,5. У вакцинированных хомяков при заражающей дозе 10^3 $ЛД_{50}$ снижался титр вируса в крови, селезенке, печени в ранние сроки инфекции (3–5-й дни), что свидетельствовало о подавлении вирусемии и висцеральной фазы инфекции. Подобный эффект отсутствовал при заражающей дозе вируса 10^5 $ЛД_{50}$.

В следующих экспериментах сравнивали репродукцию ВКЭ в отдаленные сроки после заражения, когда могла формироваться персистентная инфекция. На данном этапе для индикации вируса применялся специальный метод эксплантации тканей.

Эффект двукратной вакцинации

Обезьян вакцинировали 2-кратно с интервалом в 1 месяц и заражали ВКЭ через 2 недели, 1 месяц или 2 месяца. К моменту заражения уровень вируснейтрализующих антител был по lgИН 2,2–3,7, через 70–150 дней на уровне 4,4–5,0, через 150 дней – 2,8. Таким образом, заражение животных проведено на фоне специфического иммунитета разной напряженности, обусловленного инактивированной вакциной и самим вирусом. В органах вакцинированных и невакцинированных обезьян выявлен вирус и антиген ВКЭ методом иммунофлюоресценции. Обнаружение ВКЭ в отдаленные сроки было возможно только методом эксплантации органов. Не найдено принципиальных отличий в локализации персистирующего вируса в организме вакцинированных и невакцинированных обезьян через 70–150 дней после заражения. Вирус локализовался в различных структурах головного мозга (чаще в коре больших полушарий, подкорковых ганглиях), а также в селезенке и печени.

На 150-е сутки инфекции персистирующий вирус был обнаружен методом эксплантации тканей только в селезенке как вакцинированных, так и невакцинированных животных при негативных результатах индикации в мозге, печени, крови.

В описанных выше экспериментах обезьян заражали ВКЭ в дозе 10^6 $ЛД_{50}$. Несмотря на высокую дозу вируса и его проникновение в ЦНС, животные не заболели, инфекция протекала бессимптомно на фоне вирусной персистенции.

Особое значение имеет механизм сохранения вируса на фоне высокого уровня иммунитета у вакцинированных животных.

Свойства изолятов

Специфичность изолятов (принадлежность к ВКЭ), полученных из органов вакцинированных и невакцинированных зараженных обезьян и хомяков, была подтверждена с помощью комплекса серологических реакций – РН, РТГА, РДПА, РСК, МФА. Штаммы ВКЭ, выделенные из органов вакцинированных животных через 70–150 дней после заражения вирусом, имели ряд особенностей, прежде всего сниженную вирулентность для белых мышей всех возрастных групп, что не позволяло проводить регулярные пассажи этих штаммов на животных. Отмечена замедленная динамика репродукции в клеточных культурах с развитием цитопатогенного действия (ЦПД) в клетках СПЭВ на 8–9-й дни, тогда как стандартные штаммы ВКЭ вызывали ЦПД на 4–5-й дни. Персистирующие штаммы формировали мелкие бляшки диаметром 1,6–1,8 мм, обладая сниженной гемагглютинирующей активностью (титр гемагглютининов 1:4–1:8). Однако гемагглютинирующая активность повышалась после серийных пассажей в клетках СПЭВ, РГА и через мозг мышей.

Изоляты ВКЭ, выделенные из селезенки иммунизированной обезьяны, обладали резко сниженной авидностью (показатель С = 0,07 против С = 1 в норме).

Для повышения гемагглютинирующей активности изолятов, выделенных от вакцинированных животных, применяли комплекс методических приемов, включая пассажи в указанных выше системах, 1–2-кратную обработку полиэтиленгликолем (м. 6000) и протаминсульфатом, а также хроматографию на колонках с сефарозой. В результате были получены гемагглютинирующие антигены в титре 1:256–1:512 в зоне pH 6,0–6,2.

Для дальнейшего изучения были отобраны 4 клона, селекционированные методом бляшек из вариантов ВКЭ, выделенных от вакцинированных обезьян. Эти клоны были слабовирулентны для белых мышей массой 5–6 г при всех способах инокуляции. Стабильность данного признака была проверена в процессе 30 пассажей на культурах клеток СПЭВ и через мозг мышей. Клоны оставались слабовирулентными и не вызывали регулярной гибели белых мышей, зараженных в мозг и под кожу. Проверена также авидность клонов, изолированных из селезенки иммунной обезьяны в условиях длительной персистентной инфекции. В кинетической РТГА установлена крайне низкая степень авидности. Проведенные опыты однозначно показали, что схемы иммунизации инактивированной вакциной против КЭ, при которых формируется гуморальный иммунитет умеренной напряженности (lgИН в пределах 2,0–3,7), не препятствует размножению ВКЭ и развитию персистентной инфекции при заражении вирусом в дозе 10^3 $ЛД_{50}$ и выше. Персистенция развивалась в случае несоответствия серотипа вакцинного штамма и штамма, вызвавшего заражение.

Для оценки полученных нами данных важен вопрос о концентрации ВКЭ в клещах. Известно, что титр ВКЭ в индивидуальных клещах варьируется от 10^2 до 10^5 $ЛД_{50}$, а в 12–16% случаев превышает 10^5 $ЛД_{50}$ [10]. Таким образом, по крайней мере в части случаев, когда концентрация вируса в клещах высока, вполне реальной является возможность развития персистентной инфекции, несмотря на проведенную вакцинопрофилактику.

Важен вопрос о механизмах сохранения ВКЭ в иммунном организме и, в частности, на фоне вакцинации. Нами показано, что в комплексе механизмов, способствующих сохранению вируса, участвуют такие факторы, как снижение вирулентности, авидности, нарушение синтеза вирусных белков, в частности гемагглютинина, и заключительных этапов сборки вирионов. Изучение штаммов

ВКЭ, изолированных при сроке персистенции 8 месяцев, методом электронной микроскопии показало нарушение сборки вирионов [11].

Клинико-вирусологические данные

Мы сравнили экспериментальные данные о механизмах сохранения вируса в вакцинированном организме и результаты иммунологического и вирусологического обследования вакцинированных больных острым и хроническим КЭ. В зависимости от свойств вируса и состояния иммунитета выявлены различные варианты развития инфекции у обследованных нами вакцинированных больных.

Вариант 1. НЕПОЛНАЯ НЕЙТРАЛИЗАЦИЯ ВИРУСА ПРИ ОСТРОМ КЭ.

Пациент М., 51 года, житель г. Челябинска, относился к группе высокого профессионального риска. Вакцинирован против КЭ 8 раз всеми современными вакцинами российского и зарубежного производства. Заразился через 2 года, снял с себя двух клещей, присосавшихся в области живота и бедра. Появились двигательные расстройства. Диагноз: острый клещевой энцефалит, менингоэнцефалитическая форма. Сыворотка крови, взятая на 3-й день болезни, содержала IgG в титре 1:1600, что могло быть обусловлено поствакцинальным иммунитетом. По нашим данным, при этом титре IgG нейтрализуется ВКЭ сибирского подтипа в дозе 10^3 $ЛД_{50}$. На неполную нейтрализацию вируса у данного пациента указывают раннее появление и быстрое прогрессирование неврологической симптоматики, выявление интратекального синтеза IgG и IgM. К 8-му дню заболевания наблюдалось 8-кратное увеличение титра IgG до 1:12800, что уже не влияло на развитие патологического процесса. Смерть наступила на 9-й день болезни. В мозге выявлены тяжелые морфологические изменения: почти полная гибель клеток Пуркинье в мозжечке, диффузное распространение антигена ВКЭ в различных структурах мозга. Описание случая опубликовано [4]. Указанные методы иммунофлуоресценции, гистологические исследования проведены д.м.н. В.Я. Кармышевой.

Вариант 2. НЕПОЛНАЯ НЕЙТРАЛИЗАЦИЯ ВИРУСА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ КЭ.

Пациент Р., 59 лет, житель г. Кемерово, привит 2 раза вакциной «FSME-Immun» с интервалом 4 месяца. Через 5 месяцев находился на высокоэндемичной по КЭ территории, снял с себя ползающих клещей. Через 25 дней госпитализирован с диагнозом острый клещевой энцефалит, менингоэнцефалитическая форма. Титр IgG на 3-й день болезни составил 1:1600, на 20–25-й дни – 1:12800. Как и в первом случае, имелось 8-кратное нарастание титра антител. В первые недели IgM определялись в сыворотке крови и СМЖ. Уже в течение первого месяца заболевания появился постоянный тремор кисти с дальнейшим развитием хронического КЭ с формированием судорожно-гиперкинетического синдрома, подтвержденного инструментальными методами исследования. На протяжении 6 лет сформировался синдром эпилепсии Кожевникова, в крови постоянно выявлялись IgG в титре 1:12800, IgM в титре 1:200 с периодической детекцией антигена ВКЭ. Иммунологические данные свидетельствуют о текущем патологическом процессе, обусловленном персистенцией вируса и его периодической активацией.

Вариант 3. БЫСТРОЕ ПРОНИКНОВЕНИЕ ВКЭ В ЦНС НЕЙРОГЕННЫМ ПУТЕМ.

Развитие инфекции зависит не только от дозы вируса, но и от скорости и способа его проникновения в ЦНС. Наиболее опасной считается локализация укуса клеща в область головы и шеи с распространением вируса по обонятельному нерву, когда взаимодействие вируса и антител затрудняется, не успевает развиться вирусемия и висцеральная фаза инфекции. Примером служит больная Б., 49 лет, жительница Курганской области. Была вакцинирована против КЭ 6 раз вакцинами российского производства [2]. Через 2 года после вакцинации был укус клеща, присосавшегося в область темени. После инкубационного периода 5 дней отмечалось молниеносное течение болезни с летальным исходом через 55 ч. Клиническая симптоматика проявлялась судорогами и признаками отека головного мозга. При исследовании мозга отмечены слабые воспалительные изменения, дислокация ствола в большое затылочное отверстие. В единственном образце крови, взятом на 1-й день заболевания, титр IgG был 1:1600. Диагноз КЭ установлен на основании детекции РНК ВКЭ в шести участках головного и спинного мозга, а также выделения штамма «Курган 118-2010». При генотипировании данный штамм отнесен к сибирскому подтипу ВКЭ, восточно-европейский топовариант.

Вариант 4. АНТИГЕННАЯ ДЕФЕКТНОСТЬ ВКЭ.

Ранее проведенные экспериментальные исследования показали, что структурные и функциональные изменения ВКЭ способствуют его сохранению в иммунном организме. От больных КЭ и из клещей нами были выделены штаммы ВКЭ, лишенные гемагглютинирующей и преципитирующей активности, с резко сниженной авидностью, нарушением заключительных этапов сборки вирионов. Штамм с такими свойствами (Ярославль 46-2) был изолирован из мозга умершего пациента. Секвенирование Е-гена показало принадлежность данного штамма к сибирскому подтипу ВКЭ Балтийской группы. Выявлены точечные мутации в оболочечном гликопротеиде, приводящие к увеличению net charge (суммарного заряда и гидрофобности на поверхности вириона). Выявленные мутации ингибировали гемагглютинирующую активность и снижали нейроинвазивность для мышей. Таким образом, антигенная дефектность могла отражать мутации, которые изменяли рецепторную активность Е-белка, направленную на pH-зависимое слияние оболочки вириона с мембраной эндосомы клетки и других мембран-содержащих органелл клетки [12].

Вариант 5. ДЕФЕКТ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ОРГАНИЗМА.

Примером данного варианта развития инфекции является случай заболевания пациента З. В течение 10 лет после присасывания клеща инфекция протекала инаппарантно с последующим развитием первично-прогредиентной полиомиелитической формы хронического КЭ [13, 14]. В дебюте клинической картины преобладали признаки поражения мотонейронов шейного отдела спинного мозга: односторонние амиотрофии левой руки с фасцикуляциями и фибрилляциями в мышцах левого плечевого пояса. Через 6 месяцев присоединился ипсилатеральный парез нижней конечности. Через 1 год в патологический процесс были вовлечены правые конечности, начал развиваться прогрессирующий бульбарный синдром. Смерть наступила спустя 2 года от начала развития клинических проявлений КЭ, несмотря на активное симптоматическое и патогенетическое лечение. На высоте развития парезов был проведен курс специфической вакцинотерапии без выраженного эффекта. Вирусспецифические антитела в сыворотке крови и СМЖ на различных сроках заболевания, в том числе после вакцинотерапии, выявить не удалось. Некоторые показатели клеточного иммунитета (пул Т-лимфоцитов) также были снижены. При морфологическом исследовании отмечена массовая гибель мотонейронов передних рогов спинного мозга. Из продолговатого мозга путем многократного пассирования на белых мышах был выделен штамм «Зауса-ев». Генотипирование полноразмерного генома показало принадлежность

штамма «Заусаев» к сибирскому подтипу ВКЭ [15]. При иммунизации кроликов штаммом «Заусаев» были получены высокоактивные иммунные сыворотки, что указывает на антигенную активность данного штамма. В настоящее время штамм «Заусаев» представляет особый кластер сибирского подтипа, широко распространенный на территории Российской Федерации. Приведенный вариант показывает возможность персистенции вируса высоковирулентного и антигенноактивного в неиммунном организме.

Вариант 6. МНОГОЛЕТНЯЯ ПЕРСИСТЕНЦИЯ ВИРУСА С ПЕРИОДИЧЕСКОЙ АКТИВАЦИЕЙ В ИММУННОМ ОРГАНИЗМЕ.

В экспериментах на обезьянах показано, что использование вакцины с терапевтической целью (вакцинотерапия) не препятствует персистенции ВКЭ и не является радикальным средством исключения вируса из организма. Приведенный ниже случай отражает возможность персистенции вируса на фоне вакцинотерапии.

Больная Л. перенесла острый КЭ. Из крови выделен штамм 592/67 на фоне невысокого уровня вируснейтрализующих антител (IgИН 3,5 $ЛД_{50}$). В дальнейшем развилась кожевниковская эпилепсия. Пациентка прошла курс вакцинотерапии, отмечалась стабилизация процесса в течение 10 лет. В дальнейшем наблюдалось прогрессирование клинической симптоматики при высоких показателях гуморального и клеточного иммунитета. Через 16 лет от начала заболевания (до вакцинотерапии) в стадии прогрессирования хронического КЭ у больной был гуморальный иммунитет: антигемагглютинины к сибирскому и дальневосточному подтипам ВКЭ и нейтрализующие антитела более высокого уровня к сибирскому подтипу. Сыворотки крови, взятые через 46–48 лет от начала заболевания и на 30-й–32-й годы после вакцинотерапии, при исследовании методом ИФА не содержали IgM, имели IgG в титре 1:800, которые характеризовались высокой авидностью. Титр антигемагглютининов (1:100) был выше, чем обычно наблюдается в стадии стабилизации ХКЭ. Сыворотка нейтрализовала 10^5 $ТЦД_{50}$ сибирского подтипа ВКЭ. В крови выявлены следы антигена ВКЭ [16].

ЛИТЕРАТУРА

1. Лучинина С.В., Семенов А.И., Степанова О.Н. и др. Вакцинопрофилактика клещевого энцефалита в Челябинской области: масштабы вакцинации, популяционный иммунитет, анализ случаев заболевания привитых // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2016. Т. 15, № 1 (86). С. 67–76.
2. Погодина В.В., Левина Л.С., Скрынник С.М. и др. Клещевой энцефалит с молниеносным течением и летальным исходом у многократно вакцинированного пациента // Вопросы вирусологии. 2013. Т. 58, № 2. С. 32–37.
3. Есюнина М.С. Современные тенденции заболеваемости клещевым вирусным энцефалитом в условиях различных тактик иммунизации и усовершенствование эпидемиологического надзора и контроля. Дисс. ...канд. мед. наук. Пермь; 2015. 153 с.
4. Погодина В.В., Лучинина С.В., Степанова О.Н. и др. Необычный случай летального исхода клещевого энцефалита у пациента, привитого вакцинами разных генотипов (Челябинская область) // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2015. Т. 20, № 1. С. 56–64.
5. Волкова Л.И. Клещевой энцефалит на Среднем Урале: клинико-эпидемиологический анализ острых и хронических форм, пути оптимизации оказания специализированной медицинской помощи в эндемичном очаге. Автореферат дисс. ...докт. мед. наук. Екатеринбург; 2009. 45 с.
6. Субботин А.В., Семенов В.А., Смирнов В.Д. и др. Случай развития хронического клещевого энцефалита у вакцинированного пациента // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2014. № 3 (76). С. 104–109.
7. Субботин А.В., Семенов В.А., Щербинина М.С. и др. Пациент с клещевым энцефалитом полиневрической формой // Медицина в Кузбассе. 2018. Т. 17, № 1. С. 68–72.
8. Stiasny K., Holzmann H., Heinz F.X. Characteristics of antibody responses in tick-borne encephalitis vaccination breakthroughs // Vaccine. 2009. Vol. 27, Issue 50. P. 7021–7026. doi:10.1016/j.vaccine.2009.09.069.
9. Левина Л.С., Погодина В.В. Персистенция вируса клещевого энцефалита в многократно вакцинированном организме // Вопросы вирусологии. 1988. Т. 33, № 4. С. 485–490.
10. Баннова Г.Г., Бычкова М.В., Пиванова Г.П. и др. Содержание вируса клещевого энцефалита в клещах Ix. persulcatus на разных эндемичных территориях в различные годы // Вопросы вирусологии. 1991. № 2. С. 164–166.
11. Фролова Т.В., Соболев С.Г., Погодина В.В. Электронно-микроскопические изменения в головном мозге мышей, зараженных длительно персистирующими штаммами сибирского подтипа вируса клещевого энцефалита // Медицинская вирусология. 2009. Т. XXVI. С. 134–135.
12. Хаснатинов М.А., Ustanikova K., Фролова Т.В. и др. Точечные мутации в Е-белке вируса клещевого энцефалита определяют утрату гемагглютинирующей активности и усиливают невиремическую трансмиссию вируса к новому клещу-переносчику // Медицинская вирусология. 2009. Т. XXVI. С. 132–133.
13. Жукова Н.Г., Команденко Н.И., Подоплекина Л.Е. Гл. 5. Диагностика клещевого энцефалита. В кн.: Клещевой энцефалит в Томской области (этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика, лечение). Томск: STT; 2002. С. 159–161.
14. Фролова Т.В., Погодина В.В, Фролова М.П. и др. Серонегативная форма первично-прогредиентного (спонтанно-прогредиентного) хронического клещевого энцефалита // Медицина в Кузбассе. 2008. Спец. выпуск № 5. С. 159–162.
15. Gritsun T.S., Frolova T.V., Zhankov A.I. et al. Characterization of a siberian virus isolated from a patient with progressive chronic tick-borne encephalitis // Journal of Virology. 2003. Vol. 77, № 1. P. 25–36. doi:10.1128/jvi.77.1.25-36.2003.
16. Погодина В.В., Щербинина М.С., Бочкова Н.Г. и др. Вакцинотерапия хронического клещевого энцефалита // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2014. Т. 19, № 4. С. 30–37.

5.6. Неспецифическая профилактика клещевого энцефалита

(Н.И. Шашина, И.В. Успенский)

Неспецифическая профилактика клещевого энцефалита (КЭ) направлена на снижение риска заражения людей путем ограничения возможности присасывания клещей – переносчиков вируса к человеку. Накопление данных о возможности одновременного нахождения нескольких возбудителей разной природы как в популяциях клещей, так и в отдельных особях [1–4] заставляет обратить особое внимание на неспецифическую профилактику инфекций, передаваемых клещами, КЭ в частности. Значение неспецифической профилактики существенно возрастает в связи с отсутствием средств специфической профилактики в отношении многих инфекций, передаваемых клещами, в том числе и наиболее распространенных в Северном полушарии иксодовых клещевых боррелиозов (ИКБ).

Существуют два базовых подхода к выбору конкретной тактики неспецифической профилактики – территориальный и индивидуальный [5]. Первый подход предполагает уничтожение клещей-переносчиков или регулирование их численности в природных биотопах. Второй подход рассчитан на индивидуальную (персональную, личную) защиту людей от присасывания клещей к их телу. Выбор конкретной тактики зависит от специфики защищаемого коллектива и основывается на оценке эффективности и экономичности выбранной тактики, а также ее безопасности для людей и окружающей среды [6]. В 1950–1970-е гг. в неспецифической профилактике КЭ, осуществляемой в пределах РСФСР и направленной против основного переносчика вируса – таежного клеща *Ixodes persulcatus*, доминировал территориальный подход, направленный на тотальное уничтожение клещей в больших лесных массивах с использованием акарицидов [7]. В настоящее время все бóльшее значение приобретает индивидуальный подход к защите от присасывания клещей [8, 9]. В то же время территориальный подход меняет свою направленность с полного уничтожения клещей в определенных биотопах на регулирование численности клещей без применения акарицидов или при минимальном их использовании.

Санитарное просвещение как основа успеха профилактических мероприятий

Важность санитарно-просветительной работы всегда подчеркивается при упоминании как специфической, так и неспецифической профилактики, однако, как правило, такая работа ведется достаточно формально. Между тем работа по просвещению населения в эпидемически опасных районах крайне важна. Люди должны быть информированы о роли клещей в заражении опасными инфекциями, об опасностях, связанных с пребыванием в местах обитания клещей, и обучены правилам поведения на этих территориях. Такая работа включает также опровержение ложных сведений и преувеличенных страхов. При проведении тех или иных профилактических мероприятий населению необходимо четко разъяснять необходимость их проведения, разумные меры предосторожности и активно пропагандировать ту пользу, которую эти мероприятия должны принести.

Во многих странах набирает силу инициатива привлечения людей к участию в исследованиях, касающихся их здоровья и благополучия (*citizen science*) [10]. Так, добровольцы участвуют в сборах клещей и передаче их для определения и анализа зараженности различными патогенами в учреждения здравоохранения [11, 12]. Таким образом люди получают конкретную информацию об опасности, которую представляют клещи на прилегающей к их месту жительства территории и степени опасности при посещении различных участков этой территории. Информированные люди лучше осознают необходимость защитных мер при посещении леса. Существенно также установление тесных связей между жителями и сотрудниками учреждений здравоохранения и академических институтов, а также с административными органами, ответственными за принятие решений [13]. Интерес представляет разработка аппликаций для смартфонов с информацией о видах клещей (с иллюстрациями), симптомах передаваемых ими болезней, способах защиты от клещей, способах удаления присосавшихся клещей, местах высокого риска нападения клещей и т.д. [14, 15]. Внедрение современных технологий в практику здравоохранения значительно упрощает проведение санитарно-просветительной работы среди населения и повышает ее эффективность.

Территориальный подход к профилактике КЭ

Подавление популяций клещей в природных биотопах с использованием акарицидов

Предложение о защите людей путем уничтожения таежного клеща на отдельных участках путем их обработки химическими средствами было сделано уже в первых работах, доказавших значение этого вида как основного переносчика вируса КЭ (ВКЭ) [16, 17]. В начале 1950-х гг. начались опыты по обработке заселенных клещами лесных массивов препаратами ДДТ, универсального пестицида, приобретшего к тому времени популярность как высокоэффективное средство борьбы с переносчиками и вредителями в здравоохранении, сельском хозяйстве и ветеринарии. К концу десятилетия обработки лесов препаратами ДДТ были рекомендованы тогдашним Министерством здравоохранения РСФСР как эффективный метод профилактики заболеваемости КЭ. В то время как однократное применение ДДТ обеспечивало длительный эффект подавления популяции *I.persulcatus*, другие испытывавшиеся акарициды (ГХЦГ, позднее – фосфорорганические соединения, карбаматы, пиретроиды) давали лишь краткосрочный эффект. Была доказана высокая эффективность таких обработок как в отношении подавления популяций клещей, так и в снижении числа контактов людей с переносчиком. Данные о применявшихся акарицидах, их препаративных формах, дозировках, сроках обработок и использовавшейся технике приведены в обзоре [7].

Противоклещевые обработки лесных биотопов препаратами ДДТ широко проводились в течение более чем двух десятилетий, с середины 1950-х и до конца 1970-х гг. Как правило, обрабатывались лесные массивы в окрестностях населенных пунктов, регулярно посещаемые жителями, а также в районах крупных строек. При перспективном планировании обработок принимались во внимание эпидемиологические данные о местах постоянных контактов с клещами жителей данного населенного пункта (получаемые путем массового опроса постоянных жителей) и/или о местах преимущественного заражения

людей (получаемые при картографическом анализе многолетних данных). Имеется множество публикаций с данными о результатах противоклещевых обработок лесов препаратами ДДТ, однако число работ с попытками выявления причинных связей, определяющих конкретный результат применения акарицидов, невелико.

Определение чувствительности таежного клеща к акарицидам на всех паразитических стадиях развития и в разном физиологическом состоянии показало, что активные голодные особи высокочувствительны к ДДТ и другим ядам. Чувствительность тех же особей в предактивном состоянии меньше, в то время как сытые особи, а особенно сытые особи в состоянии диапаузы, практически невосприимчивы к действию акарицидов [7, 18]. Последние, по-видимому, и слабо доступны воздействию акарицидов в природных условиях. Сопоставление данных о чувствительности клещей к акарицидам с известными материалами по популяционной биологии таежного клеща позволило составить схему подавления популяции *I.persulcatus* и объяснить различную эффективность подавления клещей при использовании акарицидов с разной персистентностью [19, 20]. Преимущество ДДТ состоит в том, что его остаточное действие сохраняется в лесной подстилке в течение двух, а возможно, и трех сезонов, то есть до момента активизации последних нимф и имаго, перелинявших из доживших до этого времени сытых личинок и нимф.

Многолетние наблюдения над лесными участками большой площади, однократно обработанными дустом ДДТ, позволили проследить за изменением хода численности таежного клеща после обработки, длительностью подавления популяций клеща и за динамикой восстановления его численности [21]. Первый период характеризуется постепенным снижением численности клещей всех фаз развития практически до нулевого уровня и продолжается 2 года (что хорошо согласуется с предложенной выше схемой). В течение второго периода клещи отсутствуют, причем продолжительность этого периода зависит от удаленности обработанного участка от территорий, заселенных клещами. На обработанном участке, прилегающем к необработанной территории, клещи отсутствуют не более одного-двух сезонов, но при достаточной разобщенности таких территорий второй период может продолжаться до 9 лет (период наблюдений), а, возможно, и дольше. Третий и четвертый периоды характеризуются восстановлением численности, соответственно, неполовозрелых и взрослых клещей, и их продолжительность также зависит от расстояния между обработанным и необработанными участками. Третий период может занять от одного года до четырех лет, и четвертый – от пяти до двенадцати лет. Восстановление численности клещей происходит за счет заноса новых особей их прокормителями (млекопитающими и птицами) с необработанных территорий.

На начальном этапе внедрения акарицидных обработок в практику профилактики КЭ предполагалось, что число посещений освобожденной от клещей территории жителями защищаемого населенного пункта (а следовательно, и число случаев нападения клещей и заболевания КЭ) будет возрастать пропорционально ежегодному увеличению размеров обрабатываемой территории. Было показано, однако, что эта зависимость носит экспоненциальный характер [22] – если в первые годы наращивание размеров обрабатываемой территории сопровождалось резким увеличением числа посещений лесов, освобожденных от клещей, то в последующем это увеличение становилось все менее ощутимым.

В СССР применение ДДТ в сельском хозяйстве было запрещено в 1970 г.; в это же время ДДТ был запрещен и в большинстве развитых стран. Причины запрещения были связаны с высокой персистентностью яда во внешней среде и накоплением его в пищевых цепях, губительным воздействием на нецелевые организмы, потенциальной опасностью для здоровья людей. Быстрое развитие устойчивости к ДДТ среди насекомых и клещей также повлияло на его запрещение. В здравоохранении применение ДДТ стало постепенно сокращаться и к концу 1980-х гг. было полностью прекращено.

Переход на применение акарицидов с низкой персистентностью привел к резкому сокращению обрабатываемых территорий, что явилось одной из основных причин сохранения напряженной эпидемической ситуации по КЭ. Применение средств с коротким остаточным действием позволяет истребить только активную часть популяции клещей и требует ежегодных обработок территории или даже 2–3 обработок в течение одного сезона. Тем не менее акарицидные обработки остаются эффективным методом подавления клещей-переносчиков на ограниченных участках – вокруг школ, домов престарелых, санаториев, детских оздоровительных учреждений, расположенных на территориях повышенного риска заражения КЭ и другими клещевыми инфекциями, а также по обочинам основных путей перемещения жителей. В США акарициды применяют для обработки лесных жилых участков (но лишь по инициативе их владельцев) для борьбы с оленьим клещом *Ixodes scapularis*, основным переносчиком возбудителя клещевого боррелиоза в Северной Америке.

Возможность развития устойчивости (резистентности) клещей к применяемым акарицидам всегда вызывала беспокойство. Однако до сих пор случаи резистентности отмечались главным образом у видов клещей, паразитирующих на скоте, прежде всего у однохозяинных клещей рода *Rhipicephalus (Boophilus)*, притом что обработки скота проводятся регулярно, иногда по несколько раз в течение года [23]. Развитие устойчивости к акарицидам у треххозяинных клещей с многолетним циклом развития представлялось маловероятным. Уже во время подготовки книги к печати появилось сообщение [23 а] о выявленном снижении чувствительности оленьего клеща к перметрину на территории, где на протяжении 12 лет использовали станции-кормушки с 4 роликами, пропитанными этим акарицидом (4-poster devices, см. ниже). Это снижение, однако, не достигало уровня, при котором можно было бы говорить о резистентности [23 а]. Поскольку под наблюдением была изолированная популяция клещей, находившаяся под длительным, непрерывным воздействием акарицида, можно утверждать, что вероятность появления природных популяций пастбищных клещей рода *Ixodes*, устойчивых к акарицидам, достаточно мала.

Испытание аттрактивно-акарицидных смесей, проведенное в Красноярском крае, показало их исключительную перспективность (высокая эффективность истребления взрослых особей *I.persulcatus* при существенном [на 2–3 порядка] снижении дозировки акарицидов) [24, 25]. К сожалению, эти опытные разработки не имели своего продолжения.

Подавление популяций клещей в природных биотопах с использованием биологических агентов

Идея использования паразитов и хищников клещей для контроля численности последних достаточно стара. Еще в конце 1930-х гг. в северо-западных районах европейской части России были проведены полевые опыты

по выпуску перепончатокрылых *Ixodiphagus hookeri*, паразитирующих в нимфах и имаго *I.persulcatus* и европейского лесного клеща *Ixodes ricinus*. Опыты закончились гибелью паразитов в условиях холодного климата в районе опытов [7]. Имеются хорошие обзоры, охватывающие широкий круг потенциальных агентов борьбы с клещами [26, 27].

Несмотря на то что опытные работы по использованию различных биологических агентов для борьбы с клещами продолжаются (в последние годы особое внимание привлекают грибы рода *Metarhizium* [28, 29]), крайне пессимистическая оценка возможностей их практического использования [30] сохраняется до настоящего времени.

Подавление популяций клещей путем воздействия на их прокормителей

Предпринимались попытки подавления преимагинальных фаз развития *I.persulcatus* или путем уничтожения их прокормителей (мелких лесных грызунов) с помощью отравленных приманок или путем скармливания грызунам вместе с приманкой системных акарицидов. Во всех этих случаях достигался лишь ограниченный эффект, что было вполне ожидаемо, учитывая, что таежный клещ отличается отсутствием специфичности в выборе хозяев-прокормителей и может питаться более чем на 200 видах животных, относящихся к 3 классам [31]. Более того, в годы депрессии численности лесных грызунов – основных прокормителей преимаго последние могут переходить к питанию на несвойственных им в обычных условиях хозяевах [32].

Однако в случаях ограниченного числа хозяев преимаго, относящихся к одной группе, такой подход может быть более эффективным. Он был испытан в США на личинках *I.scapularis*, которые питаются преимущественно на белохвостой мыши *Peromyscus leucopus* – основном резервуарном хозяине возбудителя клещевого боррелиоза. Применение контейнеров с ватными шариками, обработанными акарицидом, которые мыши тащат в свои гнезда, уничтожая таким образом паразитирующих на них личинок и нимф клеща, резко снизило численность нападающих на человека нимф на участках, расположенных в лесных жилых массивах в штате Массачусетс (США) [33, 34]. Подобные опыты в необжитой лесной местности были менее успешны [35], очевидно, из-за бóльшего числа хозяев-прокормителей на территориях опытных работ. Также менее успешны были испытания этого метода в Швеции против *I.ricinus*, где несколько видов мышей служат прокормителями личинок этого вида [36].

Предполагалось, что обработки акарицидами крупного рогатого скота, выпасаемого в клещевых биотопах, могут служить эффективным средством подавления таежного клеща [16, 17]. Однако эти обработки не давали желаемого результата в силу причин, указанных выше. В настоящее время такие обработки вообще потеряли актуальность из-за перехода многих хозяйств на стойловое содержание скота, а также из-за строгих ограничений, касающихся остаточных количеств пестицидов в мясе.

Высокая численность диких копытных, которая отмечается ныне в европейских и североамериканских лесах, обеспечивает исключительные условия для прокормления обитающих там клещей (*I.ricinus* и *I.scapularis* соответственно). Особенно серьезная ситуация сложилась в Северной Америке, где отмечается неконтролируемый рост численности белохвостого оленя *Odocoileus virginianus*, хозяина-прокормителя нескольких видов клещей. Были предприняты многочисленные попытки подавления численности клещей прямым или опосредованным воздействием на оленя. Представляет интерес станция-кормушка с 4 роликами, пропитанными акарицидом, которая первоначально была разработана для снижения численности клещей *Amblyomma americanum* [37]. Когда олень протискивает голову сквозь ролики, чтобы добраться до приманки, он одновременно «проводит» самообработку акарицидом обеих сторон головы, верхней части носа и ушей внутри и снаружи. Резкое снижение заклещевенности оленей, достигнутое при испытаниях этого устройства, и его безопасность для окружающей среды стимулировали его применение и против *I.scapularis*, для имаго которого олень также служит основным прокормителем [38]. Плотность размещения устройств на местности определяет степень эффективности их применения.

В ряде полевых опытов было показано, что недопущение оленей на определенные участки леса путем ограждения последних, так же, как и их полное удаление с территории небольших островов, вели к снижению численности *I.scapularis* (иногда значительному) на этих территориях и ослаблению заражения ИКБ [39, 40]. Считается, что снижение численности оленей является основой успешного воздействия на клещей этого вида в долгосрочной перспективе [41]. Интересно, что эффект снижения численности оленьего клеща нарастал на протяжении двух лет, что соответствует динамике снижения численности таежного клеща и отражает, по-видимому, общую схему цикла развития клещей группы *persulcatus* [19–21]. Практика изоляции лесных участков от проникновения крупных животных – прокормителей клещей представляет несомненнный интерес. Вызывают, однако, сомнения возможности ее широкого использования на территории Российской Федерации, где имаго таежного клеща прокармливаются на многих видах млекопитающих, в том числе на зайцах и других животных средних размеров, предотвратить проникновение которых на изолированные участки можно только путем постройки дорогостоящих преград.

Подавление зараженности клещей путем воздействия на их прокормителей

Представляет интерес новый подход к борьбе с инфекциями, передаваемыми клещами, находящийся на стыке специфической (воздействие на возбудителя инфекции в организме человека) и неспецифической (опосредованное воздействие на возбудителя инфекции через переносчика и хозяина-прокормителя) профилактики. Вакцина, созданная на основе поверхностного белка возбудителя ИКБ *Borrelia burgdorferi* (OspA), вводилась в приманки для белохвостой мыши, резервуарного хозяина боррелии и основного хозяина-прокормителя преимагинальных фаз развития оленьего клеща. Опыты, проведенные на лесных жилых участках в штате Коннектикут (США), показали, что значительное снижение зараженности как личинок клеща, так и их хозяина достигается только в том случае, если белохвостая мышь служит доминирующим хозяином клеща; снижения зараженности не наблюдается при наличии нескольких резервуарных хозяев [42, 43]. Предлагаемый подход заслуживает внимания, хотя еще очень рано говорить о его реальных возможностях.

Воздействие на численность клещей путем модификации окружающей среды

Целенаправленные изменения природных условий в клещевых биотопах в неблагоприятную для клещей сторону привлекали внимание специалистов

еще на заре изучения КЭ [16, 17]. Такие изменения могли быть фактором регулирования численности клещей без использования пестицидов. Подробный обзор возможных вариантов воздействия на окружающую среду, губительных для клещей (выжигание сухой и сорной растительности, интенсивный выпас скота, рубка леса и пр.), был опубликован еще в конце 1960-х гг. [44], и с тех пор к нему вряд ли что можно добавить. Существенно, что предлагаемые способы воздействия не подрывают воспроизводительные способности популяции, поскольку проводимые мероприятия затрагивают, как правило, ограниченные участки, где существует высокая опасность нападения клещей и инфицирования больших групп людей (например, пути следования туристов в национальных парках). Так, на окраине Томска удалось добиться существенного (хотя и не полного) снижения численности клещей (*I.persulcatus* и *I.pavlovskyi*) вдоль дорожек и тропинок, интенсивно используемых населением, путем уборки листового опада весной и регулярного скашивания травы в сезон активности клещей [45].

Часто, однако, такие мероприятия вынужденно направлены на исправление результатов предшествующей антропогенной деятельности (расчистка участков лесоразработок от неубранных вовремя порубочных остатков, где формируются вторичные очаги КЭ) или на общее окультуривание ландшафта (скашивание травы, удаление сухих и упавших деревьев и пр.). Мелиоративные работы, широко проводившиеся во многих районах бывшего СССР в 1970-е гг., напротив, способствовали возрастанию численности клещей рода *Ixodes* [7].

Индивидуальный подход к защите людей от клещей

Каждый человек может защитить себя от рисков, связанных с клещами-переносчиками, тремя путями: правильным поведением в биотопах с наличием клещей, применением для обработки одежды химических средств и использованием специальной одежды для защиты от опасных членистоногих.

Правила поведения людей на территориях, опасных в отношении клещей

Впервые эти правила были сформулированы при установлении роли таежных клещей в инфицировании человека ВКЭ [16–17], позже их дополняли и корректировали [31, 46–48]. Обусловлены эти правила в значительной степени экологическими и биологическими особенностями клещей рода *Ixodes,* в России в первую очередь таежных клещей *I.persulcatus* [8]. Так, например, правила ношения одежды, частота само- и взаимоосмотров связаны с поведением клещей: в первую очередь их нахождением на разной высоте нижнего яруса растительности и отрицательным геотаксисом, то есть стремлением ползти вверх по вертикальной или наклонной поверхности, а также разной скоростью передвижения по одежде. Обязательный осмотр тела после возвращения из биотопов с клещами связан с длительным поиском клещами места для присасывания. Все рекомендации направлены на создание максимальных препятствий для проникновения клещей к телу человека и возможно более раннее их обнаружение и удаление. Такие факторы, как вид и фаза развития нападающих на человека клещей, их численность в данной местности и погодные условия конкретного дня определяют частоту и тщательность осмотров. Следует учитывать, что у таежного клеща на человека нападают почти исключительно самки и самцы (нападения нимф, а тем более личинок, крайне редки), тогда как у европейского лесного клеща *I.ricinus* нимфы нападают чаще, чем имаго, нередки и нападения личинок [49]. Показано, что сочетание очень высокой температуры и низкой относительной влажности воздуха делает клещей значительно более агрессивными [50].

Особого внимания требуют профилактические мероприятия в отношении детей. Взрослые должны осуществлять контроль за соблюдением детьми правил поведения. Маленьких детей, которые еще не ходят или неустойчиво стоят на ногах, на опасной в отношении клещей территории необходимо переносить на руках или перевозить в колясках. Необходимо двигаться по центру дорожек, не задевая травяную и кустарниковую растительность по краям [51].

Представляет проблему отношение разных групп людей к необходимости соблюдения правил поведения для защиты от нападения клещей. Люди, работающие в лесной местности, опасной в отношении КЭ (и/или других, передаваемых клещами инфекций), как правило, более ответственно относятся к соблюдению мер защиты по сравнению с людьми, попадающими в лес для отдыха [52].

Соблюдение правил поведения не исключает в полной мере риска присасывания клещей-переносчиков, хотя, безусловно, способствует его значительному снижению. Существенно увеличить уровень защиты и снизить частоту само- и взаимоосмотров можно применением для обработки одежды репеллентных, и особенно акарицидных, акарицидно-репеллентных средств или ношением современной защитной одежды.

Химические средства для обработки одежды от клещей

Репелленты и репеллентные средства в различных препаративных формах, отпугивающие членистоногих, применяют для защиты от множества групп кровососущих насекомых и паукообразных, наносящих вред здоровью человека. Исследованиями в разных регионах мира показано, что виды иксодовых клещей существенно отличаются по своим реакциям на репеллентные субстанции, являющиеся основой репеллентных средств [53, 54]. В настоящее время в мире существует промышленное производство трех синтетических репеллентных субстанций, которые зарегистрированы во многих странах и являются действующими веществами в большинстве современных репеллентных средств [55–58], рекомендуемых для защиты от широкого спектра членистоногих, включая клещей: диэтилтолуамид или ДЭТА (DEET), 1-пиперидинкарбоновой кислоты 2-(2-гидроксиэтил)-1-метилпропиловый эфир или Салтидин (Icaridin, Picaridin, Saltidin), этилбутилацетоаминопропионат или ИР3535 (IR3535, EBAAP). В некоторых странах рекомендованы для защиты от иксодид еще средства, содержащие в качестве действующих веществ различные растительные компоненты или их синтетические аналоги [55, 59, 60].

Вопрос о силе отпугивающего действия вышеупомянутых репеллентов в отношении клещей рода *Ixodes* неоднозначен; специалисты дают разную оценку их сравнительной эффективности [55, 56, 61–63]. По нашим данным, полученным на самках и самцах из природных популяций *I.persulcatus* Тюменской и Иркутской областей, естественным образом нападающих с растительности на ноги испытателей, наилучшими отпугивающими свойствами в отношении этого вида обладает ДЭТА, но и эта субстанция не обеспечивает 100%-процентного отпугивания самок и самцов. Нанесение разнообразных репеллентных средств с 20- и 30%-процентным содержанием любой из трех вышеупомянутых субстанций на обнаженную кожу ног обеспечивает не более чем 30–50%-процентное отпугивание таежных клещей (неопубликованные

данные). Нанесение в тех же условиях аэрозолей на основе ДЭТА на одежду обеспечивает максимум 90–95%-процентную эффективность при нанесении аэрозоля опоясывающими полосами вокруг ног. Остальные репеллентные субстанции существенно уступают ДЭТА по эффективности в отношении клещей *I.persulcatus* [61].

Отпугивающее действие репеллентных средств зависит от многих факторов: рода, вида, фазы развития, пола, температуры и влажности окружающей среды, используемого репеллентного вещества, его концентрации, функциональных добавок (растворителя, эмульгаторов и пр.), способа нанесения на человека [53, 62]. Клещи рода *Ixodes* острее реагируют на репелленты, чем клещи родов *Rhipicephalus* и *Hyalomma*, обитающие в более жарком и сухом климате. Известно, что у разных видов клещей наиболее чувствительной к репеллентам является фаза личинки; нимфы и тем более самки и самцы менее чувствительны.

В России от всех видов клещей рода *Ixodes* рекомендована защита с использованием репеллентных аэрозольных средств, содержащих ДЭТА (⩾ 30%), только при нанесении на одежду, при этом в этикетках используется предупреждающая фраза о неполном защитном действии (нормативный показатель отпугивания ⩾ 95%). Согласно утвержденным в России методам испытаний [64], оценка эффективности в отношении клещей любого репеллентного средства должна быть проведена в отношении самок природной популяции *I.persulcatus* как наиболее устойчивого к действию репеллентов виду клещей рода *Ixodes*. В Европе и Америке для защиты от клещей рекомендованы репеллентные средства на основе всех трех вышеупомянутых субстанций, при этом людям рекомендовано нанесение и на одежду, и на кожу. Возможно, это объясняется тем, что у клещей рода *Ixodes* в Европе *(I.ricinus)* и в Северной Америке (*I.scapularis*) на людей нападают в основном нимфы, которых во многих случаях и используют в опытах по оценке эффективности репеллентных средств.

Акарициды начали применять для защиты людей от иксодовых клещей значительно позже репеллентов, вслед за началом эры пиретроидов, в последнее двадцатилетие XX в. Это было связано с тем, что акарицидные соединения, применявшиеся ранее, не обеспечивали быстрой гибели членистоногих. Процесс отравления клещей хлорорганическими (например, ДДТ) и фосфорорганическими соединениями (например, фентион) длится часами, иногда сутками, и переносчик за это время успевает нанести вред организму человека путем передачи в кровь возбудителей болезней, прежде всего вирусов [65].

Пиретроиды вызывают нарушение проводимости нервных волокон, определяя быстрый паралич конечностей, проявляющийся в нокдауне (*knockdown*) у членистоногих за минуты. Этот эффект, выражающийся в быстром падении клещей с одежды, стал основой для широкого применения пиретроидов в аэрозольных средствах для обработки одежды с целью защиты людей от нападения опасных для здоровья членистоногих. Пиретроиды принято подразделять на два типа. К I типу относятся соединения с центральной компонентой –COOCH2– (например, перметрин). Они вызывают нарушения в работе части натриевых каналов и, как следствие, нарушения нервной проводимости, часто обратимые. У пиретроидов II типа (например, циперметрин, альфациперметрин, дельтаметрин) в центральной компоненте присутствует циан-группа –COOCHCN–. При их воздействии происходит значительно более медленная деполяризация мембраны нервного волокна, что вызывает длительную задержку закрытия воротной системы натриевых каналов и, как следствие, необратимую блокаду нервной проводимости [66]. Показано, что пиретроиды, не содержащие циан-группу, вызывают отравление клещей, приводящее к их ускоренному присасыванию к теплокровным, в то время как пиретроиды, ее содержащие, вызывают отравление клещей, приводящее к невозможности их присасывания к животному и быстрой гибели [62, 63, 67, 68].

На популяциях таежных клещей из Новосибирской, Тюменской, Иркутской областей, а также Алтайского края и Горно-Алтайской автономной республики было показано, что наиболее активными для них являются соединения типичной пиретроидной структуры II типа [62, 68]. При сравнении акарицидной активности перметрина и циперметрина, отличающихся только по наличию циан-группы, показано, что наиболее быстро вызывает нокдаун у таежных клещей циперметрин. Самки таежного клеща более устойчивы к действию акарицидов, чем самцы. Это, очевидно, связано с их размерами: самка крупнее самца примерно в 1,3 раза, а действие на них пиретроидов отличается примерно в 1,5–2 раза.

В США и странах Европы в аэрозольных средствах, предназначенных для обработки верхней одежды с целью защиты от клещей, прицепляющихся к ней, начали использовать перметрин [69]. В России сначала производили защитные аэрозоли только на основе перметрина как одного из наименее токсичных соединений. Однако в XXI в. дальнейший выбор пиретроидов для обработки одежды оказался разным: в США и Европе продолжают производить аэрозоли для обработки одежды на основе перметрина [55, 70, 71], а в России перешли на производство аэрозолей на основе цианосодержащего пиретроида альфациперметрина, несмотря на его большую токсичность. Это связано с тем, что циперметрин, и тем более альфациперметрин, быстрее вызывают у клещей нокдаун, выражающийся в падении клещей с одежды. Кроме того, эти пиретроиды блокируют способность клещей к присасыванию ранее наступления состояния нокдауна, в то время как перметрин вызывает ускоренное присасывание самок клещей к животным [62, 63, 67]. Такое различие стран в выборе соединений для обработки тканей, используемых для защитной одежды, возможно, связано с разными видами клещей, являющихся основными переносчиками ВКЭ и других массовых и опасных инфекций в разных регионах мира: *I.scapularis* – в Северной Америке, *I.ricinus* – в Европе, который постепенно в Восточной Европе сменяется на *I.persulcatus*, и *I.persulcatus* и *I.pavlovskyi* – в Северной Азии.

В России разрешено производство и применение более 30 наименований аэрозольных средств (с пропеллентами и без) для обработки одежды с целью защиты от клещей-переносчиков [72]. При этом приняты три нормативных показателя, характеризующие эффективность в отношении самок, инсектоакарицидных аэрозольных средств для обработки одежды [64]: среднее время наступления у самок таежных клещей нокдауна (нормативный показатель КТср ⩽ 5,0 мин); максимальная высота подъема самок по обработанной ткани (нормативный показатель МВср ⩽ 50 см); индекс изменения средней скорости присасывания самок после контакта с обработанной тканью в течение ½ КТср (нормативный показатель ИСПср ⩽ 1,1). Эти три показателя отражают защитный эффект тканей после их обработки аэрозолями с акарицидным действием.

Специальная одежда для защиты от клещей

Одежда для защиты от нападения иксодовых клещей разрабатывалась неоднократно [31, 47], но первый защитный костюм, выпускавшийся



КОСТЮМЫ ДЛЯ ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ «БИОСТОП» ПРОИЗВОДСТВА АО «ФПГ ЭНЕРГОКОНТРАКТ»

промышленным способом в РСФСР и применявшийся профессиональными контингентами, был разработан Л.И. Жуковой [73]. Защитный эффект этого костюма основан на механическом предотвращении проникновения клещей к телу (манжеты и текстильная застежка на брюках, манжеты на рукавах и эластичная лента по краю капюшона, мелкосетчатое полотно рубашки). Клещи, прицепившиеся к костюму, свободно ползали по одежде, пока пользователь их не замечал и не снимал. Для обеспечения высокой эффективности необходимо было постоянно и достаточно часто проводить само- и взаимоосмотры, снимая и обезвреживая клещей, что при производственной деятельности в лесных биотопах практически нереально.

Эффективность защитной одежды кардинально повысилась с началом использования тканей, обработанных пиретроидами. Преимущество пиретроидов по сравнению с репеллентами с точки зрения эффективности признают специалисты по всему миру [55, 69, 74]. Современная защитная одежда сочетает в себе механическую и химическую защиту. Специальная конструкция элементов костюма, учитывающая биологические особенности клещей рода *Ixodes*, от которых в первую очередь предназначена защита, дополняется акарицидным действием тканей. Благодаря современным технологиям ткани, обработанные пиретроидами, сохраняют свои защитные свойства в отношении членистоногих на протяжении нескольких лет и после многократных (до 100) стирок [63, 70, 75]. В России в настоящее время в промышленных масштабах производят более 20 моделей одежды для защиты людей от кровососущих членистоногих (клещей и насекомых), при этом токсическое воздействие на человека тканей, обработанных циперметрином, снижают за счет использования акарицидной ткани только на части костюма и за счет использования этой ткани с подкладкой. При правильном использовании такая одежда обеспечивает практически полную защиту от клещей рода *Ixodes:* нормативный показатель защиты ⩾ 98,0%. Эта одежда широко применяется среди рабочих, длительное время находящихся в лесных биотопах (энергетика, нефте- и газодобыча), и населения, живущего на эндемичных по КЭ территориях. Разработана, производится и успешно применяется населением специальная одежда для защиты от клещей для детей.

Концепция интегрированного управления численностью клещей

Негативные последствия широкомасштабного и интенсивного применения ядохимикатов в животноводстве и сельском хозяйстве привели к появлению концепции интегрированной борьбы с вредителями и переносчиками (*integrated control*), которая трансформировалась затем в концепцию интегрированного управления их численностью (*integrated management*). Попытки найти место этой концепции в отношении клещей медицинского значения предпринимаются с начала текущего столетия [76]. Интегрированное управление численностью переносчиков направлено на достижение оптимального сочетания нескольких способов (средств, техник), обеспечивающих высокую эффективность воздействия при максимальной безопасности для людей и окружающей среды. Перечень возможных способов воздействия на популяции клещей достаточно велик [77, 78]. Существенно, что интегрированный подход допускает совмещение территориального и индивидуального подходов к профилактике [79].

Применение этой концепции в настоящее время особенно необходимо в городах, поскольку клещи уже стали существенным компонентом городской среды [80]. Территории городов увеличиваются, поглощая участки «дикой» природы вместе с населяющими их животными, многие из которых служат хозяевами-прокормителями клещей и являются сочленами природных и антропогенных очагов. Одновременно активно продвигаются идеи увеличения городских зеленых массивов, их соединения друг с другом и сохранения биоразнообразия животного и растительного миров. Случаи инфицирования людей ВКЭ и другими передаваемыми клещами возбудителями уже давно регистрируются в городах Урала и Сибири [80], а недавно был описан достоверный случай заражения ВКЭ в Москве [81]. Очевидно, что в городских условиях возможности акарицидных обработок крайне ограничены, а личная защита городского населения от нападения клещей вряд ли реальна. Было показано, что отдыхающие значительно меньше следуют рекомендациям по защите от клещей, чем люди, находящиеся в лесу с практическими целями [52].

Отставание в применении этой концепции к управлению численностью клещей определяется спецификой биологии последних – исключительной способностью адаптироваться к изменяющимся внешним условиям, сложностью жизненного цикла с возможностью диапаузы на разных фазах, большим числом потенциальных хозяев-прокормителей. Пока же можно лишь говорить о примерах успешных испытаний комбинаций различных средств и методов воздействия в отношении отдельных видов клещей на ограниченных территориях [82]. Организация интегрированного подхода в более широких масштабах достаточно дорога и, помимо этого, связана с необходимостью решения многих проблем: созданием стимулов для более углубленного изучения различных аспектов такого подхода, более тесной кооперацией специалистов разного профиля и административных структур, усилением просветительской работы среди населения и т.д. [83].

ЛИТЕРАТУРА

1. Swanson S.J., Neitzel D., Reed K.D. et al. Coinfections acquired from Ixodes ticks // Clinical Microbiology Reviews. 2006. Vol. 19. P. 708–727. doi:10.1128/CMR.00011-06.
2. Коренберг Э.И., Помелова В.Г., Осин Н.С. Природноочаговые инфекции, передающиеся иксодовыми клещами. Москва: Наука; 2013. 463 с.
3. Moutailler S., Valiente Moro C., Vaumourin E. et al. Co-infection of ticks: the rule rather than the exception // PLoS Neglected Tropical Diseases. 2016. Vol. 10: e0004539. doi:10.1371/journal.pntd.0004539.
4. Cutler S.J., Vayssier-Taussat M., Estrada-Peña A. et al. Tick-borne diseases and co-infection: Current considerations // Ticks and Tick-Borne Diseases. 2021. Vol. 12: 101607. doi:10.1016/j.ttbdis.2020.101607.

5. Uspensky I. Comparison of main approaches to human tick-borne disease prevention // Zentralblatt für Bakteriologie. 1999. Vol. 289. P. 765–767. doi:10.1016/S0934-8840(99)80053-X.
6. Uspensky I. General principles of protecting people from arthropod pests // Annals of the New York Academy of Sciences. 1992. Vol. 661. P. 229–235. doi:10.1111/j.1749-6632.1992.tb26044.x.
7. Uspensky I. Tick-borne encephalitis prevention through vector control in Russia: An historical review // Review of Medical and Veterinary Entomology. 1996. Vol. 84. P. 679–689.
8. Шашина Н.И., Германт О.М. Биологические особенности таежного клеща (Ixodes persulcatus, Ixodidae) и методы защиты людей // Зоологический журнал. 2010. Т. 89. № 1. С. 115–120.
9. Коренберг Э.И. Инфекции, передающиеся иксодовыми клещами в лесной зоне, и стратегия их профилактики: изменение приоритетов // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2013. Т. 5. № 72. С. 7–17.
10. Lewis J., Boudreau C.R., Patterson J.W. et al. Citizen science and community engagement in tick surveillance – a Canadian case study // Healthcare (Basel). 2018. Vol. 6: 22. doi:10.3390/healthcare6010022.
11. Porter W.T., Motyka P.J., Wachara J. et al. Citizen science informs human-tick exposure in the northeastern United States // International Journal of Health Geographics. 2019. Vol. 18: 9. doi:10.1186/s12942-019-0173-0.
12. Takács J., Ciotti M., Tsolova S. et al. Community engagement in public health emergency preparedness // The European Journal of Public Health. 2019. Vol. 29. Suppl. 4. P. 574. doi:10.1093/eurpub/ckz186.514.
13. De Vries D., Cremers L., Kinsman J. (produced by PREPARE (Public Health Emergency Preparedness Activities for Europe, Umeå University, Sweden). Technical Report. Synergies in community and institutional public health emergency preparedness for tick-borne diseases in the Netherlands. A case study on tick-borne encephalitis and Lyme borreliosis. This report was commissioned by the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), coordinated by Judit Takács. 2018. Stockholm: ECDC. doi:10.2900/80366.
14. Antonise-Kamp L., Beaujean D.J.M.A., Crutzen R. et al. Prevention of tick bites: an evaluation of a smartphone app // BMC Infectious Diseases. 2017. Vol.17: 744. doi:10.1186/s12879-017-2836-4.
15. Jongejan F., de Jong S., Voskuilen T. et al. «Teke3nscanner»: a novel smartphone application for companion animal owners and veterinarians to engage in tick and tick-borne pathogen surveillance in the Netherlands // Parasites & Vectors. 2019. Vol. 12: 116. doi:10.1186/s13071-019-3373-3.
16. Миронов В.С. Клещи как возможные переносчики весеннего энцефалита // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 1938. Т. 7, № 3. С. 415–435.
17. Зильбер Л. А. Весенний (весенне-летний) эпидемический клещевой энцефалит // Архив биологических наук. 1939. Т. 56, Вып. 2. С. 9–37.
18. Uspensky I., Rubina M. Interpretation of a model for a DDT-treated population of Ixodes persulcatus. I. Susceptibility of Ixodes persulcatus P.Sch, (Acarina, Ixodidae) to DDT in different developmental stages and physiological states // Annals of the New York Academy of Sciences. 1992. Vol. 661. P. 236–243. doi:10.1111/j.1749-6632.1992.tb26045.x.
19. Успенский И.В., Облесова Л.Н. Чем определяется необходимость продолжительного остаточного действия акарицидов при борьбе с Ixodes persulcatus // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 1971. Т. 40, № 4. С. 465–470.
20. Uspensky I., Ioffe-Uspensky I. Interpretation of a model for a DDT-treated population of Ixodes persulcatus. II. Factors contributing to effectiveness of acaricide application // Annals of the New York Academy of Sciences. 1992. Vol. 661. P. 244–255. doi:10.1111/j.1749-6632.1992.tb26046.x.
21. Коротков Ю.С., Чунихин С.П. Источники и закономерности восстановления численности таежного клеща (Ixodes persulcatus, Schulze, 1930) в очагах клещевого энцефалита, обработанных дустом ДДТ // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 1979. Т. 48, № 3. С. 9–16.
22. Наумов Р.Л., Власова Т.Ф., Потемкина С.Г. Истребление переносчика клещевого энцефалита в зоне строительства Саяно-Шушенской ГЭС и его эпидемиологический эффект // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 1974. Т. 43, № 2. С. 186–195.
23. Agwunobi D.O., Yu Z., Liu J. A retrospective review on ixodid tick resistance against synthetic acaricides: Implications and perspectives for future resistance prevention and mitigation // Pesticide Biochemistry and Physiology. 2021: 104776. doi:10.1016/j.pestbp.2021.104776.
23a. Burtis J.C., Poggi J.D., Payne B. et al. Susceptibility of Ixodes scapularis (Acari: Ixodidae) to permethrin under a long-term 4-poster deer treatment area on Shelter Island, NY // Journal of Medical Entomology. 2021. Vol. 58. P. 1966–1969. doi:10.1093/jme/tjab054.
24. Наумов Р.Л., Витлин Л.М., Папельницкая Н.П. Реакция таежных клещей на аттрактант. Сообщение III. Применение аттрактивно-акарицидных гранул в полевом эксперименте // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 1996. № 3. С. 22–24.
25. Наумов Р.Л., Хазова Т.Г., Куркатов С.В. и др. Акарицид нового поколения – аттрактивно-акарицидные гранулы // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 1998. № 4. С. 22–24.
26. Samish M., Rehacek J. Pathogens and predators of ticks and their potential in biological control // Annual Review of Entomology. 1999. Vol. 44. P. 159–182. doi:10.1146/annurev.ento.44.1.159.
27. Klingen I., van Duijvendijk G. Biological control of the tick Ixodes ricinus by pathogens and invertebrates. In: Braks M.A.H., van Wieren S.E., Takken W., Sprong H., editors. Ecology and Control of Vector-Borne Diseases. Wageningen: Wageningen Academic Publishers; 2016. Vol. 4. P. 279–293.
28. Hornbostel V.L., Zhioua E., Benjamin M.A. et al. Pathogenicity of Metarhizium anisopliae (Deuteromycetes) and permethrin to Ixodes scapularis (Acari: Ixodidae) nymphs // Experimental and Applied Acarology. 2005. Vol. 35. P. 301–316. doi:10.1007/s10493-004-5437-z.
29. Fischhoff I.R., Keesing F., Ostfeld R.S. The tick biocontrol agent Metarhizium brunneum (=M. anisopliae) (strain F52) does not reduce non-target arthropods // PLoS ONE. 2017. Vol. 12: e0187675. doi:10.1371/journal.pone.0187675.
30. Успенский И.В. Проблема борьбы с иксодовыми клещами – переносчиками болезней человека // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 1978. Т. 47, № 1. С. 3–11.
31. Филиппова Н.А., ред. Таежный клещ Ixodes persulcatus Schulze (Acarina, Ixodidae). Морфология, систематика, экология, медицинское значение. Ленинград: Наука; 1985. 416 с.
32. Uspensky I., Rubina M. Host substitution by Ixodes persulcatus (Acari: Ixodidae) larvae in the years of deep depression in the abundance of small mammals // Folia Parasitologica. 1992. Vol. 39. P. 171–176.
33. Mather T.N., Ribeiro J.M.C., Spielman A. Lyme disease and babesiosis: Acaricide focused on potentially infected ticks // American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. 1987. Vol. 36. P. 609–614. doi:10.4269/ajtmh.1987.36.609.
34. Deblinger R.D., Rimmer D.W. Efficacy of permethrin-based acaricide to reduce the abundance of Ixodes dammini (Acari: Ixodidae) // Journal of Medical Entomology. 1991. Vol. 28. P. 708–711. doi:10.1093/jmedent/28.5.708.
35. Daniels T.J., Fish D., Falco R.C. Evaluation of host-targeted acaricide for reducing risk of Lyme disease in southern New York State // Journal of Medical Entomology. 1991. Vol. 28. P. 537–543. doi:10.1093/jmedent/28.4.537.
36. Mejlon H.A., Jaenson T.G.T., Mather T.N. Evaluation of host-targeted applications of permethrin for control of Borrelia-infected Ixodes ricinus (Acari: Ixodidae) // Medical and Veterinary Entomology. 1995. Vol. 9. P. 207–210. doi.org/10.1111/j.1365-2915.1995.tb00181.x
37. Pound J.M., Miller J.A., George J.E. et al. The '4-poster' passive topical treatment device to apply acaricide for controlling ticks (Acari: Ixodidae) feeding on white-tailed deer // Journal of Medical Entomology. 2000. Vol. 37. P. 588–594. doi:10.1603/0022-2585-37.4.588.
38. Stafford K.C.III, Williams S.C. Deer-targeted methods: a review of the use of topical acaricides for the control of ticks on white-tailed deer // Journal of Integrated Pest Management. 2017. Vol. 8: 19. doi:10.1093/jipm/pmx014.
39. Stafford K.C.III. Reduced abundance of Ixodes scapularis (Acari: Ixodidae) with exclusion of deer by electric fencing // Journal of Medical Entomology. 1993. Vol. 30. P. 986–996. doi:10.1093/jmedent/30.6.986.
40. Rand P.W., Lubelczyk C., Holman M.S. et al. Abundance of Ixodes scapularis (Acari: Ixodidae) after the complete removal of deer from an isolated offshore island, endemic for Lyme disease // Journal of Medical Entomology. 2004. Vol. 41. P. 779–784. doi:10.1603/0022-2585-41.4.779.
41. Telford S.R.III. Deer reduction is a cornerstone of integrated deer tick management // Journal of Integrated Pest Management. 2017. Vol. 8: 25. doi:10.1093/jipm/pmx024.

42. Tsao J.I., Wootton J.T., Bunikis J. et al. An ecological approach to preventing human infection: Vaccinating wild mouse reservoirs intervenes in the Lyme disease cycle // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2004. Vol. 101. P. 18159-18164. doi:10.1073/pnas.0405763102.
43. Stafford K.C., Williams S.C., van Oostervijk J.G. et al. Field evaluation of a novel oral reservoir-targeted vaccine against Borrelia burgdorferi utilizing an inactivated whole-cell bacterial antigen expression vehicle // Experimental and Applied Acarology. 2020. Vol. 80. P. 257–268. doi:10.1007/s10493-019-00458-1.
44. Коренберг Э.И. Борьба с иксодовыми клещами – переносчиками болезней человека путем изменения среды их обитания // Зоологический журнал. 1969. Т. 48. № 3. С. 356–363.
45. Романенко В.Н. Многолетняя динамика численности и видового состава иксодовых клещей (Ixodidae) на антропогенно нарушенных и естественных территориях // Паразитология. 2011. Т. 45. № 5. С. 384–391.
46. Шашина Н.И., Германт О.М. Иксодовые клещи и правила поведения людей при посещении территории, опасной в отношении клещей – переносчиков возбудителей заболеваний. Часть 1. Таежный и лесной клещи // Дезинфекционное дело. 2010. № 1. С. 56–60.
47. Методические указания. МУ 3.5.3011-12 «Неспецифическая профилактика клещевого вирусного энцефалита и иксодовых клещевых боррелиозов». 3. Утверждены руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, главным государственным санитарным врачом Российской Федерации Г.Г. Онищенко 04.04.2012. Москва: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора; 2012. 23 с.
48. Шашина Н.И., Успенский И.В. Неспецифическая профилактика клещевого энцефалита. В кн.: Злобин В.И., ред. Клещевой энцефалит в XXI в. Москва: Наука; 2021. С. 454–465. ISBN 978-5-02-040852-4.
49. Uspensky I. The taiga tick Ixodes persulcatus (Acari: Ixodidae), the main vector of Borrelia burgdorferi sensu lato in Eurasia. In: Lyme Disease (e-book). SMGebook, edition: SMGroup. 2016. 16 p. Доступно по: www.smgebooks.com/lyme-disease/chapters/LD-16-02.pdf
50. Uspensky I. Low air humidity increases aggressiveness of ixodid ticks (Acari: Ixodidae) under high ambient temperatures (a preliminary hypothesis) // Ticks and Tick-Borne Diseases. 2019. Vol. 10: 101274. doi:10.1016/ttbdis.2019.101274.
51. Янковская Я.Д., Шашина Н.И. Защита детей от нападения иксодовых клещей // Пест-Менеджмент. 2019. № 2 (110). С. 30–33.
52. Uspensky I. Ticks as the main target of human tick-borne disease control: Russian practical experience and its lessons // Journal of Vector Ecology. 1999. Vol. 24. P. 40–53.
53. Дремова В.П., Смирнова Н.Н. Изменение уровня чувствительности к репеллентам у иксодовых клещей в процессе метаморфоза. В сб.: Скиркявичус А.В., ред. Хеморецепция насекомых. Материалы I Всесоюзного симпозиума по хеморецепции насекомых, 8–10 сентября 1971 г. Вильнюс. 1971. С. 145–149.
54. Bissinger B.W., Apperson C.S., Sonenshine D.E. et al. Efficacy of the new repellent BioUD against three species of ixodid ticks // Experimental and Applied Acarology. 2009. Vol. 48. P. 239–250. doi:10.1007/s10493-008-9235-x.
55. Bissinger B.W., Roe R.M. Tick repellents: Past, present, and future // Pesticide Biochemistry and Physiology. 2010. Vol. 96. P. 63–79. doi:10.1016/j.pestbp.2009.09.010.
56. Büchel K., Bendin J., Gharbi A. et al. Repellent efficacy of DEET, Icaridin, and EBAAP against Ixodes ricinus and Ixodes scapularis nymphs (Acari, Ixodidae) // Ticks and Tick-Borne Diseases. 2015. Vol. 6. P. 494–498. doi:10.1016/j.ttbdis.2015.03.019.
57. Khater H.F., Selim A.M., Abouelella G.A. et al. Commercial mosquito repellents and their safety concerns // Malaria. Intech Open. 2019. doi:10.5772/intechopen.87436.
58. Рославцева С.А., Бидёвкина М.В. Характеристика эффективности и токсичности современных инсектоакарицидов, ларвицидов, регуляторов развития насекомых и репеллентов. Часть 4. Регуляторы развития насекомых, микробиологические препараты, репелленты // Дезинфекционное дело. 2020. № 2 (112). С. 43–56.
59. Mehlhorn H., Schmahl G., Schmidt J. Extracts of the seeds of the plant Vitex agnus castus proven to be highly efficacious as a repellent against ticks, fleas, mosquitoes and biting flies // Parasitology Research. 2005. Vol. 95. P. 363-365. doi:10.1007/s00436-004-1297-z.

60. Machtinger E.T., Li A.Y. Evaluation of four commercial natural products for repellency and toxicity against the lone star tick, Amblyomma americanum (Acari: Ixodidae) // Experimental and Applied Acarology. 2017. Vol. 73. P. 451–460. doi:10.1007/s10493-017-0185-z.
61. Pages F., Dautel H., Duvallet G. et al. Tick repellents for human use: prevention of tick bites and tick-borne diseases // Vector-Borne and Zoonotic Diseases. 2014. Vol. 14. P. 85–93. doi:10.1089/vbz.2013.1410.
62. Шашина Н.И. Научные основы разработки средств индивидуальной защиты людей от нападения иксодовых клещей – переносчиков возбудителей опасных заболеваний. Автореф. дисс. ...докт. биол. наук. Москва; 2007. 46 с.
63. Шашина Н.И., Германт О.М. Современные методы и средства индивидуальной защиты людей от нападения иксодовых клещей. В кн.: Современные вопросы дезинфектологии. Москва: ФБУН «НИИДезинфектологии» Роспотребнадзора; 2018. С. 295–308.
64. Руководство Р4.2.2643–10 «Методы лабораторных исследований и испытаний дезинфекционных средств для оценки их эффективности и безопасности. УТВЕРЖДЕНЫ Руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации, Г.Г. Онищенко 01.06.2010. Москва: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора; 2010.
65. Uspensky I., Ioffe-Uspensky I. Potential risk of pathogen transmission by acaricide-poisoned ticks // International Journal of Medical Microbiology. 2006. Vol. 296. Suppl. 1. P. 217–224. doi:10.1016/j.ijmm.2006.02.016.
66. Gammon D.W., Brown M.A., Casida J.E. Two classes of pyrethroid action in the cockroach (Periplaneta americana) insecticide toxicity // Pesticide Biochemistry and Physiology. 1981. Vol. 15. P. 181–191.
67. Alekseev A.A., Chankina O.V., Dobrotvorsky A.K. et al. Susceptibility of the taiga tick Ixodes persulcatus Schulze to pyrethroids // Experimental and Applied Acarology. 1993. Vol. 18. P. 233–240.
68. Германт О.М., Шашина Н.И. Действие пиретроидных соединений на таежных клещей (Ixodes persulcatus, Ixodidae) // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 2016. № 1. С. 60–62.
69. Schreck C.E., Snoddy E.L., Spielman A. Pressurized sprays of permethrin or DEET on military clothing for personal protection against Ixodes dammini (Acari: Ixodidae) // Journal of Medical Entomology. 1986. Vol. 23. P. 396–399. doi:10.1093/jmedent/23.4.396.
70. Banks S.D., Murray N., Wilder-Smith A. et al. Insecticide-treated clothes for the control of vector-borne diseases: A review on effectiveness and safety // Medical and Veterinary Entomology. 2014. Vol. 28. S1. P. 14–25. doi:10.1111/mve.12068.
71. Panthawong A., Chareonviriyaphap T., Doggett S.L. Toxicity and persistence of permethrin-impregnated clothing against the Australian paralysis tick, Ixodes holocyclus (Acari: Ixodidae) // Austral Entomology. 2020. Vol. 59. C. 845–851. doi:10.1111/aen.12496.
72. Шестопалов Н.В., Шашина Н.И., Германт О.М. и др. Информационное письмо «Природно-очаговые инфекции, возбудителей которых передают иксодовые клещи, и их неспецифическая профилактика в Российской Федерации (по состоянию на 01.01.2019) // Дезинфекционное дело. 2019. № 1 (107). С. 37–44.
73. Жукова Л. И. Костюм для механической одновременной защиты тела человека от иксодовых клещей и гнуса // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 1975. Т. 44, № 1. С. 45–49.
74. Шашина Н.И., Ахметшина М.Б. Современная одежда для защиты людей от присасывания иксодовых клещей: история, проблемы, перспективы // Пест-Менеджмент. 2019. № 3 (111). С. 40–43.
75. Faulde M.K. Long-lasting insecticide-treated textiles preventing from mosquito bite and mosquito-borne diseases. In: Benelli G., Mehlhorn H., editors. Parasitology Research Monographs. Mosquito-borne Diseases. Implications for Public Health. Switzerland: SpringerLink; 2018. Vol. 10. P. 281–303. doi:10.1007/978-3-319-94075-5.
76. Ginsberg H.S. Integrated pest management and allocation of control efforts for vector-borne diseases // Journal of Vector Ecology. 2001. Vol. 26. P. 32–38.
77. Piesman J., Eisen L. Prevention of tick-borne diseases // Annual Review of Entomology. 2008. Vol. 53. P. 323–343. doi:10.1146/annurev.ento.53.103106.093429.

78. Černý J., Lynn G., Hrnková J. et al. Management options for Ixodes ricinus-associated pathogens: A review of prevention strategies // International Journal of Environmental Research and Public Health. 2020. Vol. 17: 1830. doi:10.3390/ijerph17061830.
79. Stafford K.C., Williams S.C., Molaei G. Integrated pest management in controlling ticks and tick-associated diseases // Journal of Integrated Pest Management. 2017. Vol. 8: 28. doi:10.1093/jipm/pmx018.
80. Успенский И.В. Кровососущие клещи (Acarina, Ixodoidea) как существенный компонент городской среды // Зоологический журнал. 2017. Т. 96, № 8. С. 871–898. doi:10.7868/S0044513417060113.
81. Makenov M., Karan L., Shashina N. et al. First detection of tick-borne encephalitis virus in Ixodes ricinus ticks and their rodent hosts in Moscow, Russia // Ticks and Tick-borne Diseases. 2019. Vol. 10: 101265. doi:10.1016/j.ttbdis.2019.101265.
82. Williams S.C., Stafford K.C., Molaei G. et al. Integrated control of nymphal Ixodes scapularis: Effectiveness of white-tailed deer reduction, the entomopathogenic fungus Metarhizium anisopliae, and fipronil-based rodent bait boxes // Vector-Borne and Zoonotic Diseases. 2018. Vol. 18. P. 55–64. doi:10.1089/vbz.2017.2146.
83. Eisen L., Stafford K.C. Barriers to effective tick management and tick-bite prevention in the United States (Acari: Ixodidae) // Journal of Medical Entomology. 2020. Vol. 58. P. 1588–1600. doi:10.1093/jme/tjaa079.

5.7. Организация профилактики клещевого энцефалита на высокоэндемичной территории Республики Алтай

(Л.Д. Щучинова, В.И. Злобин)

В Российской Федерации на территориях, эндемичных по клещевому энцефалиту (КЭ), проживает около 64 млн человек [1]. Экономический ущерб для России, обусловленный этим заболеванием за один календарный год, составляет 1 млрд 260 тыс. рублей; при этом КЭ приводит к потере 4177 лет трудоспособной жизни россиян [2]. Ежегодно в стране обращается в медицинские организации после присасывания иксодовых клещей более 500 тыс. человек (в 2019 г. – 561247 человек), и около 2 тыс. человек заболевает КЭ (в 2019 г. – 1781 человек). Республика Алтай является высокоэндемичной территорией в отношении КЭ. Тесному контакту жителей с переносчиками способствуют близость природных биотопов к населенным пунктам и животноводческая специализация республики. В 2019 г. показатель обращаемости населения в медицинские организации по поводу присасывания клещей в республике превысил российский показатель в 4,8 раза (1769,7 против 386,1 на 100 тыс. населения), а показатель заболеваемости КЭ – в 5,1 раза (6,2 против 1,21 на 100 тыс. населения). В условиях высокого риска заражения КЭ особую актуальность приобретает профилактика этой тяжелой нейроинфекции.

Особенностью Республики Алтай, расположенной на юге Западной Сибири, является горный рельеф местности, который обусловливает разнообразие ландшафтов, флоры и фауны региона, а также определяет животноводческую специализацию республики ввиду малой площади, пригодной для земледелия (1,5%). Частными примерами разнообразия фауны региона являются штаммовое разнообразие вируса КЭ (3 субтипа – дальневосточный, европейский, сибирский) и разнообразие переносчиков (5 фоновых видов – *Ixodes persulcatus P.Schulze, Dermacentor reticulatus Fabr., Dermacentor silvarum Ol., Dermacentor nuttalli Ol., Haemaphisalis concinna Koch.*). При организации превентивных мероприятий учитывались эпидемиологические характеристики территории, в том числе широкая распространенность поливекторных очагов КЭ (в 8 из 10 районов Республики Алтай) и высокий лоймопотенциал антропургических очагов, сформировавшихся за счет постоянного выпаса скота в окрестностях населенных пунктов.

Базовым принципом профилактики является воздействие на главные звенья эпидемического процесса. При КЭ это иксодовые клещи (резервуары вируса), мелкие млекопитающие (прокормители преимагинальных стадий переносчиков), сельскохозяйственные животные (основные прокормители имаго и нимф иксодид в антропургических очагах) и восприимчивый контингент – люди (рис. 1).

Борьба с переносчиками нацелена на прямое уничтожение иксодовых клещей в населенных пунктах, в местах массового посещения, на объектах отдыха при наземных обработках с помощью современных акарицидных препаратов на основе пиретроидов и фосфорорганических соединений: «Цифокс», «Бриз



РИС. 1. **ОРГАНИЗАЦИЯ ПРОФИЛАКТИКИ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА**

25% э.к.», «Таран». В Республике Алтай применяется тактика ежегодного наращивания объемов локальных противоклещевых обработок и улучшения их эффективности. За анализируемый период площади противоклещевых обработок в Республике Алтай увеличились в 4,5 раза – со 152,0 га (в 2004 г.) до 695,0 га (в 2019 г.). Проведенная нами в 2014 г. энтомологическая проверка качества акарицидных обработок на 218 объектах общей площадью 428 га показала, что в поливекторных очагах после 1-кратной наземной обработки на 16,1% объектов спустя 3–5 дней остаются иксодовые клещи (родов *Dermacentor* и *Haemaphysalis*), а после повторной обработки переносчики обнаруживаются только на 0,9% участков. Учитывая широкую распространенность клещей родов *Dermacentor* и *Haemaphysalis* (более устойчивых к действию акарицидных средств, чем клещи рода *Ixodes*), в республике при противоклещевых обработках в настоящее время используются повышенные концентрации препаратов: с нормой расхода, которая в 1,7 раза выше рекомендуемой для обработки очагов с клещами рода *Ixodes* при густом растительном покрове. Кроме того, на объектах отдыха (в детских оздоровительных организациях и на турбазах) практикуются 2-кратные акарицидные обработки с интервалом 7–14 дней, при которых обрабатывается как сама территория, так и пограничная 50-метровая зона по периметру. Эти меры позволили предотвратить случаи присасывания переносчиков на территориях летнего отдыха, а статистический анализ по Спирмену выявил статистически значимую обратную связь средней силы между показателем заболеваемости КЭ и площадью акарицидных обработок (коэффициент ранговой корреляции $r_s = -0,55$ при $p < 0,05$).

Борьба с мелкими млекопитающими проводится не только с целью снижения их численности, но и для улучшения эффективности акарицидных обработок, поэтому перед обработками проводятся расчистка территории, вывоз мусора и дератизация. В республике для борьбы с грызунами применяются в основном химические методы в виде злаковых приманок, обработанных антикоагулянтами второго поколения (бродифацум, бромадиолон и дифетиалон). Реже (на небольших объектах) используются физические методы с применением механических устройств. Анализ отчетов показывает, что с 2004 по 2019 г. число обработанных объектов увеличилось в 4,5 раза, а физическая площадь дератизационных обработок выросла в 6,5 раза – с 1145 до 7397 тыс. кв. метров. На снижение численности грызунов и создание неблагоприятных условий для развития переносчиков нацелены также санитарная очистка и благоустройство территорий населенных пунктов. Управлением Роспотребнадзора по Республике Алтай организован еженедельный мониторинг деятельности муниципалитетов по уборке территорий и проводятся еженедельные рейды, благодаря

которым только в 2019 г. ликвидировано 3946 несанкционированных свалок и вывезено в места утилизации 43134,2 т мусора.

Слабым звеном в системе превентивных мероприятий является профилактика присасывания клещей к сельскохозяйственным животным, которые не только прокармливают иксодид, способствуя увеличению их численности на периферии населенных пунктов, но и постоянно заносят переносчиков в села. По данным Территориального органа Федеральной службы государственной статистики на 01.01.2019 поголовье сельскохозяйственных животных в республике составляло 958 500 голов, то есть по 4 головы скота на 1 жителя (включая горожан). Численность иксодовых клещей на пастбищах нередко достигает 300–600 экземпляров на флаго/км (при средней численности 36,0 экземпляра на флаго/км). С участков выпаса клещи заносятся животными в населенные пункты, где формируются стойкие синантропные очаги: не случайно среди сельских жителей 80,4% случаев присасываний переносчиков отмечается непосредственно в черте сел (в т.ч. половина из них – на приусадебных участках). Между тем до сих пор не разработана унифицированная система защиты сельскохозяйственных животных от иксодовых клещей: наземные акарицидные обработки пастбищ по экологическим причинам не проводятся, а противоклещевые обработки скота проводятся или (чаще) не проводятся фермерами по собственному усмотрению. В животноводческих регионах, каким является Республика Алтай, перспективным направлением профилактики могло бы стать использование экологически чистых акарицидных препаратов, апробация которых состоялась в республике в 2013–2014 гг. [3]. Упомянутые экспериментальные препараты натурального происхождения, произведенные и запатентованные Государственным научным учреждением НИИ садоводства Сибири имени М.А. Лисавенко, быстро разлагаются во внешней среде (в течение 48 ч.), не накапливаются в растениях, не токсичны для человека и животных, поэтому могут широко использоваться людьми для самостоятельной обработки сельскохозяйственных животных и птицы, а также пастбищ, приусадебных и дачных участков [4].

Наиболее разработанным звеном среди комплекса превентивных мер являются мероприятия, направленные на защиту людей. Их условно можно разделить на 2 группы: доконтактная и постконтактная профилактика КЭ, то есть профилактика, проводимая до и после присасывания клеща (рис. 2).



РИС. 2. **ИНДИВИДУАЛЬНАЯ ПРОФИЛАКТИКА КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА**

Мероприятия, проводимые до контакта с переносчиками, направлены на выработку иммунитета к вирусу КЭ (ВКЭ) (вакцинация) и на предупреждение присасывания клещей с помощью методов личной защиты. Постконтактная профилактика основана на экспресс-исследовании клещей, присосавшихся к людям, методом иммуноферментного анализа (ИФА) или методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). При обнаружении в переносчике антигена или РНК ВКЭ пострадавшим вводится специфический иммуноглобулин, при отрицательном анализе назначается профилактическая противовирусная химиотерапия во избежание заболевания КЭ при подпороговом уровне возбудителя. Кроме того, для предупреждения микст-форм КЭ в обоих случаях (и при положительном, и при отрицательном анализе клеща) назначается превентивная терапия антибиотиками, эффективными в отношении клещевых риккетсиозов, иксодовых клещевых боррелиозов, гранулоцитарного анаплазмоза человека и моноцитарного эрлихиоза человека. Остановимся на перечисленных мероприятиях подробнее.

Иммунизация населения против КЭ является главной мерой специфической доконтактной профилактики. В Республике Алтай вакцинируются все дети от 3–4 до 17 лет и контингенты риска. Охват прививками с учетом трехгодичной схемы иммунизации составляет 35,8% населения, однако ежегодные лабораторные исследования доноров республики (от 3 до 6 тыс. человек) на напряженность иммунитета к ВКЭ показывают, что серопозитивными являются в среднем 62% жителей Республики Алтай (в 2019 г. – 63,1%). Такая высокая иммунная прослойка свидетельствует не только о хороших иммуногенных свойствах современных вакцин против КЭ, но и о правильной тактике в организации вакцинации, которая ориентирована на наиболее восприимчивый контингент – детей и подростков. До окончания школы дети получают 6–7 прививок против КЭ, что способствует формированию длительного гуморального иммунитета (до 10 и более лет) у 67,5% вакцинированных лиц [5]. Похожие данные о длительном сохранении защитных титров антител при многократной иммунизации были получены В.В. Погодиной с соавт. [6]. Между тем анализ показывает, что привитые люди тоже болеют КЭ, хотя и реже, чем непривитые. Так, с 2004 по 2019 г. из 563 пациентов, у которых КЭ был лабораторно подтвержден, были вакцинированы 110 человек (19,5%). Заболеваемость вакцинированных лиц составила 11,0 на 100 тыс. населения, а непривитых лиц – 27,8 на 100 тыс. населения ($p < 0,01$). При этом привитые люди болели легче, чем непривитые: доля лихорадочной формы заболевания среди них была достоверно выше, чем среди непривитых лиц (88% против 77,9%, $p < 0,01$). Вместе с тем значительный уровень заболеваемости КЭ у вакцинированных ставит вопрос об актуальности создания более совершенных вакцин и расширении мер неспецифической доконтактной профилактики.

В настоящее время в республике широко пропагандируется индивидуальная защита от клещей с помощью противоклещевых костюмов и акарицидных аэрозолей. До начала сезона проводится санитарно-просветительная работа с фармацевтами об обязательном консультировании населения о современных средствах индивидуальной химической защиты от иксодид. В аптеках вывешиваются листовки по профилактике присасывания переносчиков, организуются выставки противоклещевых аэрозолей. Через СМИ в течение всего сезона жители информируются о способах предупреждения присасывания клещей. Анонимное анкетирование, проведенное среди 850 взрослых жителей (18–70 лет) Республики Алтай в 2013–2019 гг., показало, что 100% респондентов знают о мерах защиты от переносчиков и проводят ежедневные само- и взаимоосмотры тела в период активности переносчиков. Однако только 59,5% опрошенных лиц (506 человек) используют средства химической защиты от клещей и лишь 26,4% (225 человек) носят защитную одежду. Этого явно недостаточно для высокоэндемичной территории, где применение средств индивидуальной защиты должно быть массовым (100%).

Постконтактная профилактика зависит от результатов экспресс-индикации присосавшихся клещей: если в переносчике выявлен антиген или РНК ВКЭ, то пострадавшим лицам вводится специфический иммуноглобулин. В отдаленных селах серопрофилактика проводится без исследования клеща, по факту присасывания. В Республике Алтай эта мера применяется широко, чему способствует работа страховых компаний, предлагающих населению страхование на случай «укуса» клеща за вполне умеренную плату – 300 руб. Такой полис обеспечивает бесплатное исследование присосавшегося переносчика и бесплатное введение пострадавшим иммуноглобулина против КЭ при выявлении в клеще маркеров ВКЭ. Сейчас в республике открыто 120 круглосуточных пунктов экстренной профилактики инфекций, тогда как в 2004 г. работали только 24. Благодаря доступности медицинской помощи и информированности жителей с 2004 по 2019 гг. обращаемость выросла в 3,3 раза – с 542,8 до 1769,7 на 100 тыс. населения, а число людей, получивших специфический иммуноглобулин после присасывания клеща, увеличилось в 4,2 раза – с 493 до 2286 человек. Если в 2004 г. удельный вес лиц с постэкспозиционной профилактикой среди покусанных иксодидами составлял 42%, то в 2019 г. – 59,2% ($p < 0,001$). Всего за анализируемый период (2004–2019 гг.) экстренную профилактику получили 23703 человека, из которых заболели 24 человека (0,1%). Показатель заболеваемости КЭ среди лиц, получивших иммуноглобулин против КЭ, был достоверно ниже, чем показатель среди лиц, не получивших иммуноглобулин ($p < 0,001$).

Анализ эффективности серопрофилактики в Республике Алтай был сделан за период 2004–2018 гг. по группе невакцинированных людей, к которым присасывались клещи, чья зараженность ВКЭ была лабораторно подтверждена. В течение 15 сезонов (2004–2018 гг.) было проведено 4933 экспресс-исследования присосавшихся переносчиков методом ИФА, в 315 экземплярах (6,4%) обнаружен антиген ВКЭ. При этом 310 человек из 315 пострадавших от присасывания зараженных клещей получили специфический иммуноглобулин, из них заболели КЭ 4 человека (1,3%). Во всех случаях введение иммуноглобулина проводилось на 2-е сутки после присасывания переносчика. Эффективность серопрофилактики после экспресс-индикации переносчиков составила 98,7%, предупредив развитие КЭ даже у лиц, к которым присасывались клещи с высокой концентрацией антигена вируса (18,2% всех случаев). Корреляционный анализ по Пирсону выявил сильную статистически значимую обратную связь между охватом населения серопрофилактикой и заболеваемостью КЭ ($r = -0,72$ при $p < 0,05$). В 2019 г. присосавшиеся к людям иксодиды исследовались методом ПЦР, в 6 и 872 исследованных экземпляров обнаружена РНК ВКЭ, серопрофилактика была проведена всем 6 пострадавшим, заболевших не было.

В случае невозможности введения иммуноглобулина против КЭ в Республике Алтай рекомендовались альтернативные способы экстренной постэкспозиционной профилактики КЭ йодантипирином, ремантадином, анаферoном. Нами был проведен анализ эффективности химиопрофилактики КЭ за период

с 2004 по 2016 гг. В эти сезоны экстренная профилактика йодантипирином была рекомендована 2641 человеку из 17218 взрослых лиц, обратившихся в медицинские организации по поводу присасывания клещей, то есть в 15,3% случаев. После профилактического приема препарата заболели КЭ 12 человек (0,45%), которые перенесли лихорадочную форму заболевания. Анализ показал, что частота заболеваний КЭ взрослых лиц после профилактики йодантипирином (0,45%) выше, чем после серопрофилактики (0,17%); разница этих показателей статистически достоверна ($p < 0,05$), то есть специфический иммуноглобулин более эффективен. Кроме того, в 2010–2016 гг. 966 человек из 13824 обратившихся взрослых принимали ремантадин в профилактических целях после присасывания клеща, из них заболел 1 человек (0,1%), у которого лихорадочная форма КЭ развилась после присасывания зараженной самки *I.persulcatus*. Анаферон для экстренной профилактики КЭ среди детей и взрослых используется в Республике Алтай относительно недавно – с 2013 г. В течение 4 сезонов этот препарат для экстренной профилактики был назначен 1694 лицам, из них заболел 1 человек (0,06%), у которого выявлена смешанная инфекция – КЭ (лихорадочной формы) и сибирский клещевой тиф. В целом за анализируемый период в Республике Алтай экстренная химиопрофилактика КЭ была назначена 5305 лицам (16,9%) из 31274 человек, отмечавших присасывания иксодовых клещей. Среди профилактируемых лиц заболели 14 человек (0,26%), но тяжелых форм инфекции у них не зарегистрировано. Следует отметить, что химиопрофилактика КЭ применялась только при невозможности серопрофилактики, а не вместо последней, хотя использование пероральных средств для предупреждения КЭ значительно упрощает организацию экстренной помощи пострадавшим от присасывания клещей: упомянутые препараты дешевы, удобны для приема в домашних и походных условиях.

В целом благодаря всем вышеперечисленным мерам в Республике Алтай за 16 лет (2004–2019 гг.) показатель заболеваемости КЭ снизился в 4,9 раза. За этот период в республике было предотвращено 429 случаев КЭ, а предотвращенный экономический ущерб, подсчитанный по методу Н.М. Колясниковой [2], составил 149 352 тыс. руб.

Выводы

Комплексный подход, включающий современные средства специфической и неспецифической профилактики, позволил за анализируемый период снизить заболеваемость КЭ на высокоэндемичной территории Республики Алтай в 4,9 раза – с 30,6 до 6,2 на 100 тыс. населения, при этом предотвращенный экономический ущерб составил 149 352 тыс. руб. Резервами профилактики КЭ и других инфекций, переносимых клещами, являются широкое применение средств индивидуальной защиты от клещей, массовое введение в практику акарицидных обработок скота, расширение наземных акарицидных обработок, внедрение новых экологически безопасных акарицидных препаратов для обработки пастбищ, сельскохозяйственных животных, приусадебных и дачных участков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пеньевская Н.А., Рудаков Н.В. Фармакоэкономическое обоснование дифференцированной тактики вакцинопрофилактики клещевого энцефалита на территориях различной степени эпидемической опасности // Национальные приоритеты России. 2011. № 2 (5). С. 46–47.
2. Колясникова Н.М., Авксентьев Н.А., Авксентьева М.В. и др. Социально-экономическое бремя клещевого энцефалита в Российской Федерации // Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2013. № 3 (13). С. 56–69.
3. Бутаков Е.И., Шаманская Л.Д., Щучинова Л.Д. и др. Результаты испытания препаратов Фитоверм и Фос против иксодовых (пастбищных) клещей на участках выпаса крупного рогатого скота // Здоровье населения и среда обитания. 2012. № 11 (236). С. 34–36.
4. Бутаков Е.И. Эффективность инсектоакарицидных препаратов на основе природных биологически активных веществ против наиболее распространенных эктопаразитов сельскохозяйственных животных. Автореферат дисс. ...канд. биол. наук. Москва; 2016. 22 с.
5. Щучинова Л.Д., Щучинов Л.В., Злобин В.И. Анализ факторов, оказывающих влияние на эффективность вакцинации против клещевого энцефалита // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2016. Т. 15, № 2 (87). С. 72–76.
6. Погодина В.В., Скрынник С.М., Сагайдак О.А. и др. Структура поствакцинального иммунитета к вирусу клещевого энцефалита у населения в раннем и отдаленном периоде. В сб.: «Молекулярная диагностика-2014». Труды VIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. В 2-х томах. 18–20 марта 2014 г. Москва: Изд-во МБА; 2014. Т. 1. С. 501–502.

АВТОРЫ

Адельшин Ренат Викторович – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории природно-очаговых вирусных инфекций, ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора, доцент кафедры микробиологии биолого-почвенного факультета Иркутского государственного университета (г. Иркутск).
e-mail: adelshin@gmail.com

Андаев Евгений Иванович – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник, заместитель директора по общим вопросам и организационно-методической работе, ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора (г. Иркутск).
e-mail: *e.andaev@gmail.com*

Бабкин Игорь Викторович – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной микробиологии, Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (г. Новосибирск).
e-mail: *i_babkin@mail.ru*

Балахонов Сергей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, директор ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора (г. Иркутск).
e-mail: *balakhonov.irk@mail.ru*

Баранова Наталья Сергеевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» (г. Ярославль).

Бочкова Надежда Георгиевна – кандидат медицинских наук.

Букин Юрий Сергеевич – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник ФГБНУ «Лимнологический институт СО РАН» (г. Иркутск).
e-mail: *bukinyura@mail.ru*

Верхозина Марина Михайловна – доктор биологических наук, биолог, отделение ООИ микробиологической лаборатории, ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Иркутской области» (г. Иркутск).
e-mail: *mverkhoz@rambler.ru*

Герасимов Сергей Геннадьевич – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории клещевого энцефалита и других вирусных энцефалитов, ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита), доцент кафедры инфекционных болезней, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (г. Москва).
e-mail: *gsg1984@mail.ru*

Демьяновская Екатерина Геннадьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии, ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ (г. Москва).
e-mail: *gamovaeg@mail.ru*

Демина Татьяна Васильевна – доктор биологических наук, профессор, факультет биотехнологии и ветеринарной медицины ФГБОУ ВО «Иркутский государственный аграрный университет им. А.А. Ежевского» (г. Иркутск).
e-mail: *demina@mail.ru*

Джиоев Юрий Павлович – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, руководитель лаборатории молекулярной вирусологии и биотехнологии, НИИ биомедицинских технологий, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» МЗ РФ (г. Иркутск).
e-mail: *alanir07@mail.ru*

Дорощенко Елена Константиновна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и генетической диагностики вирусов, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (г. Иркутск).
e-mail: *doroshchenko-virus@mail.ru*

Дружинина Татьяна Александровна – доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и детских инфекций ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» (г. Ярославль).
e-mail: *druzhininata@gmail.com*

Захарычева Татьяна Адольфовна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры внутренних болезней, гериатрии и инструментальной диагностики ИНПОА ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава Российской Федерации.
e-mail: *dolika@inbox.ru*

Злобин Владимир Игоревич – заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» (г. Иркутск).
e-mail: *vizlobin@mail.ru*

Ишмухаметов Айдар Айратович – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, генеральный директор ФГАНУ «Федеральный

научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита) (г. Москва).
e-mail: *ishmukhametov@chumakovs.su*

Карань Людмила Станиславовна – руководитель научной группы разработки новых методов диагностики природно-очаговых заболеваний ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (г. Москва).
e-mail: *karan@pcr.ru*

Киселев Дмитрий Олегович – младший научный сотрудник НИИ биомедицинских технологий, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» (г. Иркутск).
e-mail: *rancevich89@mail.ru*

Козлова Ирина Валерьевна – доктор медицинских наук, руководитель лаборатории молекулярной эпидемиологии и генетической диагностики вирусов, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (г. Иркутск).
e-mail: *diwerhoz@rambler.ru*

Кармышева Валентина Яковлевна – доктор медицинских наук, гистолог.

Колясникова Надежда Михайловна – кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией клещевого энцефалита и других вирусных энцефалитов, ведущий научный сотрудник ФГАНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита) (г. Москва); научный сотрудник ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора (г. Москва).
e-mail: *kolyasnikova_nm@chumakovs.su*

Коротков Юрий Степанович – доктор биологических наук.

Левина Людмила Сергеевна – кандидат биологических наук.

Лисак Оксана Васильевна – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и генетической диагностики вирусов, ФГБНУ «Научный центр здоровья семьи и репродукции человека» (г. Иркутск).
e-mail: *lisak.Liza@rambler.ru*

Локтев Валерий Борисович – доктор биологических наук, профессор, академик РАЕН, руководитель отдела, Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» (г. Кольцово), профессор ФБГОУ ВО «Новосибирский государственный университет».
e-mail: *valeryloktev@gmail.com*

Лучинина Светлана Васильевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры гигиены и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральского

государственного медицинского университета» Минздрава России, заместитель руководителя управления Роспотребнадзора по Челябинской области (г. Челябинск).
e-mail: *luchinina_sv@74.rospotrebnadzor.ru*

Маленко Галина Викторовна – кандидат биологических наук.

Мельникова Ольга Витальевна – доктор биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории природно-очаговых вирусных инфекций, ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора (г. Иркутск).
e-mail: *melnikovaovit@gmail.com*

Мжельская Тамара Владимировна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории клещевого энцефалита и других природно-очаговых инфекций отдела ПОИ ФБУН «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора (г. Хабаровск).
e-mail: *adm@hniiem.ru*

Никитин Алексей Яковлевич – доктор биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник зоолого-паразитологического отдела, ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора (г. Иркутск).
e-mail: *nikitin_irk@mail.ru*

Носков Алексей Кимович – кандидат медицинских наук, директор ФКУЗ «Ростовский-на-Дону ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора (г. Ростов-на-Дону).
e-mail: *noskov-epid@mail.ru*

Парамонов Алексей Игоревич – лаборант-исследователь лаборатории молекулярной эпидемиологии и генетической диагностики, ФГБНУ «Научный центр здоровья семьи и репродукции человека» (г. Иркутск).
e-mail: *paramonov_a.i@mail.ru*

Погодина Ванда Вацлавовна – заслуженный деятель науки Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕН.

Разумовский Сергей Леонидович – главный врач ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Костромской области» (г. Кострома).
e-mail: *fbuz44@mail.ptl.ru*

Савинова Юлия Сергеевна – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и генетической диагностики, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (г. Иркутск). e-mail: *alisaalisa2222@bk.ru*

Санчес-Пиментель Жанна Павловна – младший научный сотрудник лаборатории клещевого энцефалита и других вирусных энцефалитов ФГАНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита) (г. Москва).
e-mail: *sanchez-pimentel_jp@chumakovs.su*

Семенов Владимир Александрович – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики и медицинской реабилитации ГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Кемерово), e-mail: *semenov_v_a.717@mail.ru*

Сидорова Елена Александровна – врач-вирусолог лаборатории природно-очаговых вирусных инфекций ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора (г. Иркутск).
e-mail: *sidorovavirusolog@yandex.ru*

Скрынник Святослав Михайлович – заместитель главного врача по эпидемиологии ГБУ «Курганская областная специализированная инфекционная больница», главный внештатный специалист (Курганская область).

Смирнова Людмила Владимировна – заведующая отделом обеспечения эпидемиологического надзора ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Костромской области» (г. Кострома).
e-mail: *fbuz44epid@mail.ptl.ru*

Степаненко Лилия Александровна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной вирусологии и биотехнологии, НИИ биомедицинских технологий, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Иркутск).
e-mail: *steplia@mail.ru*

Сунцова Ольга Владимировна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (г. Иркутск).
e-mail: *olga_syntsova@list.ru*

Тикунова Нина Викторовна – доктор биологических наук, заведующая лабораторией молекулярной микробиологии, Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (г. Новосибирск).
e-mail: *tikunova@niboch.nsc.ru*

Ткачев Сергей Евгеньевич – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной микробиологии, Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (г. Новосибирск), научный сотрудник лаборатории экстремальной биологии Института фундаментальной медицины и биологии Казанского федерального университета, (г. Казань).
e-mail: tkachev@niboch.nsc.ru

Троицкий Василий Иванович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней ИКМ, Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).
e-mail: *troickii_vasilii@mail.ru*

Трухина Анна Гавриловна – кандидат медицинских наук, ученый секретарь ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора (г. Иркутск).
e-mail: *truhina52@mail.ru*

Успенский Игорь Вячеславович – кандидат биологических наук (г. Иерусалим).
e-mail: *igorusp.acarina@gmail.com*

Фельдблюм Ирина Викторовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эпидемиологии с курсом гигиены и эпидемиологии ФДПО ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России.

Чичерина Галина Сергеевна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории патологии насекомых, Институт систематики и экологии животных (г. Новосибирск).
e-mail: *chicherinagalina@bk.ru*

Шашина Наталья Игоревна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник НИИ дезинфектологии (г. Москва).
e-mail: *n_shashina@mail.ru*

Шишкина Любовь Александровна – начальник отдела эпидемиологического надзора Управления Роспотребнадзора по Ярославской области, врач-эпидемиолог высшей категории (г. Ярославль).

Широкова Наталья Александровна – главный специалист Департамента здравоохранения Курганской области (Курганская область).

Щербинина Мария Сергеевна – кандидат медицинских наук, эксперт 1-й категории, ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России (г. Москва).
e-mail: *klimova-mary@mail.ru*

Щучинова Лилия Джигангеровна – доктор медицинских наук, врач-эпидемиолог, Управление Роспотребнадзора в Республике Алтай (г. Горно-Алтайск).
e-mail: *yusupova16@mail.ru*

ЭВОЛЮЦИЯ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА

(С МОМЕНТА ОТКРЫТИЯ ВОЗБУДИТЕЛЯ ПО НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ)

(коллективная монография)

Под редакцией доктора медицинских наук,
профессора, академика РАЕН
В.В. ПОГОДИНОЙ
доктора медицинских наук, профессора,
член-корреспондента РАН
А.А. ИШМУХАМЕТОВА

ООО «ТФП»,
1700006, Тверская обл., г. Тверь, Беляковский пер., д. 46.
Тел./факс (4822) 35-32-13, тел. (4822) 35-32-12
www.t-f-p.ru

Подписано в печать 25.01.2022.
Формат 70x100/16. Усл. печ. л. 24,41.
Печать офсетная. Бумага офсетная.
Тираж 350 экз.
Заказ № 562

ISBN 978-5-6046253-0-9

