

## ГЛАВА 7

# ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТ, ВЫЗВАННЫЙ ВИРУСОМ ПОВАССАН

Вирус Повассан (POW), принадлежащий к семейству Flaviviridae (Flavivirus), впервые был выделен из мозга пятилетнего ребенка, погибшего от энцефалита в 1958 году в г. Повассан (Канада) [McLean D., Donahue W., 1959]. В период 1960–1970-х годов вирус POW неоднократно был изолирован из клещей и крови мелких млекопитающих в канадских провинциях Онтарио, Квебек, Новая Шотландия, Ньюфаундленд, Британская Колумбия [McLean D. et al., 1960; 1961; 1962; 1963; 1964; 1966; Kettlyst G. et al., 1968]. Авторами было показано, что в природном цикле резервуаром вируса являются грызуны (белки, бурундуки), а переносчиками вируса – клещи (*Ixodes cookei* и *Ixodes marxi*).

Природные очаги вируса POW были обнаружены также в США на восточном Северо-Американском побережье в штате Орегон и в штатах Колорадо, Южной Дакоте, Нью-Йорк, Коннектикут, Западной Виргинии [Thomas L. et al., 1960; Whithney E. et al., 1965; Main F. et al., 1979]. Здесь источниками изоляции были другие виды обитателей природных очагов *Dermacentor andersoni* и *I. cookei*, а также дикие млекопитающие (полосатый скунс, американский длиннохвостый горностаи, лисица).

DOI: 10.26100/3H21-X561

### 7.1. Характеристика дальневосточных штаммов вируса Повассан, циркулирующих в Азиатско-Тихоокеанском регионе

*(Г.Н. Леонова, С.И. Беликов)*

К истории вирусных клещевых инфекций Северной Америки следует причислить также изоляцию вируса оленей клеща (Deer tick virus – DTV) из клещей *Ixodes dammini* [Telford S. et al., 1997] и изучение природного очага этой инфекции [Ebel G. et al., 1999]. Было показано, что вирусы POW и DT разделяются на две родословные линии с прототипами – вирус POW и вирус DT [Kuno G. et al., 2001; Ebel G. et al., 2001]. Геном вируса POW состоит из одноцепочечной РНК с положительным зарядом  $\approx 11,000$  нуклеотидов, кодирующий 3 структурных и 7 неструктурных белков. Различия в нуклеотидной последовательности белка оболочки между двумя прототипами вируса POW могут достигать 15%, в то время как последовательности аминокислот более консервативны [Ebel G. et al., 2001]. На основании серологической, аминокислотной идентификации, а также нейроинвазивности на мышцах D. Beasley et al. (2001) предположили, что вирус DT может классифицироваться как генотип вируса POW.

На Евразийском континенте вирус Повассан впервые был выделен нами в 1972 году из клещей *Haemaphysalis longicornis*, собранных с растительности

на территории Хасанского района Приморского края [Львов Д.К. и др., 1974; Леонова Г.Н., 1976; Леонова Г.Н. и др., 1980].

В последующем штаммы вируса POW были изолированы в Хабаровском крае, Киргизии и Казахстане [Львов Д.К. и др., 1989]. Были проведены широкие исследования по выделению вируса POW в первую очередь из иксодовых клещей, обитающих в разных биотопах различных типов растительных поясов Приморского края. Источниками изоляции этого вируса были в основном дополнительные переносчики вируса клещевого энцефалита с низким лоймопотенциалом для вируса POW, такие как *D. silvarum* (0,9%), *H. concinna* (0,2%), *H. japonica* (0,4%), *H. longicornis* (0,08%), а также в единичном случае – *I. persulcatus*.

Судя по относительной редкости выделения штаммов вируса POW, можно было предположить о низкой степени активности эпидемического процесса в природных очагах этой инфекции. Случаи изоляции их, как правило, приходились на годы повышенной активности вируса клещевого энцефалита, обусловившего подъемы заболеваемости клещевым энцефалитом в Приморском крае (1972, 1975, 1978–1979, 1986 годы). Всего было изолировано 8 штаммов вируса POW, в том числе 4 штамма от человека (табл.27). В 1978 году из сгустка крови больной, взятой на 2-е сутки после укуса клеща на о. Русском, был изолирован штамм Primorye-555 [Леонова Г.Н. и др., 1980]. В мае 1979 года из мозга умершей больной с тяжелой формой менингоэнцефалита, которая многократно подвергалась укусам клещей в Дальнереченском районе, изолирован штамм Lubitovka-1979. Новый штамм, Partizansk-2006, был выделен в 2006 году из образца человеческой крови в двух разных лабораториях независимо друг от друга (Владивосток и Новосибирск).

При детальной идентификации штаммов вируса POW [Clarke D., Casals J., 1958] было обнаружено, что по своей антигенной структуре данный возбудитель имеет значительные антигенные отличия от других представителей комплекса клещевого энцефалита. A.Madrid и J. Porterfield (1974) сообщили, что вирус POW занимает самостоятельное место в группе флавивирусов. Несмотря на эти данные вирус POW и в настоящее время входит в подгруппу комплекса клещевого энцефалита. Исходя из последних данных [Calisher C. et al., 1989] по идентификации вирусов комплекса клещевого энцефалита, самым важным, на наш взгляд, является выявление односторонней связи вируса POW с вирусом КЭ, что и определяет его представительство в подгруппе вирусов комплекса клещевого энцефалита [Leonova G. et al., 2009].

Мы определили полногеномную нуклеотидную последовательность штаммов вируса POW Spassk-9, Nadezdinsk-1991 и Partizansk-2006, а также 5 фрагментов геномов других штаммов, изолированных с 1972 до 1979 года в Приморском крае, и сравнили их с большинством доступных в GenBank последовательностей вируса POW [Leonova G. et al., 2009]. Идентичность последовательностей нуклеотида между канадскими и российскими штаммами вируса POW была близкой (99,8%). Филогенетический анализ на основе полногеномной характеристики штаммов Spassk-9, Nadezdinsk-1991 и Partizansk-2006, а также характеристики 5 фрагментов других штаммов вируса POW свидетельствуют о том, что все они относятся к генотипу I вируса POW.

ТАБЛИЦА 27.

*Штаммы вируса Повассан, изолированные на территории Приморского края*

Наименование штамма	Район изоляции	Год	Объект изоляции	GenBank No
Primorye-40 (P-40)	Хасанский	1972	<i>H. longicornis</i>	EU978948
Spassk-9 (Sp-9)	Спасский	1975	<i>D. silvarum</i>	EU770575
Primorye-109 (P-109)	Спасский	1978	<i>D. silvarum</i>	EU978946
Primorye-555 (P-555)	О.Русский, (Владивосток)	1978	Кровь пациента	EU978947
Spassk-333 (Sp-333)	Спасский	1979	<i>H. japonica</i>	EU978945
Lubitovka-1979 (Lub-1979)	Дальнереченский (с. Любитовка)	1979	Мозг умершего пациента	EU978949
Nadezdinsk-1991 (Nad-1991)	Надежденский	1991	Кровь пациента	EU670438
Partizansk-2006 (Part-2006)	Партизанский	2006	Кровь пациента	EU543649

Все региональные штаммы вируса POW имеют высокий уровень соответствия геномов и близки к штаммам вируса POW, но не к штаммам вируса DT. Мы обнаружили необычный и единственный случай передачи штаммов вируса POW генотипа I между дальневосточным регионом России и дальневосточным регионом Канады. Передача возбудителя между регионами могла быть обусловлена следующими гипотетическими причинами: а) перемещение различных видов птиц в природе; б) массивная транспортировка военных грузов и войск в течение Мировых войн; в) доставка в дальневосточные регионы России таких животных как ондатра и американская норка из американского континента после Второй Мировой войны; г) обычная передача груза морским транспортом. Абсолютно ясно, что экономическая деятельность во Владивостокском регионе была начата в 1860 году, когда был основан г. Владивосток. Мы полагаем, что передача вируса POW через диких птиц от Канады до области Азиатско-Тихоокеанского региона маловероятна. Видимо, военные и экономические действия были главной причиной передачи этого вируса. Например, много больших американских ферм норки было расположено около Владивостока, что косвенно подтверждает наше предположение. Кроме того, описана сходная для человека патогенность российских и американских штаммов вируса POW [McLean D., Donahue W., 1959; Bassam I. et al., 1999; Леонова Г.Н. и др., 1980, 1991]. Это указывает на то, что вирус POW имеет теперь местное значение для Дальнего Востока России, а перенос вируса POW из Северной Америки в новую географическую область был, вероятно, единственным случаем.

В Северной Америке в период с 1958 года по настоящее время официально сообщено о более трех десятков случаев энцефалита Повассан [Rossier E. et al., 1974; Bassam I. et al., 1999]. Кроме того, E. D. Ralph (1999) указывал на то, что в некоторых северных областях Онтарио у здоровых людей выявляли более 3% положительных серологических результатов к этому вирусу.

В задачу наших исследований входило определение роли вируса POW в патологии человека, а также удельного веса его в этиологической структуре нейротинфекций в Приморском крае. При исследовании парных сывороток 611 больных с острой формой клещевого энцефалита серологическое подтверждение диагноза имелось в  $77,2 \pm 1,6\%$  случаев, из них этиологическая роль вируса клещевого энцефалита выявлена в  $68,7 \pm 1,9\%$ , а вируса POW – в  $5,2 \pm 0,8\%$  случаев. Кроме того, у  $3,2 \pm 0,7\%$  заболевших обнаружено нарастание титров антител к обоим вирусам одновременно. У лиц с укусом клеща нарастание титра антител к вирусу клещевого энцефалита было выявлено в РТГА ( $11,9 \pm 0,7\%$ ), к вирусу POW – у  $1,5 \pm 0,2\%$  и к обоим вирусам одновременно – у  $6,1 \pm 0,5\%$ . Вируснейтрализующие антитела выявляли реже по  $3,4 \pm 1,6\%$  и одновременно к обоим вирусам в  $1,7 \pm 1,2\%$  случаев.

За период с 1973 по 1989 годы нами выявлено 16 случаев энцефалита Повассан, подтвержденных с помощью вирусологических и серологических методов (РТГА, РБН, МФА). Укусы клеща были зарегистрированы в пригородной зоне г. Владивостока, в Хасанском, Шкотовском, Дальнереченском и Чугуевском районах. В 8 случаях укусы были единичными, в 8 – множественными. Эпидемический сезон распределился с мая по август. Случаи регистрировались не ежегодно, по 2-3 в эпидемический сезон. Возраст заболевших от 2,5 до 49 лет, из них 9 мужчин и 7 женщин [Леонова Г.Н. и др., 1980, 1991].

Инкубационный период колебался от 2 до 14 дней. У всех больных отмечалось острое начало заболевания. Симптомы интоксикации выражались в умеренной лихорадке ( $38-39^{\circ}\text{C}$ ), продолжавшейся от 4 до 8 дней, общей слабости, недомогании. Все больные жаловались на головную боль и тяжесть в голове, тошноту, реже рвоту. Случаи заболевания были сгруппированы по основным клиническим формам: очаговая, менингеальная, лихорадочная или стертая. Очаговая форма энцефалита Повассан зарегистрирована в 8 случаях, в 2-х – наблюдался летальный исход. Менингеальный синдром у этих больных был умеренным, ригидность затылочных мышц и симптом Кернига держались не более 5-10 дней. Очаговая неврологическая симптоматика у 4-х больных была представлена мозжечковой атаксией, нистагмом, у одного из них в сочетании с судорожным синдромом. Так, в одном случае мозжечковая атаксия держалась в течение 18 дней и затем полностью регрессировала. В другом случае, на 4-й день заболевания внезапно появилось головокружение, нарушение координации движений, шаткость при ходьбе. Такая симптоматика сохранялась длительно (до 7 мес. – срок наблюдения).

В одном случае был зарегистрирован тяжелый менингоэнцефалит [Леонова Г.Н. и др., 1980, 1991]. Больная Х-та, 49 лет, проживала в Дальнереченском районе, с. Любитовка. В мае 1979 года неоднократно подвергалась укусам клещей. 15 мая появилась тошнота и слабость, 18 мая поднялась температура тела, появилась головная боль, рвота. 20 мая наблюдались онемение левой половины лица, затруднение речи, слабость мышц шеи, потерю сознания. 22 мая наступила смерть. Был выставлен диагноз клещевой энцефалит, менингоэнцефалитическая форма. Из мозга умершей больной выделен вирус POW.

Менингеальная форма энцефалита Повассан выявлена в 2-х случаях. Заболевание протекало с типичной картиной среднетяжелого серозного менингита.

Умеренные менингеальные симптомы держались на протяжении 9 и 14 дней. Больные выздоровели и при осмотре спустя 1-2 года жалоб не предъявляли.

Основную группу составили больные лихорадочной или стертой формой болезни с характерным началом, головной болью, иногда рвотой, вялостью, сонливостью, что свидетельствовало об общемозговых расстройствах. Особенностью одного случая была кожная реакция на укус клеща в виде кольцевидной эритемы, на основании чего был поставлен диагноз сочетанной инфекции, вызванной вирусом POW и боррелиями. Как правило, спустя 3-5 дней самочувствие у этих больных быстро улучшалось.

Таким образом, впервые на Евразийском континенте нами обнаружены очаги ранее неизвестной здесь вирусной инфекции, возбудитель которой является наиболее отдаленным в антигенном отношении представителем вирусов комплекса клещевого энцефалита. Дано теоретическое обоснование низкого лоймопотенциала вируса POW в природных очагах Приморского края, что имеет непосредственное отражение в его слабой эпидемической валентности. Обладая различной степенью вирулентности, вирус POW способен вызывать как бессимптомные формы, так и тяжелые поражения головного мозга с летальным исходом. В ряде случаев в клинической картине преобладали вестибуло-мозжечковые симптомы, которые можно рассматривать как патогномоничные для энцефалита Повассан. Классическими вирусологическими, серологическими и молекулярно-генетическими методами исследования установлена этиологическая роль вируса POW в патологии человека на территории Дальнего Востока России.

DOI: 10.26100/HP0P-XX62

## **7.2. Экспериментальный энцефаломиелит у обезьян, вызванный вирусом Повассан**

*(Л.М. Сомова, М.П. Фролова, В.В. Погодина, Г.Н. Леонова)*

Как указано выше, впервые вирус Повассан был выделен в 1958 году в Канаде в г. Повассан штата Онтарио из мозга погибшего от энцефалита пятилетнего ребенка [Mc Lean D., Donohue W., 1959]. В последующие годы природные очаги распространения вируса Повассан были обнаружены в США в штатах Колорадо, Южной Дакоте, Нью-Йорк и Британской Колумбии [McLean D. et al., 1971], и появились сообщения о роли вируса Повассан в патологии человека [Hanson P. et al., 1972; Smith R. et al., 1974].

Клиническая картина энцефалита проявлялась острым началом заболевания с появлением лихорадки, головной боли, рвоты. В течение первых дней болезни развивались тонических сокращений отдельных мышечных групп, но чаще приступы генерализованных судорог преимущественно тонического характера с потерей сознания в виде сопора и комы. Присоединялись менингеальные симптомы, парезы и параличи конечностей, в основном центрального характера, нарушения координации движений и мышечного тонуса. Диагноз энцефалита подтверждали воспалительные изменения в крови и спинномозговой жидкости. Данные электроэнцефалографии указывали на широко распространенный патологический процесс в центральной нервной системе. В большинстве случаев заболевание закончилось полным выздоровлением в те-