

ЛИХОРАДКА СИНДБИС

ЛУКИН Е. П.

ФГУ «48-й Центральный научно-исследовательский институт Министерства обороны Российской Федерации» – «Вирусологический центр»

Лукин Е. П. Лихорадка Синдбис // Мед. акад. журн. 2009. Т. 9. № 3. С. 29–41 ФГУ «48-й Центральный научно-исследовательский институт Министерства обороны Российской Федерации» – «Вирусологический центр».

В обзоре представлены современные данные, подтверждающие существование генокомплекса вируса Синдбис. Комплекс объединяет вирусы так называемых лихорадок Синдбис, Погоста, Окельбо и карельской. Заболевание, в соответствии с приоритетом первого обнаружения вируса, должно иметь унифицированное название – лихорадка Синдбис. Экологически, эпидемиологически и генетически возбудители вышеупомянутых лихорадок идентичны. Клинические проявления также аналогичны. Диагноз основывается на доминирующих симптомах: полиартрите, артралгии и сыпи. В России существуют малоизученные очаги лихорадки Синдбис – в дельтах рек Волги и Кубани. В Российской Карелии сформировался постоянный очаг, который с 70-х гг. XX столетия является частью ареала в Фенноскандии.

Ключевые слова: лихорадка Синдбис, Погоста, Окельбо, карельская, ареал вируса Синдбис, природные очаги.

Lukin E. P. Sindbis fever // Med. Acad. Journ. 2009. Vol. 9. № 3. P. 29–41. Federal State Institution «The 48th Scientific Research Institute of Defense Ministry of the Russian Federation» – «Virological Center».

In the review, up-to-date data confirming existing of genocomplex of Sindbis viruses are presented. The complex unifies so called Sindbis, Pogosta, Ockelbo and Karelian fevers. These diseases, in accordance with priority of the first place where the virus was isolated, should have unified name – Sindbis fever. Ecologically, epidemiologically and genetically the causative agents of above-mentioned fevers are identical. Clinical manifestations are also similar. The diagnosis is based on dominating symptoms: polyarthritits, arthralgia and rash. There are emergent foci of Sindbis virus In Russia – in Volga and Kuban river deltas. In Russian Karelia, there is stable focus as a part of virus areal formed in Fenoscandia in the 70-es of XX century.

Key words: Sindbis, Pogosta, Ockelbo, Karelian fevers; virus Sindbis areal, natural foci.

В настоящее время лихорадка Синдбис, наряду с лихорадками Чикунгунья, Майяро и реки Росс, обособлена в разделе арбовирусных инфекций, для которых в клинической картине болезни человека наиболее характерны артриты и сыпь [16, 27, 32, 51]. В Швеции она известна как августовско-сентябрьское заболевание и болезнь Окельбо [24, 43, 52], в Финляндии – болезнь Погоста [6, 31, 51] и комариный артрит с сыпью [32, 33], в странах СНГ и России – карельская лихорадка [3, 6, 7, 10, 11], в англоязычных странах и России – лихорадка Синдбис [4, 5, 18]. Реже употребляют одновременно две и более из вышеуказанных номинаций [6, 17, 21, 35]. В перечне лихорадок, передаваемых членистоногими (классы А90–А99), а также в других блоках инфекционных болезней МКБ-10 рубрикация рассматриваемых лихорадок отсутствует [14].

В 1988 г. первооткрыватели этиологии данной нозоформы в России Д. К. Львов и соавт. подтвердили, «что болезнь Окельбо, болезнь Погоста и карельская лихорадка – синонимы одной и той же болезни» [40]. Несколько позже S. Kurkela et al. (2005) присоединились к этой точке зрения: «Мы недавно убедились путем выделения вируса от больных, что вирус Синдбис является этиологическим возбудителем болезни Погоста» [32]. Тем не менее в оте-

чественной литературе вышеупомянутые лихорадки по-прежнему описываются как отдельные, самостоятельные болезни [4, 9, 11, 21].

В международной практике к концу XX в. принят принцип именования новых неизвестных и вновь изучаемых (незнакомых или малознакомых болезней – англоязычные синонимы «emerging and re-emerging infectious diseases») в следующем порядке: *на первое место названия нозоформы ставят слово, обозначающее состояние здоровья человека, на второе – этиологического возбудителя или другое слово (сочетание слов), характеризующее какое-либо свойство, исключительное для нового патогена, например географическое обозначение места первого обнаружения его природного очага.* В таком случае единой унифицированной номинацией рассматриваемых болезней с идентичным этиологическим возбудителем и с учетом приоритета местоположения первого природного очага следует принять название *Лихорадка Синдбис (Febris Sindbis – лат.)*.

Действительно, заболевания, вызываемые отдельными генотипами возбудителя, тождественного по своим иммунобиологическим свойствам [40], а также экологическим, эпидемиологическим характеристикам и клиническим проявлениям страдания [21, 25, 32, 42, 51], должны рассматриваться как

единая нозоформа. Примеры соответствия данной рекомендации – клещевой энцефалит (более 25 генотипов), лихорадка Западного Нила (4 генотипа), японский энцефалит (5 генотипов), венесуэльский энцефаломиелит лошадей (6 серотипов) и другие инфекционные болезни, для которых характерно разнообразие серо-(гено-) вариантов возбудителя. Эксперты Международного комитета по таксономии вирусов (МКТВ) реализовали этот принцип на 7-й и 8-й сессиях комитета [53]. Мы, как и специалисты англоязычных стран [16, 26], придерживаемся этой рекомендации. По мнению членов МКТВ, для выделения альфавирусов внутри рода в самостоятельный вид (а следовательно, и появление самостоятельной нозоформы) по сравнительному анализу гена E-1 различие между ними по нуклеотидному составу и сиквенсу аминокислот должны превышать 23% и 10% соответственно; новый представитель должен иметь отличающийся трансмиссивный цикл. «Вирусы же Ockelbo, Kuzylagach и Babanki не представляют сильно отличающейся от вируса Синдбис родословной (расхождение между ними менее чем 17% по нуклеотидному и 4% по аминокислотному сиквенсам), не имеют отличий по экологическим критериям и представляют собой, по классификации Комитета по арбовирусам, субтипы одного и того же вируса» [53]. Поэтому они, включая вирус карельской лихорадки, классифицированы как альфавирусы комплекса Синдбис [27] или серотипы вируса Синдбис [53].

Кроме того, филогенетический анализ изолятов из высыпаний на коже больного, заразившегося в Финляндии в августе 2002 г., показал очень тесную связь со шведскими и русскими штаммами вируса Синдбис, выделенными из комаров 20 лет назад [31, 32]. В крови больных карельской лихорадкой были выявлены специфические вируснейтрализующие антитела только к вирусу Синдбис [3]. Данные наблюдения мы расцениваем как дополнительные доказательства тождественности этиологии лихорадок, первоначально известных под разными номинациями в странах Фенноскандии. Именно поэтому при дальнейшем изложении мы исходили из этиологического единства лихорадок, одновременно проявившихся на территории смежных государств указанного региона. Литература по вирусу Синдбис огромна, за 1966–2008 гг. превышает 1800 публикаций [47], главным образом, геномолекулярной направленности и разнообразия его популяций в природных очагах. В настоящем обзоре использованы лишь те из них, которые важны для понимания сущности лихорадки Синдбис, как отдельной нозоформы, с позиций практикующих специалистов – эпидемиологов, врачей-инфекционистов, ревматологов, терапевтов, неотложной медицинской помощи.

ЭТИОЛОГИЯ И ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВОЗБУДИТЕЛЯ

Определение болезни. Лихорадка Синдбис (синонимы: карельская лихорадка – Россия; Ockelbo disease – Швеция; Pogosta disease – Финляндия; Sindbis disease – Россия и англоязычные страны) – острое вирусное заболевание, характеризующееся артралгией, сыпью, умеренно выраженной интоксикацией.

Возбудитель – вирус Синдбис из одноименного комплекса вирусов, представлен четырьмя генотипами, относится к роду альфавирусов семейства тогавирусов (Togaviridae) [4, 6, 20, 32, 53]. Прототипный штамм AR339, впервые выделенный в 1952 г. из комаров рода *Culex*, отловленных в Египте вблизи селения Синдбис, 30 км севернее Каира, включает также вирусы карельской лихорадки, Окельбо, Кызыл-Агач и Бабанки [53]. Серологически и экологически представители данного комплекса вирусов неразличимы [40]. По нуклеотидной и аминокислотной последовательностям их гетерогенность находится на уровне менее 18% и 8,6% соответственно [36, 53]. На основании частичного антигенного подобия оболочки вирионов вирусы комплекса Синдбис объединены в один серокомплекс с вирусом западного энцефаломиелита лошадей [9, 20, 53].

Геном вируса, как и других альфавирусов, представлен односпиральной РНК положительной полярности, содержит гены четырех неструктурных белков (NSP1, NSP2, NSP3, NSP4) полимеразного комплекса, участвующего в транскрипции и репликации вирусной РНК. Структурные белки капсида и белков оболочки (E1 и E2) связаны с участком генома 26S РНК и ответственны за протективные свойства вируса [20, 45, 47, 53].

Изоляты вируса из разных географических регионов России (Татария, Тюмень, Ставропольский край, Алтай) родственны между собой, с североафриканским прототипным и североафриканским изолятами, а также центральноафриканским вирусом Бабанки [19]. По результатам перекрестной гибридизации РНК и олигонуклеотидного картирования с применением ПЦР, изоляты, выделенные в различных регионах мира в разное время, разделяют либо по зоогеографическому признаку (палеарктические, эфиопские, ориентальные и австралийские) [18, 36, 45], либо по генетической близости на Африкано/Европейскую и Австралийско/Азиатскую генолинии [36, 46]. При молекулярном исследовании 35 изолятов вируса Синдбис, выделенных из комаров преимущественно *Cx. annulirostris* (26 из 35) в различных регионах Австралии за 33-летний период, показано, что на всем континенте циркулируют вирусы 4 генетических подгрупп: А, В, С, D. Изоляты юго-западной части страны представляют новую ли-

нию вируса подгруппы В. Юго-западный генотип В ограничен своим ареалом циркуляции, на остальных территориях превалируют вирусы подгрупп С и D. Вероятно, вирус генотипа В был интродуцирован из Папуа-Новой Гвинеи и в 70-е гг. XX в. укоренился в Австралии. Изоляты группы С имеют происхождение от Малазийского прототипа (штамм MRE16), также завезенного из Восточной Азии в 70-е гг. Вирусная популяция этой подгруппы в последующие годы диссеминировала по континенту, вытеснила вирус подгруппы В и стала доминирующей на всем Австралийском континенте [46].

Показатели генетических связей варьируют в зависимости от чувствительности используемого метода: по РНК методом гибридизации для изолятов из Палеарктического зоогеографического региона (Египет, Израиль, Карелия, Словакия) – от 92 до 100%, из Эфиопского региона (Уганда и Египет) также отмечена их гомология в этом диапазоне [45]. Штаммы, выделенные из природных очагов в Египте и Австралии с интервалом 16 – 22 года, отличались на 2–3% [20, 45].

Вирус чрезвычайно пластичен. Так, в участке генома изолята из Карелии протяженностью 1613 п.н. (13,8% общей величины) в сопоставлении с изолятом из Эстонии выявлены 54 нуклеотидные замены, равномерно распределенные в 3'- и 5'-областях вирионной РНК. Китайский изолят ХУ-160 отличался от прототипного Египетского штамма AR339 по 99 нуклеотидам и идентичен вирусу Кызыл-Агач по участкам генов белка Е1 и NSP1 на 98–99% [36].

Наиболее важна для оценки генетического подобия вирусов Синдбис, выделенных из природы в разных зоогеографических регионах земного шара, информация по сиквенсу оболочечного гена Е2. Этот гликопротеин кодирует основные активные детерминанты, обеспечивающие репликацию вируса (прикрепление вириона к оболочке чувствительной клетки-мишени) и его протективные свойства. При исследовании генетического подобия по данному гену установлена гетерогенность популяции вируса даже внутри обособленного ареала, в частности, Астраханского и также в Центральной Швеции. Часть изолятов оказалась близкородственной местным штаммам (они дифференцируются на три геногруппы), другая – изолятам, выделенным в Африке, в Италии, Словакии и Азербайджане [20, 44]. Максимальное расхождение по гену Е2 не превышало 12,4%, тогда как, например, для комплекса вируса ВЭЛ оно достигает 28,5%.

Близкая филогенетическая связь прототипного штамма из Швеции со штаммами из Южной Африки подтверждает представление о том, что распространение вируса Синдбис осуществляется мигрирующими

птицами, зимующими на Африканском континенте [44].

По репродуцирующей способности в РКЭ, клеточных культурах теплокровных (КФ, ВНК-21, Vero) и культурах клеток комаров *Aedes albopictus* все известные штаммы вируса Синдбис примерно равноценны: их накопление достигает $10^{7,0}$ – 10^{10} LD₅₀ или БОЕ/мл [19, 40, 47]. При этом фенотипически природные популяции вируса гетерогенны по S- и T-признакам. В культурах клеток *A. albopictus* и КФ под агаровым покрытием они формируют как мелкобляшечные (1–2 мм в диаметре, S⁻), так и крупнобляшечные (5 мм и более, S⁺) клоны [23, 47]. Для природной популяции вируса характерно отсутствие способности вызывать цитопатический эффект в клеточных культурах HELA и фибробластах кожно-мышечной ткани человека. В культуре комаров клеток комаров С6/36 или в ВНК-21 четкое цитопатическое действие наступает спустя 48–72 ч после заражения [36], в культуре же клеток комаров *A. albopictus* выражена длительная (до 6 мес) персистенция при культивировании вируса при 35 °С. В отсутствии цитопатического эффекта в «персистентных» культурах к 10–12 нед культивирования исходный «дикий» вирус отсутствует. Сохранение состояния инфицированности связывают с мелкобляшечными, температурно-чувствительными вариантами. Вирусы Синдбис отличаются высокой скоростью размножения. В культурах клеток теплокровных их цикл репродукции длится 4–10 ч [18] с максимальным накоплением на культуре мышечной ткани РКЭ при температуре культивирования 33 °С к 18–20 ч [45]. При электронно-микроскопическом исследовании вирионы вируса Синдбис представлены сферическими частицами диаметром $58,7 \pm 2,3$ нм, плотный нуклеокапсид заключен в оболочку с радиально распространенными шипами [36, 47].

По степени вирулентности (патогенности) для теплокровных животных, птиц и человека природные изоляты вируса неоднородны. Прототипный египетский штамм AR339, изоляты из дельты Волги в России и Кызыл-Агачского заповедника в Азербайджане, многие изоляты из комаров Южной и Центральной Африки слабо вирулентны. Прототипный штамм AR339 из комаров в Египте [50] и изоляты из клещей в Киргизии формировали мелкобляшечные клоны (S⁻-признак). Для изолятов, выделенных в эпидемические годы (1981–1982) в Швеции из комаров [25], а несколько позже (1987) от птенцов гаги в Эстонии, характерен крупнобляшечный (S⁺) состав популяции.

Судя по положительным серологическим находкам в крови людей-резидентов из эндемичных районов, сельскохозяйственных (с/х) животных и птиц, они способны весьма часто инфицировать тепло-

ЭКОЛОГИЯ ВИРУСА И ЕГО ЦИРКУЛЯЦИЯ В ПРИРОДЕ

кровных без выраженного клинического заболевания. На территории Фенноскандии количество инфицированных людей в 17–40 раз превышает число пациентов с проявлением болезни [23, 37]. В дельте Нила в период выделения и идентификации прототипного вируса доля положительно реагирующих с/х животных в среднем составила 31%, с наивысшими показателями (33–41%) зараженности среди коров и буйволов. Заболевания среди них не зарегистрированы [50]. Среди птиц (цапель различных видов, караваек, ворон, голубей и воробьев), отловленных в Египте и ЮАР, антитела к вирусу Синдбис обнаружены в среднем у 6–7% пернатых, с наивысшими показателями у ворон (13%) и цапель ($\geq 10\%$). После заражения прототипным изолятом AR339 зеленых мартышек, египетских цапель и серых ворон укусом инфицированных комаров у подопытных обезьян и птиц развивалась вирусемия порядка 0,5–4,5 lg LD50/мл крови без манифестации болезни у обезьян [28, 50].

Выделение и идентификация вируса стали возможными только благодаря технике применения новорожденных (2–5-суточного возраста) белых мышей. В этом возрасте грызуны наиболее чувствительны к возбудителям арбовирусных инфекций, в том числе и к вирусам комплекса Синдбис. У них развивается клиническое заболевание с неврологической симптоматикой и гибелью на 2–11-е сут заражения [40, 42, 50]. С увеличением возраста их чувствительность быстро снижается: у 10-дневных мышей манифестное заболевание отсутствует.

Изоляты вируса, непосредственно выделенные из природы (так называемый «дикий вирус»), гетерогенны по S-признаку. Они высокопатогенны для РКЭ, цыплят однодневного возраста, египетских цапель и серых ворон: гибель цапель и ворон наступает спустя 24–120 ч после заражения укусом инфицированных комаров. Голуби реагируют на заражение незначительной дозой (порядка 10 ТЦПД50/кг веса) возбудителя кратковременной (3–5 дней) вирусемии и персистенцией вируса в их мозгу до 53 сут [22].

К вирусу чувствительны пернатые более 30 видов из 12 семейств отрядов гусеобразных, куриных и воробьиных. Поскольку наиболее длительная и выраженная вирусемия (в диапазоне 5,8–7,5 lg PFU/мл крови в среднем на день) развивается после заражения у представителей рода дроздовых (*Turdus*), вьюрковых (*Fringilidae*) и воробьиных (*Passerines*) [38], то полагают, что в Фенноскандии основными амплификаторами вируса являются птицы именно этих родов [11, 39]. Из экспериментальных животных, кроме мышей-сосунков, высокочувствительны к вирусу хомячки-сосунки и летучие мыши *Myotis lucifugus* (бурые ночницы): на 3–7-й день заражения у последних развивается неврологическая симптоматика заболевания.

Популяции вируса Синдбис в естественных природных очагах, расположенных в тропических и субтропических зонах земного шара, подобно другим арбовирусам с комариным фактором распространения (ЛЗН, японский энцефалит, лихорадка Чикунгунья, О' Ньонг-ньонг, желтая и др.), существуют благодаря непрерывной циркуляции в цепи: переносчик → прокормитель (синоним: host – «хозяин») → переносчик → прокормитель. Очаги носят постоянный характер. Переносчиками служат не менее 26 видов комаров родов *Aedes*, *Culex*, *Culiseta*, *Anopheles*, *Coquilletta*, *Fiealbia*, которые одновременно являются амплификаторами вируса. Основными носителями вируса выступают орнитофильные виды, предпочитающие кровососание на птицах и доминирующие на той или иной территории: в Африке – родов *Culex* и, частично, *Mansonia* (теперь – *Coquilletta*) [30, 45, 50, 54], в дельте Волги – *Coquilletta* [4, 9, 10, 11]. В странах Фенноскандии преимущественным вектором передачи возбудителя человеку считают комаров видов *Aedes*, особенно *A. cinereus*, а также *Culex* и *Culiseta* [10, 25, 34], в шведском ареале – *Sx. torrentium* [38]. В эксперименте комары видов *A. aegypti*, *A. albopictus*, *Sx. ripiens* после кровососания на инфицированных цыплятах воспринимали вирус и успешно передавали его через укус цыплятам. За период с 1952 по 2003 г. из комаров вышеуказанных видов выделено более 87 изолятов вируса Синдбис и 72 вируса Бабанки этого комплекса.

Возможность сохранения вируса Синдбис в комарах, перезимовавших в умеренных и северных широтах, не изучена. Тем не менее, подобно вирусу калифорнийского энцефалита, выделенному из комаров, перезимовывающих в условиях 61–66° северной широты в Канаде, он, видимо, может сохраняться в какой-то части зимующей популяции переносчиков. Вероятно, ежегодная заболеваемость людей на невысоком уровне и вспышки болезни с периодичностью в 7 лет в странах Фенноскандии [23, 33, 34] возникают за счет патогенных популяций вируса, сохраняющихся в межэпидемический период в переносчиках и количественно возросших до критического, эпидемиологически значимого порога в год вспышки. По результатам выделения вируса из пулов комаров, отловленных в годы активного проявления инфекции в Центральной Швеции (1982–1985) [24, 25], инфицированность комаров составляла 0,025–0,031%. В таком случае инфицирование человека может осуществиться только если на нем напитаются не менее 300–400 комаров. На основании наблюдений за мигрирующими и оседлыми птицами в дельте Волги, а затем и в Фенноскандии установлено, что сезон циркуляции вируса четко совпадает с числен-

ностью и активностью переносчиков в очаге. При более позднем, после зимней диапаузы, вылете комаров *Coq. richiardii*, доминирующем в авандельте Волги, антитела к вирусу у подсадных птиц были выявлены также с запозданием. Напряженность очага по иммунной прослойке у таких птиц также была связана с численностью этого вида комаров: в 1966 г. – сероконверсия выявлена у 15,2% [1]. В межэпидемический 1983 г. в Швеции в период весеннего прилета пернатых у мигрирующих и оседлых птиц антитела в их крови отсутствовали. Они появились у обследованных рябчиков в июле (3,4%), а в августе обнаруживались у 10% этого же вида птиц [25].

В качестве хозяев вируса не исключаются представители из отрядов гусеобразных, куриных и воробьиных, в частности рода дроздовых (дрозды певчие, рябинники, белобровики и др.), зябликовых [9, 38], а также воробьиных (луговой конек и вьюрок) [11]. Многочисленность представителей семейств дроздовых и вьюрковых в Европе, их широкое распространение и особенности их питания обеспечивают постоянное и обильное поддержание популяций летающих кровососов на территории Фенноскандии. Из семейства вьюрковых (122 вида) в России гнездятся 33 вида (дубоносы, зеленушки, щеглы, чижи, шурры и др). На территории Швеции основными амплификаторами вируса Синдбис считают представителей дроздовых птиц [39].

В последние годы сформировалось мнение, что в странах Фенноскандии, включая Российскую Карелию, значительную роль в жизненном цикле вируса играют крупные птицы – глухари, куропатки, тетерева, рябчики [25, 38, 42, 43]. У них, как и у более мелких птиц, также развивается высокая вирусемия порядка 3,7–4,5 lg БОЕ/мл крови [38]. Полагают, что вирус Синдбис использует птиц как позвоночных хозяев в своем летнем цикле амплификации [39]. В эпидемический год, когда в Финляндии впервые произошла крупная вспышка болезни, была зарегистрирована наивысшая (до 65%) положительная серопроцентная прослойка среди тетеревиных [23]. После значительной вспышки (в провинции Северная Карелия – до 80 случаев на 100 тыс. населения) болезни в 2002 г. в этой стране уровень положительной серопроцентной прослойки среди тетеревиных достиг 27,4%, на следующий, эпидемиологически неактивный год – снизился до 1,4% [34]. В 2003 г. 32% молодых птиц (родившихся в том году) и 25,3% взрослых были позитивны; в следующий, неактивный 2004 г. серопозитивными были только взрослые птицы (2,9%) и ни одна из молодых [34].

В Астраханском и Кубанском ареалах вируса Синдбис в жизненном цикле вируса принимают участие пернатые водно-околоводного комплекса:

веслоногие голенастые и пластинчатоклювые (цапли различных видов, бакланы, утки, лысухи) [1, 2, 11, 12]. В крови 13,6–17,8 % обследованных экземпляров обнаружены вируснейтрализующие антитела [1, 2]. Высокая сероположительная прослойка (16,7%) выявлена у лысух (*Fulica atra*) в нижнем поясе дельты Волги, в очагах среднего пояса – у 4,3% экземпляров [4, 13].

В тропических очагах вируса птицы, основные прокормители орнитофильных видов комаров, поддерживают круглогодичную циркуляцию комариных арбовирусов. Это подтверждено многократным выделением вируса Синдбис и его серотипа вируса Бабанки из комаров различных родов, отловленных в Центрально-Африканской республике, Камеруне, Кот Д'Ивуар, на Мадагаскаре.

Многие виды птиц, причастные к жизненному циклу вируса Синдбис в Фенноскандии [34, 38, 39] и к жизненному циклу этого вируса в дельте Волги и Кубани [1, 2, 4, 11, 12], улетают на зимовку в Северную, Центральную и Южную Африку, в том числе и в эндемичные по вирусу Синдбис области континента. Экологическими связями перелетных птиц с вирусом Синдбис и разнообразием путей их сезонных миграций объяснимы «переплеты» обнаружения разных «зоогеографических» вариантов вируса в его Астраханском природном ареале России [20] и в Фенноскандии [44]. Выделение вируса от мелких птиц (певчей камышовки в Словакии [13], горлицы в Израиле, обыкновенного бекаса и лысухи в Южном Таджикистане [5], от птенцов гаги в Эстонии и желтой цапли на Каспии) следует расценивать как носительство вируса у пернатых на путях и во время перелета. К заносу и резервации возбудителя в Европе причастны не менее 20 видов птиц: уток – 2, хищных – 1, куриных – 2, куликов – 3–4, воробьиных – 10, из них наиболее значимы представители воробьиных – луговой конек (*Anthus pratensis*) и вьюрок (*Fringilla montifringilla*) [8, 9, 10].

Вирус Синдбис и его серотип, вирус Бабанки, выделяли также из клещей родов *Amblyomma* и *Voerhilius* в Камеруне, *Hyalomma* на Сицилии, в Киргизии и в Таджикистане [5], *Dermacentor* в России [19] и *Bdellonyssus* в Индии [13]. Их роль в экологии данного вируса не изучена.

Помимо выделения вируса от членистоногих, птиц и человека, его присутствие в организме теплокровных и холоднокровных подтверждено непрямими методами по обнаружению специфических антител в РН, ИФА, РНГА или фрагментов генетического материала во многих регионах Европы, Африканского и Австралийского континентов. На территории России восточнее Енисея генетический материал вируса или антитела к нему не выявлены. Из вышеизложенного очевидно, что экология вируса

Синдбис обусловлена поливекторностью его жизненного цикла и полигостальностью переносчиков.

Интродукцию вируса на территорию Фенноскандии с большей вероятностью связывают с его заносом из мест зимовок перелетных птиц в Северной Африке по западноевропейскому и восточноевропейскому пути миграции пернатых [9, 10, 11]. Однако выделение вируса из клещей на острове Сицилия [19], из певчей камышовки в Словакии с последующим обнаружением специфических антител к вирусу Синдбис у крупных перелетных птиц в Чехословакии, следующих традиционным маршрутом из мест зимовок к северу и северо-востоку, более убедительны для объяснения заноса вируса по *центральноевропейскому миграционному руслу сезонного движения пернатых*.

Ареал вируса обширнее, чем ареал заболевания; не имеет четко очерченных границ, представлен многочисленными природными очагами на территориях Евро-Азии, Африки и Австралии. Они приурочены к долинам и дельтам крупных рек и увлажненным лесным массивам Скандинавии и Карелии. Очаги рассеяны в пространстве («мозаичное» распределение), носят *временный (северные широты) или постоянный характер (тропический пояс Восточного полушария)*. Достоверных данных о выявлении вирусов комплекса Синдбис на Американском континенте не имеется [16, 34, 44, 53]. По серологическим находкам вирус Синдбис выявлен в 11 странах Европы, по выделению вируса – в 7 из них. По обоим критериям, т. е. бесспорным доказательством присутствия вируса, его ареал охватывает 6 европейских стран: Россию, Швецию, Финляндию, Эстонию, Словакию, Италию (о. Сицилия) [26, 31].

На путях миграции и гнездования перелетных птиц могут возникать временные (сезонные) очаги в связи с новым завозом (реинтродукция вируса) возбудителя [2, 4, 10, 13]. Так, по результатам систематизированного унифицированного исследования в Астраханской области, начиная с 60-х гг. XX века [2, 4], установлено, что в 60-е гг. очаг вируса Синдбис был приурочен только к приморской части дельты Волги. Ограниченность его локализации объяснялась тем, что основным переносчиком вируса на территории области комар *Coq. gichardii* был распространен в тот период исключительно в авандельте. В начале летнего сезона 1966 г. ни у диких птиц, ни у птиц-сентинелей, ни у с/х животных антитела к вирусу Синдбис не были обнаружены. К концу сезона того же года количество подсадных птиц с положительными находками возросло до 15,2%, в 1968 г. – до 25% [2]. В наблюдениях 1988–1993 гг. из комаров в этой же области выделяли вирусы Батаи, Западного Нила и Синдбис, причем антитела к последнему были выявлены в сыворотке крови людей (0,9%), антиген – у птиц и грызунов (0,05%). В 1998–

1999 гг. антигены к вирусу Синдбис не обнаружены ни в пробах от переносчиков, ни в пробах от грызунов. Аналогичная динамика была отмечена и в отношении вируса Западного Нила. Спустя 5 лет присутствие обоих вирусов вновь подтверждено прямым их выделением из комаров природного биоценоза в авандельте Волги, а также в средней части дельты реки, где вирус Синдбис в 60-е гг. отсутствовал [4]. Схожая «пульсация» природного очага вируса Синдбис характерна и для Финляндии [34].

В целом ареал вируса Синдбис носит диффузный характер. Он состоит из множества временных и постоянных очагов, существующих или «пульсирующих» в субтропических, тропических зонах Западного полушария, а также на территории ландшафтов с умеренным климатом и суммой эффективных температур выше 10 °С в пределах 1200–1400 °С [4, 9]. Такие условия благоприятны для жизненного цикла орнитофильных переносчиков и прокормителей последних, главным образом птиц в период их гнездования и выкорма птенцов.

Из наблюдений за окольцованными птицами известно, что часть из них мигрирует коротким путем через Средиземное море, а затем большую Паннонскую равнину в Сербию, где имеются благоприятные условия для отдыха и кормежки. Далее они следуют осенью в направлении с северо-востока на юго-запад через Адриатику, Центральную и Южную Италию к мысу Бон в Тунисе и затем рассеиваются по Северо-Африканскому побережью. Часть из них проникает вглубь континента, вплоть до озера Чад. Весной миграция птиц идет в обратном направлении. Отправными районами для птиц по данному пути служат страны Центральной и Восточной Европы, а также Скандинавия и Россия. Некоторые птицы зимуют на побережье и островах Адриатики и территории бывшей Югославии, где они обеспечены прокормом в зимнее время.

Сезонные маршруты перелета мелких птиц, обычных представителей пернатых в Европе (дрозды певчий и рябинник, зарянка, пеночка-весничка, лесной конек и др.), идентичны. Во время сезонных миграций через Скандинавию весной и осенью пролетают сотни миллионов птиц, многие из них являются носителями эктопаразитов во время как прилета, так и отлета. До 50% мигрирующих и тетеревиных птиц являются носителями антител к вирусу Синдбис и могут выполнять функции как импортеров, так и амплификаторов вируса [23].

Многообразие маршрутов разлета с летних мест гнездования достоверно выявлено для птиц дельты Волги, Сибири и Европы [1, 2, 12]. За счет заноса вируса птицами в Фенноскандии сформировалась эндемичная по вирусу Синдбис территория, ограниченная координатами: 65° с.ш., 60° ю.ш., 10–34° в.д.

АРЕАЛ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ

Ареал распространения лихорадки Синдбис, как нозоформы, или, точнее, ее клинического проявления у людей ограничен. Обязательной международной ее регистрации не существует, вероятно, потому, что первоначально вирус Синдбис расценивали как непатогенный для людей и животных [50].

Национальная регистрация введена в Финляндии с 1995 г. [34]. Спустя несколько лет после открытия вируса были выявлены немногочисленные заболевания людей в Южной Африке – 21 случай [41,42], в Австралии – 2 [46], в Таджикистане – 4 [5], в Китае – 1 [36]. В 80-е гг. XX столетия, когда в России, Швеции и Финляндии одновременно возникли эпидемиологически значимые вспышки этой лихорадки с охватом за сезон до 65–300 клинически выраженных серологически подтвержденных случаев болезни у людей [3, 10, 11, 24], первые заболевания в Швеции ретроспективно отнесли к 1967 г. [31], в Карельской АССР и в Финляндии – к 1974 г. [3, 31, 32, 51]. Заболеваемости присущ спорадический характер, два случая болезни в одном очаге крайне редки [3].

С 80-х гг. лихорадку почти ежегодно отмечают в странах Фенноскандии на уровне от единичных до сотен случаев за эпидемический сезон: в Швеции за 1981–1988 гг. – в среднем диагностировали 31 заболевание [37], в Финляндии за 1981–1996 гг. серологически подтверждено 2183, в среднем 136 случаев ежегодно с относительной заболеваемостью 2,7 на 100 тыс. населения [23]; за 1995–2003 гг. серологическую верификацию осуществляли в отношении 2529 пациентов [34]. Вспышки болезни происходят в данной стране регулярно, с периодичностью в 7 лет (1974, 1981, 1988, 1995 и 2002) с ежегодной регистрацией от 86 (1995) до 597 (2002) пациентов [32, 52]. Наивысшая заболеваемость, до 25,7 и 80 случаев на 100 тыс. населения, отмечена в 1995 и 2002 гг. соответственно в восточной части Финляндии, эндемичной по данной лихорадке [31, 34].

В Российской Федерации, после эпидемически значимого 1981 г., когда серологически верифицировали около 200 заболевших «карельской лихорадкой» [3], *вспышек болезни не наблюдалось* [4, 9]. За последующие (1982–1985) годы было выявлено 25 переболевших (17 взрослых и 6 детей), из них в Карелии – 15, в Вологодской и Смоленской областях – 2 и 3 соответственно [10]. В последующем, за десятилетний период наблюдения были выявлены ретроспективно 3 переболевших в Краснодарском крае [15]. В Таджикистане в 1989 г. среди 247 остролихорадящих больных лихорадка Синдбис была подтверждена у 4 из них путем выделения вируса с последующей его идентификацией [5]. В Финляндии среди ретроспективно исследованных 6320 переболевших с

диагнозом «краснуха» за период с 1973 по 1989 г. обнаружено 107 случаев болезни Погоста [23]. Таким образом, общее число зарегистрированных больных в странах Фенноскандии и Российской Карелии к настоящему времени достигает 12–15 тыс. случаев. В действительности число переболевших этой инфекцией людей значительно больше. Для лихорадки Синдбис характерна ее гиподиагностика, особенно для форм легкой и средней тяжести. В странах Африки, вследствие идентичности ее доминантных симптомов (артралгия, сыпь) с таковыми у больных с лихорадками Чикунгунья, О'Ньонг-ньонг, Бвамба и денге, эндемичными для этой части континента, она, вероятно, причисляется к вышеупомянутым болезням; в странах Фенноскандии – к артритам ревматоидной этиологии или проходит под диагнозом других заболеваний с сыпью, в частности как краснуха, в Австралии – как лихорадка Росс-Ривер.

О количестве инфицированных, не обратившихся за медицинской помощью или же перенесших латентную форму лихорадки, можно судить по серологическим исследованиям. В эндемичных по лихорадке Синдбис странах Африки, в которых осуществлялся поиск антител против комариных лихорадок, в том числе и к лихорадке Синдбис, выявлен широкий диапазон положительных находок. Их уровень по отношению к лихорадке Синдбис находился в зависимости от страны и места проживания в ландшафтном отношении, а также возраста обследуемой когорты населения: в среднем для населения нижней части Нила в Египте – 27%, Судана – 12%; в эндемичном очаге дельты Нила – 38% для детей и подростков (возраст ≤ 15 лет) и 67% для лиц старше 15 лет [50]. В Уганде, при средней инфицированности населения, равной 12,6%, процент положительных сероконверсий в младшей возрастной группе (≤ 15 лет) из провинции Кизеги (в южной, пустынной части страны) составлял 1,8, для аналогичной возрастной группы из провинции Мадии, расположенной в долине Верхнего Нила на севере страны вдоль границы с Южным Суданом, – 45,1%, для населения старше 15 лет из этой же части страны – 77,3% [28].

В Южно-Африканской республике наблюдали аналогичное, зависимое от территориальной привязанности и увлаженности мест проживания резидентов, а также их возраста, распределение положительных находок: в Капской провинции и провинции Наталь (аридные зоны страны) – 1,2–2,1%, в провинции Трансвааль – 15,5% [30]. При этом в странах Африканского континента за 50 лет с момента открытия вируса Синдбис по настоящее время известны лишь единичные случаи болезни у людей при одновременной высокой заболеваемости лихорадками, экологически связанными с комарами (лихорадка Западного Нила, Чикунгунья, Рифт, О'Ньонг-ньонг).

В странах Фенноскандии, где после 80-х гг. XX столетия лихорадка Синдбис стала эндемичной, средняя инфицированность населения по уровню сероположительных результатов обследования составляла в Финляндии 11%, из них на долю детей ≤ 10 лет приходилось 25% [35]. Неожиданным оказалось выявление высокого уровня серопозитивности не только в восточной части страны, эндемичной по заболеванию, но также на западе (17%), севере и юге (до 9%) [35]. В Швеции среди здорового населения эндемичных районов 2,0–3,0%, в очагах инфекции – 8% положительных находок [24].

В Российской Карелии наиболее высокая (до 11–30%) иммунная прослойка выявлена на западе средней (до 20%) и, особенно, в Южной Карелии (50–55%) [10]. У детского населения антитела обнаруживали вдвое реже. До 30% лиц с хроническими полиартритами имели специфические антитела к вирусу [10]. Инфицированность людей, проживающих на других территориях России (Астраханская, Ростовская, Саратовская области, Краснодарский край) или же вне ее пределов (Средняя Азия), значительно ниже: по обнаружению в крови специфических *вируснейтрализующих антител* – от 0,05 до 2,6 % [13, 15, 22]. На территориях, где отмечались единичные разрозненные случаи болезни, в частности в районе Большого Сочи (Краснодарский край – 3 случая), Таджикистан (4 случая), серологическая прослойка невысока – до 0,4% [5, 12, 13].

МЕХАНИЗМ ЗАРАЖЕНИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ИНФЕКЦИИ

Входными воротами инфекции являются капилляры кровеносной системы в месте присасывания комара. Заражение теплокровных осуществляется *путем прямого введения вируса из колюще-сосущего аппарата переносчиков непосредственно в русло крови прокормителя*. Порции слюны, впрыскиваемые комарами в место присасывания для предупреждения свертываемости крови, обеспечивают диссеминацию вируса по организму теплокровных. При этом часть вируса поглощается клетками фагоцитарного ряда, часть реагирует с эндотелиальными клетками стенок сосудов. В них развивается патологический процесс, в результате нарушается каскад арахидоновой кислоты, комплемента, цитокиновый статус. Нарушение общего гомеостаза изменяет физиологию и биохимию деятельности клеток эндотелия, что проявляется у больных недомоганием и внезапным формированием на коже сыпи. Последняя сохраняется несколько дней, в течение которых вирус может быть выделен из биоптатов кожной ткани [31, 41]. В крови заболевших отмечается лимфоцитоз с появлением атипичных форм клеток (вакуолизация цитоплазмы

и порозность ядер), которые персистируют несколько недель [42]. В связи с доброкачественным течением инфекционного процесса у людей, патогенез лихорадки Синдбис у человека не изучен.

Из гистологических наблюдений на экспериментально зараженных белых мышах известно, что после внутрибрюшинного или внутримозгового введения вируса прототипного штамма AR339 или топотипного SA AR 86 в ЦНС подопытных животных развивался лизис нервных клеток без видимой лейкоцитарной инфильтрации. Скелетная мускулатура претерпевала очаговую или диффузную дегенерацию с моноклеарной инфильтрацией. Для сосудистой системы была характерна дилатация и иногда формирование лейкоцитарных гранулем. Реже наблюдали миокардит и поражения других органов [27, 42, 50].

В отличие от прототипного изолята вариант, выделенный из везикул на коже больной лихорадкой Синдбис женщины (топотипный штамм SA AR 86), был более вирулентен для белых мышей-сосунков. Он вызывал их гибель на 2–4-е сут после инфицирования и генерализованную картину морфологических изменений. Значительную патологию наблюдали в коже, скелетной мускулатуре, суставах (некроз периартикулярной ткани и внутрисуставных связок), костном и головном мозгу, гладкой мускулатуре (некроз), в стенках кровеносных сосудов, в сердце (некроз клеток миокарда и в области предсердно-желудочковых соединений) [27]. В опытах на взрослых белых мышах, зараженных вирусом этого штамма, подтверждена репликация вируса в надкостнице соединительных тканей, прилегающих к суставным поверхностям и во внутренних оболочках костномозговой полости подопытных мышей [27, 41]. С размножением вируса связывают появление суставных болей у заболевших людей [27].

Перенос этих наблюдений на человека весьма условен. Тем не менее, если судить о чувствительности человека и белых мышей к вирусу по величине инфицирующих доз, вызывающих клиническую форму болезни в ответ на заражение представителями аналогичных комариных лихорадок, в частности ЛЗН и ВЭЛ, то оказывается, что она весьма близка. Дозы обоих вирусов, вызывающих заболевание у сравниваемых биообъектов, эквивалентны: достаточно укуса одного инфицированного комара. Полагают, что патологический процесс у взрослых белых мышей и, соответственно, у человека и морфологическая основа страдания в определенной степени сходны. Действительно, у людей с клиническим проявлением болезни четко выражено поражение наиболее ранимой капиллярной части сосудистой системы и ее эндотелиальной выстилки (сыпь, лихорадка, токсикоз), затронутость мышечной, соединительной

ткани и суставов. Они проявляются мышечными болями, нарушением терморегуляции, развитием артритов. Способность же вируса Синдбис к длительной персистенции в чувствительных клетках подтверждена в эксперименте: в культуре клеток комаров *A. albopictus* до 73, в мозгу сизых голубей – до 53 сут [22]. Данная особенность вируса, очевидно, предопределяет также формирование иммунных комплексов, которые, оседая в местах поражений при хронизации болезни у человека, ведут к длительной миалгии, артралгии и артритам, плохо поддающимся лечению [29].

Период проявления заболеваемости и ее характеристика при естественном движении инфекции. Для эндемичных территорий Фенноскандии характерен четко выраженный сезонный характер – с третьей декады июля по конец сентября, реже – по первую декаду октября включительно. Наивысшая заболеваемость и ее пик зарегистрированы в августе [3, 6, 10, 23, 24, 34, 37, 43]. В этот период года население интенсивно посещает *черничники* с целью сбора ягод из семейства брусничных, последовательно созревающих в июле-сентябре: черника → брусника → клюква. Последние обычно расположены в хвойных и смешанных, часто заболоченных глухих лесах зоны южной тайги, среди многочисленных озер, небольших рек и ручьев, свойственных Скандинавии и Российской Карелии.

Естественно, что сбор ягод и других дикоросов во второй половине лета, а также профессиональные занятия в летне-осенний период (охота, рыболовство, сенокосение, таксация леса и т.п.) сопровождаются нападением кровососов всех видов, многочисленных и разнообразных в теплое время года. В эпидемически значимые годы их численность в 6–10 раз превышала показатели благополучных по заболеваемости периодов [3, 8]. В случае наличия инфицированных переносчиков в общей их популяции происходит, как правило, заражение лиц, посещающих леса. Сведения об инфицированности природных популяций комаров вирусом Синдбис немногочисленны: она составляет 1–3 комара на 1 тыс. – 3,8 тыс. обследованных экземпляров [8, 9, 13, 24, 25, 50, 54]. Обычно сбором ягод занимается преимущественно население активного (среднего) и пожилого возраста, реже дети и подростки. Как следствие, картина распределения манифестно заболевших в возрастном и половом отношении отражает эту особенность. Дети и подростки болеют реже [3, 7, 23, 24, 35, 39, 51]. Так, во время эпидемической вспышки 1981 г. в Российской Карелии заболеваемость взрослых составила 5,5 на 1000 и 0,5 – для детей [3]. Среди 86 достоверно подтвержденных больных в эндемичном очаге в провинции Северная Карелия (Финляндия) доля детей и подростков в возрасте 4–17 лет была равной 20%

[32]. При серологическом исследовании инфицированности общего населения в Швеции средний возраст для женщин составил 46 лет, для мужчин – 54 года [48], в Финляндии (октябрь 1999 – май 2003) инфицированность мужской части населения была выше, чем женской (6,0% и 4,1% соответственно), но возраст инфицированных женщин был несколько выше (44,1 против 41,8 года) [34]. Показатели заболеваемости на 100 тыс. населения соответственно составили 8,7 и 6,6, при общей наивысшей заболеваемости 13,5 для лиц в возрасте 50–59 лет за весь период изучения болезни [34].

В Центральной Швеции, в наиболее эндемичной по болезни части страны, болезнь с равной частотой регистрировали среди как мужчин, так и женщин. По серологическим данным, положительные находки у лиц из старшей возрастной группы были в 20–40 раз чаще, чем среди всего населения, подвергающегося риску заражения [37].

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИИ И ОСЛОЖНЕНИЯ

Лихорадку Синдбис относят к доброкачественным, самоизлечивающимся заболеваниям [27, 51, 52].

Инкубационный период точно не установлен. Обычно болезнь развивается спустя несколько суток после посещения территорий с обилием летающих комаров. По этой причине определение времени и места экспозиции с возбудителем затруднено. Предположительно, он находится в пределах 2–9 сут [3, 32].

Продромальные симптомы слабо выражены, сводятся к появлению у части (до 57%) больных недомогания, слабости, боли в лобной части головы, миалгии, реже – головокружения и ощущения тошноты. Часть больных жалуется на ретроорбитальные боли. Клиническая картина варьирует от выраженных до стертых случаев, когда один или даже два из трех ведущих симптомов отсутствуют (табл.).

Болезнь начинается внезапно, *доминирующими признаками* являются боли в суставах, болезненность при движении и *появление сыпи*. У подавляющего числа пациентов (92–95%) высыпания возникают почти одновременно с недомоганием или даже до развития общетоксического синдрома [3, 24, 32, 33, 34, 42, 51, 52]. При первом посещении врача пациенты жалуются на болезненность в суставах и сыпь [51].

Сыпь развивается в среднем в первые-третьи сутки у 70–75% заболевших, у остальной части больных – на протяжении недели, вплоть до 12-го дня от момента появления недомогания [3, 51]. Она носит макуло-папулезный характер, ее элементы дискрет-

ны, не сливаются между собой, локализуются чаще всего на теле и бедрах, захватывая ладони и подошвы стоп, лицо остается свободным; папулы одинакового размера и вида, их диаметр – 1–3 мм. На слизистой полости рта иногда могут быть энантемы. Высыпания сохраняются от менее суток до 2–7 дней у половины больных, в среднем – 4–7 сут (табл.); затем они исчезают простым шелушением эпидермиса, без формирования рубцов [3, 24, 32, 51].

Лихорадка (температура выше 37,5–38 °C ≥ 2 дней, редко – до 39 °C) не является заметным признаком, ее регистрировали у 23–41% больных. В связи с не очень выраженным изменением общего состояния в госпитализации нуждается незначительная доля заболевших; в Швеции, 1982 г., менее 3% пациентов [24].

В острой фазе болезни *тотальный характер* представляет суставная патология (болезненность, опухание, невозможность движения): затрагиваются все суставные поверхности, начиная от голеностопных и кончая суставами шейных позвонков, лопаток, запястьев, коленных и локтевых, пальцев рук и ног. Особенно страдают крупные суставы: голеностопные – у 62–85%, коленные – у 44–56%, лучезапястные – у 50–58%, пальцев – до 65% [24, 32]. У 70% пациентов суставные боли и ограниченность при движении сопровождаются опуханием суставов [32]. В целом болезнь протекает доброкачественно, через 3–14 сут она заканчивается полным выздоровлением у большинства больных. Примерно у трети больных симптомы затронутости суставов исчезают в течение пос-

ледующих 2–3 нед, у 40% – в течение 3 мес [34]. У 25–30% пациентов артриты из острой фазы болезни прогрессируют и переходят в хроническую форму. Эта форма сохраняется в течение нескольких месяцев и лет [32, 51, 52]. Спустя 12 мес болезненность и признаки воспаления суставов наблюдали у 50% лиц из группы, спустя 2½ года – у трети больных [52]. Длительная артралгия, требующая иммобилизации суставов, с длительностью от 3 до 4 лет отмечена у 4,1% пациентов [32, 51].

Продолжительность суставных поражений в значительной степени определяется возрастом заболевших; средний возраст больных с полным выздоровлением составлял 35 лет, с продолжительностью симптомов более года – 46 лет [32]. Из-за сильных суставных болей в острой фазе заболевания часть больных нуждалась в освобождении от работы на срок до 10 нед, в среднем – 3 нед [52].

Поражения суставов по сути являются *патогномоничным признаком* болезни при ее диагностике на эндемичной территории. Они зарегистрированы на территории Фенноскандии у 94–95% больных [24, 32, 33, 51]. Выраженность данного признака и его наивысшая частота послужили основанием определить лихорадку Синдбис в последние годы как «комариный артрит с сыпью» («mosquito-borne rash-arthritis») [32, 33].

В целом описание клинической картины лихорадки Синдбис на острой фазе заболевания в странах Фенноскандии не отличается от такового для случаев из ЮАР [41, 42]. Типичная картина болезни включа-

Таблица

Основные клинические симптомы и признаки лихорадки Синдбис

Симптомы и признаки	Наблюдения в:		
	Финляндия, 1981 г. n=60,% [51]	Швеции, 1982 г. n=50,% [24]	Финляндия, 2002–2003 гг. n=86,% [32]
<i>Общие симптомы</i> (недомогание, головная боль, парестезии), тошнота	47	32	57
<i>Сыпь</i>	88	96	92
Сыпь с зудом	55	6	53
Средняя продолжительность сыпи (дни)	4	5–7 у 44% пациентов (границы: 2 ... ≥ 11)	0–2 дня – 42, 3–4 дня – 8, ≥ 5 дней – 50
<i>Лихорадка</i> (>37,5–38,0 °C)	23	34	41
<i>Суставные симптомы</i>			
отсутствуют	8	6	5
артралгия	47	94	84
артриты	45	> 90	70
Продолжительность суставных симптомов			
≤ 1 мес	45	72 (границы: 1–29 дней)	22
> 1 мес	55	22	50

Примечание. В анализ включены только больные с серологически подтвержденным диагнозом.

ет симптомы затронутости суставов, сыпь с зудом, недомогание, умеренную лихорадку, головную и мышечную боли, развивающиеся в течение первых двух-трех дней болезни. Лихорадочный период у большинства (80%) больных сохраняется в среднем до 2 сут, у остальных – до 5 дней и более. Сыпь и недомогание также могут длиться более 5 сут, но наиболее выражена и продолжительна патология со стороны суставов [3, 32, 41, 42, 51, 52]. Патологические проявления в виде болезненности и припухлости суставов наблюдали у 24,5–30% пациентов спустя 3 года после острой фазы болезни [33, 52].

Гематологические показатели обычно находятся в пределах границ их нормальных колебаний. Наличие воспалительной реакции в организме пациентов объективно отражается у половины из них повышением СОЭ выше 15 мм, до 90 мм/час, у некоторых больных – умеренным лимфоцитозом [3, 49, 52].

Специфические антитела в титрах 1:20–1:320 образуются на 2–7 дни болезни, к 12–14 дням они возрастают до 1:320–1:2560. В сыворотках реконвалесцентов они сохраняются в титрах 1:20–1:640 до 5 мес после перенесенной болезни (срок наблюдения) [3, 42].

В течение первых 6–15 дней болезни становятся определяемыми методом ИФА IgM-антитела. Они могут сохраняться у страдающих хроническими артритом 5–6 мес и даже до 3 лет. Длительное сохранение IgM-антител рассматривают как подтверждение возможной персистенции вируса и его репликации, скорее всего, в синовиальной жидкости суставов, но попытки выделения вируса из неё были безуспешны [27, 32].

Антитела класса IgG формируются у всех больных после 11 сут от начала заболевания. Наибольшие показатели IgG-антител удерживались в течение 1–3 мес у части пациентов, затем их титр в течение года снижался, у части из них он сохранялся до 2½ лет (срок наблюдения) [52]. После перенесенного заболевания развивается иммунитет. Повторные заболевания достоверно не зарегистрированы.

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

В отсутствие вспышки болезни вне эндемичной территории диагностика затруднена. В природном ареале в эпидемический сезон диагноз болезни представляет лишь клиническую проблему [51]. В Европейском ареале необходим дифференциальный диагноз в отношении парвовируса человека В19, краснухи, кори, ветряной оспы, ревматоидных артритов, лептоспироза и клещевого боррелиоза [31, 32, 51]. Этиология заболевания в настоящее время подтверждается определением специфических антител либо иммуноферментным методом, либо выявлением фрагментов специфической РНК в биопробах из

везикул на коже больных в первые 5 дней заболевания [31, 32]. Выделение вируса из крови больных маловероятно из-за низкой и кратковременной вирусемии. Диагноз лихорадки может быть выставлен на основании доминирующих признаков в клинической картине болезни – сыпи и её характера в соединении с поражениями суставов [51].

Летальность. За 50-летнюю историю изучения инфекций, связанных с вирусом генокомплекса Синдбис, смертельные случаи болезни не зарегистрированы ни в острой фазе болезни, ни в дальнейшем, при ее хронизации.

Лечение. Специфическое лечение не разработано. Проводят симптоматическую противовоспалительную терапию нестероидными противовоспалительными препаратами. При развитии артритов перспективно применение индуктора интерферонотереза – йодантипирина, а также энзимотерапия по схемам, идентичным схемам лечения артритов ревматоидной и вирусной (герпес, ГЛПС) этиологии. Данные результатов практического применения индукторов интерферонотереза и препаратов энзимного ряда с этой целью отсутствуют.

Профилактика. В связи с незначительной заболеваемостью вне эндемичных территорий, невысоким социальным значением болезни и благоприятным течением подавляющего числа ее случаев, специфическая профилактика не разрабатывалась. В ней нет необходимости.

Неспецифическое предупреждение аналогично таким же мероприятиям, как и в отношении других комариных вирусных инфекций (ЛЗН, ЯЭ, ВЭЛ). Они включают защиту от нападения комаров в сезон сбора лесных и болотных ягод (черника, брусника, клюква и др.) и другого рода занятий, связанных с посещением лесов и болот на эндемичных территориях, путем ношения плотной одежды, противокмарных сеток на голову, применения репеллентов-инсектоакарицидов для защиты открытых частей тела. Для снижения вероятности заражения рационален прием таблеток йодантипирина непосредственно перед выходом в «комариные» места согласно рекомендации, действующей в отношении неспецифической профилактики клещевого энцефалита.

Литература

1. Березин В.В. Миграции птиц дельт рек Азовского и Каспийского бассейнов и их возможная роль в распространении арбовирусов // Трансконтинентальные связи перелетных птиц и их роль в распространении арбовирусов / Под ред. А.И. Черепанова. Новосибирск: Наука, 1972. С. 183–186.
2. Березин В.В., Семенов В.Ф., Решетников И.А., Башкирцев В.Н. Значение птиц в естественном цикле арбовирусов, передаваемых комарами, в де-

- льте Волги // Трансконтинентальные связи перелетных птиц и их роль в распространении арбовирусов / Под ред. А.И. Черепанова. Новосибирск: Наука, 1972. С. 310–313.
3. Вершинский Б.В., Львов Д.К., Скворцова Т.М. и др. Карельская лихорадка – новая нозологическая форма арбовирусной этиологии (Togaviridae, Alfavirus, комплекс Sindbis) // *Болезни с природной очаговостью* // Тр. ин-та Пастера. Л., 1983. Т. 60. С. 31–35.
 4. Колобухина Л.В., Львов Д.Н. Лихорадка Синдбис / Под ред. Д. К. Львова // *Медицинская вирусология*. М.: МИА, 2008. С. 498–501.
 5. Костюков М.А., Гордеева З.Е., Камардинов Х.К. и др. Лихорадка Синдбис в Таджикистане / Под ред. А.М. Бутенко // *Экология вирусов и диагностика арбовирусных инфекций*. М., 1989. С. 27–31.
 6. Львов Д.К. Симпозиум по Карельской лихорадке – болезни Погоста // *Вопр. вирусол.* 1985. № 5. С. 634–636.
 7. Львов Д.К., Скворцова Т.М., Кондрашина Н.Г. и др. Этиология Карельской лихорадки – новой арбовирусной инфекции // *Вопр. вирусол.* 1982. № 6. С. 50–52.
 8. Львов Д.К., Скворцова Т.М., Громашевский В.Л. и др. Изоляция возбудителя карельской лихорадки от комаров *Aedes sp.* // *Вопр. вирусол.* 1985. № 3. С. 311–313.
 9. Львов Д.К., Клименко С.М., Гайдамович С.Я. и др. Лихорадка Синдбис // *Арбовирусы и арбовирусные инфекции*. М.: Медицина, 1989. С. 188.
 10. Львов Д.К., Скворцова Т.М. Карельская лихорадка // *Арбовирусы и арбовирусные инфекции*. М.: Медицина, 1989. С. 253–256.
 11. Львов Д.К., Колобухина Л.В. Карельская лихорадка / Под ред. Д.К. Львова // *Медицинская вирусология*. М.: МИА, 2008. С. 497–498.
 12. Львов Д.К., Щелканов М.Ю., Колобухина Л.В. и др. Серологический мониторинг арбовирусных инфекций в дельте реки Кубань (данные 2006–2007 гг.) // *Вопр. вирусол.* 2008. № 4. С. 30–35.
 13. Колобухина Л.В., Львов Д.Н. Лихорадка Синдбис // Под ред. Д.К. Львова // *Медицинская вирусология*. М.: МИА, 2008. С. 498–501.
 14. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр // ВОЗ. Женева. 2003. Т. 1. Ч. 1. С. 103–171; С. 282–286.
 15. Пиликова О.М., Юничева Ю.В., Ларичев В.Ф. Изучение циркуляции арбовирусов на территории, курируемой Причерноморской противочумной станцией // *Арбовирусы и арбовирусные заболевания* / Мат-лы пленума проблемной комиссии. Астрахань, 17–20 октября 2006 г. М., 2007. С. 152–155.
 16. Питерс Ч. Лихорадка Синдбис / Э. Фаучи, Ю. Браунвальд, К. Иссельбахер и др. *Внутренние болезни по Тинсли Р.Харрисону*. М.: Практика, 2005. Кн. 3-я. С. 1394.
 17. Покровский В. И. Лихорадка карельская / Под ред. И.Н. Денисова, Ю.Л. Шевченко. *Справочник-путеводитель для практикующего врача, 2000 болезней*. М.: Геотар-Медиа, 2008. С. 563–563.
 18. Соколова Т.М., Селиванова Т.К., Лебедев А.Ю. и др. Вирусы Синдбис разного географического происхождения и дифференциация их от вирусов ЗЭЛ методом ПЦР // *Вопр. вирусол.* 1996. № 3. С. 117–122.
 19. Соколова Т.М., Урываев Л.В., Громашевский В.Л. и др. Генетическая структура и антигенные связи новых вирусов Синдбис, выделенных на территории России // «Вирусные инфекции на пороге XXI века: эпидемиология и профилактика» / Мат-лы научн. конф. СПб., 21–22 апреля 1999 г. СПб., 1999. С. 143–144.
 20. Соколова Т.М., Уласов А.В., Галкина И.В. и др. Генотипирование штаммов вируса Синдбис, выделенных на территории Астраханской области // *Арбовирусы и арбовирусные инфекции* / Мат-лы симпозиума. Астрахань, 17–20 октября 2006 г. М., 2007. С. 87–91.
 21. Черкасский Б.Л. *Инфекционные паразитарные болезни человека: Справочник эпидемиолога*. М.: Изд-во «Мед. газета», 1994. С. 338–339; С. 353–354.
 22. Чунихин С.П., Леонова Г.Н. *Экология и географическое распространение арбовирусов*. М.: Медицина, 1985. 128 с.
 23. Brummer Korvenkontio M., Valapathi O., Kuusisto P. et al. Epidemiology of Sindbis virus infections in Finland 1981–1996: possible factors explaining a peculiar disease character // *Epidemiol. Infect.* 2002. Vol. 129 (2). P. 335–345.
 24. Espmark A., Niklasson B. Ockelbo disease in Sweden: epidemiological, clinical and virusological data from the 1982 outbreak // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1984. Vol. 33. № 6. P. 1203–1211.
 25. Francy D.B., Jaensen T., Lundström I.O. et al. Ecologic studies of mosquitoes and birds as hosts of Ockelbo virus in Sweden and isolation of Inkoo and Batai viruses from mosquitoes // *Ibid.* 1989. Vol. 41. № 3. P. 355–363.
 26. Gould E.A., Higgs S., Buckley A., Gritsun T.S. Potential Arbovirus Emergence and Implication for the United Kingdom // *Emerg. Inf. Dis.* 2006. Vol. 12. № 4. P. 549–555.
 27. Heise M.T., Simpson D.A., Johnston R.E. Sindbis-Group Alphavirus Replication in Periosteum and Endosteum of Long Bones in Adult Mice // *J. Virol.* 2000. Vol. 74. № 19. P. 9294–9299.
 28. Henderson B.S., Kirja G.B., Hewitt K.S. Serological survey for Arboviruses in Uganda, 1967–1969 // *Bull. WHO.* 1970. Vol. 42. P. 797–805.
 29. Julkunen I., Brummer-Korvenkontio M., Hautanen A. et al. Elevated serum immune complex levels in Pogosta disease, an acute alphavirus infection with rash and arthritis // *J. Clin. Lab. Immunol.* 1986. Vol. 21. № 2. P. 77–82.

30. Kokernot R.H., Smithburn K.S., Weinbren M.P. Neutralizing Antibodies to Arthropod-borne viruses in Human beings and Animals in Union of South Africa // *J. Immunol.* 1956. Vol. 77. № 5. P. 313–323.
31. Kurkela S., Manni T., Vaheri A., Vapalapahti O. Causative agent of Pogosta Disease isolated from Blood and Skin Lesions // *Emerg. Infect. Dis.* 2004. Vol. 10. № 5. P. 889–894.
32. Kurkela S., Manni T., Myllynen J. et al. Clinical and laboratory manifestations of Sindbis virus infection: prospective study: Finland, 2002–2003 // *J. Infect. Dis.* 2005. Vol. 191. № 11. P. 1820–1829.
33. Kurkela S., Helve T., Vaheri A. et al. Arthritis and arthralgia three years after Sindbis virus infection: clinical follow-up of a cohort of 49 patients // *Scand. J. Infect. Dis.* 2007. Sept. 6. P. 1–7.
34. Kurkela S., Rätti O., Huhtamo E. et al. Sindbis virus infection in resident birds, migratory birds and humans, Finland // *Emerg. Infect. Dis.* 2008. Vol. 14. № 1. P. 41–47.
35. Laine M., Vainionpää R., Oksi J. et al. The prevalence of antibodies against Sindbis – related (Pogosta) virus in different parts of Finland // *Rheumatology (Oxford)*. 2003. Vol. 42. № 5. P. 632–636.
36. Liang G.D., Li L., Zhou G.L. et al. Isolation and complete nucleotide sequence of a Chinese Sindbis-like virus // *J. Gen. Virol.* 2000. Vol. 81. P. 5. P. 1347–1351.
37. Lundström J.O., Vene S., Espmark A. et al. Geographical and temporal distribution of Ockelbo disease in Sweden // *Epidemiol. Infect.* 1991. Vol. 106. № 3. P. 567–574.
38. Lundström J.O., Turell M.J., Niklasson B. Viremia in three orders of birds (Anseriformes, Galliformes and Passeriformes) inoculated with Ockelbo virus // *J. Wildl. Dis.* 1993. Vol. 29. № 2. P. 189–195.
39. Lundström J.O., Lindström K.M., Olsen B. et al. Prevalence of Sindbis virus neutralizing antibodies among Swedish passerines indicates, that thrushes are the main amplifying hosts // *J. Med. Entomol.* 2001. Vol. 38. № 2. P. 289–297.
40. Lvov D.K., Vladimirtseva E.A., Butenko A.M. et al. Identity of Karelian Fever and Ockelbo Virus determined by serum dilution – plaque reduction neutralization tests and oligonucleotide mapping // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1988. Vol. 39. № 6. P. 607–610.
41. Malherbe H., Strickland-Cholmley M., Jackson A.L. Sindbis virus infection in Man. Report case with recovery of virus from skin lesions // *S. Afr. Med. J.* 1963. Vol. 37. № 21. P. 547–552.
42. McIntosh B.M., McGillivray G.M., Dickinson D.B. et al. Illness caused by Sindbis and West Nile viruses in South Africa // *S. Afr. Med. J.* 1964. Vol. 38. № 15. P. 291–294.
43. Niklasson B., Espmark A., Le Duc J.W. et al. Association of a Sindbis-like viruses with Ockelbo diseases in Sweden // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1984. Vol. 33. № 6. P. 1212–1217.
44. Norder H., Lundström J. O., Kožuch O., Magnius L.O. Genetic relatedness of Sindbis virus strains from Europe, Middle East and Africa // *Virology*. 1996. Vol. 222. № 2. P. 440–445.
45. Rentier-Delrue F., Youn N. Genomic divergence among Sindbis virus strain // *Virology*. 1980. Vol. 160. № 1. P. 59–70.
46. Sammels L.M., Lunsday M.D., Poidinger M., Coelene R.J., Mackenzie J.S. Geographic distribution and evolution of Sindbis virus in Australia // *J. Gen. Virol.* 1999. Vol. 80. P. 739–748.
47. Strauss J.H. and Strauss E.G. Sindbis virus Lifecycle and Genome // <http://WWW.microbiology.wustl.edu/Sindbis>.
48. Skogh M., Espmark Å. Ockelbo Disease: epidemic arthritis – exanthema syndrome in Sweden caused by Sindbis virus like agent // *Lancet*. 1982. Vol. 1. № 8275. P. 795–796.
49. Smithburn K. C., Kokernot R. H., Heyman C. S. et al. Neutralizing Antibodies for certain viruses in the sera of human beings residing in northern Natal // *S. Afr. Med. J.* 1959. Vol. 33. № 27. P. 555–561.
50. Taylor R.M., Hurlbut H.S., Work T.H. et al. Sindbis virus: a newly recognized arthropod – transmitted virus // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1955. Vol. 4. № 5. P. 844–862.
51. Turunen M., Kuusisto P., Uggeldahl P.E., Toivanen A. Pogosta disease: clinical observations during an outbreak in the province of North Karelia, Finland // *Br. J. Rheumatol.* 1998. Vol. 37. № 11. P. 1177–1180.
52. Vene S., Franzen G., Niklasson B. Development of specific antibody patterns and clinical symptoms following Ockelbo virus infection // *Arch. Virol.* 1994. Vol. 134. P. 61–71.
53. Virus Taxonomy. Classification and Nomenclature of viruses. Eight Report of the International Committee on Taxonomy of viruses // Eds.: C.M. Fauquet, M.A. Mayo, J. Maniloff et al. Elsevier: Academ. Press, 2005. 1259 p.
54. Worth C. B., Paterson H. E., de Meillon B. The incidence of Arthropod-borne viruses in a population of Culicine Mosquitoes in Tongaland, Union of South Africa (January 1956 through April 1960) // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1961. Vol. 10. № 7. P. 583–592.

Представлена академиком РАМН Ю. В. Лобзиным