

ЕСТЕСТВЕННОНАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

**Вилюйский энцефаломиелит.
Инфекционная природа заболевания и патогенез
(Обзор)**

УДК 616-83+616-022.6+616-092

Тихонов Д.Г., Владимирцев В.А., Николаев В.П.

Аннотация. Вилюйский энцефаломиелит (ВЭМ) является дегенеративным заболеванием центральной нервной системы, в острой форме проявляющимся менингоэнцефалитом, имеющим тенденцию переходить в продолжительный хронически прогрессирующий панэнцефалит. При быстро прогрессирующем течении заболевание может иметь летальный исход в пределах 12 месяцев. Несмотря на 60-летний опыт изучения вилюйского энцефаломиелита вплоть до настоящего времени причина заболевания не выяснена, однако существуют убедительные клинические, патологические и эпидемиологические свидетельства того, что ВЭМ является контагиозным инфекционным заболеванием с моделью распространения, характерной для латентных и хронических инфекций. В структуре ВЭМ особое место занимают уникальные заболевания с двухфазным течением заболевания. Мы предполагаем, что эта группа заболеваний вызывается серотипами тейловирусов мышино-го энцефаломиелита (ТМЕV). Если ВЭМ вызывается ТМЕV, то вероятно эти вирусы имеют особый механизм передачи инфекции к восприимчивым популяциям *Homo sapiens*. Возможно заболевания вызываются неструктурным L* белком вируса. Свободная циркуляция этого вируса среди грызунов может таить опасности, грозящие появлением совершенно новых инфекций, угрожающих биологической безопасности человечества. Четыре смертельных случая от энцефаломиелитов с прионоподобной симптоматикой и неясной причиной в Якутии за последние годы вызывают нашу озабоченность. В связи с вышеизложенным выяснение причин возникновения и этиопатогенеза ВЭМ является нерешенной проблемой фундаментальной медицины и имеет глобальное значение.

Ключевые слова: вилюйский энцефаломиелит, история изучения, инфекции, HVEV, ТМЕV, неструктурный L* белок.

Для цитирования: Тихонов Д.Г., Владимирцев В.А., Николаев В.П. Вилюйский энцефаломиелит. Инфекционная природа заболевания и патогенез. (Обзор) // Сибирские исследования. 2019. 1(1). С. 18 – 31. <http://doi.org/10.33384/26587270.2019.01.014r>

Поступила 14 января 2019 г., принята к публикации 15 февраля 2019 г., опубликована 15 апреля 2019 г.

Введение

Первые упоминания о болезни, напоминающей вилюйский энцефаломиелит (ВЭМ), были опубликованы Р.К. Мааком в его труде «Вилюйский округ Якутской области» в 1887 г. [1]

и лишь в 1926 г. участницей экспедиции Комиссии АН СССР по изучению Якутской АССР Т.А. Колпаковой была научно описана клиническая картина заболевания. Труды этой экспедиции опубликованы Т.А. Колпаковой в 1933 г. [2]. Следующий этап научного изучения этой

болезни связан с именем П.А. Петрова. Он является первым невропатологом, начавшим в 1951 г. свою трудовую деятельность в очаге заболевания и подробно описавшим клиническую картину заболевания [3, 4]. В 1954 г. сотрудники кафедры неврологии Ленинградской военно-медицинской академии им. С.М. Кирова согласились с мнением якутских неврологов П.А. Петрова и А.И. Владимирцева, что данное заболевание является совершенно новым, неизвестным в медицинской науке заболеванием нервной системы человека. В 1956 г. профессор А.Н. Шаповал впервые назвал эту болезнь «виллюйским энцефаломиелитом» [4]. Болезнь в настоящее время зарегистрирована лишь у коренного населения Якутии (саха, эвенов, эвенков). Это обстоятельство позволило выдвинуть ряд гипотез, отрицающих инфекционный характер заболевания. Некоторые исследователи выдвинули предположения, что ВЭМ является клинической особенностью проявления рассеянного склероза среди коренного населения Якутии, хотя эти данные не были оформлены в виде научной статьи и они требуют упоминания.

Нами в настоящее время была выдвинута антропозоонозная гипотеза ВЭМ (статья находится в печати). В данной статье уточняются детали этой гипотезы и анализируется история

исследования инфекционной природы заболевания и вероятной роли Тейловируса (Theiler's murine encephalomyelitis virus TMEV) в развитии заболевания. Инфекционная природа заболевания поддерживалась с самого начала широкого научного изучения ВЭМ. Такую точку зрения поддерживали П.А. Петров [4], А.Н. Шаповал [5], М.П. Чумаков [6], А.И. Владимирцев [7], Л.Г. Гольдфарб, Д. Гайдушек [8]. Следует отметить, что основные положения инфекционной природы заболевания научно были обоснованы группой исследователей во главе с Л.Г. Гольдфарбом [9].

Цель исследования. Провести анализ исследований инфекционной природы заболевания, выяснить причины неудач выделения и идентификации инфекционного агента ВЭМ.

Материалы и методы. Нами проведены анализ литературы, опубликованной в научной литературе и посвященной виллюйскому энцефаломиелиту, а также личные наблюдения над больными ВЭМ за последние 30 – 40 лет.

Хронология исследований. Исследование природы виллюйского энцефаломиелита можно подразделять на два периода: ранний (советский период) и – современный. Последний период можно подразделить на два этапа: I этап – период интенсивного научного изучения ВЭМ

Таблица 1. Хронология исследований ВЭМ

Ранний период	
1854 (1887)	Маак Р.К. впервые сообщает о случаях заболевания ВЭМ в виде болезни «бокоорор».
1926 (1933)	Колпакова Т.А. впервые описала клиническую картину заболевания, но расценила его как осложнение гриппа.
1951	Петров П.А. начал работать первым невропатологом в очаге ВЭМ и обратил внимание органов здравоохранения Якутии к этой болезни. Он первым открыл и клинически описал ВЭМ.
1954	Сотрудники кафедры неврологии Ленинградской ВМА им. С.М. Кирова пришли к выводу, что ВЭМ является совершенно новым, неизвестным заболеванием нервной системы человека.
1956	Профессор Шаповал А.Н. впервые назвал эту болезнь «виллюйским энцефаломиелитом».

1954 – 1957	Под руководством Шаповала А.Н. и Чумакова М.П. проводились исследования с целью выяснения вирусной этиологии заболевания.
1960	Сарманова Е.С. сообщает об изоляции 11 вирусных изолятов от клинических образцов, изолят V-1 обозначен как «вилюйский вирус», а затем он был переименован на «человеческий вирус вилюйского энцефаломиелита» (VHEV).
1965 – 1996	Гольдфарб Л.Г. впервые выделил СЦА1 из группы больных ВЭМ, продолжил исследование Платонов Ф.А.
1968	Владимирцев А.И. организовал энцефалитное отделение, которое станет центром научного исследования ВЭМ, кроме того им разработана система диспансерного наблюдения больных и группы риска.
Современный период I этап (период интенсивного научного изучения ВЭМ)	
1992	Президент РС(Я) М.Е. Николаев утвердил программу НИР: «Биология вилюйского энцефаломиелита».
1996	Первая Международная научная конференция по ВЭМ в г. Якутске.
2000	Владимирцев В.А. унифицировал клинические проявления ВЭМ.
2000	Вторая Международная научная конференция по ВЭМ в г. Якутске.
2004 – 2007	Грант Министерства здравоохранения США. Проект МНТЦ №2539 р: «Изучение вилюйского энцефаломиелита: выделение этиологического агента, разработка рациональных методов лечения и профилактики».
2006	Третья Международная научная конференция по ВЭМ в г. Якутске.
2008 – 2010	Заказ МЗ РС(Я) «Изучение этиологии и патогенеза вилюйского энцефаломиелита» на 2008 – 2010 гг.
2011	IV Международная научная конференция по ВЭМ в г. Якутске.
2014	Гольдфарб Л.Г., Владимирцев В.А., Ренвик Н.М., Платонов Ф. А. опубликовали монографию «Вилюйский энцефаломиелит».
2016	V Международная научно-практическая конференция «Проблемы вилюйского энцефаломиелита и других нейродегенеративных заболеваний: современные вопросы этиологии и патогенеза».
II этап (период свертывания научного изучения ВЭМ)	
2018	Реорганизация НИИ здоровья в Научно-исследовательский Центр Медицинского института СВФУ, прекращение финансирования исследований ВЭМ. С 2010 г. не зарегистрированы достоверно подтвержденные случаи ВЭМ. Сформулирована антропозоонозная гипотеза ВЭМ.

(1992 – 2016 гг.); II этап – период свертывания научного изучения ВЭМ (2018 г.). Угасание интереса к ВЭМ связано с ликвидацией классических клинических проявлений заболевания, начиная примерно с 2010 г. (табл. 1).

Вероятные причины ВЭМ. Поиски причин заболевания проводились двумя путями: поиском антител к инфекционным агентам в сыворотке крови и экспериментальной инокуляцией в организм подопытных животных биоматериала больных. Так, в сыворотке больных ВЭМ были выявлены антитела про-

тив множества инфекционных агентов (табл. 2), вызывающих энцефаломиелиты различной этиологии. Но следует отметить, что также были обнаружены антитела против малярии в низких титрах в 100% исследованных сывороток [10], по другим инфекциям процент положительных результатов был невысоким, а в ряде случаев процент положительных результатов не отличался от контроля. Чем это объясняется, не известно. В 1964 г. в Якутии был диагностирован последний случай малярии [11] в вилюйской группе районов. В настоящее

Таблица 2. Результаты поисков возбудителей инфекционных заболеваний среди больных ВЭМ

Тип возбудителя	Наименование	В % к обследованным	Метод	Источник
1	2	3	4	5
Вирусы	ВЭМ (V-1)	Нейтрализовался сывороткой 47,0% больных ВЭМ	Выделен инокулированием СМЖ больных ВЭМ на мышах	[13]
Вирусы	Vilyuisk Human Encephalomyelitis Virus (VHEV)	Не известно	Штамм, переданный из Института полиомиелита (г. Москва)	[14]
Вирусы	Тейлор подобный вирус	Не известно	Выделен из старых материалов Сармановой Е.С.	[15]
Простейшие (Protista)	Acanthamoeba castellanii	Положительный у одного больного	Выделены заражением лабораторных животных тканями мозга женщины с ВЭМ	[16]
Вирусы	Герпес вирусы	+	Greene Chip, Agilent Technologies, больные ВЭМ	[17]
Вирусы	Флавивирусы	+	тоже	[17]
Вирусы	Пареховирусы	+	- " -	[17]
Вирусы	Альфа вирусы	+	- " -	[17]
Бактерии	Боррелия (Borrelia spp.)	3,3% (2)	Серозидемиологическое скринирование, больные ВЭМ	[10]
Простейшие (Protista)	Возбудитель бабезиоза (Babesia spp.)	1,6%(1)	тоже	[10]
Простейшие (Protista)	Acanthamoeba castellanii	1,6%(1)	- " -	[10]

1	2	3	4	5
Простейшие (Protista)	Токсоплазма	1,6%(1)	- " -	[10]
Простейшие (Protista)	Малярийный плазмодий	Слабо пол. 100,0% (61)	- " -	[10]
Вирусы	Вирусы восточного и западного лошадиного энцефалита (Альфовирус)	18,0% (11)	- " -	[10]
Вирусы	Вирус энцефалита Сан-Луи (Флавивирус)	9,8% (6)	- " -	[10]
Вирусы	Вирус энцефалита Калифорнии	16,4% (10)	- " -	[10]
Вирусы	Herpes simplex тип 6	33,3% (12)*	- " -	[10]
Вирус	Борна	6,6% (4)	- " -	[10]
Вирусы	Герпес SV-40	33,3% (6) **, в контроле 11,1% (2) **	ПЦР амплификация специфических участков герпесвирусов, спинномозговая жидкость и сыворотка крови больных ВЭМ	[18]
Гельминты	Toxosara canis	70,0% (7) ***, контроль 13,0% (1)	Иммуноблоттинг сыворотки крови, больных ВЭМ и здоровых	[19]
Вирусы	Вирус ветряной оспы (Varicella Zoster)	50,0% (5), контроль 50,0% (4)	СМЖ ИФА	[19]
Вирусы	Herpes simplex 1	40,0 (4), контроль 38,0% (3)	тоже	[19]
Вирусы	Herpes simplex 2	40,0% (4), контроль 63,0% (5)	СМЖ ИФА	[19]
Бактерии	Borrelia	53.8% (21), контроль 22.0% (9)	Сумма патологических уровней IgG / IgM Borrelia, сыворотка крови	[20]
Бактерии	Borrelia	10.3% (4), контроль 0,0%	Положительный иммуноблот IgG / IgM Borrelia, сыворотка крови	[20]
Бактерии	Эубактерии	82,0% (9), контроль 27,0% (2)	Положительная эубактериальная ПЦР, СМЖ	[20]
Бактерии	Borrelia	27,0% (3), контроль 14,0% (1)	Патологические уровни IgG Borrelia (> 3 U/ ml), СМЖ	[20]

время на территории Якутии распространены 33 вида и 4 рода кровососущих комаров, из них один подвид *Anopheles messeae* Fall., а также многочисленный род *Aedes*, являющиеся переносчиками трансмиссивных заболеваний [12].

В 2000 г. группа исследователей из лаборатории ретровирусологических исследований Тихоокеанского биомедицинского исследовательского центра, Университета Маноа (Гонолулу, Гавайи), лаборатории по исследованию Центральной нервной системы, Национального института неврологических заболеваний, Национального института здоровья, Бетезда, Мэриленд, США и НИИ здоровья АН Республики Саха (Якутия), Россия на основе данных серологических исследований пришла к выводу, что: «... можно исключить из списка кандидатов вирусы, передаваемые членистоногими (включая альфавирусы, флавивирусы и буньявирусы), а также ретровирусы». Авторы исключили из списка вероятных кандидатов: инфекционные агенты, передаваемые клещами (бактерии Лайма, протозоа Бабезиоза), *Treponema pallidum*, *Leptospira*, *Toxoplasma Gondii* и паразитарные черви (*Taenia solium*, *Echinococcus granulosus*, *Strongiloides stercoralis*, *Toxocara canis*, *Trichinella spiralis*). Было отмечено, что среди немногих интересных случаев у больных ВЭМ были обнаружены сывороточные антитела к вирусу болезни Борна и антигенам *Plasmodium* [10].

Следует сказать, что многочисленные попытки выделения инфекционного агента методом инокуляции биологического материала больных ВЭМ на экспериментальных животных, начиная от морских свинок и кончая приматами, не увенчались успехом (табл. 3).

Какая связь существует между малярийным плазмодием и ВЭМ? Согласно данным Р. Янагихара и др. [10], у 61 больного ВЭМ обнаруживалась слабовыраженная реакция на антитела одного из четырех штаммов малярийного плазмодия. Мы предполагаем, что малярийный плазмодий может быть причиной переноса факторов вирулентности вируса в организм человека. Одним из основных кандидатов на этиологический фактор ВЭМ, по нашему мне-

нию, является Тейловирус. Выявленный Е.С. Сармановой [13] вирус, получивший название Vilyuisk Human Encephalomyelitis Virus (VHEV) [14], определен как контаминантный [22]. Российским вирусологом проф. Г.Г. Каргановой выделен новый вирус с консервированного того же материала Е.С. Сармановой [15]. По последовательностям РНК этот вирус отличается от HMEV (личное сообщение Г.Г. Каргановой). Следует отметить, что недавно обнаруженные вирусы Сихотэ-Алинь (SAV – Sikhote-Alin virus) и лихорадки долины Сырдарьи (SDVFFV – Syrdarya Valley fever virus) были отнесены к виду Тейловирусов [23].

Считается, что Theiler's murine encephalomyelitis virus (TMEV) не вирулентен человеку, но нельзя исключить того, что именно этот вирус является причиной развития симптоматики виллюйского энцефаломиелита. Следует отметить, что вирусы имеют системы защиты от интерферона. В процессе эволюции вирусы приобрели специфические видовые стратегии защиты от средств обороны хозяина. Например, TMEV производит неструктурированный белок L*, который кодируется участком РНК, находящимся вне рамок считывания, и таким образом не содержит различных геномных регуляторов. Согласно сообщениям F. Sorgeloos и др., L* белок является видоспецифическим и ингибирует Rnase L, обеспечивая врожденный иммунитет хозяина [24]. Было установлено, что L* белок HMEV не ингибирует человеческий Rnase L [22]. Этот ген кодирует фермент рибонуклеаза L, активность которого индуцируется интерфероном. Активированный фермент лизирует все РНК в клетке (как клеточных, так и вирусных). Связь малярийного плазмодия и ВЭМ, вероятно, объясняется болотом, где размножались малярийные комары. Согласно нашей антропозоонозной гипотезе ВЭМ (статья в печати), исчезновение *Arvicola Terrestris* (водяная крыса, кутэр – по-якутски) на территории Якутии совпадает с уменьшением и прекращением заболеваемости населения региона ВЭМ. А этот грызун является достоверно установленным резервуаром TMEV. Водоемы, где размножаются малярийные комары, являются средой

обитания *Arvicola Terrestris*, поэтому естественно, должны загрязняться его фекалиями и одновременно – вирусами ТМЭV.

Этиология ВЭМ. Л.Г. Гольдфарб и др. [9] выяснили, что ВЭМ возник в левобережных районах р. Вилюй около озера Мастах в популяции смешанного якутско-эвенкийского населения, затем распространился на правобережье и дальше в густонаселенные районы Центральной Якутии. Авторы предположили, что болезнь возникла в популяции, предки которых переселились на р. Вилюй в начале нашей эры, согласно мнению известного якутского историка и этнографа Г.В. Ксенофонтова. Используя гаплогруппы и гаплотипы STR-локусов Y-хромосомы и мтДНК, можно определить генетическую историю популяции мастахских якутов и больных ВЭМ. Это имеет важное значение в выяснении причины заболевания.

Выше мы отметили, что все попытки заражения экспериментальных животных биологическим материалом больных не увенчались успехом. Вероятно, в случае с ВЭМ мы имеем дело с совершенно новым, ранее неизвестным механизмом передачи инфекционного агента, генетически предрасположенным людям, в том числе и экспериментальным животным [25].

Совершенно новый, ранее неизвестный механизм передачи инфекционного агента при ВЭМ основывается на ряде научных фактов:

- заражение экспериментальных животных биологическим материалом больных в острой, подострой и хронической стадиях ВЭМ не увенчалось успехом (табл. 1);

- больной А., 35 лет с диагнозом: Энцефаломиелит с подозрением на ВЭМ в острой стадии, в первые недели заболевания была сделана спинномозговая пункция и полученная спинномозговая жидкость (СМЖ) была отправлена в лабораторию в Бетезду (США). Больная А. в связи с улучшением состояния здоровья выписалась из больницы. В лаборатории СМЖ был инокулирован хомяк, который заболел и умер от паралича. Тщательные поиски инфекционного агента, в т. ч. и вирусов, не увенчались успехом. Впоследствии больная А. умерла от ВЭМ, но патоморфологическое исследование мозга не производилось;

- развитие ВЭМ (подострой и хронической фаз и/или стадий) имеет двухфазный характер. После относительного благополучия (стадия интермиссии) наступает вторая наиболее тяжелая фаза. Заражение экспериментальных животных биоматериалами больных, полученными во время второй фазы заболевания, не вызвало развития заболевания. Таким образом можно допустить, что дальнейшее прогрессирование заболевания могло произойти без репликации вируса. Но, тем не менее, нельзя исключить, что множество экспериментов не

Таблица 3. Опыты по прививке биологического материала больных ВЭМ экспериментальным животным [21]

Вид	Число животных	Инокулят
<i>Mustela putorius furo</i> (хорек)	8	10% мозговая суспензия
<i>Cavia cobaya</i> (морская свинка)	10	10% мозговая суспензия
<i>Monodelphis domestica</i> (опоссум)	12	Спинномозговая жидкость
<i>Saimiri scinoides</i> (белкообразная обезьяна)	10	10% мозговая суспензия
<i>Cebus</i> (обезьяна-капуцин)	2	Спинномозговая жидкость
Rabbit (кролик)	15	10% мозговая суспензия

удалось только лишь из-за очень низкого титра вируса в биологических материалах больных.

Патогенез. Согласно заключению А.П. Авцына и А.А. Жаворонкова [26], патоморфологические изменения при ВЭМ характеризуются наличием отчетливого воспалительного компонента и «соответствует определению болезни как негнойного очагового энцефаломиелита с серьезным менингитом». Воспалительные изменения были констатированы с момента первоначального описания болезни. Воспалительные поражения мягких мозговых оболочек мозга приводят к спайкам, которые обуславливают облитерацию подпаутинных пространств [27], затруднение оттока ликвора и развитие гидроцефалии [28]. В патогенез ВЭМ вовлечены аутоиммунные процессы [29 – 31], но они по патоморфологическим, лабораторным и клиническим данным с большой долей уверенности могут быть отнесены к вторичным.

При ВЭМ обнаружена интратекальная продукция олигоклональных IgG, которая стабильно присутствует в течение более 30 лет после начала болезни [32, 33]. Диагностическая чувствительность теста 93%, специфичность – 80%. Этот тест внедрен как один из основных тестов дифференциальной диагностики ВЭМ с невоспалительными дегенеративными неврологическими заболеваниями. У больных ВЭМ наблюдаются выраженное и стойкое угнетение системы интерферона, фагоцитарная дисфункция и дефицит Т-клеточного звена иммунитета [34, 35]. По заключению авторов, все эти дефекты повышают восприимчивость к бактериальной и вирусной инфекции.

Но, тем не менее, в сыворотке крови были обнаружены ингибиторы интерфероногенеза, а причина снижения уровня Т-клеток в периферической крови не выяснена. Скорее всего, она носит вторичный характер. Вторичный характер угнетения интерфероногенеза подтверждают и данные генетических исследований. Так, среди больных ВЭМ острой и подострой форм заболевания, наоборот, преобладают аллели гена, способствующие высокому уровню продукции интерферона [36].

Но, тем не менее, нельзя исключить у боль-

ных ВЭМ наличие повышенной восприимчивости к бактериальной и вирусной инфекции [37]. За примерами далеко ходить не надо. Так, к мышинному вирусу TMEV восприимчивы лишь определенные восприимчивые штаммы экспериментальных мышей [25].

На вирус HMEV у больных ВЭМ отсутствуют антитела против этого вируса [9], но, по данным Е.С. Сармановой, сыворотка крови 47% больных нейтрализует вирус [13]. Следует отметить, что геном TMEV имеет размер приблизительно 8100 нуклеотидов, который кодирует 12 белков, включая неструктурный белок L* [38]. При проведении электронной микроскопии препаратов мозга больных ВЭМ с острой и подострой формами заболевания были выявлены филаментозные образования. Подобные структуры были обнаружены после прививки биоматериала больного с острой формой заболевания в цитоплазме зараженных клеток в виде пучков диаметром 20 – 30 нм, состоящих из отдельных нитей, а бесформенные филаментозные структуры – в межклеточном пространстве. При заражении перевиваемых культур клеток и экспериментальных мышей биоматериалом обоих больных (острой и подострой формами заболевания) последние не заболели, а в культурах клеток цитопатогенного действия не наблюдалось [15]. Следует отметить, что при экспериментальных моделях TMEV инфекции у лабораторных мышей в мозге методом электронной микроскопии обнаруживается накопление нейрофиламентозных структур внутри нервных клеток [39]. В экспериментах с TMEV неструктурированные белки L* вируса ответственны за двухфазность и хронизацию энцефаломиелитов [25, 40, 41]. Установлено, что L* белок вызывает апоптоз зараженных клеток млекопитающих [38] и является вектором транспортировки инородных последовательностей в центральную нервную систему [42].

Особенности клинических проявлений. ВЭМ подразделяется на острую, подострую и хроническую стадии заболевания. Специфическая для ВЭМ клиническая картина заболевания характеризуется двухфазным течением: острое начало, небольшой период интермиссии

Таблица 4. Сравнительная характеристика TMEV инфекции и ВЭМ

Характеристика	TMEV инфекция [25]	ВЭМ
Пространственный градиент	Двухфазный	Двухфазный
	Ранняя острая болезнь с энцефаломиелитом	Ранняя острая фаза с энцефаломиелитом
	Поздняя хроническая демиелинизирующая болезнь	Хроническая стадия, с поражением белого вещества по всей ЦНС; гибель нейронов, поражение серого вещества
Топография	Раннее острое заболевание	Совпадает
	Поражение серого вещества	Совпадает
	Хроническая демиелинизирующая болезнь	Демиелинизация вторичная
	Поражение белого вещества спинного мозга	-
Морфологические особенности		
Воспалительные инфильтраты	Ранняя и хроническая фаза	Присутствуют (ранние активные и хронические неактивные поражения)
Периваскулярное воспаление	Присутствуют (общие)	Присутствуют (общие)
Воспаление серого вещества	Присутствуют только на ранней стадии	Присутствуют (общие)
Нарушение гематоэнцефалического барьера	Присутствуют (раннее начало)	Присутствуют (раннее начало)
Демиелинизация	Присутствуют (хроническая фаза, склонность к спинному мозгу)	Присутствует (хроническая фаза, всюду по ЦНС)
Олигодендроглиальные повреждения	Присутствуют	Присутствуют
Ремиелинизация	Присутствуют	Присутствуют (обычно abortивный)

и вторая хроническая фаза. Эта особенность является характерной для ВЭМ по сравнению с другими вирусными энцефаломиелитами. Обычно острая фаза заболевания, завершившаяся «выздоровлением», вновь обостряется и переходит в хроническую фазу и нередко

с переходом на панэнцефалит. Такая картина полностью совпадает с экспериментально вызванным Тейловиром (TMEV) энцефаломиелитом [25]. Вероятно, эти формы ВЭМ вызваны TMEV подобными вирусами, отличающимися от человеческих вирусов Саффолд наличием

неструктурированного белка L*. В экспериментах именно эти неструктурированные белки ответственны за двухфазность и хронизацию энцефаломиелитов, как нами отмечено выше. При сравнении клинической картины ВЭМ и экспериментально вызванных TMEV энцефаломиелитов нельзя сказать о полном совпадении клинических проявлений обоих заболеваний, но имеются и общие признаки. Периваскулярные инфильтрации почти совпадают. В обоих случаях Т-лимфоциты преобладают над редкими В-лимфоцитами. Самое интересное, что совпадает двухфазность заболеваний. Как экспериментальный энцефаломиелит TMEV, так и ВЭМ текут как менингоэнцефалит с воспалением и некрозом (табл. 4). Сравнение клинической картины Борновируса инфекции и ВЭМ позволяет сделать заключение о том, что патология, вызванная Борновирусом, напоминает острую форму ВЭМ, описанную П.А. Петровым [3].

Угрожает ли вилюйский энцефаломиелит биологической безопасности человека?

В настоящее время никто не может ответить на этот вопрос утвердительно или наоборот. На этот вопрос сотрудник Центра Крейтцфельда-Якоба ответил: «Кто знает, ведь СПИД также начался как региональная проблема» [43]. В 2010 г. монографии «Новые биологические угрозы» Joan Callahan включил ВЭМ в список энцефалитов как опасное заболевание [44].

Опасения эти подтверждаются тревожными фактами. Так, в 2002 г. в статье в журнале «Nature», в связи с заболеванием энцефаломиелитом лаборантки А. европеоидной национальности было опубликовано, что ВЭМ «...покинул свою этническую клетку» [43]. К сожалению, за последние годы отмечены четыре случая смерти больных с полиэтническим составом от энцефаломиелита неясного генеза. Диагноз не подтверждён патоморфологическим исследованием из-за того, что ни один патоморфолог не согласился проводить аутопсию в связи с подозрениями у умерших прионной природы заболевания. В настоящее время достоверно можно поставить диагноз ВЭМ только патоморфологическими исследованиями аутопсийного материала мозга больных. Следует отметить, что

один из умерших больных несколько лет назад обследовался в связи с подозрением на ВЭМ и имел контакт с больными ВЭМ.

Свиной и птичий гриппы относятся к вирусам, которые были распространены у свиней или птиц, но не у людей, пока не произошла мутация. В 2009 г. произошла первая пандемия гриппа, обозначенная как свиная. ВОЗ в своем руководстве «Управления рисками, связанными с пандемией гриппа» предупреждает: «Опыт появления такого множества различных штаммов вируса гриппа, передающихся от животных к человеку, иллюстрирует крайне непредсказуемый характер вирусов гриппа, поэтому очень непросто предсказать, где появится следующий вирус гриппа с пандемическим потенциалом и какими свойствами он будет обладать» [45]. Следует отметить, что пандемии СПИДа, Эбола и Зика возникли в человеческих популяциях вследствие перехода вируса от зоонозных резервуаров. Так, установлено, что Human immunodeficiency virus 1 (HIV-1) возник в Центральной Африке в результате перехода от шимпанзе к человеку при разделке туш охотничьих трофеев, зараженных Simian immunodeficiency virus (SIV) подвида шимпанзе *Pan troglodytes troglodytes* [46]. Причиной эпидемии, вызванной эболавирусом Заир (ZEBOV — Zaire ebolavirus) в Западной Африке в 2014 – 2015 гг., было распространение эпидемии деревенского типа в городских агломерациях, а резервуаром вируса были крыланы (*Chiroptera*, *Megachiroptera*), употребляемые в пищу местным населением [47]. Вирус Зика был идентифицирован в 1947 г., он поражает приматов и передается через кровососущих комаров рода *Aedes*, вплоть до эпидемии 2007 г. были отмечены спорадические случаи заболевания людей. Возникнув в Океании, эпидемия быстро распространилась в Юго-Восточной Азии, Африке и Латинской Америке. После эпидемии отмечен резкий рост заболеваемости синдромом Гийена-Барре в Океании и микроцефалии в Бразилии, хотя причинная связь не установлена [48].

Если провести аналогию с ситуацией по вилюйскому энцефаломиелиту, то развитие эпидемии ВЭМ [9] напоминает картину рас-

пространения вышеупомянутых инфекций от sporadic заболваемости до пандемии. Так, коренное население региона в течение сотен лет, возможно, тысячелетий употребляло как лакомство *Arvicola terrestris* [49], доказанный резервуар мышинового вируса Тейлор (ТМЕV). В течение сотен лет заболевание локализовалось в эндемическом очаге около озера Мастах Вилюйского улуса Якутии. Но в начале 70-х годов оно начало распространяться в густонаселенные районы Центральной Якутии [9], вероятно, в связи с приобретением способности патогена

передаваться от человека к человеку. Следует отметить, что вирус, возможно, циркулирует в природе и мутирует. Изложенные факты не исключают вероятность появления высоко контагиозного и с высоким уровнем смертности вируса. Об этом постоянно предупреждали известные исследователи ВЭМ П. Петров, А. Владимирцев, Л. Гольдфарб. В связи с изложенным исследование выяснения причин возникновения и этиопатогенеза ВЭМ является не решенной проблемой фундаментальной медицины и имеет глобальное значение.

Благодарности. Авторы выражают благодарность главному и последовательному координатору исследований ВЭМ, ученому с мировым именем Л. Г. Гольдфарбу, за внимание к точке зрения, высказанной нами в области инфекционной гипотезы ВЭМ.

Финансирование. Работа подготовлена в рамках государственного задания 17.6.3442017/БЧ «Клинико-генетические аспекты заболеваний, характерных для коренных жителей Якутии в современных условиях».

Конфликт интересов. Авторы не сообщили о наличии потенциального конфликта интересов.

Вклад авторов. Все авторы внесли одинаковый вклад в планирование, подготовку и написание статьи, прочли и одобрили финальную версию рукописи перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Маак Р.К. Вилюйский округ Якутской области. СПб., 1887. Ч. 3. 208 с.
2. Колпакова Т.А. Эпидемиологическое обследование Вилюйского округа ЯАССР. Л., 1933. 292 с.
3. Петров П.А. Клиническая картина острой стадии вилюйского энцефалита (энцефаломиелита). Якутск, 1964. 122 с.
4. Петров П.А. Вилюйский энцефалит. Новосибирск: Наука, 1987. 134 с.
5. Шаповал А.Н. Вилюйский энцефаломиелит. Якутск, 1959. 154 с.
6. Чумаков М.П., Петров П.А., Сарманова Е.С. и др. Вилюйский энцефаломиелит, медлен-

ная вирусная инфекция. Изучение природы вилюйского энцефаломиелита как специфической вирусной болезни в Якутии// Биологические проблемы Севера: Труды Якутского отделения Сибирского филиала АН СССР. М., 1972. С. 191 – 193.

7. Владимирцев А.И. Клинико-эпидемиологические наблюдения в очагах вилюйского энцефалита: Дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 1985.

8. Goldfarb L.G., Gajdusek D.C. Viliuisk encephalomyelitis in the Yakut population of Siberia // Brain. 1992; 115: 961 – 978.

9. Гольдфарб Л.Г., Владимирцев В.А., Ренвик

- Н.М., Платонов Ф.А. Вилюйский энцефаломиелит. Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2014. 256 с.
10. Янагихара Р., Гайдушек Д.К., Гольдфарб Л.Г., Гаруто Р.И., Дуеньяс-Барайас Е., Ашер Д.М. и др. Сероэпидемиология вилюйского энцефаломиелита // Проблемы вилюйского энцефаломиелита, нейродегенеративных и наследственных заболеваний нервной системы: Тез. докл. II Междунар. научн.-практ. конф. Якутск, 2000. С. 71 – 72.
11. Тихонов Д.Г. Арктическая медицина. Якутск: Изд-во ЯНЦ СО РАН, 2010. 317 с.
12. Потапова Н.К. Кровососущие комары (Diptera, Culicidae) среднетаежной зоны Якутии: Автореф. дис. ... к.б.н. Новосибирск, 1992. 24 с.
13. Сарманова Е.С., Чумаченко Г.Г. Изучение этиологии вилюйского энцефаломиелита. Сообщение 1. Изучение биологических особенностей штаммов вируса, выделенного от больных людей // Вопр. медицинской вирусологии. М., 1960. С. 211 – 214.
14. Lipton H.L. Human Vilyuisk encephalitis // *Rev Med Virol.* 2008. Sep-Oct; 18(5): 347 – 52. DOI: 10.1002/rmv.585. Review.
15. Карганова Г.Г., Бардина М.В., Гмыль А.П. и др. Очередная попытка проверки гипотезы вирусной этиологии вилюйского энцефалита // Мат. межрегиональн. научн.-практ. конф. 2011.
16. Караванов А.С., Заклинская В.А., Сарманова Е.С., Гоголев М.П. Эксплантация материалов биопсии и аутопсии мозга человека в целях изоляции вирусных агентов при вилюйском энцефаломиелите // Вопр. медицинской вирусологии: Тез. докл. XVIII науч. сес. Ин-та полиомиелита и вирусных энцефалитов АМН СССР. М., 1975. С. 377 – 378.
17. Ренвик Н.М., Субботина Е.Л. Молекулярно-генетические исследования больных вилюйским энцефаломиелитом // Проблемы вилюйского энцефаломиелита и других нейродегенеративных заболеваний в Якутии: Тез. докл. III Междунар. научн.-практ. конф. 23 – 25 авг. 2006. Якутск, 2006 г. С. 38 – 39.
18. Sotelo J., Vladimirtsev V.A., Ordocez G. et al. Search for viruses in Vilyuisk encephalomyelitis // *International Conference on Vilyuisk encephalomyelitis and Other Neurodegenerative Disorders of the North.* Yakutsk, 2006.
19. Storch A., Kassubek J., Tumani H., Vladimirtsev V.A., Hermann A., Osakovsky V.L. et al. Communicating hydrocephalus following eosinophilic meningitis is pathogenic for chronic Vilyuisk encephalomyelitis in Northeastern Siberia // *PLoS One.* 2014. Feb 28; 9(2): e84670. DOI: 10.1371/journal.pone.0084670.
20. Storch A., Vladimirtsev V.A., Tumani H., Wellinghausen N., Haas A., Krivoshapkin V.G., Ludolph A.C. Vilyuisk encephalomyelitis in Northeastern Siberia is not caused by *Borrelia burgdorferi* infection. *Neurol Sci.* 2008 Feb; 29(1): 11 – 4. DOI: 10.1007/s10072-008-0852-2.
21. Гайдушек К.Д., Гаруто Р.М., Червенкова Л. Попытки обнаружить инфекционный агент вилюйского энцефаломиелита // Проблемы вилюйского энцефаломиелита, нейродегенеративных и наследственных заболеваний нервной системы: Тез. докл. II Междунар. научн.-практ. конф. 4 – 5 сент. 2000 г. Якутск, 2000. С. 49 – 50.
22. Drappier M., Opperdoes F.R., Michiels T. Nonstructural Protein L* Species Specificity Supports a Mouse Origin for Vilyuisk Human Encephalitis Virus // *J. Virol.* 2017. Jun 26; 91(14). pii: e00573-17. DOI: 10.1128/JVI.00573-17.
23. Щелканов М.Ю., Суняйкин А.Б., Коваленко Т.С., Львов Д.К. Современная таксономия пикорнавирусов (Picornavirales, Picornaviridae). *Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение*, 2015. No. 3 (12), С. 56 – 68.
24. Sorgeloos F., Jha B.K., Silverman R.H., Michiels T. Evasion of antiviral innate immunity by Theiler's virus L* protein through direct inhibition of RNase L // *PLoS Pathog.* 2013; 9(6): e1003474. DOI: 10.1371/journal.ppat.1003474.
25. Oleszak E.L., Chang J.R., Friedman H., Katsetos C.D., Platsoucas C.D. Theiler's virus infection: a model for multiple sclerosis // *Clin. Microbiol. Rev.* 2004. Jan; 17(1): 174 – 207.
26. Авцын А.П., Жаворонков А.А. Гистопатология подострой стадии вилюйского энцефаломиелита // *Архив патологии.* 1984. Т.46, № 9. С. 40 – 47.
27. Шаповал А.Н. Хроническая форма вилюйского энцефалита // *Вопр. психиатрии и не-*

вропатологии. Л., 1959. Вып. 5. С. 21 – 28.

28. Гоголев М.П. Особенности клинических проявлений гидроцефалии при виллюйском энцефаломиелите // виллюйский энцефаломиелит в Якутии/ Под редакцией В.П. Алексеева, К.В. Сухова. Якутск, 1993. С. 31 – 33.

29. Аутеншлюс А.И., Иванова О.В., Шатунов А.Ю., Старостин М.В. Антитела к энцефалитогенному белку и их фрагменты в крови больных с патологией ЦНС // виллюйский энцефаломиелит: Мат. I Междунар. научн.-практ. конф. Якутск, 1996. С. 120 – 121.

30. Тазлова Р.С. Обнаружение противомозговых антител в спинномозговой жидкости больных Виллюйским энцефаломиелитом // Мат. X научн. сес. мед. фак. Якут. гос. ун-та. Якутск, 1968. С. 35 – 36.

31. Шатунов А.Ю. Аутоиммунный компонент при краевых патологиях ЦНС (виллюйском энцефаломиелите и наследственной мозжечковой атаксии) у коренных жителей Якутии: Автореф. дис. ... к.б.н.: 14.00.16. Иркутск, 1999. – 21 с.

32. Сивцева Т.М., Данилова А.П., Владимирцев В.А. и др. Особенности цитокинового статуса и интратекальный синтез олигоклональных IgG у больных виллюйским энцефаломиелитом и рассеянным склерозом // Якутский мед. журн. 2011. № 4 (3). С. 27 – 30.

33. Sivtseva T.M., Vladimirtsev V.A., Nikitina R.S., Davidova T.K., Popov D.A., Osakovsky V.L. Intrathecal synthesis of oligoclonal IgG in patients with Viliuisk encephalomyelitis: The relationship between oligoclonal bands and clinical features // J. Neurol. Sci. 2018. Jan 15; 384:84-88. DOI: 10.1016/j.jns.2017.11.030.

34. Ганкина Н.Ю. Интерфероновый статус больных виллюйским энцефаломиелитом и его коррекция рефероном и индукторами интерферона: Автореф. дис... к.м.н. Томск, 1993. 21 с.

35. Осаковский В.Л., Сивцева Т.М., Кривошапкин В.Г. Иммунопатология виллюйского энцефаломиелита // Нейроиммунология. 2012. Т. 10, № 3, 4. С. 22 – 27.

36. Осаковский В.Л., Филипенко М.Л., Сивцева Т.М., Акимова А.И. Генотипирование гена ifng snp (+874) у населения в очагах виллюйского энцефаломиелита: роль гена в воспалительном

процессе // Актуальные вопросы клинической неврологии. Киров, 2013. С. 90 – 94.

37. Дубов А.В., Терещенко В.П., Зайцева О.Н. Экологическая концепция развития виллюйского энцефаломиелита // Мат. 13-го Междунар. конгресса по приполярной медицине. Новосибирск, 2006. С. 76.

38. Fan J., Son K.N., Arslan S.Y., Liang Z., Lipton H.L. Theiler's murine encephalomyelitis virus leader protein is the only nonstructural protein tested that induces apoptosis when transfected into mammalian cells // J. Virol. 2009; 83(13): 6546-53. DOI: 10.1128/JVI.00353-09.

39. Kreutzer M., Seehusen F., Kreutzer R., Pringproa, K., Kummerfeld M., Claus, P. et al. Axonopathy Is Associated with Complex Axonal Transport Defects in a Model of Multiple Sclerosis // Brain Pathology. 2012. 22: 454 – 471. DOI:10.1111/j.1750-3639.2011.00541.x.

40. Chen H.H., Kong W.P., Zhang L., Ward P.L., Roos R.P. A picornaviral protein synthesized out of frame with the polyprotein plays a key role in a virus-induced immune-mediated demyelinating disease // Nat Med. 1995 Sep; 1(9): 927 – 31.

41. Van Eyll O., Michiels T. Non-AUG-initiated internal translation of the L* protein of Theiler's virus and importance of this protein for viral persistence // J. Virol. 2002. Nov; 76(21):10665 – 10673.

42. Obuchi M., Ohara Y. Theiler's murine encephalomyelitis virus (TMEV): the role of a small out-of-frame protein in viral persistence and demyelination // Jpn. J. Infect. Dis. 1999. Dec; 52(6):228-33. Review.

43. Stone R. Infectious disease. Siberia's deadly stalker emerges from the shadows // Science. 2002. Apr 26; 296(5568): 642-5. DOI: 10.1126/science.296.5568.642.

44. Callahan J.R. Emerging biological threats: a reference guide. Santa Barbara: ABC-CLIO, LLC. 2010. 342 p.

45. ВОЗ. Европейское региональное бюро. Управление рисками, связанными с пандемией гриппа. Руководство ВОЗ. Женева, 2017. 74 с.

46. Pepin J. The Origin of AIDS. Cambridge: Cambridge University Press, 2011. 309 p.

47. Щелканов М.Ю., Nagassouba N.F., Boiro M.Y., Малеев В.В. Причины развития эпидемии

лихорадки Эбола в Западной Африке // Лечащий врач. 2014. № 11. С. 30 – 41.

48. Fauci A.S., Morens D.M. Zika Virus in the Americas – Yet Another Arbovirus Threat // N. Engl. J. Med. 2016. Feb 18; 374(7): 601-4. DOI: 10.1056/NEJMp1600297.

49. Боло С.И. Прошлое якутов до прихода русских на Лену: По преданиям якутов бывшего Якутского округа. Якутск: Нац. кн. изд-во «Бичик», 1994. 352 с.

Об авторах

ТИХОНОВ Дмитрий Гаврильевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом Арктической медицины Научно-исследовательского центра Медицинского института Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова, 677009, Якутск, ул. Строителей, 8, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3385-9471>, e-mail: Tikhonov.dmitri@yandex.ru.

ВЛАДИМИРЦЕВ Всеволод Афанасьевич, кандидат медицинских наук, главный научный сотрудник Научно-исследовательского центра Медицинского института Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова, 677009, Якутск, ул. Строителей, 8, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5480-3592>, e-mail: sevelot@mail.ru.

НИКОЛАЕВ Валериан Парфеньевич, доктор медицинских наук, заместитель главного редактора «Якутский медицинский журнал» Якутского научного центра комплексных медицинских проблем, 677019, Якутск, Сергеляхское ш., 4, Россия, e-mail: nikolaevvalerian@mail.ru.