DOI: 10.22625/2072-6732-2017-9-1-15-30

ЯПОНСКИЙ ЭНЦЕФАЛИТ – ХХІ ВЕК

Е.П. Лукин

48-й Центральный научно-исследовательский институт, Сергиев Посад-6, Московская область, Россия

Japanese encephalitis - XXI century

E.P. Lukin

48 Central Science Research Institute, Sergiev Posad-6, Moscow Region, Russia

Резюме

Цель: представить современное представление о японском энцефалите как самостоятельном природно-очаговом заболевании.

Метод исследования: поисково-аналитический.

Японский энцефалит — классическое природно-очаговое заболевание обширного ареала Юго-Восточной Азии. Его очаги, активно действующие круглый год, привязаны к островам Зондского архипелага и Малайзии. Отсюда птицы, ежегодно мигрирующие по Австрало-Азиатскому пути сезонных перелетов, выносят вирус, в том числе и новых генотипов, в северном и северо-восточном направлении. В эндемичных странах 85,9—96,0% заболевших составляют дети и подростки от 2 месяцев до 10—15 лет. Летальность — 10—30%. Специфическое лечение отсутствует. Вакцинация эффективна. Население общего ареала японского энцефалита вакцинозависимо. Природный очаг в Приморском крае Российской Федерации самоликвидировался.

Ключевые слова: японский энцефалит, вирус, экология, переносчики, эпидемиология, заболеваемость, клиника, профилактика.

Определение болезни

Японский энцефалит (ЯЭ) — природно-очаговая, зооантропонозная, трансмиссивная инфекция с комариным фактором распространения. У 1—5% инфицированных людей развивается острое лихорадочное заболевание с энцефалитом и неврологическими поражениями, у остальных — стертая, инаппарантная форма. Последняя может быть выявлена по специфическим антителам, присутствию вируса или фрагментов нуклеиновых кислот в крови обследуемых.

Код болезни по МКБ-10: А-83,0.

Синонимы: комариный, летний, осенний, осенне-летний, русский, азиатский, японский энцефалит; японский энцефалит Б, японская инфекционная анемия лошадей.

Современное наименование: японский энцефалит (русск.), japanese encephalitis (англ.).

Abstract

The aim: to present the current understanding of Japanese encephalitis as separate natural focal disease.

Method of investigation: search-analytical method.

Results. Japanese encephalitis is a classic natural focal disease of the vast area in South-East Asia. Its foci are active throughout the year, and are linked to the islands of the Sunda Islands and Malaysia. From here, the birds annually migrate through the Australasian seasonal flights route and bring the virus out, including new genotypes, to the north and north-easterly direction. In endemic countries, 85,9-96,0% of the patients are children and adolescents from 2 months up to 10-15 years of age. Mortality rate is 10-30%. Specific treatment is not available. Vaccination is effective. The population of the total area of Japanese encephalitis is vaccine-dependent. The natural focus in Primorsky Krai of the Russian Federation has been self-eradicated.

Key words: japanese encephalitis, virus, ecology, vectors, epidemiology, morbidity, clinic, prophylaxis.

История проблемы

Как своеобразное заболевание ЯЭ известен в Японии с 1871 г. [1—3], в России — с сентября 1938 г. [2], в самостоятельную нозоформу выделено А. Канеко в 1924 г. и, независимо, в том же году Р. Инада [4]. Возбудитель изолирован из мозга умершего от энцефалита человека Х. Хайяши в 1934 г. [2—4], в России вирус впервые выделен А.К. Шубладзе (1940 г.), А.А. Смородинцевым и В.Д. Неустроевым (1941 г.) [2].

В 1930—1960-е гг. изучены клиника болезни, ее патогенез и патоморфология, эпидемиология, экология вируса, определен первоначальный ареал возбудителя, сформулированы основы специфической и неспецифической профилактики [1—9]. С 1960-х гг. по настоящее время из-за недостаточности национальных ресурсов профилактика медленно внедряется в практику здравоохранения

эндемичных по ЯЭ стран [10]. С началом XXI в. продолжается изучение проблемы с привлечением геномолекулярных методов исследования; для диагностики используют быстрые методы — иммуноферментный анализ (ИФА) и полимеразную цепную реакцию [11, 12].

В Российской Федерации (РФ), преемнице СССР, с энцефалитом новой этиологии встретились при изучении клещевого энцефалита среди военнослужащих в Приморском крае в 1938 г. [1-6]. «Полной неожиданностью была жестокая эпидемия энцефалита среди контингентов, находившихся в основном в районе о. Хасан. Исследование этиологии этого заболевания, начатое нами самостоятельно и затем продолженное совместно с прибывшей экспедицией Наркомздрава СССР, положило начало достоверному выявлению появления неизвестного ранее для Приморского края заболевания - японского энцефалита. В первоначальной работе по изучению японского энцефалита на Дальнем Востоке принимали участие А.А. Смородинцев, М.Б. Кроль, П.Г. Сергиев, А.И. Дробышевская, В.Д. Неустроев, К.П. Чагин, А.К. Шубладзе, В.А. Эскин, И.С. Альтшулер, П.М. Альперович, Л.С. Лейбин и др. Кстати, первым высказал предположение о возможности наличия японского энцефалита у поступивших больных невропатолог профессор М.Б. Кроль» [6].

За пределами Японии и РФ ЯЭ, «азиатский» и «летний» энцефалит был выявлен на о. Тайвань в 1931 г., в Южной Корее — в 1946 г., затем последовательно в 20 странах Юго-Восточной Азии с 1955 г. (Индия) по 1995—1996 гг. (Австралия, Папуа — Новая Гвинея) [10]. В Индии, например, вспышки заболевания первоначально зарегистрировали в 2 южных штатах Тамил-Наду и Андхра-Прадеш в 1935 г., затем с 1973 по 1982 г. на северевостоке, севере и западе в 7 из 22 административных территорий страны [13, 14].

Возбудитель

Возбудитель — РНК-содержащий вирус. Вместе с вирусами лихорадки Западного Нила (убиквитарное распространение, кроме Антарктиды и

Арктики), долины Муррей (Австралия), Сент-Луис (Америка) и других (Усуту), менее значимых для патологии человека арбовирусов, таксономически формирует группу вирусов японского энцефалита рода *Flavivirus* семейства *Flaviridae* [15].

В основе разделения вирусов этой группы лежат различия в последовательностях премембранного оболочечного (Е) и неструктурных (NS) протеинов. Прототипным штаммом вируса ЯЭ избран изолят Накаяма, выделенный от умершего больного в Японии в 1935 г.

Строение и организация внутри- и внеклеточных вирионов вирусов комплекса ЯЭ, их генома, способ репликации изучены. Вирион содержит нуклеокапсид, заключенный во внешнюю липидосодержащую оболочку с поверхностными шипиками. Диаметр вириона — 40—70 нм. Геном состоит из молекулы позитивной инфекционной одноцепочечной РНК длиной 11 kb.

Полипротеин сформирован тремя структурными белками: капсидным (G), мембранным (M) и оболочечным (E), а также неструктурными — NS1, NS2A, NS2B, NS4A, NS4B и NS5. По сравнению с ДНК-, РНК-вирусам присущ высокий уровень мутаций и, соответственно, значительный потенциал для быстрой эволюции [16].

Репликация происходит в цитоплазме клетокмишеней, сборка включает этап отпочковывания от мембраны хозяйской клетки. Вирусы комплекса ЯЭ размножаются в организме позвоночных, членистоногих, а также в клеточных культурах из их тканей. Накопление вируса в них достигает 10^7-10^{10} ТЦП Λ_{50} (БОЕ $_{50}$) в мл субстрата.

Некоторые различия в геноме вирионов ЯЭ позволили разделить изоляты на 5 основных генотипов с аббревиатурами в их названии от GI до GV. Наиболее древней геногруппой, рассматриваемой в качестве предшественницы всех последующих генотипов, считают изоляты вируса индонезийского происхождения IV генотипа, поскольку исключительно в Индонезийско-Малазийском регионе циркулируют вирусы всех 5 известных генотипов, включая GV. Кроме того, генотип IV обнаруживают только в этом районе (табл. 1) [16—18].

Таблица 1 Географическое распределение генотипов вируса японского энцефалита, выделенных с 1935 по 2010 г. [12, 16—20]

Страна выделения		Всего изолятов				
	Gľ	GII	GIII	GIV	GV	
Индонезия, Малайзия, Сингапур	5	22	18	10	2	57
Австралия, Новая Гвинея	3	23	_	_	_	26

16 том 9, № 1, 2017 ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ

Окончиние шиолицы 1	Окончание	таблицы	1
---------------------	-----------	---------	---

Страна выделения		Всего изолятов				
	GI	GII	GIII	GIV	GV	
Тайвань, Филиппины	39	1	109	_	_	149
Таиланд, Камбоджа, Вьетнам	39	4	34	_	_	77
Япония, Корея, Китай	27	_	120	_	_	147
Индия, Непал, Шри-Ланка, Китай	27	36	_	_	_	63
Bcero:	140	50	31	10	2	519

^{*} Сообщается о делении GI на подгруппы GIa и GIв [17] и дополнительно всей группы ЯЭ до 8 субкластеров [23].

Дивергенция полного генома индонезийских изолятов от геномов других групп находится по нуклеотидам в пределах 17,4-9,6%, по белку -4,8-6,5% [12]. Изоляты, выделенные в штате Горакпур, Индия, во время вспышки 2005 г., были гомологичны между собой на 99,0%, с прототипным штаммом Накаяма — на 95,6%, первым индонезийским изолятом 1956 г. — на 94,6% [19].

Строгой привязанности конкретного генотипа к определенной территории, по-видимому, не существует. До середины 1990-х гг. генотип GIII превалировал в Японии, Южной Корее, Тайване, Вьетнаме, Шри-Ланке, Филиппинах. Все изоляты вируса, выделенные в Индии с 1958 по 2005 гг., принадлежали к геногруппе GIII [19], изоляты 1996—1998 гг. из Папуа — Новой Гвинеи — к GII [20]. Отмечено социркулирование вирусов GI и GIII в Китае [22], Тайване, Японии и других странах [23]. Внедрение GI в ареалы вируса ЯЭ во Вьетнаме, Китае, Таиланде, Южной Корее и Японии и замещение генотипа GIII во Вьетнаме, Таиланде и Японии назвали феноменом «шифта генотипов» [20, 23, 24].

Очевидно, что распространение вирусов GI проходило из тропических очагов Индонезии — Малайзии в общем направлении на север, северо-восток и юго-восток азиатского континента и, вероятно, осуществлялось птицами водно-околоводного комплекса, мигрирующими ежегодно по Азиатско-Австралийскому пути их сезонных пролетов [19, 22, 24—26]. В южном направлении вирус генотипа GI распространился из островов Зондского архипелага (Бали, Ява) через Папуа — Новую Гвинею и Торресов пролив в северную часть провинции Квинсленд, Австралия. Несомненно, интродукция генотипа GI совершается из тропического региона в субтропический и далее на территории умеренного климата [12, 21, 27].

Полагают, что вирусы генотипов GI и GIII свойственны территориям с эпидемическим проявле-

нием инфекции, тогда как вирусы GII и GIV ассоциированы с эндемической заболеваемостью. Однако на эндемичной территории Южного Китая во время вспышки 2006 г. (66 заболевших) одновременно циркулировали вирусы ЯЭ GI и GIII. Необычным был возраст пациентов: 86% из них старше 30 лет [28]. На территории Тайваня генотип GI впервые обнаружен в 2008 г. В тот период времени на острове все еще доминировал вирус GIII [18]. Из вышеизложенного очевидна множественность интродукции вируса GI в старые ареалы возбудителя. Эти данные меняют представление о том, что «родиной» ЯЭ являются природные очаги в Японии и его распространение проходило по прибрежным территориям южных морей от Японии через Корею и Китай в общем направлении на юго-запад Азиатского континента [3, 4].

Ареал вируса

Ареал вируса ЯЭ значительнее, чем территории регистрации больных, поскольку инфицирование людей не всегда заканчивается клинически выраженной болезнью. В отсутствие вспышек ЯЭ часто ошибочно диагностируется как одна из характерных для Юго-Восточной Азии инфекция (лихорадка денге, энтеровирусная инфекция, острый асептический энцефалит — acute encephalitis syndrome (англ.) (AES) [29, 30]. Ареал окончательно не сформировался. Он продолжает расширяться на север и запад по штатам Индии, долинам Непала, провинции Тибет Китая, на юг от природных очагов на Яве и Бали через Папуа — Новую Гвинею, Торресов пролив — в Австралию [31—34].

Географически общий ареал ЯЭ представлен территорией 24 стран от Японии (исключая о. Хоккайдо) до Австралии (север — юг) и островов западной части Тихого океана до Пакистана (восток — запад), на которой выделяют два региона с экологическими отличиями в циркуляции вируса. В странах с умеренным климатом между

23° и 43° с.ш. (Япония, Корея, Китай, Непал), в которых накопление популяции комаров с высокой инфицированностью наступает в конце теплого сезона года, вспышки энцефалита возникают, соответственно, в августе — октябре. На территориях субтропического и тропического пояса, где вирус выделен в очагах между 1° и 3° с.ш. (Малайзия, Южная Индия, Южный Тайвань, Папуа — Новая Гвинея), переносчики активны в течение всего года. Эпизоотическая трансмиссия вируса совершается непрерывно и сопровождается заболеваниями людей [10, 35].

Соответственно, в общем ареале вируса ЯЭ существует два цикла сохранения популяций вируса. Один из них связан в природных очагах с рукокрылыми (крыланами и летучими мышами), дикими свиньями, птицами разнообразных видов и комарами 6-20 видов [25, 36-41]. Вирус сохраняется в многократно повторяющемся цикле трансмиссии: рукокрылые - комары - свиньи (птицы) — комары. У 12,8% рукокрылых восьми видов, отловленных в 2004—2007 гг. в шести провинциях южного Китая [36], а также у 35,4% диких азиатских мангустов на о. Окинава (Япония) [40] были обнаружены специфические антитела к вирусу ЯЭ, что подтверждает причастность этих представителей фауны к сохранению вируса в природных очагах. Человек, лошади, крупный рогатый скот (буйволы, коровы) являются «тупиковыми» для вируса хозяевами вследствие низкой виремии, недостаточной для заражения интактной популяции комаров. Дикие же птицы, наоборот, нескольких видов водно-околоводного комплекса, особенно отряда аистообразных (аисты и цапли всех видов) являются амплификаторами вируса, значительно увеличивающими его количество и присутствие в природе [2, 7, 8, 32, 39]. Участие цапель в циркуляции вируса доказано неоднократным выделением от них вирулентных изолятов, а также по обнаружению специфических антител. Доля инфицированных цапель к концу сезона в наблюдениях вблизи Токио, Япония, возрастала до 47,0%, ночной кваквы -63-67% [42].

В синантропном цикле циркуляция вируса поддерживается с участием ежегодно мигрирующих крупных птиц водно-околоводного комплекса (аистов, цапель), домашних свиней и комаров различных видов. Домашние свиньи рассматривают в качестве «сигнализаторов» появления и движения вируса ЯЭ в том или ином районе, включая эндемические (Ява, Бали) и как наиболее эффективные амплификаторы вируса [7, 43—46]. Занос вируса в синантропные биоценозы за пределы тропического пояса осуществляется ежегодно мигрирующими птицами, от которых орнитофильные комары рода Culex, охотно нападающие на аистов и цапель, гнездящихся вблизи жилищ человека, переносят

инфекцию на поросят и людей. Формируются новые очаги инфекции с участием свиней и птенцов [5, 7, 14, 42—46]. Особенно возрастает инфицированность диких свиней: в префектуре Хиросима (о. Кюсю, Япония, умеренный климат) к концу сезона она достигла 70% [37], в тропическом поясе (острова Бали и Ява) ежемесячный прирост инфицированных свиней-сентинелей составил 11% и 2% соответственно [46]. В Таиланде процент животных с антителами постепенно возрастал с 0 в январе до 93% в начале июля [47]. В результате в синантропных очагах в течение сезона заражаются новые генерации комаров с возрастанием доли инфицированных в их общей популяции.

Высокая чувствительность различных видов аистов и цапель, особенно ночной кваквы, к вирусу ЯЭ, достаточная вирусемия, ежегодное обновление за счет птенцов и молодых птиц, их значительная численность в странах Юго-Восточной Азии, в том числе на Тайване, в Южной Корее, Японии, создают дополнительную базу для сохранения вируса и расширения его общего ареала. Это происходит при ежедневных перелетах аистовых птиц для прокорма (до 20 км) и при сезонных миграциях за многие тысячи километров от мест зимовок [42].

Общий ареал вируса ЯЭ охватывает страны с развитым рисосеянием и свиноводством. Теплый, влажный климат в сочетании с длительным застоем воды на полях риса, тесное общение участников эпизоотологического и эпидемического процессов способствуют существованию возбудителя в центре ареала в Юго-Восточной Азии – в естественных природных очагах Индонезии -Малайзии. Горы, тропическая растительность с многочисленными укрытиями для рукокрылых и дикой фауны, а также многолетнее террасирование склонов под новые посадки риса создают условия для существования переносчиков без диапаузы и тем самым для сохранения и распространения вируса как вида. Гораздо реже вирус встречается в Непале и Тибете: территориях, отдаленных от его активных природных очагов в тропиках.

Изменения в триаде условий существования природных очагов ЯЭ в активном состоянии (рисосеяние, свиноводство, климат) отражаются на состоянии биоценоза, что, в свою очередь, влияет на перспективу его сохранения. В частности, природный очаг в Приморском крае РФ, существовавший с 1938 по 1965—1966 гг., к настоящему времени самоликвидировался. Последние случаи заболевания людей в нем зарегистрированы более 50 лет назад [48]. Его деградация обусловлена постепенной депрессией доминантного переносчика вируса ЯЭ, а именно Culex triteniorhynchus (С. tritaeniorhynchus) в Приханкайском районе вследствие прекращения рисосеяния и упадка свиноводства.

По данным Росстата, осенью 2015 г. в Хасанском районе на учете на двух свинофермах числилось всего 836 свиней. Исчезли условия для кладки яиц и созревания личинок комаров, а также прокорма взрослых переносчиков. С 80% в 1940-е гг. доля С. tritaeniorhynchus снизилась до 0,15—0,75%, в августе — сентябре 1969 г. этот вид исчез из общего сбора комаров, отловленных с животных-сентинелей [49]. Особенно неблагоприятное влияние оказало исчезновение полей риса, так как численность и возможность существования комаров этого вида находятся в прямой линейной зависимости от площади рисовых полей [50].

Полагают, что на северные территории ареала вирус ЯЭ ежегодно заносится мигрирующими птицами из мест их зимовок, географически совпадающих с Индонезией — Малайзией, где природные очаги вируса находятся в активном состоянии в течение всего года. Вирус циркулирует круглогодично. Инфекция у птиц протекает бессимптомно, в отличие от лихорадки Западного Нила, с выраженной вирусемией, что не препятствует их перелетам [2, 51]. Предполагается также, что занос вируса на новые территории может происходить с инфицированными комарами рода Сиlex, переносимыми воздушными потоками. Их обнаруживали в Желтом море в 250—380 км от побережья [25].

Экология. Переносчики, их взаимоотношение с вирусом

Наиболее чувствительны к инфицированию вирусом ЯЭ комары рода Culex. Для них характерны теплолюбивость и привязанность к увлажненным местам и заболоченным ландшафтам [4, 13, 44]. Они хорошо воспринимают вирус. Доля зараженных особей в эксперименте достигает 91–100 [52, 53], в природе — 0,3—12,8% [44, 54]. Инфицированные С. tritaeniorhynchus живут столь же долго, что и незараженные, — до 80 суток, после чего начинается их естественное отмирание. При присасывании к прокормитель они передают возбудитель в 8—100%, против 7—52% для комаров Aedes agypti (A. аедурtі) и А. triseriatus [53]. Виды С. tritaeniorhynchus и С. gelidus — зоофильны.

Из характеристики эколого-эпидемиологических особенностей ЯЭ на различных территориях ареала следует, что доминантные виды Culex, с которыми связана естественная трансмиссия вируса, в зависимости от географического местоположения территории очага, меняются: от С. tritaeniorhynchus в Японии, Южной Корее, северо-востоке Китая, о. Окинава — на С. fuscocephalus, затем — С. gelidus — С. tritaeniorhynchus в Таиланде и Малайзии, С. tritaeniorhynchus + С. vishnui на юго-востоке Индии и в Неапале и, наконец, в тропической зоне в направлении к Австралии — на

C. annulirostris при участии A. vigilax [13, 27, 44, 51, 54, 55]. На территории Индии вирус ЯЭ выделен от 16, Китая — 20 видов комаров. К наиболее активным переносчикам относят виды С. tritaeniorhynchus, C. vishnui и C.pseudovishnui. От них чаще всего выделяли вирус. Превалировал (30,8-74,6% от общего сбора) С. tritaeniorhynchus [29, 55]. На полуострове Кейп-Йорк, север штата Квинсленд, Австралия, где вирус ЯЭ впервые обнаружен в 1995 г., доминантным переносчиком является C. annulirostris. Этот вид комаров нападает на птиц и диких свиней, от которых он и инфицируется. Дистанция его разлета в среднем 1,5; в отдельных случаях — до 12 км, что, с учетом его преобладания в сборах (до 94%), дает основание считать данный вид наиболее вероятным переносчиком вируса ЯЭ в джунглях Юго-Восточной Азии [44].

В зимнее время возбудитель сохраняется в теле комаров. С наступлением тепла в их организме после кровососания начинается размножение вируса. Он проникает в слюнные железы. Спустя 12-14 дней (так называемый «внешний инкубационный период») комары способы передавать его очередному прокормителю. Потомству комаров вирус передается трансовариально. Как и при других комариных лихорадках (денге, желтой, лихорадке долины Рифт), снижение температуры в окружающей среде ниже 13-18 °C удлиняет или даже препятствует развитию вируса в теле переносчика. Показано, что содержание инфицированных C. tritaeniorhynchus при температуре 28 °C обеспечивает проникновение вируса в слюнные железы к 7-м, а при 20°C лишь к 30-м суткам. Минимальной для размножения вируса в организме комаров является температура 22° С, оптимальной — 28° С при влажности 80-90%. Эти параметры в увлажненных местах (болота, водоемы, залитые водой рисовые поля и другие поливные культуры) наиболее благоприятны для размножения комаров. Выплаживание С. tritaeniorhynchus из яиц происходит исключительно в водоемах с пресной водой, тогда как комары A. toqoi могут размножаться в лагунах и озерах с соленой водой [4].

В эндемичных районах появлению заболевания среди людей обычно предшествует жаркая безветренная погода с высокой влажностью, что благоприятствует выплоду и массовому вылету комаров. В этот период в природных очагах инфекции плотность комаров и их активность максимальны. В течение 1 ч на человека могут напасть 300—800 особей, из которых до 15% могут быть инфицированы [5, 29, 56]. Комары предпочитают нападать в сумеречное и ночное время суток. Дистанция их разлета в поисках прокормителя, в частности для С. Tritaeniorhynchus, до 4, самок — до 12, в среднем — 1,5 км [44, 50]. Инфицированность популяции комаров не является постоянной величиной. После зимовки доля зараженных в течение лета

в их общей популяции постепенно нарастает до 1:2-1:20.

У свиней после присасывания на 2-3-й день без клинического проявления инфекции развивается вирусемия до титров 2,5-2,6 lg $\mathrm{LD_{50}}/0,03$ мл крови, что обеспечивает дальнейшую трансмиссию вируса без нарушения жизненного цикла комаров в цепи позвоночное — комар — позвоночное. Уровень трансмиссии выше в том случае, когда комары насыщались на поросятах (83-92%, в сравнении с кровососанием на зараженных цыплятах (48-57%). У комаров, напитавшихся на инфицированных свиньях или цыплятах, концентрация вируса (3,8-5,8 lg $\mathrm{LD_{50}}/$ комара) вполне достаточна для дальнейшей передачи вируса интактным позвоночным [57].

В умеренном климатическом поясе (Япония, Корейский полуостров, северо-восток Китая, долины Непала) восстановление численности неинфицированных и инфицированных популяций комаров после зимовки происходит в мае – июне с наступлением теплой погоды. В эти месяцы доля инфицированных незначительна, в июне – июле происходит восстановление и возрастание доли зараженных. В данном процессе первостепенную роль играют домашние свиньи как наиболее привлекательные и доступные для C.tritaeniorhynchus прокормители с высокой виремией (2,5-2,6 lg $LD_{50}/0.03$ мл крови) [42]. Дополнительную роль в процессе нарастания общей инфицированности комаров играют птицы из отряда аистовых, а также наземного образа жизни (перепела, серые куропатки, фазаны). В июле – августе инфицированность свиней нарастает, достигает своего наивысшего уровня (98 – 100%), что сопровождается спустя 2-3 недели заболеваниями людей. Такая последовательность прослежена, в частности, в Японии (вспышка 1964 г.), когда инфицированность свиней-сентинелей возросла с 1 в июне до 20 в июле и к 100% в середине августа. Инфицированность С. tritaeniorhynchus на первой неделе августа достигла 66% и сопровождалась заболеваниями людей. Интервал между пиком инфицированности свиней и пиком заболеваемости людей в данной вспышке составил 18 суток. Она продолжалась 30 дней, заболело 114 человек с летальностью 33% [58].

Нарастание иммунной прослойки свиней как свидетельство скрытого их инфицирования вирусом ЯЭ было также прослежено в Приморском крае РФ с 0,1 в начале августа до 25,6% в октябре [45], а также в Индии [14] и на о. Тайвань [59].

Ареал заболевания определяется областью распространения его доминантных переносчиков — комаров рода Culex, инфицированных вирусом $\mathfrak{A}\mathfrak{I}$.

Заболеваемость людей и ее распределение по территориям

Заражение позвоночных и человека, чувствительных к инфекции, происходит путем прямой передачи вируса инфицированными комарами во время акта кровососания. Жаркая погода с относительной влажностью 80—90%, сумеречное время дня и ночная темнота в отсутствие сильного ветра благоприятны для их наибольшей активности, вылета из укрытий и нападения. Удельный вес человека как прокормителя переносчиков в очагах инфекции — не выше 1%. В дома за ночь проникают лишь единичные экземпляры кровососов. Они предпочитают нападать на позвоночных, находящихся вне помещений [54].

Эпидемический сезон

Эпидемический сезон начинается с периодом дождей, с мая по декабрь, в зависимости от территории [4, 5, 6, 13]. В дождливую теплую погоду возрастают популяции комаров после зимовки, увеличивается доля инфицированных. Появлению заболеваний среди людей предшествует возрастающая трансмиссия вируса среди домашних свиней. Обычно между появлением сероположительных по вирусу ЯЭ животных и больных людей проходит 14-18 дней. Этот период равен внешнему инкубационному периоду у переносчиков, в организме которых завершается проникновение вируса в слюнные железы. Поскольку в Индо-Малазийском регионе дождливая погода определяется муссонами в течение всего года, исключая 2-3 месяца прохладной зимы [8, 60], то эпидсезон в этом регионе продолжается целый год. На северных территориях (Япония, Южная Корея, Приморье РФ) (~1938—1965 гг.) — 30—90 дней [5, 9, 20]. Очевидно, что сезонность заболевания и длительность эпидемиологического периода определяются географическим расположением страны.

Вне Юго-Восточной Азии и островов западной части Тихого океана природные и синантропные очаги ЯЭ отсутствуют. Если заболевания иногда и возникают, то исключительно среди непривитых лиц, посетивших страны вышеуказанного региона: среди граждан России (1969—1992) — 4, США (1973—2008) — 15, туристов из Скандинавских стран и Дании — 4 случая [61, 62]. Наибольшее число заражений связано с посещением Таиланда (n=19), Индонезии (n=8), Китая (n=7). Продолжительность пребывания в эндемичной стране у 13 заболевших туристов была от 10 до менее 28 дней, у $24 - \ge 1$ месяца [62].

В зоне риска заболевания проживает около 3 млрд человек; ежегодный прирост населения, не подвергающегося вакцинации и не перенесшего в прошлом инфекцию, пополняет контингент

общей популяции людей региона с высокой вероятностью инфицирования. Предположительно в 24 странах региона с риском инфицирования вирусом ЯЭ клинически выраженная форма болезни развивается у 67,9—175 тыс. человек, из них 10 000—15 000 (20—30%) человек умирают, у половины выживших развиваются серьезные неврологические осложнения [10, 22, 25, 63, 64].

До начала широкой вакцинации населения эндемичных стран в 1960—1980-е гг. крупные вспышки болезни с охватом 1—8 и более тысяч человек периодически возникали в Японии, Южной Корее, Вьетнаме, провинциях Китая, в нескольких штатах Индии и в Таиланде [29, 58, 63]. Они, как правило, совпадали с дождливой погодой и были привязаны к сельскохозяйственным районам с развитым рисосеянием и свиноводством. В конце XX— начале XXI вв. определился центр активных природных очагов, приуроченных к островам Зондского архипелага (Бали, Ява), где происходит круглогодичная трансмиссия вируса.

По эпидемиологическим особенностям общего ареала ЯЭ его разделили на эпидемическую и эндемическую части. К эпидемической относят страны в его северной части: Бангладеш, Бутан, Китай, Тайвань, Японию, Южную и Северную Корею, север Таиланда, Пакистан и Россию [10]. По Пакистану, Бутану и Северной Корее какие-либо данные по заболеваемости отсутствуют [10], что же касается Приморского края РФ, то за годы проявления ЯЭ в этом районе известно о 816 случаях болезни: 1938—1943 гг. ~ 800, 1959 г. — 7, 1965 г. — 9 [48]. Для этой части общего ареала заболеваемости ЯЭ характерны типичная сезонность и неожиданность вспышек.

Эндемическая часть охватывает страны южной части общего ареала — Австралию, Бирму, Бруней, Камбоджу, Индонезию, Лаос, Малайзию, Папуа — Новую Гвинею, Филиппины, Сингапур, Южный Вьетнам, Южный Таиланд, Южную Индию, Тимор-Лесте, Шри-Ланку. Этой части свойственны спорадические случаи болезни на протяжении всего года. Ежегодная иммунная прослойка за один эпидемический сезон возрастала на 4—10%, на некоторых — в 4,6 раза [9, 59, 64], к 7 годам жизни детей — у 32,0, к 11—14 — у 67% и более, например на Тайване.

В Индии ЯЭ эндемичен для 8 штатов из 22, в Китае — для 28 провинций. Небезынтересна ситуация с ЯЭ в Гималаях. На них расположены Непал и китайская провинция Тибет. В Непале ЯЭ известен с 1978 г., с этой даты по 2005 г. в стране зарегистрировано 26 667 случаев с летальностью 20,2%. ЯЭ признан эндемичным для страны. Для его предупреждения введены программы надзора и иммунизации [31—33]. Китайский Тибет до 2009 г. считали свободным от ЯЭ. В настоящее время обна-

ружено присутствие С. tritaeniorhynchus (до 71,1% общего сбора комаров до 1900 м над уровнем моря), от них выделен вирус ЯЭ GI. У 22,0—31,1% резидентов и у 33,3% свиней из этой области обнаружены IgM антитела, что доказывает циркуляцию вируса в этом регионе, однако заболевания среди людей не подтверждены [34].

До и после введения практики иммунизации болеют, в основном (85,9-96,0%), непривитые дети в возрасте от 2 мес. до 10 лет и подростки 11-15-летнего возраста. Соотношение заболевших мальчиков и девочек 1,4-2,8:1 [13,19,22,29,65]. Последнее объясняется более длительным пребыванием первых в сумеречное время дня вне дома [13,25].

Практика вакцинации (в некоторых странах обязательная) в сочетании с созданием специальных диагностических центров и программ надзора, изменением в агротехнике выращивания риса и удалением мест откорма свиней от жилищ человека постепенно приводит к уменьшению общего количества заболеваний ЯЭ в регионе. В Китае, Японии, Южной Корее, Непале, Тайване, Таиланде, Шри-Ланке, где вышеуказанные мероприятия реализуются, заболеваемость ЯЭ либо стабилизирована, либо снижена до минимального (<1 -<20) числа ежегодных случаев [59, 63, 64, 66]. Так, в Японии до введения обязательной вакцинации детей регистрировали 1000 и более больных, после ее введения (1968 г.) в 1991 г. – 90, с 1992 по 2004 г. — менее 10 случаев. Все они возникли у жителей старшей возрастной группы (>40 лет) с пиком больных в возрасте 60-69 лет [66, 67]. В Китае заболеваемость в 2008 г. снизилась по сравнению с 1971 г. в 90 раз: с 20,92/100 тыс. до 0,23/100 тыс. [25].

В Южной Корее после крупной вспышки ЯЭ в 1982 г. (1197 заболевших) была принята программа обязательной вакцинации, и болезнь фактически исчезла в стране: с 1984 по 2004 г. - 55 заболевших. Все пациенты были невакцинированы. За 2001—2014 гг. — 122 случая. Иммунологическая прослойка по 10 провинциям достигла 98,1% [63]. Следует учесть, что в Южной Корее, как и в Японии, выполняется комплекс противокомариных мероприятий, совершенствуется агротехнология выращивания риса и места откорма свиней удаляются от жилых построек. В результате плотность комаров C. tritaeniorhynchus и их инфицированность вирусом снизилась до <1,0%. Совокупность этих мер предупреждает возможность возврата вспышек болезни в страну [63].

На Тайване в результате комплекса противоэпидемических мероприятий, включая вакцинацию, заболеваемость снизилась в 70 раз: с 2,05/100 тыс. до 0,03/100 тыс. населения [59]. Ситуация по заболеваемости в Бутане, Лаосе, Мьянме (Бирма), Пакистане, Папуа — Новой Гвинее, Тимор-Лесте,

Филиппинских островах — неизвестна, в Австралии — с 1995 по 2014 гг. — 3 случая [10].

Механизм заражения, патогенез, патологическая анатомия

Манифестную форму ЯЭ рассматривают как остропротекающий «генерализованный геморрагический капилляротоксикоз с экссудативно-пролиферативными процессами в паренхиме мозга, сопровождающийся отеками мозговой ткани» [68]. В центральной нервной системе вирус реплицируется исключительно в нейронах [68]. Изменяется уровень противовоспалительных цитокинов, в частности интерлейкина-10 (IL-10), играющих важную роль в защите нейронов и клеток глии [69]. Процесс протекает в следующей последовательности: вирус инокулируется со слюной комара во время кровососания непосредственно в кровяное русло, частично инактивируется на месте введения, оставшиеся жизнеспособные вирионы распространяются с током крови по всему организму [70]. Как и при других трансмиссивных инфекциях с участием переносчиков (лихорадки Западного Нила, долины Рифт, денге, желтой, Венесуэльской, Крымской и др.), поражаются, в первую очередь, эндотелиальные клетки капилляров и прекапилляров паренхиматозных органов и головного мозга. Происходит преодоление гематоэнцефалического барьера, в патологический процесс вовлекаются ткани головного и спинного мозга. Диффузное поражение сосудистой системы в ее наиболее важной в физиологобиохимическом отношении части (эндотелиальная выстилка) сопровождается воспалительно-токсическими явлениями. Как следствие - повышается проницаемость сосудов мозга и периферических, питающих сердце и крупные внутренние органы. Преодолев мезенхимальный барьер, вирионы поражают астроциты и клетки глии в головном мозге и, при далеко зашедшем процессе, вызывают их разрушение, частичную пролиферацию, затем репарацию. Одновременно затрагиваются нейроны и их отростки. Повреждение мозга сопровождается отеком, набуханием, дезорганизацией эндотелиальных и других клеток, их дегенерацией. Нарастающий отек отягощает патологию процесса, меняется баланс цитокинов, что приводит к избыточному синтезу простаглиндинов и, как при других инфекциях, неизбежно сопровождается развитием лихорадки [71]. Макроскопически мозг и его оболочки отечны, полнокровны, особенно серое вещество коры, базальные ядра, варолиев мост и продолговатый мозг.

Динамика гистологических изменений может быть представлена следующими фазами процесса:

 поражение пре- и капилляров головного мозга и паренхиматозных органов с возникновением геморрагий различной степени выраженности;

- отек головного мозга и паренхиматозных органов;
 - разрушение отдельных элементов нейроглии;
- формирование лимфоидных муфт вокруг пре- и капилляров;
 - разрушение и дегенерация нейронов.

Генерализация патологических изменений в сосудистом русле, спинном и головном мозге, мягких оболочках последнего отображается чрезвычайным полиморфизмом клинической картины болезни на фоне лихорадочного состояния и токсикоза. Нередко превалирующее поражение тех или иных отделов головного мозга проявляется в клинической картине болезни. Гистологически они выражены очагами размягчения, вплоть до участков некроза во всех его отделах. Причиной их является нарушение кровообращения в капиллярной сети, связанное с тромбозом и диффузной пролиферацией микро- и макроглии на границах с корой головного мозга и в его более глубоких отделах. На фоне переполненных кровью сосудов, набухания и пролиферации эндотелия, явлений стаза, в патологических очагах формируются многочисленные периваскулярные муфты из лейкоцитов, меняются формы клеток глии, наступает дегенерация нейронов, возникают участки некрозов. Они особенно выражены в коре головного мозга, мозжечке, аммоновом роге; в участках размягчения дендриты и аксоны разрушены, заметна очаговая микроглиальная пролиферация [1, 2, 68]. Смерть наступает в результате инфицирования, дисфункции и деструкции нейронов [72].

Клиника

Патогномоничные для ЯЭ симптомы и признаки болезни отсутствуют [72, 73]. Аналогично другим энцефалитам вирусной этиологии (Сент-Луис, Нипа, лихорадки Западного Нила, клещевого, энтеровирусного) клиническая картина болезни определяется степенью выраженности патоморфологического процесса.

Инкубационный период находится в диапазоне 4-15, продромальный -1-4 суток. Для последнего характерны утрата аппетита, появление и нарастание головной боли, общей слабости, головокружения, сонливости.

Инаппарантная (стертая) форма инфекции клинически симптомами не проявляется, иногда протекает с незначительными изменениями в здоровье инфицированных. Часто регистрируется как банальная инфекция простудного характера. Количество лиц с клиническим течением колеблется от 1:10 до 1:3000 инаппарантных случаев [5, 8, 11, 13, 58], наиболее частая величина -1:100.

Полагают, что взрослое население в эндемичных районах приобретает иммунитет вследствие перенесенной в детстве или подростковом периоде инаппарантной инфекции.

При манифестных менингоэнцефалитических формах болезнь начинается остро, внезапным подъемом температуры до 38-40 °C и выше, сопровождается ознобом, сильной головной болью, особенно в лобной области, болями в пояснице, животе, конечностях, тошнотой, общей болезненностью мышц и нервных стволов конечностей. Нередко возникает повторяющаяся рвота, иногда понос. По своей встречаемости при поступлении больных в стационар они распределяются следующим образом: головная боль - у 75, тошнота - 50, рвота — 41,3, миалгия — 3,8, сыпь — 38, диарея — 25, измененное сознание различной степени — у 62% [65]. Наиболее выраженными симптомами при госпитализации взрослых больных (n=1282) на 3-й день болезни были измененное сознание (вплоть до комы - 96%), конвульсии (86%) и головная боль (85%). Другие неврологические изменения включали гиперкинетические движения (46%), признаки паралича (17%), патологические отклонения со стороны глаз (48%) [74]. При неврологическом осмотре выражены ригидность мышц затылка и другие менингеальные знаки, гиперемия и отек диска зрительного нерва, признаки церебральной гипертензии, суженность зрачков, повышение сухожильных рефлексов [1, 4, 74, 75].

Лихорадка, в зависимости от степени тяжести, сохраняется в течение 7—10 суток. Характерен внешний вид больных: «маскообразность» и пастозность лица, его ишемия, гиперемия конъюнктив [1, 2, 5, 13, 65]. Средний период между появлением заболевания и поступлением в госпиталь во время вспышек в Индии составлял 5,7 дня [65].

Появляется и быстро нарастает неврологическая симптоматика. Больной лежит в постели на спине или на боку со слегка запрокинутой головой, прижатыми к груди руками, несколько согнутыми или прямо вытянутыми ногами. Развиваются фотофобия, сонливость, вялость, ригидность мышц затылка, нарушается сознание. Они по мере подъема температуры быстро нарастают. Среди многочисленных симптомов острого периода наиболее частыми (в процентах) являются: менингеальные явления — 100%, ступор — 80%, сопор — 32%, психическое возбуждение, часто с бредом -27%, дрожание - 30%, патологические рефлексы - 23%, бульбарные расстройства - 27%, парезы лицевого нерва — 20%. В некоторых эпидемиях до 37,9% больных поступали в госпиталь в коматозном состоянии с нарушением нормальной двигательной деятельности у 48,5% заболевших и конвульсиями к 20,1% [13, 65].

Расстройства психического и неврологического характера нарастают. В неосложненных случаях они исчезают к моменту выписки из стационара. Так, у некоторых больных наблюдается бред с двигательным возбуждением и бессвязной

речью. Бред и сопор сменяется коматозным состоянием, могут возникнуть парезы конечностей, эпилептические припадки, гиперкинезы и, при тяжелом течении, — бульбарные симптомы. Неблагоприятны для прогноза кома, множественность неврологических нарушений, симптомы затронутости ствола мозга, повышенное давление спинномозговой жидкости и продолжительность болезни более 7 дней. При наличии двух и более указанных признаков летальность достигает 84% [72].

В течении болезни различают несколько периодов. Первичный, или инициальный, длится два-три дня, переходит в острую фазу, что соответствует 3—6-му дню заболевания. Это период устойчивой или слегка колеблющейся температуры, в котором проявляются многие симптомы локального поражения головного мозга. Острый период является переломным для исхода болезни: если принятыми мерами лечения удается предотвратить летальный исход, то можно надеяться на полное или почти полное выздоровление больного [1, 2].

Через 7—10 суток болезни острый период может перейти в подострый или период падающей субфебрильной температуры, в котором постепенно проясняется сознание, происходит снижение одних симптомов или стабилизация других, ослабление мышечного тонуса. Период опасен возникновением ранних осложнений в форме пневмонии, пиелоцистита, пролежней, тромбофлебитов, подоболочечных кровоизлияний.

Заключительный период болезни сопровождается нормализацией температуры или ее сохранением на субфебрильных значениях. Удерживаются некоторые признаки церебральной патологии в виде гемипарезов, дискоординации, снижения памяти. Встречаются поздние осложнения в виде пролежней, пневмоний, пиелоцистита, нарушения углеводного обмена. Период реконвалесценции длится от 4 до 7 недель с измененным ментальным статусом у 4,5% взрослых пациентов [1] и у 47% детей [76].

В целом, лихорадочный период обычно непродолжителен (до 4-7 дней). Если больной не погибает в течение 6-12 суток с момента начала болезни, температура с максимальных значений $(40,0-40,5\,^{\circ}\mathrm{C})$ литически снижается на 7-9-й дни от начала и больной начинает постепенно выздоравливать. Средняя продолжительность госпитализации больных в Индии составляла $(25,4\pm12,8)$ дня [65], в Индонезии -13 (1-39) суток [76].

У всех больных с неосложненной формой болезни в крови наблюдают умеренно выраженный лейкоцитоз $(15-25\times10^9/\text{л})$ с относительным лимфоцитозом, умеренная тромбоцитопения (до $10^9/\text{л})$, СОЭ — до 20-30 мм/ч. В спинно-мозговой жидкости плеоцитоз (>5 клеток в 1 мкл) до 400-500 клеток, повышение белка до 1,0-1,2 г/л; содержание глюкозы обычно в норме [73, 75].

При абортивном течении инфекции симптомы болезни не выражены и сводятся к лихорадке или к лихорадке с некоторыми продолжительными признаками общеинфекционных лихорадочных состояний. В таких случаях указание на перенесенное заболевание основано на ретроспективном выявлении специфических антител в сыворотках крови обследуемых.

Подавляющее число летальных исходов (70%) приходится на 4-8-е сутки от начала болезни, остальные — на 9—15-й дни включительно, реже до 30-го дня [1, 65, 73] и у 7% после выписки из стационара [76]. Гибель в поздние сроки связана, как правило, с осложнениями, перечисленными выше. В других наблюдениях интервал между поступлением больного в лечебное учреждение и его смертью колебался от нескольких часов до 4-7 суток [73]. При благоприятном исходе происходит относительно быстрое выздоровление с длительным сохранением астенического состояния и отдельных неврологических симптомов, включая дискоординацию различной степени. Половина больных выписывались с неврологическим дефицитом [8, 76]. Выздоравливающие требуют длительного послегоспитального наблюдения в неврологических учреждениях. Реконвалесценция может затянуться до нескольких месяцев с нейропсихическими отклонениями у 30-40% переболевших в виде моторных расстройств, снижения интеллекта, эмоциональной неустойчивости и явлений паркинсонизма. Эти остаточные явления, приводящие к полной инвалидизации, могут сохраняться у 25–30% реконвалесцентов в течение 2–5 лет (срок наблюдения) [65, 76]. Полностью выздоровевшими, способными вести самостоятельную жизнь после перенесенного ЯЭ по наблюдениям в течение 2 лет считали 25% детей [76].

Помимо вышеуказанных неспецифических осложнений, связанных с присоединением банальной микрофлоры вследствие тяжелого состояния больного в остром периоде болезни, встречаются специфические. К ним относят отек мозга, инфекционно-токсический шок, расстройства глотания и дыхания при бульбарном синдроме, кома с нарушением жизненных функций [1]. У беременных во ІІ и ІІІ семестрах могут происходить выкидыши или самопроизвольные аборты [8].

Летальность среди лиц с манифестной формой болезни от 8,8—53,5 (Индия) [10, 13, 14, 19, 29, 65, 73], 28,8 (Китай), 20,0 (Непал) [10, 33] до 10—30% в других странах Юго-Восточной Азии [10, 30, 35, 72, 76]. Разброс в показателях не связан с шифтом генотипов вируса, циркулирующих в очагах инфекции [21]; он обусловлен сроком поступления больных в стационар и качеством оказываемой медицинской помощи [13, 22, 30, 73].

Диагностика

Диагностика затруднена, даже если заболевание возникло в эндемичном очаге. При поступлении лихорадящих больных с измененным сознанием, головной болью, конвульсиями и другими признаками затронутости ЦНС обычно выставляют диагноз острого энцефалитического синдрома (acute encephalitis syndrome — AES) [65, 73]. Так, из 555 пациентов с такой симптоматикой во Вьетнаме (1994-1997 гг.) ЯЭ был подтвержден лабораторно у 26 [72], в Индонезии (n = 1496, 2005 - 2006 гг.) – у 5,5 [60], в Китае в период эпидемической вспышки (n = 1382, 2006 г.) — у 87,6% [22]. Дифференциация проводилась в отношении лихорадки денге, эхо- и энтеровирусной инфекции, вирусов Коксаки и простого герпеса и др. [27, 29, 30]. Основным методом лабораторного подтверждения является иммуноферментный анализ в твердофазовом исполнении, а также полимеразная цепная реакция в обратной транскрипции [11, 22, 61, 73].

Кстати, энтеровирус ЕСНО-30, генотипа Н, циркулирующий в России в настоящее время, был завезен из обширного ареала ЯЭ в Китае [77].

Если же болезнь возникла в эндемичном ареале в период активизации очага, то диагноз выставляют на основании клинико-эпидемиологических данных и верифицируют лабораторными исследованиями. Они направлены на выявление антител любым из доступных серологических методов (РСК, реакции нейтрализации), методом ИФА на IgM или IgG антитела и, реже, выделения вируса из крови или спинно-мозговой жидкости. РТГА утратили свое значение в связи с перекрестными реакциями с вирусом денге и лихорадкой Западного Нила. Подтверждение болезни методом выделения вируса из биопроб от больного имеет ограниченное значение. Последний доступен только специализированным лабораториям с уровнем безопасности BSL-2 и занимает по времени не менее 10-21 дня.

Использование для диагностики компьютерной томографии, электроэнцефалографии и магнитного резонанса оказалось безрезультатным. Обнаруженная патология неспецифична [78].

Лечение

Специфическое лечение ЯЭ отсутствует. Рекомендуют использовать патогенетическую терапию, исключающую переливание крови и кровезамещающих жидкостей во избежание нарастания отека и ухудшения состояния больного. Назначают противоотечные средства (манн итол, лазикс), 40% раствор глюкозы с аскорбиновой кислотой, витамины группы В, ноотропные препараты (пироцетам и его гомологи, пиритидол и др.), улучшающие метаболизм и трофику головного мозга

(фенитоин, фенобарбитон, натрий оксибутират), по показаниям — кардиотропные препараты, антиконвульсанты (мидазолам), антиневралгические и седативные средства. При коматозном состоянии с расстройством дыхания применяют искусственную вентиляцию легких и оксигенотерапию. Используют также препараты противовирусного и успокаивающего действия, снижающие гипертонус мышц: диазепам (синонимы — сибазон, анадрин, бенседин, хеланиум, седуксен), для предупреждения вторичной инфекции — антибиотики широкого спектра действия [65, 74, 75]. Попытка использовать для лечения ЯЭ дексаметазон оказалась безрезультатной [73].

Терапия в значительной степени является общеукрепляющей и симптоматической. Предполагается полезным применение интерферона в продромальной фазе болезни. В период реконвалесценции предписывают витамины, прозерин, биогенные стимуляторы. Сыворотка реконвалесцентов или иммунный геммаглобулин в настоящее время не используют.

Профилактика

Неспецифическая профилактика включает комплекс мероприятий, направленных на уменьшение мест возможного выплода комаров, ограничение доступа к человеку и снижения их вирусофорности. С этой целью в эндемичных и эпидемичных по ЯЭ странах осуществляется отдаление мест откорма свиней (на ~1,5-2,0 км) от жилищ людей, рекомендуется вакцинация поросят и взрослых свиней, а также использование средств личной защиты: противокомариных сеток и пологов; ношение одежды, импрегнированной репеллентами. Средствам массовой информации предписывается знакомить население эпидемиологией заболевания и мерами его предупреждения [4, 5, 62].

Специфическая профилактика с 1960-х гг. реализуется в 12 странах Юго-Восточной Азии применением инактивированной вакцины на основе мозга белых мышей [10]. Взамен мозговой вакцины в Австралии и США разработаны и лицензированы препараты из вируса, репродуцированного в культуре клеток [62]. Подобная вакцина разработана в России, ее выпуск не осуществляется из-за отсутствия коммерческого спроса [79].

Живая вакцина на основе аттенуированного штамма ЯЭ SA14-14-2 из вируса GIII лицензирована в Китае, введена в программы вакцинации детей и подростков в Китае, Южной Корее, Непале, Камбодже, частично в Индии [10, 64]. Ее однократное введение обеспечивает иммунологическую перестройку и защиту от заболевания у 96,2% привитых на протяжении 5 лет (срок наблюдения) [80].

В Японии, Индонезии, Малайзии, Таиланде, Тайване, Шри-Ланке продолжают использовать инактивированную вакцину; в других, более бедных странах (Бангладеш, Бутан, Мьянма, Лаос, Филиппины) программы вакцинации отсутствуют; для Австралии, Пакистана и России она нерациональны.

Для жителей неэндемичных по ЯЭ стран, планирующих поездки в эндемичные регионы, специалисты ВОЗ рекомендуют принимать решение о вакцинации в зависимости от предполагаемой длительности срока пребывания на потенциально опасной территории [62]. Если он будет менее месяца, от вакцинации можно воздержаться, риск заболевания 1:1 млн. Если он превышает 30 суток, то решение о прививке следует принимать после консультации с врачом, учитывая то обстоятельство, что вероятность заболевания у вакцинированных снижается в 2000—8000 раз [81]. Отношение субклинической формы у привитых к клинической форме у невакцинированных 2 млн: 1 [81].

Заключение

ЯЭ — классическое природно-очаговое трансмиссивное заболевание обширного ареала Юго-Восточной Азии. Его «ядро», из активно действующих в течение круглого года очагов, сопряжено с островами Зондского архипелага и Малайзии. Для очагов характерна поливекторность и полигостальность. Птицы, ежегодно мигрирующие из этого географического региона главным образом по Австрало-Азиатскому пути сезонных перелетов, выносят вирус, включая новые генотипы, в общем направлении на север, северо-восток континента, вплоть до Непала, Тибета и Японии.

В эндемичных странах до 90% заболевших составляют дети и подростки до 10—15 лет. Летальность — ~30%, специфическое лечение отсутствует. Вакцинация эффективна. Население 24 стран общего ареала ЯЭ вакцинозависимо.

Природный очаг ЯЭ в Российском Приморье самоликвидировался.

Литература

- 1. Гращенков, Н.И. Комариный (японский) энцефалит / Н.И. Гращенков. М.: Изд-во АМН СССР, 1947. 86 с.
- 2. Гращенков, Н.И. Некоторые инфекции комариной природы / Н.И. Гращенков, С.Я. Гайдамович // Вирусные болезни и риккетсиозы. Рук-во по микробиологии, клинике и эпидемиологии инфекционных болезней. М.: Медицина, 1966. Т. 8. С. 274—310.
- 3. Левкович, Е.Н. Японский энцефалит / Е.Н. Левкович // Эндемические инфекции. Труды ИПВЭ АМН СССР. М.: 1968. Т. XII. С. 299—312.
- 4. Петрищева, П.А. Японский энцефалит / П.А. Петрищева, Е.Н. Левкович. // География природно-очаговых болезней человека в связи с задачами их профилактики. М.: Медицина. 1969. С. 238-259.
- 5. Шаповал, А.Н. Японский энцефалит / А.Н. Шаповал. Л.: Медицина, 1965. $265\,\mathrm{c}$.

- 6. Neustroev V.D. History of the study of natural foci infections in the Par East / V.D.Neustroev // Problems of medical virology. In: Proceedings of Institute of Poliomyelitis and Virus Encephalitides, Moskow, USSR, 1975. p. 333-335 (in Russian).
- 7. Buescher E.L., Scherer W.F. Ecologic studies of japanese encephalitis virus in Japan. IX Epidemiologic correlations and conclusions. Am J Trop Med Hyg 1959; 8(6):719-22.
- 8. Grossman R.A., Edelman R., Gould D.I. Study of japanese encephalitis virus in Chiangmay Valley, Thailand. VI. Summary and Conclusions. Am J Epidemiol. 1974; 100(1): 69-76.
- 9. Scherer W.F., Kitaoka M., Ogato T. Ecologic study of japanese encephalitis virus in Japan. VII. Human infection. Am J Trop Med Hyg. 1959; 8(6):707-715.
- 10. Wang H., Liang G. Epidemiology of japanese encephalitis: past, present and future prospects. Therapeutics a. Clin Risk Managment. 2015; 11:435-48.
- 11. Kakkar M., Dhole T.N., Rogwaski E.T., Chaturvedi S. Public Health Laboratory Surveillance and Diagnosis of japanese encephalitis: Time to Revisit. Indian Pediatrics. 2016; 53(jan 15):33-5.
- 12. Solomon T., Ni H., Beasley D.W.G. Origin and Evolution of japanese encephalitis virus in Southern Asia. J Virol. 2003; 7(5):3091-98.
- 13. Banergee K. Epidemiology of japanese encephalitis in India. In: Sehal S., Bhatia R., Bardwaj M., editors. Proceedinge of the workshop on japanese Encephalitis. 18-22 january 1988. Delhi. p. 20-35.
- 14. Rodrigues F.M. Epidemiology of japanese encephalitis in India: a brief overview. In. Sehal S., Bhatia R., Bardway M., editors. National conference held of the Indian Council of Medical Research, New Delhi: during november 3-4 1982. New Delhi, 1984: p. 1-9.
- 15. Virus Taxonomy. Classification and Nomenclature of Viruses. Ninth Report of International Comittee on Taxonomy of Viruses. King M.Q., Adams M.J., Carstens R.B., Lefkowitz E.J. editors. Amsterdam-Boston. Elsevier Inc. 2012: p. 1003-10.
- 16. Yun S.-M., Cho J.E., Ju Y.-R. et al. Molecular epidemiology of japanese encephalitis virus circulating in South Korea, 1983-2005. Virology J. 2010; 7:127-33.
- 17. Nitatpattana N., Dubot-Peres A., Goulich M.A. et al. Change in japanese encephalitis Virus Distribution, Thailand. Emerg. Infect. Dis. 2008; 14(11):1762-5.
- 18. Chen Y.Y., Fan Y.-C., Tu W.C. et al. Japanese encephalitis virus Genotype Replacement, Taiwan, 2009-2010. Emerg Infect Dis 2011; 17(12):2354-6.
- 19. Parida M., Dash P.K., Tripathi N.K. et al. Japanese encephalitis Outbreak India, 2005. Emerg Infect Dis. 2006. 12(9):1427-30.
- 20. Johansen C.A., Hurk A.F., Ritchie S.A. et al. Isolation of japanese encephalitis virus from mosquitoes (Diptera:Culicidae) collected in the Western Province of Papua New Guine:, 1997-1998.Am J Trop Med. Hyg. 2000; 60(5):631-8.
- 21. Fulmali P.V., Sarkal G.N., Athawale S et al. Introduction of japanese encephalitis virus Genotype I, India. Emerg. Infect Dis. 2011; 17(11):319-21.
- 22. Xufang Y., Huanyu N., Shihong F. et al. Etiological Spectrum of Clinically Diagnosed japanese encephalitis cases Reported in Guizhou Province, China, in 2006. J Clin Microbiol. 2010; 48(4):1343-9.
- 23. Nabeshima T., Loan H.T.K., Inoue S. et al. Evidence of frequent introduction of japanese encephalitis virus from southeast Asia and continental east Asia to Japan. J Cen Virol. 2009; 90:827-32.
- $24.\ Huang$ J.-N., Lin T.-H., Teng H.-J. et al. Molecular Epidemiology of japanese encephalitis Virus, Taiwan. Emerg Infect Dis. 2010; 16(5):876-78.

- 25. Gao X., Nasci R., Liang G. The Neglected Arboviral Infections in Mainland China. PLOS Negl Trop Dis. 2010, 4(4) Available from: www.plosntds.org.
- 26. Nga P.T., Parguet M.C., Cuong V.D. et al. Shift in japanese encephalitis virus (JEV) genotype circulating in Northern Vietnam: implications for frequent in productions of JEV from Southeas Asia to East Asia. J Gen Virol. 2004; 85:1625-31.
- 27. Pyke A.T., Willams D.T., Nisbet D.J. et al. The appearance of Second genotype of japanese encephalitis virus in the Australian region. Am J Trop Med Hyg. 2001 65(6):747-53.
- 28. Wang L.-H., Wang H.-Y., Liang X.-F. et al. Japanese encephalitis outbreak, Yuncheng, China, 2006. Emerg Infect Dis. 2007; 13(7):1123-24.
- 29. Dwibedi B., Mohapatra N., Rathore S.K. et al. An outbreak of japanese encephalitis after two decades in Odisha, India. Indian J Med Res. 2015 142 (supplement) Avalable from: www.jmr.org.in on Saturday March 12, 2016, IP:178.215.113.48.
- 30. Tan L.-V., Qui P.T., Ha D.Q. et al. Viral Etiology of Encephalitis in Children in Southern Vietnam: Results of One-Year Prospective Descriptive Study. PLoS Negl Trop Dis. 2010; 4(10). Available from: www.plosntds.org.e854.
- 31. Bhattachan A., Amatya S., Sedai T. et al. Japanese encephalitis in Hill and Mountain Districts, Nepal. Emerg Infect Dis. 2009; 15(10):1691-3.
- 32. Bista M.B., Shrestha J.M. Epidemiological situation of japanese encephalitis in Nepal. J Nepal Med Assoc. 2005; 44(158):51-6.
- 33. Partridge J., Ghimure P., Sedai T. et al. Endemic Japanese Encephalitis in the Kath-mandy Valley, Nepal. Am J Trop Med Hyq. 2007; 77(6):1146-9.
- 34. Li Y.-X., Li M.-X., Fu S.-H. et al. Japanese Encephalitis, Tibet, China. Emerg Infect Dis. 2011; 17(5):934-6.
- 35. Kari K., Liu W., Gautama K. et al. A hospital-based surveillance for japanese encephalitis in Bali, Indonesia. BMC Med. 2006; Apr 7(4):8.
- 36. Ciu J., Counor D., Shen D. et al. Detection of japanese encephalitis virus antibodies in bats in southern China. Am J Trop Med Hyg. 2008; 78(6):1007-11.
- 37. Hamano M., Lim C.K., Takadi H. et al. Detection of antibodies to japanese encephalitis virus in the wild boars in Hiroshima prefecture, Japan. Epidemiol Infect. 2007, 135(6):974-7.
- 38. Sulkin S.E., Allen R., Miura T., Toyokawa K. Studies of Arthropod-borne virus infections in Chiroptera. VI Isolation of japanese B encephalitis virus from naturally infected Bats. Am J Trop Med Hyg. 1970; 19(1):77-87.
- 39. Jamgaonkar A.K., Yergolkar P.N., Geevarghese G. et al. Serological evidence for japanese encephalitis virus and West Nile virus infections in water frequenting and ferrestrial wild birds in Kolar District, Karnataka State, India. A retrospective study. Acta Virol 2003; 48(3):185-8.
- 40. Saito M., Nakato N., Nishijma T. et al. Proposal for Japanese Encephalitis Surveillance using captured invasive Mongooses under an Eradicution project on Okinawa Island, Japan. Vector Borne Zoonotic Dis. 2008; Oct 30. Available from: http://www.ncbi.mlm.nih.gov/pubmed/18973439.ordinalpos.
- 41. Wang I.-L., Pan X.-L., Zhang H.-L. et al. Japanese Encephalitis viruses from bats in Yunnan, China. Emerg Infect Dis. 2009; 15(6): 939-42.
- 42. Buesher E.L., Sherer W.F., Mc Clure H.E. et al. Ecological studies of japanese encephalitis virus in Japan. IV. Avian Infection. Am J. Trop. Med Hyg. 1959; 8(6):678-88.
- 43. Sherer W.F., Moyer J.T., Izumi T. Ecologic studies of japanese encephalitis virus in Japan. VI. Swine infection. Am J Trop Med. Hyg. 1959; 8(6):698-06.
- 44. Van den Hurk A.F., Ritchie S.A., Johansen C.A. et al. Domestic Pigs and japanese encephalitis virus Infection, Australia. Emerg. Ifect Dis. 2003; 14(11): 1736-8.

- 45. Бочкова Н.Г. Итоги многолетних серологических исследований в очагах японского энцефалита / Н.Г.Бочкова, В.В. Погодина, И.Н.Поленова // Тезисы XVII научной сессии ИПВЭ АМН СССР. М.: 1972. С. 256-8.
- 46. Yamanaka A., Mulyatno K.G., Susilowati E. et al. Prevalence of antibodies to Japanese Encephalitis virus among Pigs in Bali and East Java, Indonesia, 2008. Jpn J Infect Dis. 2010; 63(1):58-60.
- 47. Johnsen D.O., Edelman R., Grossman R. et al. Study of japanese encephalitis virus in Chiangmay Valley, Thailand. V. Animal Infections. Am J Epidemiol. 1974; 100(1):57-8.
- 48. Дандуров, Ю.В. Распространение японского энцефалита в Приморском крае СССР / Ю.В. Дандуров, О.С. Сакович // Арбовирусы, передаваемые комарами. Труды ИПВЭ АМН СССР. М.: 1969. Т. XIII. С. 38—41.
- 49. Погодина, В.В. Ревизия очагов японского энцефалита и серологическая характеристика современной ситуации в Приморском крае / В.В. Погодина, Н.Г. Бочкова, И.Н. Поленова // Медицинская вирусология. Труды ИПВЭ АМН СССР. М., 1974. Т. XXII. С. 107-114.
- 50. Richards E.E., Masuoka P., Brett-Major D. et al. The relationship between mosquito abudance and rice field density in the Republic of Korea. Intern J Health Geogr. 2010; 9:32. Available from: http://www.ij-healthgeographies.com/Content/9/1/32.
- 51. Detels R., Cates M.D., Cross J.H. et al. Ecology of Japanese Encephalitis virus on Taiwan in 1968. Am J Trop Med Hyg. 1970; 19(4):716-23.
- 52. La Motte L.G. Japanese encephalitis virus in the organ of infected Mosquitoes. Am J Hyg. 1960; 72(1):73-87.
- 53. Turell M.Y., Mores C.N., Dohm D.I. et al. Laboratory transmission of japanese encephalitis and West Nile viruses by molestus form of Culex pipiens (Diptera:Culicidae) collected in Uzbekistan in 2004. J Med Entomol. 2006; 43(2):296-300.
- 54. Gould D.J., Edelman R., Grossman R.A. et al. Study of japanese encephalitis virus in Chiangmay Valley, Thailand. IV. Vector studies. Am J Epidemiol. 1974; 100(1):49-56.
- 55. Murty U.S., Rao M.S., Arunachalam N. The effect of climatic factors on the distribution and alundance of japanese encephalitis vectors in Kurnool disrict of Andhra Pradesh, India. J Vector Borne. 2010; 47:26-32.
- 56. Kanojia P.G., Jamgaonkar A.K. Mosquito records from a hot and dry, climatic area experiencinй frequent outbreaks of japanese encephalitis, Bellary district, Karnataka, India. J Am Mosq Contr Assoc. 2008; 24(1):6-10.
- 57. Gresser J., Hurdy J.L., Hu S.M.K., Scherer W.F. Factor influencing transmission of japanese B encephalitis virus by a colonized strain of Culex tritaeniorynchus Giles from infected Pigs and chikens to susceptible pigs and birds. Am J Trop Med Hyg. 1958; 7(4):365-373.
- 58. Konno J., Endo K., Agatsuma N., Ishida N. Cyclic outbreaks of japanese encephalitis among pigs and humans. Am J Epidemiol. 1966; 84(2):292-300.
- 59. Wu Y-C., Huang Y-S., Chien L-J et al. The epidemiology of japanese encephalitis on Taiwan during 1966-1997. Am J Trop Med Hyg. 1999; 61(1):78-84.
- 60. Ompusunggu S., Hills S.L., Maha M.S. et al. Confirmation of japanese encephalitis as an endemic human disease through sentinel surveillance in Indonesia. Am J Trop Med Hyg. 2009; 79(6):965-70.
- 62. Hills S.L., Griggs A., Fisher M. Japanese Encephalitis in Travelers from Non-Endemic Countries, 1973-2008. Am J Trop Med Hyg. 2010; 82(5):930-6.

- 63. Lee E.J., Cha G.-W., Ju Y.R. et al. Prevalence of neutralizing antibodies to japanese encephalitis virus among High-risk age groups in South Korea, 2010. PLOS One 11(1):eo147841. doi:1037/jourmal.
- $64.\ Erlanger\ T.E.,\ Weiss\ S.,\ Keiser\ J.\ et\ al.\ Past,\ Present\ and\ Future\ of\ japanese\ encephalitis.\ Emerg\ Infect\ Dis.\ 2009;\ 15(1):1-7$
- 65. Yen N.T., Duff M.R., Hong N.M. et al. Surveillance for Japanese Encephalitis in Vietnam, 1998-2007. Am J Trop Med Hyg 2010; 83(4):816-9.
- 66. Arai S/, Matsunaga Y., Takasaki T. et al. Japanese encephalitis: surveillance and elimination effort in Japan from 1982 to 2007. Jpn J Infect Dis 2008 Sep; 61(5):335-8.
- 67. Kuwayama M., Ito M., Takao S. et al. Japanese encephalitis virus in meningitis patents, Japan. Emerg Infect Dis 2005; 11(8):471-3.
- 68. Yasui K. Neuropathogenesis of japanese encephalitis virus. J Neurovirol. 2002 Lec; 8 suppl 2:112-7.
- 69. Swarup V., Grosh J., Duseja R. et al. Japanese encephalitis virus infection decrease endogenous IL-10 production: correlation with microglial activation and neuronal death. Neurosci Lett. 2007 Jun 13; 420(2):144-9.
- 70. Takahashi M., Suzuki K. Japanese encephalitis virus in Mosquito salivary glands. Am J Trop Med Hyg. 1979; 28(1):125-135.
- 71. Жданов, К.В. Иммуно-патогенетические аспекты лихорадки у инфекционных больных / К.В.Жданов [и др.] // Журн. инфектологии. 2013. T. 5, № 1. C. 5—17.
- 72. Solomon T., Dung N.M., Kneen R. et al. Seuzures and reised intracranial pressure in vietnamese patients with japanese encephalitis. Brain. 2008 May; 125(5):1084-93.
- 73. Sarkrari N.B., Thacker A.K., Barthwal et al. Japanese encephalitis (JE). Part I: Clinical profile of 1282 adult acute cases of four epidemies. J Neurol. 2012; 259(1):47-57. doi:10.1007/S0045-011-6118-6.
- 74. Мигманов, Т.Е. Японский энцефалит / Т.Е.Мигманов // Тропические болезни : рук-во для врачей / В.П. Сергиев [и др.]. М.: Изд-во Бином, 2015. С. 314—318.
- 75. Ooi M.H., Lewthwaite P., Lai B.F. et al. The epedemiology, clinical features, and long-term prognosis of japanese encephalitis in central Sarawak, Malaisia,1997-2005. Clin. Infect Dis. 2008; 47:458-63.
- 76. Maha M.S., Voniaga V.A., Hills S.L. et al. Outcome and extent of disability following Japanese encephalitis in Indonesian children. Intern. J. Intern. Dis. 2009; 13, e389-e393.
- 77. Бичурина, М.А. Роль энтеровируса ЕСНО-30 в этиологии энтеровирусной инфекции на Северо-Западе России в 2013 г. / М.А.Бичурина [и др.]. // Журн. Инфектологии. 2014. T. 6, № 3. C. 84—91.
- 78. Lam K., Tsang O.T., Yung R.W., Lan K.K. Japanese encephalitis in Hong Kong. Hong-Kong Med J. 2005 Yun; 11(3):182-8.
- 79. Логинова, Н.В. Инактивированная культуральная вакцина для профилактики японского энцефалита (экспериментально-лабораторная схема производства и контроля) / Н.В.Логинова [и др.]. // Вопросы вирусологии. -2007. -N93. -C. 26-299.
- 80. Tandan J.B., Ohrr H., Sohn Y.M. et al. Single dose of SA 14-14-2 vaccine provides long-term protection against japanese encephalitis: a case-control study in Nepales children 5 years after immunization Vaccine 2007. Yun 28; 25(27):5041-5.
- 81. Konishi E., Suzuki T. Ratios of subclinical to clinical japanese encephalitis (JE) virus infections in vaccinated populations: evaluation of an inactivated JE vaccine by comparing the ratios with those in unvaccinated populations. Vaccine. 2002. NN; 21(1-2):98-107.

References

- 1. Grashchenkov N.I. Mosquito-borne (Japanese) encephalitis. // N. 1. Grashchenkov. The USSR Academy of Medical Sciences Publisher, Moskow, USSR. 1947, 86 p. (in Russian).
- 2. Grashchenkov N.I. Some mosquito origin infections. / N. I. Grashchenkov N.I., S.J.Gaidamovich // Viral diseases and rickettsioses. In: Guidance on microbiology, clinic and epidemiology of infectious diseases. Medicine Publisher. Moskow, USSR, 1966, vol. 8, p. 277-310 (in Russian).
- 3. Levkovich E.N. Japanese encephalitis / Levkovich E.N. // Endemic infections. In: Proceedings of Institute of Poliomyelitis and Virus Encephalitides, Moskow, USSR, 1968. vol. 12, p. 299-312 (in Russian).
- 4. Petrishcheva P.A. Japanese encephalitis / P.A. Petrishcheva, E.N.Levkovich // The geography of natural foci diseases of man in with the tasks of prevention. Medicine Publisher, Moscow, USSR, 1969. p. 238-259 (in Russian).
- 5. Shapoval A.N. Japanese encephalitis. Medicine Publisher, Leningrad, USSR, 1965. 262 p. (in Russian).
- 6. Neustroev V.D. History of the study of natural foci infections in the Par East / V.D.Neustroev // Problems of medical virology. In: Proceedings of Institute of Poliomyelitis and Virus Encephalitides, Moskow, USSR, 1975. p. 333-335 (in Russian).
- 7. Buescher E.L., Scherer W.F. Ecologic studies of japanese encephalitis virus in Japan. IX Epidemiologic correlations and conclusions. Am J Trop Med Hyq 1959; 8(6):719-22.
- 8. Grossman R.A., Edelman R., Gould D.I. Study of japanese encephalitis virus in Chiangmay Valley, Thailand. VI. Summary and Conclusions. Am J Epidemiol. 1974; 100(1): 69-76.
- 9. Scherer W.F., Kitaoka M., Ogato T. Ecologic study of japanese encephalitis virus in Japan. VII. Human infection. Am J Trop Med Hyg. 1959; 8(6):707-715.
- 10. Wang H., Liang G. Epidemiology of japanese encephalitis: past, present and future prospects. Therapeutics a. Clin Risk Managment. 2015; 11:435-48.
- 11. Kakkar M., Dhole T.N., Rogawski E.T., Chaturvedi S. Public Health Laboratory Surveillance and Diagnosis of japanese encephalitis: Time to Revisit. Indian Pediatrics. 2016; 53(jan 15):33-5.
- 12. Solomon T., Ni H., Beasley D.W.G. Origin and Evolution of japanese encephalitis virus in Southern Asia. J Virol. 2003; 7(5):3091-98.
- 13. Banergee K. Epidemiology of japanese encephalitis in India. In: Sehal S., Bhatia R., Bardwaj M., editors. Proceedinge of the workshop on japanese Encephalitis. 18-22 january 1988. Delhi. p. 20-35.
- 14. Rodrigues F.M. Epidemiology of japanese encephalitis in India: a brief overview. In. Sehal S., Bhatia R., Bardway M., editors. National conference held of the Indian Council of Medical Research, New Delhi: during november 3-4 1982. New Delhi, 1984: p. 1-9.
- 15. Virus Taxonomy. Classification and Nomenclature of Viruses. Ninth Report of International Comittee on Taxonomy of Viruses. King M.Q., Adams M.J., Carstens R.B., Lefnowitz E.J. editors. Amsterdam-Boston. Elsevier Inc. 2012: p. 1003-10.
- 16. Yun S.-M., Cho J.E., Ju Y.-R. et al. Molecular epidemiology of japanese encephalitis virus circulating in South Korea, 1983-2005. Virology J. 2010; 7:127-33.
- 17. Nitatpattana N., Dubot-Peres A., Goulich M.A. et al. Change in japanese encephalitis Virus Distribution, Thailand. Emerg. Infect. Dis. 2008; 14(11):1762-5.
- 18. Chen Y.Y., Fan Y.-C., Tu W.-C. et al. Japanese encephalitis virus Genotype Replacement, Taiwan, 2009-2010. Emerg Infect Dis 2011; 17(12):2354-6.
- 19. Parida M., Dash P.K., Tripathi N.K. et al. Japanese encephalitis Outbreak India, 2005. Emerg Infect Dis. 2006. 12(9):1427-30.
 - 20. Johansen C.A., Hurk A.F., Ritchie S.A. et al. Isolation of

- japanese encephalitis virus from mosquitoes (Diptera: Culicidae) collected in the Western Province of Papua New Guinea, 1997-1998. Am J Trop Med. Hyg. 2000; 60(5):631-8.
- 21. Fulmali P.V., Sarkal G.N., Athawale S et al. Introduction of japanese encephalitis virus Genotype I, India. Emerg. Infect Dis. 2011; 17(11):319-21.
- 22. Xufang Y., Huanyu N., Shihong F. et al. Etiological Spectrum of Clinically Diagnosed japanese encephalitis cases Reported in Guizhou Province, China, in 2006. J Clin Microbiol. 2010; 48(4):1343-9.
- 23. Nabeshima T., Loan H.T.K., Inoue S. et al. Evidence of frequent introduction of japanese encephalitis virus from south-east Asia and continental east Asia to Japan. J Cen Virol. 2009; 90:827-32.
- 24. Huang J.-N., Lin T.-H., Teng H.-J. et al. Molecular Epidemiology of japanese encephalitis Virus, Taiwan. Emerg Infect Dis. 2010; 16(5):876-78.
- $25.\ Gao\ X.,\ Nasci\ R.,\ Liang\ G.\ The\ Neglected\ Arboviral\ Infections in Mainland\ China.\ PLOS\ Negl\ Trop\ Dis.\ 2010,\ 4(4)$ Available from: www.plosntds.org.
- 26. Nga P.T., Parguet M.C., Cuong V.D. et al. Shift in japanese encephalitis virus (JEV) genotype circulating in Northern Vietnam: implications for frequent in productions of JEV from Southeas Asia to East Asia. J Gen Virol. 2004; 85:1625-31.
- 27. Pyke A.T., Willams D.T., Nisbet D.J. et al. The appearance of Second genotype of japanese encephalitis virus in the Australian region. Am J Trop Med Hyg. 2001 65(6):747-53.
- 28. Wang L.-H., Wang H.-Y., Liang X.-F. et al. Japanese encephalitis outbreak, Yuncheng, China, 2006. Emerg Infect Dis. 2007; 13(7):1123-24.
- 29. Dwibedi B., Mohapatra N., Rathore S.K. et al. An outbreak of japanese encephalitis after two decades in Odisha, India. Indian J Med Res. 2015 142 (supplement) Avalable from: www.jmr.org.in on Saturday March 12, 2016, IP:178.215.113.48.
- 30. Tan L.-V., Qui P.T., Ha D.Q. et al. Viral Etiology of Encephalitis in Children in Southern Vietnam: Results of One-Year Prospective Descriptive Study. PLoS Negl Trop Dis. 2010; 4(10). Available from: www.plosntds.org.e854.
- 31. Bhattachan A., Amatya S., Sedai T. et al. Japanese encephalitis in Hill and Mountain Districts, Nepal. Emerg Infect Dis. 2009; 15(10):1691-3.
- 32. Bista M.B., Shrestha J.M. Epidemiological situation of japanese encephalitis in Nepal. J Nepal Med Assoc. 2005; 44(158):51-6.
- 33. Partridge J., Ghimure P., Sedai T. et al. Endemic Japanese Encephalitis in the Kath-mandy Valley, Nepal. Am J Trop Med Hyg. 2007; 77(6):1146-9.
- 34. Li Y.-X., Li M.-X., Fu S.-H. et al. Japanese Encephalitis, Tibet, China. Emerg Infect Dis. 2011; 17(5):934-6.
- 35. Kari K., Liu W., Gautama K. et al. A hospital-based surveillance for japanese encephalitis in Bali, Indonesia. BMC Med. 2006; Apr 7(4):8.
- 36. Ciu J., Counor D., Shen D. et al. Detection of japanese encephalitis virus antibodies in bats in southern China. Am J Trop Med Hyg. 2008; 78(6):1007-11.
- 37. Hamano M., Lim C.K., Takadi H. et al. Detection of antibodies to japanese encephalitis virus in the wild boars in Hiroshima prefecture, Japan. Epidemiol Infect. 2007, 135(6):974-7.
- 38. Sulkin S.E., Allen R., Miura T., Toyokawa K. Studies of Arthropod-borne virus infections in Chiroptera. VI Isolation of japanese B encephalitis virus from naturally infected Bats. Am J Trop Med Hyg. 1970; 19(1):77-87.
- 39. Jamgaonkar A.K., Yergolkar P.N., Geevarghese G. et al. Serological evidence for japanese encephalitis virus and West Nile virus infections in water frequenting and ferrestrial wild birds in Kolar District, Karnataka State, India. A retrospective study. Acta Virol 2003; 48(3):185-8.
- 40. Saito M., Nakato N., Nishijma T. et al. Proposal for Japanese Encephalitis Surveillance using captured invasive Mon-

- gooses under an Eradicution project on Okinawa Island, Japan. Vector Borne Zoonotic Dis. 2008; Oct 30. Available from: http://www.ncbi.mlm.nih.gov/pubmed/18973439.ordinalpos
- 41. Wang I.-L., Pan X.-L., Zhang H.-L. et al. Japanese Encephalitis viruses from bats in Yunnan, China. Emerg Infect Dis. 2009; 15(6): 939-42.
- 42. Buesher E.L., Sherer W.F., Mc Clure H.E. et al. Ecological studies of japanese encephalitis virus in Japan. IV. Avian Infection. Am J. Trop. Med Hyg. 1959; 8(6):678-88.
- 43. Sherer W.F., Moyer J.T., Izumi T. Ecologic studies of japanese encephalitis virus in Japan. VI. Swine infection. Am J Trop Med. Hyg. 1959; 8(6):698-06.
- 44. Van den Hurk A.F., Ritchie S.A., Johansen C.A. et al. Domestic Pigs and japanese encephalitis virus Infection, Australia. Emerg. Ifect Dis. 2003; 14(11): 1736-8.
- 45. Bochkova N.G. Pogodina V.V., Polenova I.N. Itogi mnogoletnikh issledovaniy v ochagakh yaponskogo entsefalita [The results of long-term serological explorations in the natural foci of Japanese encephalitis]. In: Aktualnye problemy virusologii i profilaktiki virusnykh zabolevaniy. Tezisy XVII nauchnoy sessii instituta. Institut poliomielita i virusnykh entsefalitov akademii meditsinskikh nauk SSSR [Actual problems of virology and prophylaxis of viral diseases. Theses of the XVIIth scientific session. Institute of poliomyelitis and viral encephalitis, Academy of medical scienses, USSR]. Moscow; 1972. P.256-258(in Russian).
- 46. Yamanaka A., Mulyatno K.G., Susilowati E. et al. Prevalence of antibodies to Japanese Encephalitis virus among Pigs in Bali and East Java, Indonesia, 2008. Jpn J Infect Dis. 2010; 63(1):58-60.
- 47. Johnsen D.O., Edelman R., Grossman R. et al. Study of japanese encephalitis virus in Chiangmay Valley, Thailand. V. Animal Infections. Am J Epidemiol. 1974; 100(1):57-8.
- 48. Dandurov Yu.V., Sakovich O.S. Distribution of japanese encephalitis in Primorsk Region of the USSR. // Mosquitoborne arboviruses. Moscow (Russian). In: Proceedings of Institute of Polyometlitis and Virus Encephalitides, Moscow, USSR, 1969, vol. XIII, P. 38-41 (in Russian).
- 49. Pogodina V.V. Revision of the Japanese encephalitis natural foci and serological characterization of the current situation in the Primorsky Krai / V.V.Pogodina, N.G.Bochkova, I.N.Polenova // Medical Virology. In: Proceedings of Poliomyelitis and Virus Encephalitides, Moskow, USSR, 1974, vol. 12, p. 107-114 (in Russian).
- 50. Richards E.E., Masuoka P., Brett-Major D. et al. The relationship between mosquito abudance and rice field density in the Republic of Korea. Intern J Health Geogr. 2010; 9:32. Available from: http://www.ij-healthgeographies.com/Content/9/1/32.
- 51. Detels R., Cates M.D., Cross J.H. et al. Ecology of Japanese Encephalitis virus on Taiwan in 1968. Am J Trop Med Hyg. 1970; 19(4):716-23.
- $52.\,La$ Motte L.G. Japanese encephalitis virus in the organ of infected Mosquitoes. Am J Hyg. 1960; 72(1):73-87.
- 53. Turell M.Y., Mores C.N., Dohm D.I. et al. Laboratory transmission of japanese encephalitis and West Nile viruses by molestus form of Culex pipiens (Diptera:Culicidae) collected in Uzbekistan in 2004. J Med Entomol. 2006; 43(2):296-300.
- 54. Gould D.J., Edelman R., Grossman R.A. et al. Study of japanese encephalitis virus in Chiangmay Valley, Thailand. IV. Vector studies. Am J Epidemiol. 1974; 100(1):49-56.
- 55. Murty U.S., Rao M.S., Arunachalam N. The effect of climatic factors on the distribution and alundance of japanese encephalitis vectors in Kurnool disrict of Andhra Pradesh, India. J Vector Borne. 2010; 47:26-32.
- 56. Kanojia P.G., Jamgaonkar A.K. Mosquito records from a hot and dry, climatic area experiencing frequent outbreaks of japanese encephalitis, Bellary district, Karnataka, India. J Am

- Mosg Contr Assoc. 2008; 24(1):6-10.
- 57. Gresser J., Hurdy J.L., Hu S.M.K., Scherer W.F. Factor influencing transmission of japanese B encephalitis virus by a colonized strain of Culex tritaeiorhynchus Giles from infected Pigs and chikens to susceptible pigs and birds. Am J Trop Med Hyg. 1958; 7(4):365-373.
- 58. Konno J., Endo K., Agatsuma N., Ishida N. Cyclic outbreaks of japanese encephalitis among pigs and humans. Am J Epidemiol. 1966; 84(2):292-300.
- 59. Wu Y-C., Huang Y-S., Chien L-J et al. The epidemiology of japanese encephalitis on Taiwan during 1966-1997. Am J Trop Med Hyg. 1999; 61(1):78-84.
- 60. Ompusunggu S., Hills S.L., Maha M.S. et al. Confirmation of japanese encephalitis as an endemic human disease through sentinel surveillance in Indonesia. Am J Trop Med Hyg. 2009; 79(6):965-70.
- 61. Larichev V.F. // Epidemilogia i infektsionnye bolezni. 2015; 6:44-46 (in Russian).
- 62. Hills S.L., Griggs A., Fisher M. Japanese Encephalitis in Travelers from Non-Endemic Countries, 1973-2008. Am J Trop Med Hyg. 2010; 82(5):930-6.
- 63. Lee E.J., Cha G.-W., Ju Y.R. et al. Prevalence of neutralizing antibodies to japanese encephalitis virus among High-rck age groups in South Korea, 2010. PLOS One 11(1):eo147841. doi:1037/jourmal.
- 64. Erlanger T.E., Weiss S., Keiser J. et al. Past, Present and Future of japanese encephalitis. Emerg Infect Dis. 2009; 15(1):1-7.
- 65. Yen N.T., Duff M.R., Hong N.M. et al. Surveillance for Japanese Encephalitis in Vienam, 1998-2007. Am J Trop Med Hyg 2010; 83(4):816-9.
- 66. Arai S., Matsunaga Y., Takasaki T. et al. Japanese encephalitis: surveillance and elimination effort in Japan from 1982 to 2007. Jpn J Infect Dis 2008 Sep; 61(5):335-8.
- 67. Kuwayama M., Ito M., Takao S. et al. Japanese encephalitis virus in meningitis patents, Japan. Emerg Infect Dis 2005; 11(8):471-3.
- 68. Yasui K. Neuropathogenesis of japanese encephalitis virus. J Neurovirol. 2002 Lec; 8 suppl 2:112-7.
- 69. Swarup V., Grosh J., Duseja R. et al. Japanese encephalitis virus infection decrease endogenous IL-10 production: correlation with microglial activation and neuronal death. Neurosci Lett. 2007 Jun 13; 420(2):144-9.
- 70. Takahashi M., Suzuki K. Japanese encephalitis virus in Mosquito salivary glands. Am J Trop Med Hyg. 1979; 28(1):125-135
- 71. Zhdanov K.V. / Zhdanok K.V., Yaremenko M.V., Finogeev Yu.P., Zakharenko S.M.. // J. Infectologii. 2013; 5(1):5-7 (in Russian).
- 72. Solomon T., Dung N.M., Kneen R. et al. Seuzures and reised intracranial pressure in vietnamese patients with japanese encephalitis. Brain. 2008 May; 125(5):1084-93.
- 73. Sarkrri N.B., Thacker A.K., Barthwal et al. Japanese encephalitis (JE). Part I: Clinical profile of 1282 adult acute cases of four epidemies. J Neurol. 2012; 259(1):47-57. doi:10.1007/S0045-011-6118-6.
- 74. Migmanov T.S. Japanese encephalitis / T.S.Migmanov. In: Tropical diseases. Sergiev V.P., Jushchuk N.D., Vengerov Ju. Ja., Zavoikin V.D. Guide for physicians. Binom Publisher, Moskow, Russia. 2015, p. 314-318 (in Russian).
- 75. Ooi M.H., Lewthwaite P., Lai B.F. et al. The epedemiology, clinical features, and long-term prognosis of japanese encephalitis in central Sarawak, Malaisia,1997-2005. Clin. Infect Dis. 2008; 47:458-63.
- 76. Maha M.S., Voniaga V.A., Hills S.L. et al. Outcome and extent of disability following Japanese encephalitis in Indonesian children. Infect. J. Intern. Dis. 2009; 13, e389-e393.
 - 77. Bichurina M.A./ Bichurina M.A., Romanenko N.I., Golit-

sina K.N. et al. // J. Infectologii. 2014; 6(3):84-91 (in Russian).

78. Lam K., Tsang O.T., Yung R.W., Lan K.K. Japanese encephalitis in Hong Kong. Hong-Kong Med J. 2005 Yun; 11(3):182-8.

79. Loginova N.V. / N.V.Loginova et al. Voprosy Virusologii. 2007; 3:26-29 (in Russian).

80. Tandan J.B., Ohrr H., Sohn Y.M. et al. Single dose of SA 14-14-2 vaccine provides long-term protection against japanese

encephalitis: a case-control study in Nepales children 5 years after immunization Vaccine 2007. Yun 28; 25(27):5041-5.

81. Konishi E., Suzuki T. Ratios of subclinical to clinical japanese encephalitis (JE) virus infections in vaccinated populations: evaluation of an inactivated JE vaccine by comparing the ratios with those in unvaccinated populations. Vaccine. 2002. NN; 21(1-2):98-107

Автор:

 Λ укин Евгений Павлович — ведущий научный сотрудник 48-го Центрального научно-исследовательского института, д.м.н., профессор; e-mail: cnii@mil.ru

