

Е.И. Андаев, А.Г. Трухина, Т.И. Борисова

## ИЗУЧЕНИЕ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА И ДРУГИХ АРБОВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ В ИРКУТСКОМ ПРОТИВОЧУМНОМ ИНСТИТУТЕ

*Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока (Иркутск)*

*Статья представляет собой обзор основных этапов изучения клещевого энцефалита и других арбовирусных инфекций в Иркутском противочумном институте в 1958–2007 гг.*

**Ключевые слова:** клещевой энцефалит, арбовирусные инфекции

## TICK-BORNE ENCEPHALITIS AND OTHER ARBOVIRAL INFECTIONS INVESTIGATION IN IRKUTSK ANTIPLAGUE RESEARCH INSTITUTE

E.I. Andaev, A.G. Trukhina, T.I. Borisova

*Irkutsk Scientific Research Antiplague Institute of Siberia and Far East, Irkutsk*

*The review of basic stages of tick-borne encephalitis and other arboviral infections investigation in Irkutsk Antiplague Research Institute during 1958–2007.*

**Key words:** tick-borne encephalitis, arboviral infections

Началом изучения клещевого энцефалита (КЭ) в Иркутском противочумном институте считают 1946 г., когда была организована противочумная лаборатория (зав. лабораторией В.С. Михно), которая в течение трех лет выпускала вакцину против клещевого энцефалита и исследовала сыворотки крови больных и подозрительных на заболевание КЭ людей. Становление серьезных эпизоотологических и вирусологических исследований в институте связано с организацией в феврале 1958 г. вирусологической лаборатории и деятельностью д.м.н. В.А. Краминского, к.м.н. Н.Н. Краминской и первых научных сотрудников — к.м.н. Р.Р. Живляпиной, В.А. Перевозникова. Руководителем лаборатории была назначена Н.Н. Краминская, которая работала в этой должности до 1975 г. включительно. В последующем значительный вклад в изучение эпизоотологии, эпидемиологии, этиологической структуры КЭ в Восточной Сибири внесли специалисты института А.З. Феоктисов, В.М. Чипанина, Г.Б. Зонов, И.П. Бром. Неоценим вклад врача-невропатолога Р.Р. Мейеровой в изучение клинических форм КЭ и расшифровку этиологии хронического течения болезни.

Главные направления НИР в 1958–1972 гг. связаны с изучением этиологической, биоценотической и пространственной структуры природных очагов КЭ в Сибири, на Дальнем Востоке и, отчасти, в МНР. Экспедиционные группы института собирали полевой материал в Присаянье и Предбайкалье, в Забайкалье — совместно с Читинской противочумной станцией (ПЧС), в Приамурье — сотрудниками Хабаровской ПЧС во главе с А.З. Феоктисовым, в Приморье — сотрудниками Приморской ПЧС А.Н. Сотниковой и Г.М. Солдатовым. В качестве стационарных участков наблюдения были выбраны наиболее напряженные очаги КЭ в Тайшетском, Иркутском

и Эхирит-Булагатском районах Иркутской области (Прибайкалье), на юго-западе Нижнего Приамурья и южном Сихотэ-Алине (Приморье). В поисках северных границ ареала КЭ обследован Мегино-Кангаласский район Республики Саха (Якутия). Штамм вируса КЭ выделен от клещей *Ixodes plumbeus*, собранных в гнездах береговых ласточек на склоне холма, прилегающего к аласному озеру — несколько севернее 62° с.ш. В этом же районе у местных жителей обнаружены комплексы связывающие и гемагглютинирующие антитела к вирусу КЭ. Описан случай заболевания КЭ жителя Олекминского района республики и выделен первый штамм вируса КЭ из ликвора больного человека. Существование очага КЭ в Центральной Якутии при отсутствии основного переносчика — таежного клеща *I. persulcatus*, по мнению В.А. Краминского, может быть объяснено циркуляцией вируса в таких замкнутых биоценозах за счет норových клещей, а естественную иммунизацию населения могут обуславливать комары, многочисленные в летние месяцы [12].

В 1967–1969 гг. показано существование природного очага КЭ в приграничной зоне на территории Восточного аймака МНР. Природный очаг КЭ отнесен к категории очагов зоны сухих степей и полупустынь, в которых циркуляцию вируса, по мнению авторов [7, 11], обеспечивают перелетные — овсянки, трясогузки, полевой жаворонок и кочующие птицы — большой пестрый дятел и кедровка. Доказана роль норových клещей в циркуляции вируса КЭ — выделен штамм вируса КЭ от тарбагана, определен высокий (45 %) процент иммунной прослойки у этих зверьков [7].

Установлено наличие совмещенных очагов чумы и КЭ в Республике Тыва, где впервые выделен вирус КЭ от монгольской пищухи [18].

Исследован и описан городской очаг КЭ. В 1959 — 1960 гг. в г. Иркутске у голубей наблюдали заболевание с параличами крыльев и шеи у взрослых птиц и падежом у молодых особей. От больных птиц выделено три штамма вируса КЭ и один штамм изолирован от клещей *Dermanyssus gallinae*. У переболевших и здоровых птиц обнаружены антитела к вирусу КЭ [7].

Анализ условий существования природных очагов КЭ в Иркутской области привел к необходимости всестороннего обследования птиц, способных быть не только передаточным звеном в процессе циркуляции возбудителя, но и носителем (резервуаром, хранителем) инфекции. В результате была изучена роль оседлых и перелетных птиц в экологии вируса КЭ [11]. Показано, что в циркуляции вируса в Восточной Сибири и на Дальнем Востоке участвуют 99 видов и 3 подвида птиц, которые оказались носителями вируса или имели антитела к нему. Тем не менее, вопрос о значении птиц в качестве доноров вируса для таежного клеща до конца не ясен. В лабораторных опытах у птиц не получены титры вирусемии, достаточные для заражения *I. persulcatus*.

Описан феномен трансэмбриональной передачи вируса КЭ, что позволило опровергнуть представление о птицах, как о тупике для данной инфекции и сделать вывод о том, что циркуляция возбудителя среди птиц большинства систематических и экологических групп может осуществляться и без участия иксодовых клещей, а, следовательно, последние не являются для птиц облигатными переносчиками вируса [13].

Проведенные по единому плану масштабные работы по изучению сохранения вируса КЭ зимой в организме теплокровных в Иркутской, Читинской областях, Хабаровском и Приморском краях показали статистически достоверно большую частоту выделения вируса у птиц зимой, чем летом. Объяснением этому могут служить неблагоприятные зимние условия, ведущие к снижению факторов иммунитета [2].

Обнаружено носительство вируса КЭ у летучих мышей [3] и доказана экспериментально трансмиссивная передача вируса КЭ при кровососании блох [7].

С 1958 по 1972 гг. из различных объектов (люди, млекопитающие, птицы, эмбрионы птиц, иксодиды, блохи, гамазиды и прочие кровососущие членистоногие) всего выделены 390, в том числе сотрудниками института — 186 штаммов вируса КЭ [7].

В 60-е годы прошлого века Н.Н. Краминской, Р.Р. Живоляпиной, Р.Р. Мейеровой проведены приоритетные исследования, направленные на расшифровку этиологии заболеваний с хроническими поражениями ЦНС. Были выделены 22 штамма вируса КЭ от людей с клиническими диагнозами: хронический КЭ, энцефалит Экономо, боковой амиотрофический склероз, рассеянный склероз, хронический арахноэнцефалит, рецидивирующий менингоэнцефаломиелит, сирингомиелия. На основании факта

изоляции вируса все описанные случаи интерпретированы авторами как нераспознанные хронические формы КЭ [15]. Среди выделенных штаммов наибольшую известность получил штамм Айна/1448, выделенный в 1963 г. в Иркутской обл. из ликвора больной Айны М. в период обострения хронического прогрессивного течения КЭ на 108 день болезни. Авторы показали своеобразие штамма, которое проявилось при исследовании сыворотки крови больной в реакции нейтрализации — индекс нейтрализации сыворотки со штаммом Айна/1448 составил 1318 при отрицательном результате со штаммом Софьин. Определены отличия штамма Айна/1448 и Софьин в кинетической РТГА с гипериммунными сыворотками и кинетической РН с гипоиммунными сыворотками. При изучении других штаммов в РДПА лишь один, изолированный в 1960 г. из мозга полевки-экономки, оказался сходным со штаммом Айна/1448, остальные были идентичны штамму Софьин. Р.Р. Живоляпина и Н.Н. Краминская, анализируя полученные данные, отнесли штамм Айна/1448 к западному (центрально-европейскому) подтипу вируса КЭ [4]. Последующее изучение антигенной структуры этого штамма с использованием РДПА и перекрестной дозированной адсорбции сывороток позволили выявить его отличие не только от восточного и западного подтипов вируса, но и оценить его как самостоятельный серотип вируса КЭ, названный по имени оригинального штамма Айна/1448 (синонимы сибирский, урало-сибирский, средне-сибирско-забайкальский) [17, 14]. Таким образом, сотрудниками Иркутского противочумного института было положено начало циклу приоритетных исследований по экологии и эпидемиологии сибирского подтипа вируса КЭ. Позже при тесном сотрудничестве специалистов ГУ ИЭМ НЦМЭ РАМН с ИПиВЭ РАМН установлена сочетанная циркуляция двух подтипов вируса КЭ в Восточной Сибири, универсальным переносчиком которых является клещ *I. persulcatus*, определен ареал сибирского подтипа вируса КЭ, доказана стабильность и устойчивость его циркуляции, показано, что распределение разных подтипов вируса по территории связано с экологическими особенностями природных очагов, их ландшафтно-биоценотической характеристикой и степенью антропогенной трансформации — очаги с преимущественной циркуляцией сибирского подтипа вируса привязаны к ландшафтам, нарушенным хозяйственной деятельностью человека, для которых характерно многообразие видового состава прокормителей и включение в циркуляцию возбудителя клещей рода *Dermacentor*, определена роль сибирского подтипа в формировании популяционного иммунитета и его связь с развитием острых и хронических форм болезни, изучены фенотипические, а в настоящее время и генотипические свойства популяции сибирского подтипа вируса КЭ [1, 14, 15, 19]. Тем не менее, до сих пор не изучен патогенный потенциал сибирского подтипа, неясны причины наблюдаемой на очаговых территориях смены подтипов в сторону явного доминирования сибирского подтипа вируса КЭ, роль микроэволюции возбу-

теля в патоморфозе КЭ, нерешены проблемы адекватности штаммов, используемых в производстве диагностических тест-систем и вакцин и популяции вируса, циркулирующего на очаговых территориях на современном этапе.

В настоящее время в институте ведутся исследования, направленные на совершенствование мониторинга природноочаговых вирусных инфекций человека и животных. Предложена комплексная система первичной изоляции штаммов вируса КЭ с использованием новорожденных белых мышей и культур клеток при различных температурных режимах их культивирования [22]. Такой подход к изоляции вируса позволил за достаточно короткий период времени сформировать представительную коллекцию штаммов, отражающую неоднородность популяции вируса КЭ, циркулирующего в природных очагах Прибайкалья. В коллекции также широко представлены штаммы вируса КЭ, выделенные в 60–70-е годы прошлого века под руководством Н.Н. Краминской от людей, иксодовых клещей, диких грызунов и птиц. Коллекцию дополняют штаммы вируса КЭ, выделенные О.А. Нагибиной из полевого и клинического материала в Читинской области, прототипные штаммы разных подтипов вируса КЭ и штаммы арбовирусов, выделенные от комаров в Иркутской области и Республике Бурятия. Результаты изучения ряда штаммов, входящих в коллекцию представлены в работах [8, 21].

Начаты исследования по изучению хронологических рядов штаммов вируса КЭ, выделенных в Восточной Сибири. На данном этапе прослежено изменение структуры популяции вируса КЭ и смена подтипов вируса при одном виде переносчика в Иркутской области. Показано, что в 1958–1973 гг. среди изученных штаммов доминировали изоляты дальневосточного подтипа вируса КЭ, штаммы сибирского подтипа составили лишь 30 % от числа изученных. В последующем структура популяции меняется: в 1976–1986 гг. доля штаммов сибирского подтипа возросла и равна 55,6 %; в 1999–2005 гг. абсолютное большинство изученных изолятов генотипированы как вирус КЭ сибирского подтипа.

Ведется изучение популяционного иммунитета населения и сельскохозяйственных животных Восточной Сибири к КЭ и другим арбовирусным инфекциям в условиях современной эпидемиологической ситуации. Изучение состояния очагов арбовирусных инфекций, передаваемых комарами, является продолжением исследований по экологии арбовирусов, выполненных под руководством А.З. Феоктистова в 1986–1990 гг. в соответствии с программой Центра экологии при Институте вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН. В эти годы впервые в Прибайкалье (Северо-Байкальский район Республики Бурятия) был выделен штамм вируса Инко комплекса калифорнийского энцефалита, показана циркуляция двух представителей серогруппы калифорнийского комплекса, а также вирусов Батаи и Гета. При широком вирусологическом обследовании территории Прибайкалья

установлено неравномерное распределение очагов обнаруженных инфекций. Предпринятое выявление лиц, перенесших лихорадочное заболевание в период лета комаров, и их последующее серологическое обследование установили этиологическую роль вирусов комплекса калифорнийского энцефалита в формировании региональной патологии [20]. Впервые получены достоверные результаты, свидетельствующие о существовании в Прибайкалье природных очагов ГАПС [16]. Впервые в Восточной Сибири от комаров рода *Aedes* выделен штамм вируса КЭ [5].

Совместно с Институтом полиомиелита и вирусных энцефалитов им. Чумакова РАМН (лаборатория иммунологии клещевого энцефалита – зав. лаборатории профессор В.В. Погодина) проводится работа по изучению этиологической структуры очаговых форм КЭ с летальным исходом. Впервые с применением молекулярно-биологических методов изучена представительная группа штаммов вируса КЭ, выделенных в Читинской области от умерших 1995–2003 гг. людей. Штаммы дальневосточного подтипа вируса КЭ выделены от больных с энцефаломиелической, менингоэнцефаломиелической, менингополиомиелитической формами болезни. Штаммы сибирского подтипа изолированы от больных менингоэнцефалитической формой КЭ. Показано, что в развитии очаговых форм КЭ с летальным исходом принимают участие и политиповые штаммы вируса КЭ, содержащие участки генома дальневосточного и сибирского подтипов [21].

С 2003 г. в институте выполняются исследования по оптимизации методов защиты населения от нападения иксодовых клещей в рекреационных зонах Прибайкалья. Исходя из того, что повышение эффективности противоклещевых обработок быстроразрушающимися в окружающей среде пестицидами возможно только путем углубления знаний об особенностях биологии таежного клеща, были обобщены многолетние данные о характере изменения в окрестностях г. Иркутска факторов погоды, численности и активности имаго клещей, выделены участки рекреационной зоны, которые характеризуются максимальной эпидемиологической опасностью [9, 10]. Составлены математические модели, позволяющие прогнозировать динамику изменения численности клещей, сроки и кратность проведения противоклещевых обработок, обеспечивающих одновременно максимальную эффективность этих работ и минимальное воздействие на окружающую среду [9]. Отобраны препараты, позволяющие в наибольшей степени обеспечить защиту населения на территории эпидемиологически значимых объектов. Ведутся испытания новых химических соединений с целью выяснения перспективных акарицидов [6]. В дальнейшем планируется изучить связь между фенотипической и генотипической изменчивостью клещей и обнаруженной цикличностью заболеваемости населения клещевым энцефалитом, зараженностью имаго вирусами и боррелиями.

При продолжении исследований по проблеме КЭ и других арбовирусных инфекций в перспективе планируется решение следующих задач:

1. Мониторинг и генетический анализ популяций вируса КЭ, циркулирующего на современном этапе. Дальнейшее изучение структуры сибирского подтипа вируса КЭ.

2. Изучение вопросов микроэволюции возбудителя КЭ и эволюции болезни.

3. Изучение роли разных подтипов вируса КЭ в этиологии острых, в том числе, и очаговых форм КЭ.

4. Мониторинг изменений численности и активности клещей на различных территориях нозоареала клещевого энцефалита в Иркутской области. Выяснение роли пространственно-временной фенотипической и генотипической изменчивости структуры популяций таежного клеща в формировании структуры популяций вируса КЭ, боррелий, а также характера заболеваемости населения.

5. Усовершенствование подходов к прогнозированию изменения численности имаго таежного клеща и проведению мероприятий по неспецифической профилактике.

6. Оценка состояния природных очагов актуальных для региона вирусных инфекций, передаваемых комарами (Инко, Гета, Батаи и др.), ГЛПС. Изучение роли возбудителей названных инфекций в формировании популяционного иммунитета и региональной патологии. Сероэпидемиологическая разведка на лихорадку Западного Нила.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Вотяков В.И. Клещевые энцефалиты Евразии (вопросы экологии, молекулярной эпидемиологии, нозологии, эволюции) / В.И. Вотяков, В.И. Злобин, Н.П. Мишаева. — Новосибирск, 2002. — С. 126 — 156.

2. Выделение вируса клещевого энцефалита от зимующих птиц / В.А. Краминский, Н.Н. Краминская, И.П. Бром и др. // Матер. юбилейной науч. конф. Иркутского НИИЭМ. — Иркутск, 1962. — С. 10 — 12.

3. Выделение вируса клещевого энцефалита от летучих мышей в природе / В.А. Краминский, Н.Н. Краминская, В.А. Перевозников и др. // Матер. XI науч. сессии ин-та полиомиелита и вирусных энцефалитов. — М., 1964. — С. 216 — 218.

4. Живоляпина Р.Р. Этиологическая структура очагов клещевого энцефалита в Иркутской области: Дис. ... канд. мед. наук: 03.00.06 / Иркутский научно-исследовательский противочумный ин-т Сибири и ДВ. — Иркутск, 1973. — 241 с.

5. Изучение ареала и экологии возбудителя арбовирусных инфекций в Восточной Сибири: Отчет о НИР (закл.): Иркутский НИПЧИ Сибири и ДВ. № ГР 01880009518. Инв. № 029200112951. — Иркутск, 1992. — 121 с.

6. Исследование инсектоакарицидной активности новых химических пестицидов и характера ответа популяции насекомых на хроническое действие яда / А.Я. Никитин, Ю.А. Козлова, О.М. Гер-

мант и др. // Сибирь — Восток. — Иркутск, 2006. — № 6. — С. 13 — 16.

7. Краминский В.А. Проблемы природной очаговости клещевого энцефалита в Восточной Сибири и на Дальнем Востоке: Дис. ... докт. мед. наук: 14.00.30 / Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов АМН СССР. — М., 1973. — 93 с.

8. Мониторинг популяции вируса клещевого энцефалита в таежных клещах пригородной зоны г. Иркутска / Е.И. Андаев, А.Г. Трухина, Т.И. Борисова, А.Я. Никитин // Проблемы прогнозирования чрезвычайных ситуаций. VI науч.-практ. конф. — Иркутск, 2006. — С. 6 — 8.

9. Никитин А.Я. Динамика численности популяций членистоногих и совершенствование приемов борьбы с видами-переносчиками болезни человека: Автореф. дис. ... докт. биол. наук: 03.00.16 / Иркутский гос. ун-т. — Иркутск, 2006. — 46 с.

10. Никитин А.Я. Учеты прогнозирования и регуляции численности таежного клеща в рекреационной зоне г. Иркутска / А.Я. Никитин, А.М. Антонова. — Иркутский гос. ун-т. — Иркутск, 2005. — 116 с.

11. Новые данные о носительстве вируса клещевого энцефалита птицами в Восточной Сибири / В.А. Перевозников, И.П. Бром, Р.Р. Живоляпина и др. // Вопросы инфекционных заболеваний и производства вакцинно-сывороточных препаратов. — Хабаровск, 1967. — С. 139 — 142.

12. О клещевом энцефалите в Якутии / В.А. Краминский, Н.Н. Краминская, Н.М. Бусоедова и др. // Проблемы нейровирусных заболеваний и реабилитации паралитических последствий. — М., 1971. — С. 26 — 27.

13. О трансвариальной передаче вируса клещевого энцефалита у птиц (дрозды) / В.А. Краминский, Н.Н. Краминская, И.П. Бром и др. // Клещевой энцефалит и вирусные геморрагические лихорадки. — Омск, 1963. — С. 183 — 186.

14. Погодина В.В. Свойства штаммов серотипа Айна/1448 вируса клещевого энцефалита / В.В. Погодина, Н.Г. Бочкова, Г.В. Корешкова // Вопр. вирусологии, 1981. — № 6. — С. 741 — 745.

15. Погодина В.В. Хронический клещевой энцефалит. Этиология, иммунология, патогенез / В.В. Погодина, М.П. Фролова, Б.А. Ерман. — Новосибирск: Наука, 1986. — 232 с.

16. Результаты изучения хантавирусной инфекции в Восточной Сибири / А.Г. Трухина, П.С. Купцевич, А.З. Феоктистов, Е.А. Ткаченко / Сб. научных работ, посвященных 70-летию образования санэпидслужбы Иркутской области. — Иркутск, 1993. — С. 53 — 56.

17. Серотип Айна/1448 вируса клещевого энцефалита / Н.Г. Бочкова, В.В. Погодина, Л.С. Левина и др. // Вирусы и вирусные инфекции человека. — М., 1981. — С. 66 — 67.

18. Совмещенные очаги чумы и клещевого энцефалита на юго-западе Тувы / А.Ф. Даниленко, Р.Р. Живоляпина, Н.Н. Краминская, В.А. Краминский // Докл. Иркутского противочумного института, 1971. — Вып. IX. — С. 19 — 22.

19. Трухина А.Г. Особенности популяции возбудителя клещевого энцефалита в зоне распространения двух серотипов вируса на территории Прибайкалья: Дис. ... канд. мед. наук: 03.00.06 / Ин-т полиомиелита и вирусных энцефалитов АМН СССР. — М., 1989. — 214 с.

20. Чапоргина Е.А. Распространение арбовирусов в Прибайкалье: Автореф. дис. ... канд. биол. наук: 14.00.30 / Ин-т эпидем. и микробиол. НЦМЭ ВСНЦ СО РАМН. — Иркутск, 1998. — 20 с.

21. Этиология очаговых форм клещевого энцефалита с летальными исходами в Читинской области / Е.И. Андаев, А.Г. Трухина, Л.С. Карань и др. // Медицинская вирусология. — М., 2006. — Т. XXIII. — С. 75—78.

22. Эффективность альтернативных методов изоляции вируса клещевого энцефалита из клещей *Ixodes persulcatus* / А.М. Титенко, С.В. Бахум, Е.И. Андаев, Т.И. Борисова // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. — Иркутск, 2004. — Т. 2, № 1. — С. 162—165.