

ЭНЦЕФАЛИТ НИПА – ОПАСНЫЙ ЗООАНТРОПОНОЗ ИНДО–МАЛАЙЗИЙСКОГО РЕГИОНА ЮГО–ВОСТОЧНОЙ АЗИИ

Е.П. Лукин

48-й Центральный научно-исследовательский институт Министерства обороны
Российской Федерации, г. Сергиев Посад (Московская область)

Nipah Encephalitis – A Dangerous Zoonosis Of Indo-Malaysian Region Of South-East Asia

E.P. Lukin

48 Central Science Research Institute of Ministry of Defense of Russian Federation, Sergiev Posad (Moscow Region)

Резюме. Представлена информация о новом зооантропонозе, клинике и профилактике энцефалита Нипа. Приведены сведения о возбудителе, его экологии, клинике заболевания. Цель анализа – ознакомить отечественных специалистов (эпидемиологов, инфекционистов, неврологов, санитарных и ветеринарных врачей) с новым опасным заболеванием, не известным в России.

Метод исследования – аналитический. Инфекция у людей впервые описана в Малайзии (1999 г.), затем – в Бангладеш (2004 г.) и Индии (2006 г.). Возбудитель идентифицирован как новый представитель парамиксовирусов и вместе с родственным ему вирусом Хендра обособлен в новый род *Henipavirus* семейства *Paramyxoviridae* (2000 г.). Резервуар вируса в природе – рукокрылые крыланы, преимущественно летучие лисицы 8 родов *Pteropus*, вторичный – домашние свиньи. Вирус Нипа высококонтагиозен для человека и свиней. Последние выступают как амплификатор и резервуар вируса. Для заболевания у людей характерна картина острого энцефалита и легкой недостаточности. Быстро развивается кома, летальность – до 92,0%. Нередко происходит передача возбудителя от человека к человеку с развитием вспышки заболевания. Специфическое лечение не разработано, профилактика – неспецифическая.

Ключевые слова: энцефалит Нипа, эпидемиология, экология, клиника.

Введение

Индонезийско-Малайзийский регион Южной и Юго-Восточной Азии относится к тем территориям земного шара, в пределах которых происходит круглогодичная циркуляция вирусов в их естественных биотопах. Непрерывность данного процесса сопровождается мутациями и иными изменениями в организации генома вирусных популяций. Он проявляется формированием геновариантов с новыми фенотипическими свойствами, в том числе и повышением вирулентности. При этом нередко происходит расширение круга носителей клонов вируса с измененными характеристиками и переход к другим восприимчивым носителям, включая человека и окружающих его

Abstract. The review provides information on a new zoonosis – Nipah encephalitis. Characteristics of the pathogen and its ecology and clinic are presented. The purpose of the review is to get Russian specialist acquainted with new dangerous disease unknown in Russia.

The research method – analytical. Infection by humans were first described in Malaysia (1999), after in Bangladesh (2004) and India (2006). The causative agent was identified as a new member of paramyxoviruses and then, together with related Hendra virus, separated in a new genus *Henipavirus* of the family *Paramyxoviridae* (2000). Reservoir in nature – fruit bats, predominantly carnivorous flying foxes of 8 species of the genus *Pteropus*, secondary reservoir – domestic pigs. Nipah virus is highly contagious for humans and swine. The last act as amplifying and reservoir host. The disease in humans is characterized by symptoms and signs of acute encephalitis and pulmonary insufficiency. Rapidly developing coma, lethality – up to 92,0%. Outbreaks with transmission of the virus from person-to-person are known. Specific treatment has not been developed, prevention is nonspecific.

Key words: Nipah virus encephalitis, epidemiology, ecology, clinic.

животных. Часть из них становится дополнительным вторичным резервуаром измененных клонов возбудителя, сопровождается эпизодическим или периодическим выносом таких генолиний за пределы эндемичных территорий [1, 2]. Данный процесс прослеживается на стыке XX–XXI вв. на примере японского энцефалита, лихорадки денге, Чикунгунья, вирусов гриппа птиц H5N1, H7N9, ТОРС, а также других более редких вирусов (Менангле, леса Бармы) [3, 4].

Аналогичный процесс эволюции проявился для двух ранее не известных вирусов из семейства *Paramyxoviridae* в середине 1990-х гг., названных позднее вирусами *Hendra* и *Nipah*. По ультраструктуре вирионов, серологическим, антигенным

и молекулярным характеристикам они близкородственны между собой, отличие по сиквенсу генов протеинов N и P 21% и 25% соответственно, по аминокислотам N протеина — 8%. Оба являются зооантропонозами и связаны общностью их природного резервуара в природе, а именно — крыланами из рода *Pteropus* семейства *Pteropodidae* [3, 5, 6].

Свое название вирусы получили от наименования мест их первоначального обнаружения в пригороде г. Брисбен, штат Квинсленд, Австралия, 1994 г., и реки и селения Нипа, штат Перак, полуостровная Малайзия, 1999 г., соответственно. Обособлены в отдельный род *Nipavirus* указанного семейства [3, 6, 7].

Цель исследования — представить современную информацию о новом вирусе и заболевании, связанном с ним.

Материалы и методы

Сопоставительный анализ данных литературы, главным образом англоязычной, о свойствах возбудителя энцефалита Нипа, его экологии, эпидемиологии и клинике заболевания.

О новом зоонозе стало известно в сентябре 1998 г., когда заболели фермеры-свиноводы вблизи г. Ипо, столицы штата Перак в северо-западной части полуостровной Малайзии. Из эпицентра эпизоотии заболевание распространилось на фермы штатов Негери, Сембилан и Селангор. Для болезни была характерна лихорадка, сопровождавшаяся быстро прогрессирующей картиной энцефалита. За 6-месячный период в общинах Тамбун (штат Перак) и Серимбан скончались 100 заболевших фермеров [8]. Необычной особенностью клинического течения болезни у людей было ее быстрое развитие с картиной энцефалита на фоне лихорадки и высокая летальность среди пациентов, тогда как у свиней превалировала острая дыхательная недостаточность с относительно низкой (1–6%) их гибелью [8]. Кардинальные особенности болезни в сезон 1998–1999 гг., а именно — болели только взрослые люди, профессионально связанные с выращиванием и уходом за свиньями (86–93%) [6, 7], послужили причиной первоначального подозрения на японский энцефалит [7–9]. Попытка остановить дальнейшие случаи вакцинацией против последней инфекции, а также обработка пестицидами 18 586 свиноферм и 403 837 прилегающих домов, оказалась безуспешной [7, 10]. Общность ареала вирусов Нипа и японского энцефалита, их амплификатора (свиньи) в окружении человека и, наконец, некоторая схожесть клинического проявления по комплексу признаков, отражающих патологические процессы у человека, не позволяли своевременно заподозрить существование какого-то иного, нового вируса [3, 8, 11, 12].

Из-за возможной африканской чумы свиней в течение двух месяцев, с 29.02 по 26.04.1999 г., было уничтожено 960 000 животных [8, 10]. К их забою и утилизации привлекали 1638 военнослужащих Малайзийской армии и, несмотря на принятые меры личной защиты (маски, перчатки, сапоги, у 31% — очки), 6 из них инфицировались, 2 скончались [13]. За время всей кампании по забою и утилизации свыше 1,1 млн свиней [3] Министерство здравоохранения Малайзии сообщило об остром лихорадочном заболевании с картиной энцефалита у 283 пациентов, 109 из них умерли [8]. Был выделен и идентифицирован возбудитель [10, 11]. По результатам выявления IgM антител к вирусу Нипа или его выделению от больных в этот период болезнь классифицировали как острый энцефалит Нипа в 265 случаях, в 10 — как его отдаленное проявление, в 1 случае был установлен японский энцефалит [8].

Результаты и обсуждение

Вирус

Впервые вирус, вызывающий ранее не известное заболевание, был выделен К.В. Chua и его коллегами в Медицинском центре университета Малайзии в г. Куала-Лумпур от больного энцефалитом в марте 1999 г. [7, 11]. Затем он был переслан в CDC, США, где был подтвержден как новый представитель семейства парамиксовирусов [6]. Выделенный изолят вируса по результатам секвенирования участков генома и серологическим реакциям оказался близок, но не идентичен вирусу Хендра. Последний циркулирует в Юго-Восточной Азии и Австралии, является этиологической причиной заболевания лошадей, в меньшей степени — людей [5, 6]. Новый вирус вместе с вирусом Хендра сформировал род *Nipavirus* семейства *Paramyxoviridae* порядка *Mononegavirales* [10, 13]. Вирусы нового рода сферической формы, их диаметр 120–150 нм, вне клетки — до 500 нм. Геном представлен одноцепочечной несегментированной РНК отрицательной полярности, инкапсулирован в мембрану. Протяженность генома — 18252–18258 пн, состоит из шести структурных генов (N-P-M-F-G) [14, 15]. Встроенные гликопротеины прикрепления (Gt) и расщепления (F), а также фосфопротеиназа (P) обеспечивают проникновение РНК вируса в чувствительную клетку-мишень. У вируса Нипа гемагглютиназа и нейраминидаза отсутствуют. Последние компенсирует гликопротеин F — типичный гликопротеин I класса. Обнаружены также лиганды эфрина 2 и 3, способствующие инфицированию чувствительных клеток-мишеней [10, 15, 16, 17]. В реакции нейтрализации различие в титрах между вирусами Нипа и Хендра порядка 4–16 раз [10, 18].

По результатам секвенирования генома 7 изолятов вируса от людей, свиней и крыланов подтверждена их высокая идентичность: гомология по нуклеотидному и аминокислотному составу 98,0–99,2% [18, 19]. Образцы вируса из Малайзии и Камбоджи группируются в генотип М, полученные из Бангладеш и Индии – в генотип В. Границы вариаций сиквенсов по нуклеотидам и аминокислотам внутри генотипа М равны 0,19–2,21 и 0,18–3,67%, внутри геногруппы В – 0,28–1,06 и 0,28–0,56% соответственно [20].

Вирус культивируется на линиях клеток Vero E6, RK 13, ВНК, астроглиомы человека U373, вызывает цитопатическое действие [10, 12, 21–24]. Накопление на клетках Vero E6 достигает $\geq 1 \cdot 10^7$ БОЕ/мл [10, 16]. В качестве лабораторных моделей используют золотистых хомячков, хорьков, белых обезьян и африканских зеленых мартышек [16, 24–26]. У хорьков и зеленых мартышек воспроизводится инфекция, наиболее полно отображающая заболевание у человека [16, 24, 27].

Во внешней среде вирус относительно устойчив. В моче крыланов и в соке финиковой пальмы выживает в течение нескольких дней [20], прогревание до 70° С инактивирует вирус. Клинические пробы от больных людей обеззараживают гуанидинотиоцианатом [23] или гамма-облучением [28], свиарники – гипохлоритом натрия или негашеной известью [8].

Экология и ареал распространения вируса

Существование вирусов Нипа и родственного ему Хендра в девственной природе Юго-Восточной Азии связано с рукокрылыми, в основном крыланами – представителями семейства Pteropodidae, подотряд Pteropidae, в меньшей степени – с летучими мышами из семейства кожановых (Vespertilionidae). В полуостровной Малайзии обитает не менее 13 видов плоядных и до 60 видов насекомоядных крыланов [3, 6]. Их причастность к циркуляции вируса Нипа подтверждена его выделением из мочи Pteropus lylei (летучей лисицы Лайла) и Pteropus hypomelanus (маленькой летучей лисицы) в Камбодже и Малайзии [5, 29, 30]. Маркеры вируса в организме животных подтверждены выявлением вируснейтрализующих антител (ВН АТ) в Камбодже, Малайзии, на островах Калимантан, Суматра и Ява (Индонезия), антител в иммуноферментном анализе (ИФА АТ), фрагментов специфической РНК в ПЦР у других видов крыланов: P. vampyrus (большой летучей лисицы) в Австралии, Бангладеш, Вьетнаме, Индонезии, Малайзии и Таиланде [5, 9, 17, 29, 30, 31]. Среди P. giganteus (индийская летучая лисица), отловленных на удалении более чем 1000 км от места вспышки энцефалита Нипа у людей в г. Силигури (Индия, 2001 г.), уровень ВН АТ достигал 51,0%, а по ИФА АТ – 63% [22].

Из 14 видов крыланов в Малайзии положительными по ВН АТ оказались 8,4% исследованных животных: 4 вида плоядных и 1 – насекомоядных [9]. В южных провинциях Китая (Юньнань и Хайнань), вблизи территории Вьетнама методами ИФА, ПЦР и реакции нейтрализации обнаружено присутствие Нипа-подобного возбудителя у 4,8% рукокрылых и некоторых видов летучих мышей [5, 32]. В слюне и моче 7,8% крыланов из Таиланда, а также летучей мыши Hipposideros larvatus (обыкновенный листонос), также присутствовали следы вируса Нипа [33].

В итоге положительные находки на вирус Нипа по Юго-Восточной Азии, включая Вьетнам, Индонезию, Восточный Тимор, Папуа – Новую Гвинею и провинцию Квинсленд (север Австралии), обнаружены в диапазоне 2,85–86,4% [5, 9, 17, 29, 31, 34]. Видовой состав рукокрылых, причастных к циркуляции вируса, представлен 7 видами плоядных и одним видом насекомоядных (Scotophilus kuhlii) крыланов [5, 9, 31, 33]. Инфекция у них протекает бессимптомно, при этом они выделяют вирус в окружающую среду с отделяемым носа, слюной, мочой, фекалиями [9, 17, 30, 31, 33, 35]. Самки не передают детенышам возбудитель с молоком, однако ВН АТ в организме последних появлялись [22]. Очевидно, что вирус Нипа существует в природе в пределах ареала обитания рукокрылых, и они служат основным его резервуаром в природе. Состояние беременности, выкармливание потомства и лактация у самок являются факторами риска, повышающими циркуляцию вируса Нипа среди P. vampyrus [17].

В отличие от вируса Хендра, вирус Нипа высококонтагиозен для домашних свиней. Они являются значительным дополнительным амплификатором вируса. Заболевает до 100% животных, из них 1,0–6,0% погибает. Часть из них с клинической картиной поражения дыхательных путей выделяет вирус во внешнюю среду. В свою очередь, они получают вирус от крыланов, съедая недоеденные и сброшенные на землю рукокрылыми фрукты (бананы, манго, папайя, гуава), их абортированные плоды и выпивая контаминированную воду [6, 36]. Внутри ферм и между ними инфицирование свиней происходит респираторно-контактным путем, больные животные выделяют вирус в окружающую среду со слюной, отделяемым бронхолегочного эпителия, мочой. Часть свиноматок, вероятно, заражались за счет инфицированной спермы от хряков [8].

Другие животные из окружения человека (кошки, козы) инфицировались без или с незначительным рассеиванием возбудителя в окружении [37]. Собаки на дистанции более 15 км от эпизоотологической зоны не содержали антител к вирусу, внутри ее, на удалении 5 км, до 26–57%

были сероположительны, среди комнатных собак — 1,9%. Очевидно, что в отсутствие инфицированных свиней они не поддерживали возбудитель [38]. Лошади инфицируются очень редко (положительные находки 0,15%) [6]. У диких кабанов, одичавших кошек, охотничьих собак и крыс следов присутствия вируса не обнаружено [6, 37]. Из выше изложенного следует, что домашних свиней следует рассматривать в качестве вторичного резервуара вируса Нипа и, соответственно, источника заражения человека. Последнее четко подтверждено вспышкой энцефалита Нипа среди фермеров-свиноводов в сентябре 1998 г. — апреле 1999 г. в Малайзии и, параллельно, в марте 1999 г. в Сингапуре, где забой завезенных из Малайзии инфицированных свиней послужил источником заражения людей [6]. Полагают, что во время эпизоотии в Малайзии циркулировали два геноварианта вируса [28], что расценивается как результат двух интродукций вируса из дикой природы в популяцию свиней с последующим его переносом в популяцию людей [39].

Эпидемиология

Ареал проявления заболеваемости людей энцефалитом Нипа значительно меньше, чем ареал распространения его возбудителя. Он охватывает территорию полуостровной Малайзии, часть штата Западная Бенгалия в юго-восточной Индии, Бангладеш и Сингапур. Поскольку в Сингапуре болезнь была обусловлена завозом инфицированных свиней из Малайзии лишь в одном эпизоде (1999 г.), то следует считать, что заболевание до настоящего времени проявилось в 3 странах Индо-Малайзийского региона. К тому же после массового забоя свиней на 896 фермах в Малайзии в марте — апреле 1999 г. заболевания в данной стране прекратились [8]. Из Бангладеш информация о случаях энцефалита Нипа у людей публикуется неоднократно.

Заболевания в Бангладеш и Индии регистрируют в период с декабря по май последующего года. Такая сезонность обусловлена тем, что в этот период года в этих странах собирают сок финиковой пальмы. Местное население употребляет его как деликатес [19, 23, 35], аналогично березовому соку в России. Сок пьют без термической обработки. Во время процедуры сбора крыланы приспособились пить его из сосудов (глиняных горшков), подвешенных к стволам пальм, и контаминируют его своей слюной, мочой, фекалиями и иногда своими трупами [23, 35]. Из всех эпизодов интродукции вируса в популяцию людей в Бангладеш 21 возник именно в период сбора и употребления сока пальмы. 11 из них привели к единичным заболеваниям, 10 — к групповым, от 1 до 29, в среднем — 7 пациентов в каждом очаге [36].

Алиментарный путь заражения составил 49—80% случаев болезни в Бангладеш [23, 36, 40]. Для этой категории больных источником инфекции послужили первичные больные, потребители сока, причем все первичные умерли. Для данной когорты характерны тесные контакты с больными при уходе за ними, медицинском обследовании и лечении или при выполнении обряда омовения тела усопшего согласно мусульманским традициям перед похоронами. Возникали трансмиссии вируса с 2 и более (до 4) волн и «цепочек» последовательных заболеваний, с 4—30 последующими случаями [35, 40, 41, 42]. Общим источником заражения объясняется ограниченный, часто в пределах одной семьи, характер вспышек болезни [19, 20, 23, 40]. Обычно все члены семьи погибали. В одной из вспышек 10 из 12 заболевших и умерших составляли дети и подростки до 15 лет. Они рвали фрукты с деревьев, на которых обитали рукокрылые, пили финиковый сок, подбирали фрукты с земли [35]. В другой вспышке, возникшей в семье сборщика сока, последовательно заболели и умерли 5 ее членов [19]. В Камбодже, наоборот, где жители поддерживают высокий контакт с крыланами при их отлове и поставках в рестораны Пномпеня, не зарегистрировано ни одного случая заболевания людей энцефалитом Нипа [29, 30].

Вспышки возникали неожиданно, вторичные и последующие случаи болезни в семьях, а также внутригоспитальные заболевания отмечены исключительно среди лиц, тесно общавшихся с больными, ухаживающих за ними или принимавших участие в обряде подготовки трупа к захоронению. Известны 2 случая заражения в результате контакта с телом умершего больного, спустя 3 и 6 ч после его смерти [40], и 1 случай заболевания после 10-минутного пребывания в помещении с больным энцефалитом Нипа [43]. «Контактные» заболевшие не применяли каких-либо мер защиты в виде масок, перчаток, очков и обычно не мыли руки после посещения или осмотра больного [40, 42]. Для больных, заразившихся алиментарным путем или в результате контактно-респираторной передачи возбудителя, характерна более высокая летальность, до 75,0—100% [19, 23, 36, 40].

Болеют люди любых возрастов: от 7 мес. до 85 лет [10, 28, 35, 36]. Доля возрастной группы пациентов в Малайзии от 21 года до 60 лет, в основном мужчин, составила 81,6%, что обусловлено профессиональной связью этой части населения с содержанием и уходом за свиньями [8, 39]. На пике вспышки (между февралем и июнем 1999 г.) средний возраст 94 пациентов был равен 37 годам (табл.), соотношение мужчин и женщин 4,5:1. Из них 83% относились к этническим китайцам, 14% — к индусам, остальные — к другим этническим группам и расам [39].

Признаки и симптомы энцефалита Нипа у людей в сопоставлении с японским энцефалитом

Признаки и симптомы, %	Страна, год, количество больных:				
	Энцефалит Нипа				Японский энцефалит
	Малайзия, 1999, n = 94 [39, 52]	Сингапур, 1999, n = 11 [48]	Бангладеш, 2001 – 2010, n = 118 [20, 40, 43, 47]	Индия, 2001, n = 66 [28, 53]	Индия, 1982, n = 725 [56, 57]
Инкубационный период, сут	14..60	– 1)	5..15	2..10	5..15
Продромальный период, сут	+ 2)	+	–	–	2 – 5; 80,0
Средний возраст, годы, Ме (границы)	37 13..60	44 22..66	27±17 26 (2..85)	>15 –	< 15; 78,0 <30; 66,0
Лихорадка, >37,5 °С	97,0	99,1	90..100	100	94,7..99,1
Изменение сознания (дезориентация, спутанность, заторможенность)	55,0	45,4	75..100	97,0	62,1..85,7
Кома	–	–	74..88	–	30,8..37,9
Головная боль	65,0	73,0	42..100	57,0	62,4..75,9
Рвота	27,0	36,3	25..58	19,0	41,3..62,4
Кашель, одышка, нарушение дыхательной деятельности	14,0	36,3	62..88	51,0	45,0
Миалгии	12,0	–	73,0	57,0	–
Непроизвольные движения, конвульсии	29,0..32,0	–	23,0..75,0	43,0	20,1..48,5
Диарея	–	–	29,0	–	10,5
Изменение рефлексов или их отсутствие:					
– плантарных	24,0	+	6,0..24,0	17	27,8
– глубоких сухожильных	56,0	–	29,0	+	28,9
Затронутость менингеальных оболочек	–	–	–	–	35,2..62,3
Гипертензия и гипотония	38,0..56,0	–	–	+	1,0..14,5
Средняя продолжительность жизни до смерти, сут	6,9 (3..31)	–	5 (3..17)	7 (62,5) 14 (32,8)	1..7 (8,4±4,3)
Летальность	32,0	9,0	73,0	74,0	~40,0
Возможность рецидива	20,0	–	50,0	–	Не зарегистрирована
Передача от больного интактным лицам	–	–	+	+	То же
			до 4 «волн»	две «волны»	

– данные отсутствуют;

+ признак присутствует, цифровых данных нет.

В Бангладеш и Западной Бенгалии (Индия), где большая часть населения придерживается мусульманства (свиней не содержат) [35], распределение заболеваемости в зависимости от пола составляло 1,4 мужчин и 1 женщину, поскольку сборщиками пальмового сока являются мужчины [28, 35, 40]. Средний возраст умерших больных в Бангладеш в 2001 – 2007 гг. составил 27 лет (n = 122) [36]. Религиозной принадлежностью объясняется алиментарный, респираторный и контактно-респираторный

путь заражения людей в Бангладеш и Индии [35, 36, 40], респираторно-контактный – в Малайзии и Сингапуре [8].

Патогенез

Инфицирование людей может происходить одним или одновременно двумя возможными путями, при которых в любом случае первой линией защиты является эпителий кожи либо слизистые

дыхательной и пищеварительной систем. Вирионы возбудителя контактируют с дендритными клетками этого барьера, проникают в них путем микропиноцитоза и, без их разрушения, мигрируют в лимфатические сосуды, далее — в регионарные лимфатические узлы [44]. В них происходит первичное размножение вируса с последующей диссеминацией по кровеносному руслу всего организма [44, 45]. На данном этапе лейкоциты (лимфоциты, моноциты, макрофаги) выступают как пассивное «транспортное» средство для доставки возбудителя к основным клеткам-мишеням, а именно — эндотелиоцитам и нейронам [44]. В наблюдениях на инфицированных вирусом Нипа хорьках [27] и зеленых мартышках [16], а также при некропии умерших пациентов [6, 11, 46] подтвержден выраженный тропизм вируса к эндотелиальным и гладкомышечным клеткам сосудистой системы, а также нейронам головного мозга [6, 15, 27, 39, 45, 46]. Формируется тотальное поражение эндотелия, что приводит к мультиорганному вовлечению в патологический процесс сердца, почек, поджелудочной железы и других органов, сопровождается застоем крови, геморрагиями, отложением фибрина, отеками, некрозом прилегающих тканей, дисфункцией в системе гемостаза. Эндотелиальные клетки лизируются, частично сдуваются в просвет кровеносных сосудов, и инфекция из первоначальных мест размножения вируса продолжает распространяться дальше, приводя к функциональной недостаточности жизненно важных органов [45, 46]. Изменения наиболее выражены в ЦНС, где на фоне диффузного васкулита в коре и стволе мозга формируются очажки микроинфарктов и некроза как результат васкулит-индуцированного тромбоза [6, 11, 46]. В нейронах и паренхиматозных клетках при электронно-микроскопическом исследовании обнаруживают включения вируса [10, 47], при некропии в головном мозге — обширные микроинфаркты, в легких — васкулит, фибриноидные некрозы и альвеолярные геморрагии, отек, признаки аспирационной пневмонии [40].

Иммуногистохимия органов и тканей умерших пациентов выявила повсеместное распространение антигена вируса Нипа в эндотелиоцитах и клетках гладких мышц кровеносных сосудов. Обилие антигена также заметно в различных паренхиматозных клетках, особенно в нейронах. Инфицирование клеток эндотелия и нейронов с картиной васкулита и тромбоза оказалось критическими для патогенеза этого заболевания [46]. Магнитно-резонансное исследование показало множественные мелкие (2–7 мм), асимметричные локальные поражения в подкорковой и глубокой части белого вещества головного мозга без отека окружающих тканей [39, 47, 48].

Состояние мультиорганной патологии приводит к деструкции морфологической структуры и нарушениям физиологической и биохимической деятельности эндотелиальной выстилки капиллярной составляющей кровеносных сосудов всего организма больного, аналогично тому, как это происходит при геморрагических лихорадках вирусной этиологии и риккетсиозах [49, 50]. Поражение нейронов, помимо непосредственного воздействия проникших вирионов возбудителя в нервные клетки, сопровождается ишемией и отеком мозговой ткани. Тотальное вовлечение в прогрессирующий инфекционный процесс эндотелиоцитов и нервных клеток дезорганизует деятельность цитокиновой сети, снижает синтез оксида азота, повышает проницаемость стенок капилляров, извращает баланс про- и противовоспалительных цитокинов, про- и антитромбогенных факторов системы гемостаза, нарушает гуморальный ответ клеток эндотелия и гемодинамику кровотока, возникает состояние эндотелиальной дисфункции и извращение каскада цитокиновых реакций [49, 51]. В итоге возникают глубокие патофизиологические изменения, несовместимые с жизнедеятельностью — больной погибает.

Заболеваемость

С сентября 1998 г., времени выявления первого подтвержденного заболевания человека энцефалитом Нипа, в Индо-Малайзийском регионе зарегистрировано 553 случая болезни с летальным исходом у 308 пациентов (~56,0%). Из них:

- полуостровная Малайзия, сентябрь 1998 – декабрь 1999 г., вялотекущая вспышка среди фермеров-свиноводов, заболело 283, умерло – 109 (38,5%) [6, 8, 11, 13, 39, 52];

- Сингапур, март 1999 г., из 35 пациентов с подозрением на энцефалит подтвержден у 11, умер – 1 (9,0%) [48];

- Индия, штат Западная Бенгалия, ретроспективно выявленные вспышки 2001 и 2007 гг., заболел 71 пациент, умерло – 52 (73,2%) [19, 28, 53];

- Бангладеш, с 2001 г. по май 2013 г., 12 отдельных вспышек, из них ретроспективно исследованные 2001, 2003 и 2004 гг. (n = 61); все произошли в первой половине года (январь – май); подтверждено 183 случая, скончались – 146 (77,1%) [20, 23, 40, 41, 42]. Последняя вспышка (январь – май 2013 г.) – заболели 24, погиб 21 пациент (92%) [40].

Клиника

Легкие, стертые формы болезни редки, не более 0,4–0,6%. Среди контактных, незаболевших из очагов инфекции или соседей больного, вируснейтрализующие антитела (ВН АТ) к вирусу в Бангладеш и Индии не обнаруживали [20, 28, 35], в Малайзии ретроспективно выявлены у 8–15% обследованных [39, 54].

Инкубационный период от момента заражения до появления недомогания находился в пределах от 2 до 30 сут [28, 42], вероятно, в зависимости от инфицирующей дозы. Для пациентов, употреблявших сок, он составлял 2–7 дней [40], при контактном и контактно-респираторном заражении 2–18 сут [19, 20, 35, 39], в 51% таких случаев для когорты больных из 122 пациентов в пределах 5–15 сут [36]. В Малайзии ($n=94$, респираторное и респираторно-контактное заражение от инфицированных свиней) у 92% заболевших инкубационный период не превышал двух недель [39]. Продромальный период, очевидно, существует, упомянут для группы провизорно госпитализированных пациентов в Сингапуре. Характеризуется головной болью, постепенным повышением температуры и изменением менталитета [48].

Первоначальная картина манифестного проявления инфекции в Бангладеш, Индии, Малайзии и Сингапуре однотипна, напоминает воспалительное заболевание верхних дыхательных путей с лихорадкой до $37,5-40,0^{\circ}\text{C}$ и выше (97,0–100,0%), головной болью и миалгией (12,0–100,0%). Патогномоничные симптомы отсутствуют. В момент поступления (3–5-й день лихорадки) поведение больных необычно – большей частью они заторможены. Симптомы вовлечения ЦНС в виде спутанности сознания, дезориентации, галлюцинаций, головокружения (55,0–97,0%) создают картину диффузного неврологического синдрома. Присоединяются одышка, непродуктивный кашель (14,0–88,0%), с картиной атипичной пневмонии (14,0–88,0%), тахикардия, гипертензия или гипотония (38,0–56,0%), непровольные движения и конвульсии (23,0–75,0%), ритмическое дрожание мышц рук (32%), симптомы затронутости мозжечка в форме нистагма (16,0%),птоза, дизартрии, дисфагии (2,0–3,0%). Сухожильные и плантарные рефлексы снижаются или отсутствуют (6,0–56,0%). Зрачки билатерально расширены, на свет не реагируют. Появляются признаки желудочно-кишечного кровотечения (5,0–12,0%), развивается диарея, гипертензия. Тяжесть болезни быстро прогрессирует и нередко, спустя 24–48 ч, развивается кома; в бессознательном состоянии пациент умирает (см. табл.) [20, 28, 39, 43, 47, 53].

Продолжительность жизни больного от первых симптомов и до смерти по наблюдениям в Бангладеш и Индии 3–17, в среднем 5–7 сут [20, 35, 40, 41]. В группе взрослых пациентов старше 15 лет в Силигури, Индия, 2001 г., смерть наступила в течение первой недели у 62,5%, на второй – у 38,2% и в 2 случаях (4,7%) – на 30-е сут [28]. В медицинском центре университета в г. Куала-Лумпур (Малайзия), где проводилась более интенсивная терапия, болезнь длилась 5–29 сут, смерть наступала в среднем через 10,3 дня [39].

На 5–10-е сут в секретах из носа, смывах из ротоглотки, а также в моче обнаруживали вирус в 40,0, 25,0 и 5,0% случаев соответственно [54]. Его концентрация в смывах из ротоглотки до 10^3-10^6 копий РНК/мл [23]. Для крови характерно снижение уровня лимфо- и тромбоцитов у 11,0–80,0% пациентов, повышение уровня аспаратаминотрансферазы – у 42,0–50,0% больных [39, 48]. Уровни креатинина, мочевины и электролитов сохранялись нормальными у всех больных, в спинномозговой жидкости у 75% пациентов патологические изменения (лейкоциты, белок), аналогичные таковым при других энцефалитах вирусной этиологии [39]. При рентгенографии грудной клетки заметны мягкие интерстициальные затемнения, при магнитно-резонансном обследовании головы – множественные дискретные очажки поражения, отображающие микроинфаркты, обусловленные панваскулитом [19, 39, 47, 48].

Возвращение к сознанию из комы проходило медленно, в среднем, в течение 14,1 дня (границы 6–24 сут), его уровень при этом был снижен у 50% выживших [47].

Летальность

Показатели варьируют от 9,0 до 92,0%: в Малайзии – 38,5%; в Бангладеш для всех заболевших в 2001–2013 гг. – 77,1%, в Индии – 73,2%. Различие в показателях летальности, возможно, связано с возрастом заболевших, объемом и качеством оказанной медицинской помощи. В Малайзии, где средний возраст больных равнялся 44 годам, инфицирование фермеров происходило респираторным и респираторно-контактным путем, 84 и 85% пациентов из 94 получали рибавирин и фенитоин, часть больных – ацикловир, половина из них – активную вентиляцию легких [11, 25, 39]. В этой группе скончались 32% больных [25]. В Индии и Бангладеш заражение происходило алиментарным и респираторно-контактным путем с передачей вируса от больного здоровому (person-to-person), истинная природа заболевания в большинстве вспышек устанавливалась ретроспективно, терапия запаздывала [20, 35, 40, 43].

Осложнения

Полное выздоровление после интенсивного лечения возможно для половины выживших пациентов. У остальных в период реконвалесценции сохраняется инвалидизирующая слабость со средней продолжительностью 5 мес. и у 15% – неврологический дефицит. Он включает статическую энцефалопатию, параличи мышц глазного яблока и лицевого нерва, у 50% пациентов возрастной группы младше 16 лет – изменения в поведении [47]. Такая симптоматика сохраняется до 10 недель и не имеет каких-либо отличий от симптома-

тики в острой фазе болезни. Возможно развитие респираторного дистресс-синдрома и системного сепсиса. Клинический рецидив болезни спустя год наблюдали у ~20% выживших [47]. Известны также случаи, спустя 4,5–11 лет, рецидивирующего и отдаленного проявления болезни после ранее перенесенной безлихорадочной формы энцефалита. Их клиническая картина не отличается от манифестных проявлений на острой стадии. Для них характерны длительный неврологический дефицит и припадки без вовлечения других, кроме головного мозга, органов [47, 55].

Диагностика

Предварительный диагноз при поступлении больного основан на клинико-эпидемиологических данных, учитывающих состояние больного с оценкой уровня его менталитета и возможного пребывания в очаге инфекции или эндемичном ареале [39, 43]. Диагноз подтверждается исследованием образцов крови, мочи или смывов из ротоглотки на наличие вируса, антител и фрагментов РНК возбудителя в ПЦР; при неблагоприятном исходе болезни – по результатам некропсии. Выделение и идентификация вируса невозможны в условиях обычной клинической лаборатории, образцы пересылаются в таковые с уровнем биобезопасности BSL-4. Специфические IgM и IgG антитела выявляют в иммуноферментном анализе, вируснейтрализующие – в лабораториях, оборудованных с уровнем биобезопасности BSL-3.

Дифференциальный диагноз на острой фазе болезни проводят в отношении японского энцефалита, лихорадок денге, Западного Нила, Хантаан и лептоспирозов [28, 39, 43]. При отдаленном и рецидивирующем энцефалите Нипа дополнительно – в отношении герпес-инфекции и кори, которые также вызывают подострый склерозирующий панэнцефалит [55].

Лечение

Этиотропное лечение не разработано. Больные с подозрением на энцефалит подлежат обязательной госпитализации с последующей интенсивной симптоматической и поддерживающей терапией. Лечебные мероприятия должны быть направлены на устранение отека мозга, судорог, нарушений внешнего дыхания, нормализацию деятельности сердечно-сосудистой системы и ее эндотелиального звена, снижение лихорадочного статуса пациентов. С этой целью назначали фенитионин (внутривенно), аспирин, ацикловир, пентоксифиллин, при явлениях легочной недостаточности применяли искусственную вентиляцию легких. Дополнительное эмпирическое назначение ацикловира внутривенно (Сингапур) или рибавирина орально или внутривенно (Малайзия) в момент поступле-

ния в стационар снизило летальность до 9,0–38,5% [39, 48]. Рибавирин назначали с первоначальной дозы 2 г орально и далее по 30 мг/кг веса в течение недели или 10 дней. Однако при перерасчете приведенных в работе величин летальности для групп пациентов, получавших лечение рибавирином (45 из 86, летальность 52%) и без такового (29 из 54, летальность 54%) [25], заключение об эффективности применения рибавирина некорректно.

Профилактика

Специфическая профилактика отсутствует. В ней нет необходимости, она, при существующем уровне заболеваемости, нерациональна и экономически нерентабельна.

Неспецифическая профилактика направлена на снижение риска заболеваемости путем повышения информированности населения эндемичного региона о необходимости избегать контактов с рукокрылыми, не употреблять необработанный (непастеризованный) пальмовый сок и немые фрукты, возможно, загрязненные выделениями крыланов.

Больные с лихорадкой и симптомами изменения уровня сознания подлежат госпитализации в отдельную палату или бокс инфекционного стационара. Медицинский и ухаживающий за ними персонал, а также возможные посетители обязаны принимать меры индивидуальной защиты в виде ношения масок, перчаток, сменных халатов, защитных очков, бахил. Данные простые меры предосторожности надежно гарантируют их защиту от внутрибольничного заражения [12]. Все выделения от больных, личные вещи, постельное белье, предметы в палате, полы и стены подлежат дезинфекции [8, 35, 39, 40].

После случайного физического контакта с больным незащищенными руками тщательно мыть последние водой с мылом [35, 42]. Для предупреждения заноса вируса от крыланов свиньям не рекомендуется располагать свинофермы рядом или поблизости от колоний рукокрылых [8].

Из всего выше изложенного очевидно, что по комплексу эпидемиологических и клинических характеристик, а именно: ареалу распространения возбудителя, разнообразию путей заражения, частоте перехода вируса из дикой природы в популяцию людей, тяжести клинического течения болезни, отсутствию эффективных средств специфического лечения и профилактики, – наибольшую эпидемиологическую опасность представляет вирус Нипа. Он более контагиозен для людей, чем вирус Хендра, вызывает тяжелое заболевание, заканчивающееся во многих случаях смертью пациентов. С момента его первого перехода из девственной природы на людей через промежуточный резервуар (домашние свиньи) зарегистрировано 12 вспышек энцефалита

Нипа. Кроме того, его более легкая интродукция в популяцию людей эндемичных районов предопределена традицией местного населения употреблять необработанный сок финиковых пальм, часто контаминированный инфицированными выделениями рукокрылых. Так, в Бангладеш за 2001–2010 гг. 21 из 23 выявленных эпизодов интродукции возбудителя из природы возник в январе – мае, то есть в период сбора и употребления сока. Заболело 122, умерло 87 (71,0%) человек [36]. От 60 первичных больных последовала трансмиссия вируса к 29 последующим лицам [20, 36]. В г. Силигури, Индия, от 5 первичных больных в 2 госпиталях инфицировались и заболели 33 человека из числа персонала и посетителей [28]. Вирус же Хендра за 16-летний период с момента своей активации вызвал 33 отдельных эпизода с поражением лошадей в Австралии и заболеванием 7 человек, из которых скончались 4 [5, 24].

Заключение

Энцефалит Нипа – острый зооантропоноз вирусной этиологии, эндемичный для трех стран Индо-Малайзийского региона Юго-Восточной Азии. Возбудитель вирулентного генотипа экологически связан с рукокрылыми полуостровной Малайзии, Бангладеш и штата Западная Бенгалия (Индия). Вторичным резервуаром, амплификатором вируса и источником заражения в окружении человека являются домашние свиньи.

Природный ареал распространения вируса представлен обширной зоной Индо-Малайзийского региона, охватывающей территорию 8 стран Юго-Восточной Азии. На них достоверно подтверждена циркуляцию вируса Нипа среди рукокрылых в их естественной среде обитания. Переход вирулентных генотипов вируса в популяцию местных жителей с последующим развитием смертельных заболеваний зарегистрирован в 3 из них: Малайзии – однократно, Западной Бенгалии – двукратно, в Бангладеш – более 10 раз. Развивающаяся у людей инфекция по неврологическим и клиническим проявлениям сходна с японским энцефалитом, эндемичным для этого региона, по гистоморфологической картине идентична тотальному эндотелиоцитозу, свойственному риккетсиозам и некоторым геморрагическим лихорадкам, а также такому же поражению нейронов нервной системы человека. Подобная морфология болезни затрудняет ее своевременную диагностику по клинической картине и при запоздалой госпитализации пациентов исход заболевания неблагоприятен. Интенсивные связи экономического, культурного и туристического характера наших соотечественников со странами указанного региона, эндемичными по энцефалиту Нипа, не исключают возможность их заражения данным зооан-

тропонозом в период пребывания на территории этих стран. В связи с выше изложенным знания о данном заболевании будут полезны для специалистов санитарно-эпидемиологической службы, инфекционистов, ветеринаров и организаторов туристического бизнеса по Южно-Азиатскому и Юго-Восточному направлениям.

Литература

1. Берилло, С.А. Случаи лихорадки денге на территории РФ в 2010–2011 гг. среди туристов, вернувшихся из Юго-Восточной Азии / С.А. Берилло [и др.] // Эпидемиол. и инфекц. б-ни. – 2012. – № 4. – С. 12–15.
2. Panning, M. Chikungunya fever in travelers returning to Europe from Indian Ocean region, 2006 / M. Panning [et al.] // *Emerg Infect Dis.* – 2008. – V. 14 (3). – P. 416–422.
3. Field, H. The natural history of Hendra and Nipah viruses / H. Field [et al.] // *Microbes Infect.* – 2001. – V. 3. – P. 307–314.
4. Mackenzie J.C. Emerging viral diseases of Southern Asia and the Western Pacific / J.C. Mackenzie [et al.] // *Emerg Infect Dis.* – 2001. – V. 7 (1) (Suppl.). – P. 497–504.
5. Breed, A.C. The distribution of Henipavirus in Southeast Asia and Australia: is Wallace's line a barrier to Nipah virus / A.C. Breed [et al.] // *PLOS ONE.* – 2013. – V. 8 (4). – e61316. doi:10.1371/journal.pone.0061316.
6. Kurup, A. From bats to pigs to man: the story of the Nipah virus / A. Kurup // *Infect Dis Clin Pract.* – 2002. – V. 11 (2). – P. 52–57.
7. Farrar, J.J. Nipah-virus encephalitis – investigation of a new infection / J.J. Farrar // *Lancet.* – 1999. – 354 (9186). – P. 1222–1223.
8. Chua, K.B. Epidemiology, surveillance and control of Nipah virus infections in Malaysia / K.B. Chua // *Malaysian J Pathol.* – 2010. – V. 2 (32). – P. 69–73.
9. Johara, M.Y. Nipah virus infection in bats (order Chiroptera) in Peninsular Malaysia / M.Y. Johara [et al.] // *Emerg Infect Dis.* – 2001. – V. 7 (3). – P. 439–441.
10. Chua K.B. Nipah virus: a recently emergent deadly paramyxovirus / K.B. Chua [et al.] // *Science.* – 2000. – V. 5470 (288). – P. 1432–1435.
11. Chua, K.B. Fatal encephalitis due to Nipah virus among pig-farmers in Malaysia / K.B. Chua [et al.] // *Lancet.* – 1999. – V. 9186 (354). – P. 1257–1259.
12. Mounds, A.W. A cohort study of health care workers to assess nosocomial transmissibility of Nipah virus, Malaysia, 1999 / A.W. Mounds [et al.] // *J Infect Dis.* – 2001. – V. 183 (5). – P. 810–813.
13. Ali, R. Nipah virus infection among military personnel involved in pig culling during an outbreak of encephalitis in Malaysia, 1998–1999 / R. Ali [et al.] // *Emerg Infect Dis.* – 2001. – V. 7 (4). – P. 759–761.
14. Harcourt B.H. Genetic characterization of Nipah virus, Bangladesh, in 2004 / B.H. Harcourt [et al.] // *Emerg Infect Dis.* – 2005. – V. 11 (10). – P. 1594–1597.
15. Maisner, A. Organ- and endotheliotropism of Nipah virus infections in vivo and in vitro / A. Maisner, J. Neufeld, H. Weingartl // *Thromb Haemost.* – 2009. – V. 102. – P. 1014–23.
16. Geisbert T.W. Development of acute and highly pathogenic nonhuman primate model of Nipah virus infection / T.W. Geisbert [et al.] // *PLOS ONE.* – 2010. – V. 5 (5). – article ID e10690.
17. Rahman, S.A. Risk factor for Nipah virus infection among Pteropid bats Peninsular Malaysia / S.A. Rahman [eta l.] // *Emerg Infect Dis.* – 2013. – V. 19 (1). – P. 51–60.

18. Aljofan, M. Hendra and Nipah infection: emerging paramyxoviruses / M. Aljofan // *Virus Res.* — 2013. — V. 177 (2). — P. 119–126.
19. Arankalle, V.A. Genomic Characterization of Nipah virus, West Bengal, India / V.A. Arankalle [et al.] // *Emerg Infect Dis.* — 2011. — V. 17 (5). — P. 907–909.
20. Lo, M.K. Characterization of Nipah virus from outbreaks in Bangladesh, 2008–2010 / M.K. Lo [et al.] // *Emerg Infect Dis.* — 2012. — V. 18 (2). — P. 248–255.
21. AbuBakar, S. Isolation and molecular identification of Nipah virus from pigs / S. AbuBakar [et al.] // *Emerg Infect Dis.* — 2004. — V. 10 (12). — P. 2228–2230.
22. Epstein, J.H. Henipavirus infection in fruit bats (*Pteropus giganteus*), India / J.H. Epstein [et al.] // *Emerg Infect Dis.* — 2008. — V. 14 (8). — P. 1309–1311.
23. Luby, S.P. Foodborne transmission of Nipah virus, Bangladesh / S.P. Luby [et al.] // *Emerg Infect. Dis.* — 2006. — V. 12 (12). — P. 1888–1895.
24. Rockx, B. A novel model of lethal Hendra virus infection in African green monkeys and effectiveness of ribavirin treatment / B. Rockx [et al.] // *J Virol.* — 2010. — V. 19 (84). — P. 9831–9839.
25. Chong, H.T. Treatment of acute Nipah encephalitis with ribavirin / H.T. Chong [et al.] // *Ann Neurol.* — 2001. — V. 49 (6). — P. 810–813.
26. Marianneau, P. Experimental infection of squirrel monkeys with Nipah virus / P. Marianneau [et al.] // *Emerg Infect Dis.* — 2010. — V. 16 (3). — P. 507–510.
27. Clayton, B.A. Transmission routes for Nipah virus from Malaysia and Bangladesh / B.A. Clayton [et al.] // *Emerg Infect Dis.* — 2012. — V. 18 (12). — P. 1983–1993.
28. Chadha, M.S. Nipah virus-associated encephalitis outbreak, Siliguri, India / M.S. Chadha [et al.] // *Emerg Infect Dis.* — 2006. — V. 12 (2). — P. 235–240.
29. Olson, J.G. Antibodies to Nipah-like virus in bats (*Pteropus lylei*), Cambodia / J.G. Olson // *Emerg Infect Dis.* — 2002. — V. 8 (9). — P. 987–988.
30. Reynes, J.M. Nipah virus in Lyle's flying foxes, Cambodia / J.M. Reynes [et al.] // *Emerg Infect Dis.* — 2005. — V. 11 (7). — P. 1042–1047.
31. Sendow, I. Nipah virus in the fruit bat *Pteropus vampyrus* in Sumatera, Indonesia / I. Sendow [et al.] // *PLOS ONE.* — 2013. — V. 8 (7). — e69544. doi:10.1371/journal.pone0069544.
32. Li, Y. Antibodies to Nipah or Nipah-like viruses in bats, China / Y. Li [et al.] // *Emerg Infect Dis.* — 2008. — V. 14 (12). — P. 1974–1976.
33. Wacharapluesadee, S. Bat Nipah virus, Thailand / S. Wacharapluesadee [et al.] // *Emerg Infect Dis.* — 2005. — V. 11 (12). — P. 1949–1951.
34. Hasebe, F. Serologic evidence of Nipah virus infection in bats, Vietnam / F. Hasebe [et al.] // *Emerg Infect Dis.* — 2012. — V. 18 (3). — P. 536–537.
35. Montgomery, J.M. Risk factors for Nipah virus encephalitis in Bangladesh / J.M. Montgomery [et al.] // *Emerg Infect Dis.* — 2008. — V. 14 (10). — P. 1526–1532.
36. Luby, S.P. Reccurent zoonotic transmission of Nipah virus into humans, Bangladesh, 2001–2007 / S.P. Luby [et al.] // *Emerg Infect Dis.* — 2009. — V. 15 (8). — P. 1229–35.
37. Epstein, J.H. Feral cats and risk for Nipah virus transmission / J.H. Epstein // *Emerg Infect Dis.* — 2006. — V. 12 (7). — P. 1178–1179.
38. Mills, J.N. Nipah virus infection in dogs, Malaysia, 1999 / J.N. Mills [et al.] // *Emerg Infect Dis.* — 2009. — V. 15 (6). — P. 950–952.
39. Goh, K.J. Clinical features of Nipah virus encephalitis among pig farmers in Malaysia / K.J. Goh [et al.] // *N Engl J Med.* — 2000. — V. 342 (17). — P. 1229–1235.
40. Sazzad, H.M.S. Nipah virus infection outbreak with nosocomial and corpse-to-human transmission, Bangladesh / H.M.S. Sazzad [et al.] // *Emerg Infect Dis.* — 2013. — V. 19 (2). — 2010. — P. 17.
41. Hsu, V.P. Nipah virus encephalitis reemergence, Bangladesh / V.P. Hsu [et al.] // *Emerg Infect Dis.* — 2004. — V. 10 (12). — P. 2082–2087.
42. Gurley, E.S. Person-to-person transmission of Nipah virus in a Bangladeshi community / E.S. Gurley [et al.] // *Emerg Infect Dis.* — 2007. — V. 13 (7). — P. 1031–1037.
43. Hossain, M.J. Clinical presentation of Nipah virus infection in Bangladesh / M.J. Hossain [et al.] // *Clin Infect Dis.* — 2008. — V. 46 (7). — P. 977–984.
44. Mathieu, C. Nipah virus uses leukocytes for efficient dissemination within a host / C. Mathieu [et al.] // *J Virol.* — 2011. — V. 85 (15). — P. 7863–7871.
45. Escaffre, O. Pathogenesis of Hendra and Nipah virus infection in humans / O. Escaffre, V. Borisevich, B. Rockx // *J Infect Dev Ctries.* — 2013. — V. 7 (4). — P. 308–311.
46. Wong, K.T. Nipah virus infection: pathology and pathogenesis of an emerging paramyxoviral zoonosis / K.T. Wong [et al.] // *Am J Pathol.* — 2002. — V. 161 (6). — P. 2153–2167.
47. Sejvar, J.J. Long-term neurological and functional outcome of Nipah virus infection / J.J. Sejvar [et al.] // *Ann Neurol.* — 2007. — V. 62 (3). — P. 235–242.
48. Paton, N.I. Outbreak of Nipah virus infection among abattoir workers in Singapore / N.I. Paton [et al.] // *Lancet.* — 1999. — V. 354 (9186). — P. 1253–1256.
49. Болевич, С.Б. Молекулярные механизмы в патологии человека. Руководство для врачей / С.Б. Болевич, В.А. Войнов. — М.: Мед. информ. агентство, 2012. — С. 65–131.
50. Лукин, Е.П. Элементы патогенеза риккетсиозов в свете современных данных / Е.П. Лукин, А.А. Воробьев, А.А. Махлай // *Вестн. Рос. АМН.* — 1999. — № 12. — С. 7–13.
51. Симбирцев, А.С. Цитокины в патогенезе инфекционных и неинфекционных болезней / А.С. Симбирцев // *Мед. акад. журн.* — 2013. — Т. 13, № 3. — С. 18–41.
52. Lam, S.K. Nipah virus encephalitis outbreak in Malaysia / S.K. Lam, K.B. Chua // *Clin Infect Dis.* — 2002. — V. 34 (suppl. 2). — P. 48–51.
53. Harit, A.K. Nipah/Hendra virus outbreak in Siliguri, West Bengal, India in 2001 / A.K. Harit [et al.] // *Indian J Med Res.* — 200. — V. 123 (4). — P. 553–560.
54. Chua, K.B. The Presence of Nipah virus in respiratory secretions and urine of patients during an outbreak of Nipah virus encephalitis in Malaysia / K.B. Chua [et al.] // *J Infect.* — 2001. — V. 42 (1). — P. 40–43.
55. Abdullah, S. Late-onset Nipah virus encephalitis 11 years after initial outbreak: a case report / S. Abdullah [et al.] // *Neurology Asia.* — 2012. — V. 17 (1). — P. 71–74.
56. Gourie-Devi, M. Clinical aspects and experience in the management of Japanese encephalitis / M. Gourie-Devi // *Proceedings of the National Conference on Japanese Encephalitis, November 3–4, 1982.* — New Delhi, 1984. — P. 25–29.
57. Sarkari N.B.S. A clinical appraisal of two epidemics of Japanese encephalitis in eastern Uttar Pradesh / N.B.S. Sarkari [et al.] // *Proceedings of the National Conference on Japanese Encephalitis, November 3–4, 1982.* — New Delhi, 1984. — P. 34–40.

References

1. Berillo S.A., Demina O.K., Ternovoy V.A., et al. Epidemiology i infektsionnyye bolezni. 2012;4:12-15 (in Russian).
2. Panning M, Grywna K, Van Esbroeck M, et al. Chikungunya fever in travelers returning to Europe from Indian Ocean region, 2006. *Emerg Infect Dis.* 2008;14(3):416-22.
3. Field H, Young P, Job JM, et al. The natural history of Hendra and Nipah viruses. *Microbes Infect.* 2001;3:307-14.
4. Mackenzie JC, Chua KB, Daniels P, et al. Emerging viral diseases of Southern Asia and the Western Pacific. *Emerg Infect Dis.* 2001;7(1)(Suppl.):497-504.
5. Breed AC, Meers J, Sendow I, et al. The distribution of Henipavirus in Southeast Asia and Australia: is Wallace's line a barrier to Nipah virus. *PLOS ONE.* 2013;8(4):e61316. doi:10.1371/journal.pone.0061316.
6. Kurup A. From bats to pigs to man: the story of the Nipah virus. *Infect Dis Clin Pract.* 2002;11(2):52-7.
7. Farrar JJ. Nipah-virus encephalitis – investigation of a new infection. *Lancet.* 1999;354(9186):1222-3.
8. Chua KB. Epidemiology, surveillance and control of Nipah virus infections in Malaysia. *Malaysian J Pathol.* 2010;2(32):69-73.
9. Johara MY, Field H, Rashdi AM, et al. Nipah virus infection in bats (order Chiroptera) in Peninsular Malaysia. *Emerg Infect Dis.* 2001;7(3):439-41.
10. Chua KB, Bellini WJ, Rota PA, et al. Nipah virus: a recently emergent deadly paramyxovirus. *Science.* 2000;5470(288):1432-5.
11. Chua KB, Goh KJ, Wong KT, et al. Fatal encephalitis due to Nipah virus among pig-farmers in Malaysia. *Lancet.* 1999;9186(354):1257-9.
12. Mounts AW, Kaur H, Parashar UD, et al. A cohort study of health care workers to assess nosocomial transmissibility of Nipah virus, Malaysia, 1999. *J Infect Dis.* 2001;183(5):810-13.
13. Ali R, Mounts AW, Parashar UD, et al. Nipah virus infection among military personnel involved in pig culling during an outbreak of encephalitis in Malaysia, 1998 – 1999. *Emerg Infect Dis.* 2001;7(4):759-61.
14. Harcourt BH, Lowe L, Tamin A., et al. Genetic characterization of Nipah virus, Bangladesh, in 2004. *Emerg Infect Dis.* 2005;11(10):1594-7.
15. Maisner A, Neufeld J, Weingartl H. Organ- and endotheliotropism of Nipah virus infections in vivo and in vitro. *Thromb Haemost.* 2009;102:1014-23.
16. Geisbert TW, Daddario-DiCaprio KM, Hickey AC, et al. Development of acute and highly pathogenic nonhuman primate model of Nipah virus infection. *PLOS ONE.* 2010;5(5):article ID e10690.
17. Rahman SA, Hassan L, Epstein JH, et al. Risk factor for Nipah virus infection among Pteropid bats Peninsular Malaysia. *Emerg Infect Dis.* 2013;19(1):51-60.
18. Aljofan M. Hendra and Nipah infection: emerging paramyxoviruses. *Virus Res.* 2013;177(2):119-26.
19. Arankalle VA, Bandyopadhyay BT, Ramdasi AY, et al. Genomic Characterization of Nipah virus, West Bengal, India. *Emerg Infect Dis.* 2011;17(5):907-9.
20. Lo MK, Lowe L, Hummel KB, et al. Characterization of Nipah virus from outbreaks in Bangladesh, 2008 – 2010. *Emerg Infect Dis.* 2012;18(2):248-55.
21. AbuBakar S, Chang L-Y, Ali A.R.M, et al. Isolation and molecular identification of Nipah virus from pigs. *Emerg Infect Dis.* 2004;10(12):2228-30.
22. Epstein JH, Prakash V, Smith C.S., et al. Henipavirus infection in fruit bats (*Pteropus giganteus*), India. *Emerg Infect Dis.* 2008;14(8):1309-11.
23. Luby SP, Rahman M, Hossain MJ, et al. Foodborne transmission of Nipah virus, Bangladesh. *Emerg Infect. Dis.* 2006;12(12):1888-95.
24. Rockx B, Bossart KN, Feldmann F, et al. A novel model of lethal Hendra virus infection in African green monkeys and effectiveness of ribavirin treatment. *J Virol.* 2010;19(84):9831-9.
25. Chong HT, Kamarulzaman A, Tan CT, et al. Treatment of acute Nipah encephalitis with ribavirin. *Ann Neurol.* 2001;49(6):810-13.
26. Marianneau P, Guillaume V, Wong KT, et al. Experimental infection of squirrel monkeys with Nipah virus. *Emerg Infect Dis.* 2010;16(3):507-10.
27. Clayton BA, Middleton D, Bergfeld J, et al. Transmission routes for Nipah virus from Malaysia and Bangladesh. *Emerg Infect Dis.* 2012;18(12):1983-93.
28. Chadha MS, Comer JA, Lowe L, et al. Nipah virus-associated encephalitis outbreak, Siliguri, India. *Emerg Infect Dis.* 2006;12(2):235-40.
29. Olson JG, Rupprecht C, Rollin PE., et al. Antibodies to Nipah-like virus in bats (*Pteropus lylei*), Cambodia. *Emerg Infect Dis.* 2002;8(9):987-8.
30. Reynes JM, Cunnor D, Ong S, et al. Nipah virus in Lyle's flying foxes, Cambodia. *Emerg Infect Dis.* 2005;11(7):1042-7.
31. Sendow I, Ratnawati A, Taylor T, et al. Nipah virus in the fruit bat *Pteropus vampyrus* in Sumatera, Indonesia. *PLOS ONE.* 2013;8(7):e69544. doi:10.1371/journal.pone0069544.
32. Li Y, Wang J, Hickey A, et al. Antibodies to Nipah or Nipah-like viruses in bats, China. *Emerg Infect Dis.* 2008;14(12):1974-6.
33. Wacharapluesadee S, Lumlerdacha B, Boongird K., et al. Bat Nipah virus, Thailand. *Emerg Infect Dis.* 2005;11(12):1949-51.
34. Hasebe F, Thuy NT, Inoue S, et al. Serologic evidence of Nipah virus infection in bats, Vietnam. *Emerg Infect Dis.* 2012;18(3):536-7.
35. Montgomery JM, Hossain MJ, Gurley E, et al. Risk factors for Nipah virus encephalitis in Bangladesh. *Emerg Infect Dis.* 2008;14(10):1526-32.
36. Luby SP, Hossain MJ, Gurley ES, et al. Recurrent zoonotic transmission of Nipah virus into humans, Bangladesh, 2001 – 2007. *Emerg Infect Dis.* 2009;15(8):1229-35.
37. Epstein JH, Rahman SA, Zambriski JA, et al. Feral cats and risk for Nipah virus transmission. *Emerg Infect Dis.* 2006;12(7):1178-9.
38. Mills JN, Alim ANM, Bunning ML, et al. Nipah virus infection in dogs, Malaysia, 1999. *Emerg Infect Dis.* 2009;15(6):950-52.
39. Goh KJ, Tan CT, Chew NK, et al. Clinical features of Nipah virus encephalitis among pig farmers in Malaysia. *N Engl J Med.* 2000;342(17):1229-35.
40. Sazzad HMS, Hossain MJ, Gurley ES, et al. Nipah virus infection outbreak with nosocomial and corpse-to-human transmission, Bangladesh. *Emerg Infect Dis.* 2013;19(2):2010-17.
41. Hsu VP, Hossain MJ, Parashar UD, et al. Nipah virus encephalitis reemergence, Bangladesh. *Emerg Infect Dis.* 2004;10(12):2082-7.
42. Gurley ES, Montgomery JM, Hossain MJ, et al. Person-to-person transmission of Nipah virus in a Bangladeshi community. *Emerg Infect Dis.* 2007;13(7):1031-7.
43. Hossain MJ, Gurley ES, Montgomery JM, et al. Clinical presentation of Nipah virus infection in Bangladesh. *Clin Infect Dis.* 2008;46(7):977-84.
44. Mathieu C, Pohl C, Szecsi J, et al. Nipah virus uses leukocytes for efficient dissemination within a host. *J Virol.* 2011;85(15):7863-71.
45. Escaffre O, Borisevich V, Rockx B. Pathogenesis of Hendra and Nipah virus infection in humans. *J Infect Dev Ctries.* 2013;7(4):308-11.
46. Wong KT, Shieh WJ, Kumar S, et al. Nipah virus infection: pathology and pathogenesis of an emerging paramyxoviral zoonosis. *Am J Pathol.* 2002;161(6):2153-67.

47. Sejvar JJ, Hossain J, Saha SK, et al. Long-term neurological and functional outcome of Nipah virus infection. *Ann Neurol.* 2007;62(3):235-42.
48. Paton NI, Leo YS, Zaki SR, et al. Outbreak of Nipah virus infection among abattoir workers in Singapore. *Lancet.* 1999;354(9186):1253-6.
49. Bolevich S.B., Voynov V.A. Molecular mechanisms in the pathology of humans: Guidelines for physicians. Moscow: Medical information agency, 2012. P. 65-131 (in Russian).
50. Lukin E.P., Vorobyov A.A., Makhlay A.A. *Vestnik Rossiyskoy Akademii meditsinskikh nauk.* 1999;12:7-13 (in Russian).
51. Simbirtsev A.S. *Meditsinskiy akademicheskiy zhurnal.* 2013;13(3):18-41 (in Russian).
52. Lam SK, Chua KB. Nipah virus encephalitis outbreak in Malaysia. *Clin Infect Dis.* 2002;34(suppl.2):48-51.
53. Harit AK, Ichhpujani RL, Gupta S, et al. Nipah/Hendra virus outbreak in Siliguri, West Bengal, India in 2001. *Indian J Med Res.* 2006;123(4):553-60.
54. Chua KB, Lam SK, Goh KJ, et al. The Presence of Nipah virus in respiratory secretions and urine of patients during an outbreak of Nipah virus encephalitis in Malaysia. *J Infect.* 2001;42(1):40-3.
55. Abdullah S, Chang L-Y, Rahmat K, et al. Late-onset Nipah virus encephalitis 11 years after initial outbreak: a case report. *Neurology Asia.* 2012;17(1):71-4.
56. Gourie-Devi M. Clinical aspects and experience in the management of Japanese encephalitis. In: *Proceedings of the National Conference on Japanese Encephalitis*, November 3–4, 1982. New Delhi;1984.p.25-9.
57. Sarkari NBS, Barthwal SP, Gupta AK, et al. A clinical appraisal of two epidemics of Japanese encephalitis in eastern Uttar Pradesh. In: *Proceedings of the National Conference on Japanese Encephalitis*, November 3–4, 1982. New Delhi;1984.p.34-40.

Автор:

Лукин Евгений Павлович — ведущий научный сотрудник 48-го Центрального научно-исследовательского института Министерства обороны Российской Федерации, д.м.н., профессор; тел.: 8(496)552-12-09, e-mail: eugenios1705@yandex.ru