

Ястребов В.К., Якименко В.В.

Омская геморрагическая лихорадка: итоги исследований (1946–2013 гг.)

ФБУН «Омский научно-исследовательский институт природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора, 644080, г. Омск, Россия

Проанализированы основные аспекты эпидемиологии и эпизоотологии омской геморрагической лихорадки (ОГЛ). Описаны открытие вируса ОГЛ в 1947 г.; первые вспышки заболеваний новой инфекцией в районах Омской области, комплексная работа специалистов омских и московских институтов по расшифровке этиологии ОГЛ. В многолетней динамике активности природных очагов ОГЛ выделяют четыре периода, которые отличаются интенсивностью эпидемического и эпизоотического процессов. Основным резервуаром вируса ОГЛ в природных очагах и источником заражения человека является ондатра. В сохранении популяции вируса определенное значение имеет метаксеноз. Установлено самостоятельное положение вируса ОГЛ в группе флавивирусов млекопитающих, передающихся клещами. Существует два геноварианта вируса ОГЛ.

Ключевые слова: омская геморрагическая лихорадка; вирус; экология; молекулярная эпидемиология.

Для цитирования: *Вопросы вирусологии. 2014; 59 (6):5–11.*

The Omsk hemorrhagic fever: research results (1946–2013)

Yastrebov V. K., Yakimenko V. V.

Omsk Research Institute of Natural Focal Infections, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 644080, Omsk, Russia

The main aspects of epidemiology and epizootology of the Omsk hemorrhagic fever (OHF) are analyzed. The discovery of the virus OHF in 1947, as well as the first outbreak of new diseases in the districts of the Omsk region, is described. Comprehensive work for decryption of the etiology of the OHF by specialists from the Omsk and Moscow Institutes is carried out. Long-term dynamics of activity of natural foci of OHF contains four periods of variable intensity of epidemic and epizootic processes. The main reservoir of the virus OHF in natural foci and the source of human infection is muskrat. Metaxenosis provides maintaining of the population of the virus, which is of some significance for hosts. Independent position of the virus OHF in the group of the Flaviviruses of mammals transmitted by ticks is established. There are two genovariants of the virus OHF.

Key words: *Omsk hemorrhagic fever virus; ecology; molecular epidemiology.*

Citation: *Voprosy virusologii. 2014; 59 (6):5–11. (In Russ.)*

Омская геморрагическая лихорадка (ОГЛ) по современной терминологии является наиболее типичным представителем новых и возвращающихся (emerging-reemerging) вирусных инфекций [1, 2]. В 2012 г. исполнилось 65 лет с момента открытия вируса ОГЛ. Изоляция и идентификация этого нового вируса относится к мировым достижениям отечественной медицинской вирусологии.

Первые эпидемические вспышки ОГЛ. Поводом для изучения этой новой инфекции послужили крупные эпидемические вспышки заболеваний в 1945–1946 гг. в нескольких лесостепных районах Омской области. Подобные заболевания выявляли в районах с широкой сетью озер еще в 1940–1945 гг. Первые наблюдения в 1945 г. провели Г. А. Сизимова (инфекционист) и А. А. Гавриловская (микробиолог). Предварительные диагнозы - «атипичная туляремия» и «безжелтушный лейтоспироз» - при обследовании более 200 больных (2 с летальным исходом) с конца апреля до начала октября в Солдатском, Саргатском и Тюкалинском районах Омской области лабораторного подтверждения не получили. Весной и летом 1946 г. этим заболеванием были охвачены уже четыре лесостепных района Омской области, число пострадавших достигло 623, в том числе 4 с летальным исходом. Заболевания имели два сезонных

пика – весенний и осенний, поэтому было предложено предварительное название болезни – «омская весенне-осенняя лихорадка». Течение заболевания у человека характеризовалось наличием (как правило) двух волн. В 1946 г. в эндемичные районы была направлена группа специалистов: зав. кафедрой инфекционных болезней Омского медицинского института В.П. Константинов, начальник областной противотуляремийной станции А.А. Гавриловская и ассистенты инфекционной клиники Ю.В. Веселова, Г.А. Сизимова и З.В. Фенелонова под общим руководством проф. Р.М. Ахрем-Ахремовича. Вошедшие в состав группы паразитологи – зав. кафедрой зоологии Омского сельскохозяйственного института проф. А.В. Федюшин и канд. биол. наук Г.И. Нецкий высказали предположение (в дальнейшем подтвердившееся) о возможном участии в передаче возбудителя инфекции человеку лугового клеща *Dermacentor (pictus) reticulatus* Fabr. В пользу этого предположения указывало совпадение динамики сезонного хода численности клещей и кривой движения заболеваемости населения.

Выделение вируса ОГЛ. В 1947 г. состав экспедиции значительно расширился. В изучение нового заболевания включилась вирусологическая группа проф. М.П.

Чумакова (Институт неврологии АМН СССР), принявшего на себя общее научное руководство работой экспедиции. Кроме того, в экспедиции принимали участие профессор Р.М. Ахрем-Ахремович и А.Ф. Билибин. Лабораторное обследование больных и предполагаемых переносчиков инфекции проводилось одновременно на двух базах – в Омске в вирусологической лаборатории ИЭМГ (зав. лабораторией Гагарина А.В. и вирусолог московской экспедиции Славина Ю.С.) и в Москве в отделе нейровирусов Института неврологии АМН СССР (зав. отделом проф. Чумаков М.П., врач-вирусолог Беляева А.П.). В 1947 г. из крови больных (от 30 больных – 45 проб) в опытах на белых мышах было выделено 40 штаммов вируса ОГЛ [3], в том числе ставший прототипным штамм «Кубрин». Возбудитель был выделен у всех обследованных заболевших, в том числе иногда во время повторной волны лихорадки. Положительные результаты были получены и при обследовании клещей *D. reticulatus*. Штаммы вируса были выделены из партий имаго клещей, содержащих 93, 200, 300, 500 экземпляров, собранных в эндемичном районе на участках интенсивного нападения клещей. Из 19 обследованных фильтратов взвесей растертых клещей в 4 удалось закрепить в церебральных пассажах фильтрующийся вирус, вполне идентичный выделенному от больных людей. Эти данные о спонтанной зараженности луговых клещей в районах заболеваемости дали первое экспериментальное подтверждение гипотезы паразитологов А.В. Федюшина и Г.И. Нецкого о их роли в биологической трансмиссии вируса. В последующих работах А.В. Гагариной [4] показано, что луговой клещ способен заражаться вирусом при питании на инфицированном животном и передавать вирус восприимчивому животному через укусы. Этим же автором показана и спонтанная инфицированность вирусом ОГЛ степного клеща *D. marginatus*. Следует отметить, что в первые годы исследования вспышек ОГЛ во внимание принимался исключительно трансмиссивный путь заражения людей, чему в значительной степени способствовала высокая численность в 1945–1946 гг. иксодовых клещей.

В итоге проведенных исследований была доказана нозологическая самостоятельность заболевания, получившего название «омская геморрагическая лихорадка». При формулировании названия инфекции был принят во внимание характерный синдром – высокая частота развития геморрагического диатеза. В настоящее время вирус ОГЛ отнесен к роду *Flavivirus*, семейству *Flaviviridae* [5].

Своеобразием ОГЛ является ее сравнительно ограниченный нозоарел, практически не выходящий за пределы лесостепи Западной Сибири. Заболевания отмечались лишь в девяти районах Омской области, восьми районах Новосибирской области и пяти районах Тюменской и Курганской областей.

Природная очаговость и экология возбудителя ОГЛ. Первоначально возникновение эпидемической вспышки ОГЛ связывали с трансмиссивным путем заражения населения, обусловленным присасыванием луговых клещей *D. reticulatus*. Это положение подтверждалось высокой численностью указанного вида клещей в 1945–1947 гг. в эндемичных районах Омской области, а также высокой численностью узкочерепной полевки *Microtus gregalis* Pall., которой отводилась роль основного прокормителя лугового клеща. Этому, по-видимому, способствовал рост площадей залежных земель в результате исключения из севооборота сельхозугодий в годы Великой Отечественной войны. Так, плотность населения клещей *D. reticulatus* в местообитаниях разного типа варьировала от 190 до 720 экз./га с максимумом в экото-

нах при уровне численности прокормителя – узкочерепной полевки – 7,2 экз./га. Не случайно на первых этапах изучения эпидемического и эпизоотического процессов в очагах ОГЛ луговой клещ был признан основным эпидемиологически значимым переносчиком и резервуаром вируса в природе. Однако результаты последующих исследований, показавшие низкую эффективность трансовариальной передачи вируса клещами *D. reticulatus* и высокую чувствительность к вирусу ОГЛ узкочерепной полевки, исключали трансмиссивный путь поддержания циркуляции вируса как единственно возможный.

Так, еще в 1947 г. М.П. Чумаков и соавт. [6] наблюдали случаи заражения ОГЛ лабораторных работников от экспериментально инфицированных ондатр. В последующем отмечены случаи заражения ОГЛ сотрудников научно-исследовательских институтов в лабораторных условиях. Очевидно, что уже в период первых эпидемических вспышек ОГЛ определенная часть заражений была обусловлена контактами с ондатрой, т. е. трансмиссивный путь заражения не был единственным. Подтверждением тому служат данные об интенсивных эпизоотиях в популяциях ондатр, имевших место в 1945–1946 гг. и особенно со второй половины 1947-го до 1949 г. на территории почти всех водоемов преимущественно в Саргатском районе Омской области. Исходом эпизоотий был массовый падеж ондатр, в результате чего резко сократился объем заготовок шкур ондатры. О роли ондатры в эпидемиологии ОГЛ свидетельствовали и сведения о том, что наиболее пораженными ОГЛ являлись населенные пункты, расположенные по берегам озер с высокой плотностью популяции ондатр. Эпидемические вспышки ОГЛ в этих пунктах совпадали с интенсивностью эпизоотий среди ондатр. Естественная зараженность ондатр была установлена выделением штаммов ОГЛ из мозга павших животных [7]. Этим же автором в лабораторном эксперименте показана высокая восприимчивость и чувствительность ондатры к заражению вирусом ОГЛ. Таким образом, в сферу внимания специалистов попала ондатра *Ondatra zibethicus* – вид северо-американской фауны, интродуцированный в Западной Сибири в 1935–1936 гг.

Первые детальные исследования ондатровых вспышек заболевания среди населения трех районов Новосибирской области относятся к 1961–1962 гг. За 25-летний период регистрации (1946–1970) установлено 76 эпизоотий среди ондатр, вызванных вирусом ОГЛ, на территории 25 районов четырех областей (Тюменская, Курганская, Омская и Новосибирская) в пределах лесостепной и степной зон. Поскольку ондатра относится к промысловым пушным животным, основной группой риска заражения ОГЛ в результате контакта с ними были во время снятия шкур охотники. В связи с тем, что сезоном, благоприятным для промысла является зима, то и ондатровые вспышки заболеваний происходили в зимний период. Таким образом, кроме трансмиссивного обозначился второй нетрансмиссивный характер заболеваний ОГЛ – ондатровые вспышки. Результаты экспериментальных исследований подтвердили ведущую роль ондатры в диссеминации вируса во внешней среде во время эпизоотий и указали на то, что вирус ОГЛ, пройдя через организм ондатры, попадает во внешнюю среду с выделениями ондатр, приобретает способность вызывать заражение аэрозольным, воздушно-капельным, контактными путями.

Касаясь механизма возможной резервации вируса, следует отметить, что клещ *D. reticulatus* и основной (на тот момент) прокормитель преимагинальных фаз развития этого вида – узкочерепная полевка – эту функцию обеспечить не могут. Поэтому внимание исследователей

привлекли виды млекопитающих, контактирующих с ондатрой, прежде всего полевки – водяная и экономка, а также ряд видов землероек, населяющих в определенные сезоны водные местообитания. Передача возбудителя может осуществляться при непосредственном контакте зверьков на тропах и в местах совместного обитания, а также аэрогенным путем и через зараженную мочой и фекалиями воду. Этими же путями возможно распространение вируса среди ондатр. Последние в инкубационном периоде после заражения остаются высокоподвижными, имея в организме достаточное количество возбудителя для инфицирования и эктопаразитов, и контактирующих с ондатрой других животных. Результаты экспериментов с водяными полевками [8, 9] показали их естественную видовую резистентность к вирусу ОГЛ – у инфицированных зверьков развивалась бессимптомная, латентная, хроническая (до 5,5 мес; время эксперимента) персистенция вируса в органах. Интенсивное выделение вируса во внешнюю среду с экскретами наблюдалось в течение 2–3 нед с момента заражения. У полевок-экономок в эксперименте установлено развитие как острой, так и бессимптомной инфекции. В почках и моче вирус обнаруживали до 3 нед с момента заражения. У лесных полевок (красной и рыжей) выявлена низкая чувствительность к вирусу ОГЛ. Таким образом, результаты экспериментов с вышеупомянутыми видами, а также рядом других видов аборигенной фауны млекопитающих показали возможность развития у них латентной инфекции (у водяной полевки с возможностью хронического течения) с диссеминацией вирусом многих органов и выделением вируса с экскретами во внешнюю среду. В нативной озерной воде вирус ОГЛ сохранял вирулентность более 2 нед летом и до 3,5 мес в зимне-весенний период в условиях естественного температурного режима. За счет этого возможна реализация нетрансмиссивного переноса в эпизоотическом цикле циркуляции вируса ОГЛ, в частности заражение гидробионтов (водяные клещи и личинки комаров).

Следующий вопрос касался реализации трансмиссивного пути переноса вируса в эпизоотическом цикле без участия пастбищных иксодовых клещей. В экспериментах показано [10], что возможно заражение паразитирующих на инфицированных вирусом ОГЛ ондатрах и водяных полевках гамазовых клещей, среди которых имеются общие виды. Инфицированный на большой ондатре ее специфический паразит *Laelaps multispinosus* способен заражать здоровых животных вирусом ОГЛ в результате кровососания, обуславливая при наличии значительного количества особей клещей возникновение клинически выраженного заболевания, в том числе со смертельным исходом.

Многолетняя динамика эпидемической и эпизоотической активности очагов ОГЛ. В многолетней динамике активности природных очагов ОГЛ отчетливо выделяются несколько периодов. Первый охватывал 1946–1972 гг. и характеризовался одновременно эпидемической и эпизоотической активностью очагов ОГЛ, причем в 1946–1952 гг. отмечали массовые эпидемические вспышки на фоне эпизоотий, а в 1952–1962 гг. заболеваемость приобрела спорадический характер при сохраняющихся эпизоотиях ОГЛ в популяциях ондатр. Вспышки заболевания ОГЛ

на эндемичных территориях не имели синхронного характера. Так в Омской области заболеваемость населения регистрировалась в 1945–1958 гг. с максимумом в 1945–1946 гг.; в Новосибирской – в 1961–1962 гг. (нетрансмиссивные случаи заражения); в Курганской – в 1964–1965 гг. (нетрансмиссивные случаи заражения); в Тюменской – в 1965 г.

В наступивший после 1973 г. так называемый межэпидемический период официальная регистрация заболеваний людей ОГЛ отсутствовала, что безусловно свидетельствовало о резком снижении, но не прекращении [11] эпидемической активности очагов. На это указывали высокий уровень иммунной прослойки ($34,7 \pm 1,2\%$) в младших возрастных группах, что свидетельствует о сравнительно недавнем контакте с возбудителем, и выявление (ретроспективно) 18 случаев заболевания ОГЛ среди жителей эндемичных территорий. Эти данные свидетельствуют о сохранении вируса в природе. Отсутствие официальной регистрации заболеваемости ОГЛ среди населения, вероятно, связано с преобладанием стертых и инаппарантных форм заболеваний. Еще в 1945–1946 гг. 18% зарегистрированных случаев заболевания были отнесены к атипичным формам. Р.М. Ахрем-Ахремович [12] на основании имеющейся в то время информации по эпидемиологии и клинике ОГЛ указывал на преимущественно атипичное течение заболевания средней тяжести у людей, инфицированных нетрансмиссивным путем при контактах с ондатрой. После 1959 г. (Омская область) и с 1962 г. (Новосибирская область) и вплоть до эпидемической активизации очагов ОГЛ в 1988–1989 гг. именно атипичные формы преобладали в структуре заболеваний населения ОГЛ.

В последнее десятилетие XX века произошла эпизоотическая активизация природных очагов ОГЛ на территориях Тюменской (1987 г.), Омской (в 1988 г. и с 1999 по 2007 г.), Новосибирской (с 1989 по 2002 г.) и Курганской (1992 г.) областей. В четырех районах Новосибирской области с 1989 по 2002 г. регистрировалась их эпидемическая активность (рис. 1).

Абсолютно доминировал нетрансмиссивный путь заражения людей – 98,1% из 125 лабораторно подтвержденных случаев заболевания ОГЛ. На долю трансмиссивных приходилось 7,9% случаев. В структуре заболевания этого периода также преобладали атипичные формы, типичные (с выраженным геморрагическим синдромом) составляли менее 20%, летальность – около 1%. После 2002 г. эпизоотическая и эпидемическая ак-

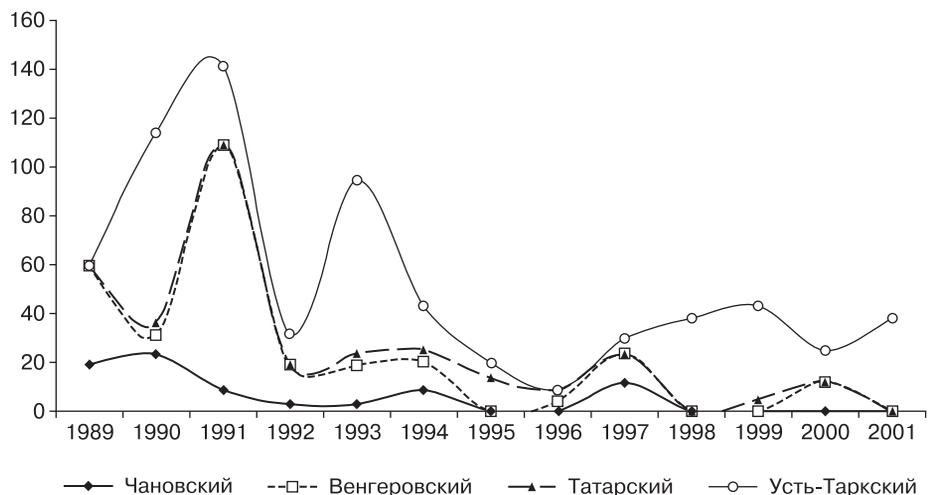


Рис. 1. Изменение в динамике уровня заболеваемости ОГЛ в эндемичных районах Новосибирской области по данным официальной регистрации (ЦГиЭ в Новосибирской области).

По оси абсцисс – год.

тивность природных очагов ОГЛ перестала регистрироваться, однако вирус ОГЛ на эндемичных территориях периодически выявляется.

В качестве возможных причин изменений многолетней динамики активности очагов ОГЛ рассматривают биоденотологические факторы (снижение численности луговых клещей и узкочерепной полевки, резкое снижение уровня зараженности клещей) и формирование высокого уровня иммунной прослойки среди местного населения в результате проведения специфической вакцинопрофилактики.

В качестве ведущих причин указывалось на антропоическое изменение ландшафтов лесостепи [13, 14], что привело к сокращению площадей естественных луго-степных местообитаний и увеличению площади сельскохозяйственных земель, а в итоге – к снижению абсолютной численности клещей *D. reticulatus* и сокращению численности узкочерепной полевки, которой отводилась роль основного прокормителя преимагинальных фаз этих клещей. Вероятно, это стало причиной изменения структуры населения иксодовых клещей и мышевидных млекопитающих в очаговых экосистемах северной лесостепи. Среди грызунов вместо узкочерепной полевки доминирующее положение стала занимать красная полевка (35–56% в отловах), увеличилась доля полевой мыши и обыкновенной бурозубки, т. е. видов, у которых в эксперименте отмечена низкая чувствительность к вирусу ОГЛ. В составе фауны иксодид произошли существенные изменения, в результате которых численность таежного клеща в лесных местообитаниях и экотонах достигла такого уровня, что он стал содоминантом лугового клеща, плотность населения которого в пригодных местообитаниях осталась в сопоставимых пределах по отношению к таковой в 1946–1950 гг.; *D. marginatus* перестал встречаться в зональных местообитаниях, его северная граница распространения сместилась к югу. Увеличение численности и доли в составе фауны иксодид клеща *Ix. persulcatus*, эффективность которого в поддержании циркуляции вируса ОГЛ, по-видимому, несущественна [15], может препятствовать выносу вируса в популяцию иксодид.

Тем не менее именно такая структура населения пастбищных иксодовых клещей (таежный и луговой) и мышевидных млекопитающих (доминирование красной полевки при содоминировании в отдельные периоды рыжей полевки и полевой мыши) имела место во время возрастания эпизоотической и эпидемической активности природных очагов ОГЛ на рубеже XX и XXI веков.

К вопросу о происхождении вируса ОГЛ. Высказано несколько гипотез. Первая – связанная с интродукцией в Западной Сибири ондатры – не получила подтверждения в ходе последующих исследований. Вторая гипотеза основана на возможности переноса арбовирусов перелетными птицами с мест зимовок. Предпосылкой для этой гипотезы послужило наличие в Индии природных очагов арбовирусной инфекции, клиническая картина которой сходна с ОГЛ, – Кьясанурской лесной болезни (КЛБ), возбудитель которой относится к тому же семейству, роду и подгруппе вирусов. Опровержение данной гипотезы получено в ходе молекулярно-генетических исследований – величина дивергенции первичной структуры генома вирусов ОГЛ и КЛБ находится в пределах межвидовых различий – 27,9%.

Часть ученых склонны относить ОГЛ к заболеваниям аборигенного характера. Известно мнение С.С. Фолитарка о том, что древние, автохтонные очаги ОГЛ проявились эпизоотиями, а затем эпидемиями лишь после интродукции ондатры. Будучи новым экологическим элементом местной фауны, ондатра оказалась высоко-

восприимчивой и высокочувствительной к вирусу ОГЛ, к встрече с которым эволюционно она не подготовлена. Это явление он трактует как эффект столкновения незнакомцев – *Alienconflictus* [16].

К. Эндрус [17] также подчеркивал, что одной из форм нарушения равновесия в экосистемах является интродукция новых видов хозяев и что чаще всего тяжелые заболевания у интродуцированных животных вызывают арбовирусы. Естественная зараженность вирусом ОГЛ 16 видов диких позвоночных животных свидетельствует о полигостальности природных очагов ОГЛ и, возможно, поливекторности с учетом спонтанной зараженности вирусом ОГЛ иксодовых клещей (три вида), гамазовых клещей, гидробионтов из числа *Hydracarinae*, комаров, птиц и млекопитающих. У ондатры развивается острая генерализованная нейроинфекция, часто летальная, в результате чего часто регистрируют эпизоотии, нередко принимающие широкие масштабы. Фауна мелких млекопитающих водоемов лесостепи насчитывает 20 видов, из которых девять составляют основу населения. Для них характерно в определенные периоды жизненного цикла взаимопроникновение из одних стадий в другие. В стадиях обитания ондатры периодически возникает высокая интенсивность контактов между ними и полевками – эконожкой и водяной. Последний вид выступает в виде связующего звена между водоемом и наземными местообитаниями и представителями наземной фауны вследствие сезонных изменений образа жизни (зимовка вне водоемов). Решающее значение в распространении арбовирусов имеет их способность вызывать у позвоночных животных латентные и хронические формы заболевания. В отличие от ондатры ОГЛ у водяной полевки протекает в виде хронической инфекции, с длительной персистенцией вируса и периодическими выделениями возбудителя во внешнюю среду с экскретами, т. е. этот вид может выполнять функцию резервуара инфекции и эффективную диссеминацию вируса во внешней среде. Передача вируса может осуществляться в местах совместного обитания при непосредственном контакте зверьков, аэрогенным путем и через зараженную мочой и фекалиями воду. Повторные циклы инфицирования животных могут протекать в латентной форме.

Доказательством обмена вирусами между наземными и водными очагами являются изоляция штаммов вируса ОГЛ от полевки-эконожки, красной полевки, гамазовых клещей и выявление случаев микстинфекции вирусами КЭ и ОГЛ у ондатры, гидробионтов и убежищных членистоногих [18]. Установлено, что широкий спектр позвоночных и членистоногих, включая несколько видов млекопитающих, птиц, членистоногих убежищного комплекса, гидробионтов (в том числе личинки комаров), кровососущих комаров, участвует в «работе» только в периоды эпидемической и эпизоотической активизации природных очагов ОГЛ, вне которых вирус изолировали только от мышевидных млекопитающих и гидробионтов. Однако низкая периферическая активность штаммов ОГЛ, изолированных от комаров и гидробионтов, снижает их роль в трансмиссии вируса.

Общее правило экологии о снижении интенсивности антагонистических взаимоотношений сосуществующих видов, способствующее выживанию взаимодействующих видов, распространяется и на вирусы, т. е. за многолетний период обитания на очаговой территории ондатра должна была бы приобрести резистентность к вирусу ОГЛ, каковой обладают аборигенные виды животных. Однако возникновение новых эпизоотий ОГЛ (в 1987 г. – в Тюменской, в 1988–2007 гг. – в Омской, в 1992 г. – в Курганской областях, в 1989–2002 гг. – в Новосибирской области) этого не подтверждают. В то же время это

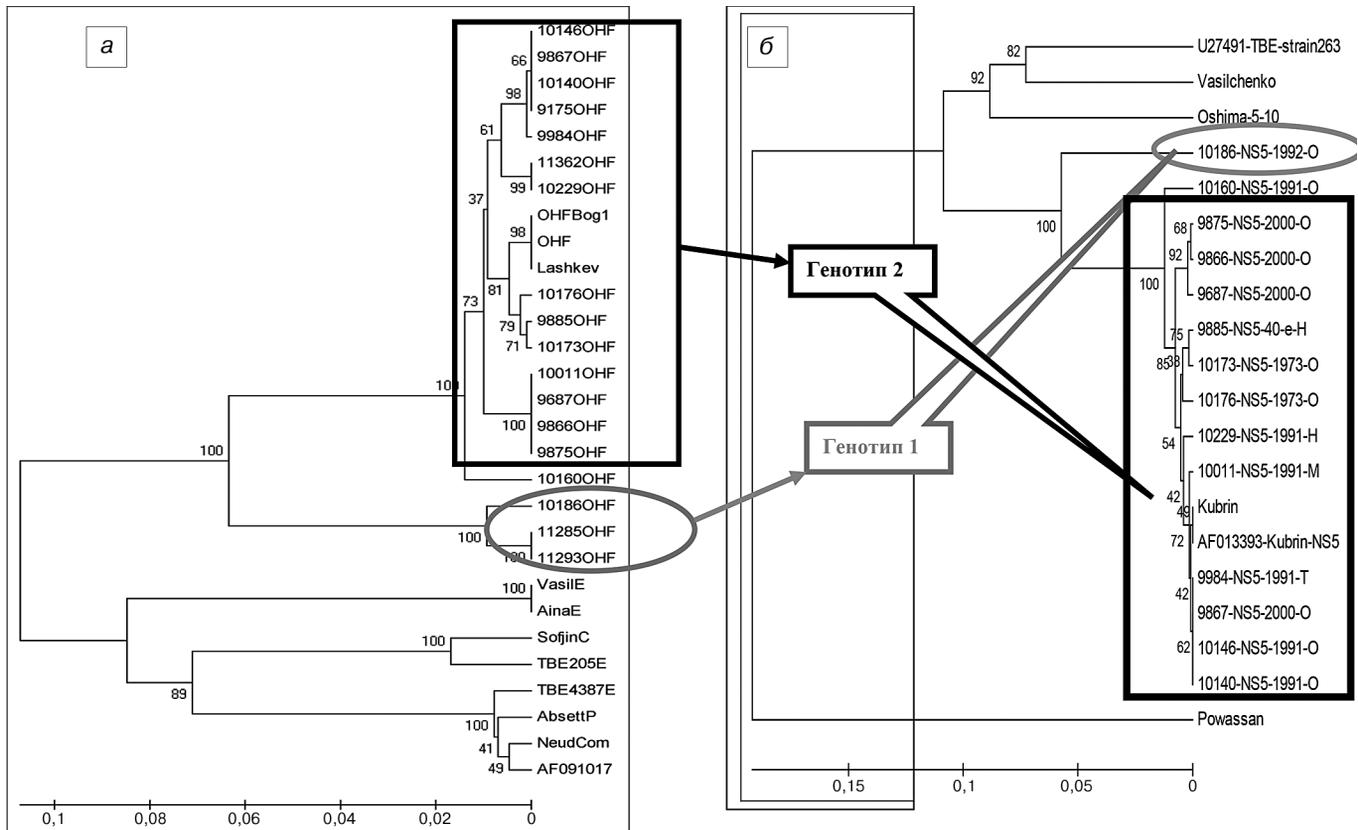


Рис. 2. Характер филогенетических отношений штаммов вируса ОГЛ различного происхождения на основании анализа первичной структуры генов E (а, 597 н.) и NS5 (б, 592 н.)

Метод UPGMA с применением модели максимального подобия. Величина бутстрепной выборки 1000.

позволяет предполагать, что вирус ОГЛ проникает в популяцию ондатр периодически, вероятно, в связи с особенностями экологии самого вида-интродуцента. При этом нозоареал ОГЛ и ареал ондатры не совпадают, вирус циркулирует на значительно меньшей территории. Синхронность эпизоотических вспышек в пределах нозоареала отсутствует, эпизоотии в современный период происходят в популяциях ондатры на фазе высокой плотности населения последней на отдельных водоемах. Как в период первых эпизоотических вспышек, так и в современный период эпизоотии ОГЛ никогда не охватывают сразу все поселения ондатры на данном водоеме: как правило, заболевание и падеж ондатры начинаются с локального участка и затем в течение 1–3 лет охватывают весь водоем. В отличие от периода 1946–1970 гг., когда эпизоотии начинались в июне–июле и продолжались до января, в современный период заболевание и падеж среди ондатр начинаются в сентябре–начале октября и заканчиваются, как правило, в декабре. В результате эпизоотии погибает более 70% населения ондатры на водоемах. В следующий после эпизоотии период вирус присутствует в популяциях ондатры, несмотря на отсутствие клинически выраженных случаев. Вирус также выявляют у ондатр на водоемах с низкой плотностью населения на фоне отсутствия выраженного падежа.

Молекулярная эпидемиология вируса ОГЛ. В настоящее время следует признать установленным, что вирус ОГЛ является самостоятельным генотипом в группе флавивирусов млекопитающих, передающихся клещами. Впервые самостоятельное положение вируса ОГЛ было показано на основании изучения первичной структуры фрагментов генов NS5 [19] и E [20]. В дальнейшем в результате изучения первичной структуры генов E и NS5 штаммов вируса ОГЛ из природных очагов с терри-

торий Новосибирской, Омской и Курганской областей в разные периоды времени (4 изолята – в 1940–е–1973 гг., 29 – в 1987–2004 гг.), подтвержден самостоятельный генотиповидный статус вируса ОГЛ, показана его наибольшая близость к вирусу КЭ европейского субтипа (82,2–84% гомологии), определен уровень сходства (внутри- и межгрупповой) вируса ОГЛ и трех субтипов вируса КЭ (см. таблицу). Уровень отличий между геновариантами ВКЭ соответствует приблизительно 1700–2100 годам дивергенции [21]. Это позволяет предполагать, что отделение вируса ОГЛ и ВКЭ от общего предшественника произошло раньше дивергенции ВКЭ, и роль ондатры заключалась в эпидемической активизации природных очагов этой инфекции. От других представителей группы, в том числе и от сходного по клиническим проявлениям возбудителя КЛБ, дистанционность вируса ОГЛ находится в пределах межвидовых различий (22,7–28%, с КЛБ – 27,9%).

Штаммы вируса ОГЛ формируют два различающихся (по уровню гомологии генов, кодирующих поверхностные белки и вирусную полимеразу) кластера (рис. 2): первый объединяет штаммы с территории Новосибирской области и большинство штаммов с территории Омской области, различных по времени и источнику изоляции [22]. Второй кластер – один штамм с территории Курганской области и два с крайней западной (в пределах северной лесостепи) территории Омской области. Уровень гомологии гена E штаммов – представитель первого кластера составляет 96,7–100%, второго – 98,1–100%, между кластерами – 87,2–89,0%. При этом уровень гомологии с наиболее близким генотипом клещевого энцефалита – западным находится в пределах 81,7–83,4 и 81,9–82,1% соответственно (см. таблицу). Величина внутривидовой эволюционной дистанции

Размах (в %) нуклеотидной дивергенции гена E вирусов КЭ и ОГЛ

Генотип вирусов	ВКЭ (восточный)	ВКЭ (сибирский)	ВКЭ (европейский)	ОГЛ
ВКЭ (восточный)	0,3–6,8	14,1–16,2	13,7–16,5	17,5–20,2
ВКЭ (сибирский)		0,5–6,4	14,1–15,8	17,8–18,5
ВКЭ (европейский)			1,2–2,2	16–17,8
ОГЛ				11,5–12,3

характеризует выраженную однородность кластеров ($0,013 \pm 0,004$ и $0,012 \pm 0,003$ соответственно), объединяющих штаммы вируса ОГЛ, и соответствует таковой в группе вирусов КЭ европейского генотипа ($0,013 \pm 0,004$). Величина межгрупповой дистанции (использованы модели максимального подобию (MLH) и Kimura-2 distance parameter), рассчитанная для двух кластеров вирусов ОГЛ, на порядок превышает внутригрупповую дистанцию ($0,126 \pm 0,016$) и соответствует таковой разных генотипов ВКЭ по отношению друг к другу (от $0,135 \pm 0,015$ для европейского и дальневосточного до $0,169 \pm 0,020$ для сибирского и дальневосточного).

Для изолятов второго кластера (по отношению к первому) характерны замены аминокислот в позициях 311 (аденин на тимин) и 318 (аденин на валин) белка E.

Уровень гомологии гена NS5 штаммов – представителей первого кластера находится в диапазоне 96,4–99,8%, между кластерами – 88,6–89,5%. При этом уровень гомологии с наиболее близким генотипом клещевого энцефалита западным составляет 83,2–83,9%.

Заключение. Таким образом, имеющаяся к настоящему времени информация по эпидемиологии, эпизоотологии, молекулярной эпидемиологии вируса ОГЛ сводится к следующему. В современный период ОГЛ – это вновь активизировавшаяся инфекция, эпизоотическая и частично эпидемическая активность которой произошла в пределах известного нозоареала после длительного периода относительного покоя. Об относительном характере периода эпидемического и эпизоотического благополучия свидетельствуют выявление спорадических случаев заболевания людей (1971–1974 гг.), а также изоляция вируса от убежищных членистоногих (1972 г.) и гидробионтов Hydracarinae (1987 г.).

В 1989–2002 гг. регулярная эпидемическая активность имела место только на территории четырех административных районов Новосибирской области. В абсолютном большинстве случаев доминировали нетрансмиссивные пути инфицирования людей, как правило, при непосредственном контакте с инфицированными ондатрами.

В период эпизоотической и эпидемической активности очагов ОГЛ в цикл циркуляции вируса кроме ондатры вовлекаются гидробионты (Hydracarinae), убежищные членистоногие (гамазовые клещи), фоновые виды грызунов, контактирующие с природными очагами ОГЛ полевки – экономка и красная. О вовлечении данных объектов в цикл циркуляции вируса на отдельных территориях свидетельствует генетическая идентичность изолированных от них штаммов вируса со штаммами, полученными от ондатр или больных людей. Эксперименты на искусственно и спонтанно инфицированных вирусом ОГЛ гамазовых клещах показывают возможность длительного (более полугодя) сохранения и циркуляции возбудителя в пределах гнездово-норового сообщества. При этом вирулентные свойства возбудителя могут снижаться с последующей реверсией. Вовлечение

в паразитарную систему целого ряда организмов является признаком возможной метасеничности вируса ОГЛ, для которого смена основного хозяина, чередование трансмиссивных и нетрансмиссивных циклов циркуляции возбудителя служат фактором, обеспечивающим устойчивую резервацию его в природном очаге. На присутствие вируса в популяциях иксодовых клещей в современный период указывает только наличие в структуре заболеваемости населения незначительного количества трансмиссивных случаев заражения ОГЛ. Последнее свидетельствует, во-первых, о крайне низкой инфицированности иксодид вирусом ОГЛ; во-вторых, о включении в цикл циркуляции этих организмов только на фоне высокой эпизоотической активности очагов. Это еще раз доказывает переоценку роли иксодид в первые годы исследования ОГЛ в циркуляции и резервации вируса и позволяет предполагать первичную связь природных очагов возбудителя с водными, а не наземными экосистемами. Тем не менее полученная к настоящему времени информация по биологии вируса ОГЛ не позволяет обозначить схему резервации вируса вне эпизоотического периода, а также оставляет открытым вопрос о происхождении вируса. В отношении возбудителя, по-видимому, предпочтительным является предположение о его автохтонном происхождении, несмотря на отсутствие представлений об эволюционных механизмах и возможном прототипе (если признать, что ВКЭ таковым не является). Факты выявления микстинфицирования вирусами КЭ и ОГЛ сочленов циклов циркуляции из числа клещей, насекомых и млекопитающих (в том числе ондатр) в условиях сочетанности природных очагов данных инфекций позволяют говорить как минимум о расхождении экологических ниш этих возбудителей.

Следует признать установленным, что вирус ОГЛ является самостоятельным геновидом в группе флавивирусов млекопитающих, передаваемых клещами. Предполагаемая филогенетическая близость вируса ОГЛ с ВКЭ западного субтипа (как и с ВКЭ в целом) по сравнению с таковой остальных представителей группы (Лангат, Повассан, КЛБ и др.), вероятно свидетельствует об относительной молодости его происхождения. Несмотря на достаточно выраженный уровень консервативности, слабо зависящий от времени и источника изоляции, в пределах нозоареала можно выделить две генетически дифференцируемые группы штаммов (два геноварианта вируса). Следует отметить, что выявляются генетические различия в первичной структуре фрагментов генома штаммов вируса (гены E и NS5), изолированных из разных органов ондатр в пределах одной локальной эпизоотии, что, вероятно, связано с вирулентными свойствами штаммов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lvov D.K. Omsk haemorrhagic fever. In: *Monath T.P., ed. The arboviruses: epidemiology and ecology*. Boca Raton: CRC Press, 1988; vol. 3: 205–16.
2. Львов Д.К. Рождение и развитие вирусологии – история изучения новых и возвращающихся вирусных инфекций. *Вопросы вирусологии*. 2012; Приложение 1: 5–20.
3. Чумаков М.П., Беляева А.П., Гагарина А.В., Славина Н.С. Выделение и изучение штаммов возбудителя омской геморрагической лихорадки. В кн.: *Эндемические вирусные инфекции (геморрагические лихорадки). Труды института полиомиелита и вирусных энцефалитов АМН СССР*. М.; 1965; т. 7: 327–44.
4. Гагарина А.В. Клещевая передача омской геморрагической лихорадки. В кн.: *Эндемические вирусные инфекции (геморрагические лихорадки). Труды Института полиомиелита и вирусных энцефалитов АМН СССР*. М.; 1965; т. 7: 422–9.
5. Львов Д.К., ред. *Медицинская вирусология*. М.: МИА; 2008.
6. Чумаков М.П., Беляева А.П., Гагарина А.В., Славина Н.С., Рав-

- доникас О.В., Новицкий И.С. Ондатры как источник заражения лабораторного персонала омской геморрагической лихорадкой и вопрос о ее роли в эпидемиологии этой инфекции. В кн.: *Эндемические вирусные инфекции (геморрагические лихорадки). Труды института полиомиелита и вирусных энцефалитов АМН СССР*. М.; 1965; т. 7: 409–15.
7. Гагарина А.В., Зимица В.Е., Равдоникас О.В. О естественной зараженности ондатр вирусом омской геморрагической лихорадки. В кн.: *Труды Омского НИИЭМГ*. Омск; 1958; т. 5: 31–6.
 8. Федорова Т.Н. *Вирусологическая характеристика природных очагов омской геморрагической лихорадки и клещевого энцефалита в Западной Сибири*: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. Томск; 1969.
 9. Харитонов Н.Н., Леонов Ю.А. *Омская геморрагическая лихорадка*. Новосибирск; 1978.
 10. Алифанов В.И., Загоркина Т.Н., Нецкий Г.И., Федоров В.Г. Экспериментальные данные о роли гамазовых клещей и передаче вируса клещевого энцефалита и омской геморрагической лихорадки. *Медицинская паразитология и паразитарные болезни*. 1961; 1: 24–7.
 11. Лебедев Е.П. Характеристика эпидемиологического процесса омской геморрагической лихорадки в природных очагах. В кн.: *Медико-биологические аспекты краевых проблем Сибири*. Омск, 1975: 120–1.
 12. Ахрем-Ахремович Р.М. К вопросу о геморрагических лихорадках. В кн.: *Труды Омского медицинского института им. М.И. Калинина*. Омск; 1959; т. 25: 107–16.
 13. Бусыгин Ф.Ф. Омская геморрагическая лихорадка (современное состояние проблемы). *Вопросы вирусологии*. 2000; 3: 4–9.
 14. Бусыгин Ф.Ф., Цаплин И.С., Лебедев Е.П. Современное состояние эпидемиологического процесса и эпидемиологическая характеристика очагов омской геморрагической лихорадки. В кн.: *Вопросы инфекционной патологии*. Омск; 1975: 32–45.
 15. Кондрашова З.Н. Изучение сохранения вируса омской геморрагической лихорадки в клещах *Ixodes persulcatus* при условии их массивного дозированного заражения. *Медицинская паразитология и паразитарные болезни*. 1970; 3: 274–8.
 16. Фолитарек С.С. Эффект столкновения незнакомцев (*Alienconflictus*) в эпизоотологии ондатры Западной Сибири. В кн.: *Перелетные птицы и их роль в распространении арбовирусов*. Новосибирск; 1969: 128–30.
 17. Эндрус К. *Естественная история вирусов*. М.; 1969.
 18. Якименко В.В., Карань Л.С., Малькова М.Г., Матущенко А.А. О возможности микстинфицирования позвоночных и членистоногих вирусами клещевого энцефалита и омской геморрагической лихорадки. В кн.: *Современные научные и прикладные аспекты клещевого энцефалита*. М.; 2007: 143–4.
 19. Kuno G., Chang G.-J.J., Tsuchiya K.R., Karabatsos N., Cropp C.B. Phylogeny of the genus *Flavivirus*. *J. Virol.* 1998; 72: 73–83.
 20. Gould E.A., De Lamballerie X., De Zanolto A., Holmes E.C. Flavivirus evolution. In: *Proceedings of the 3th International conference "Ticks and tick-borne Pathogens: into the 21st century"*. Bratislava; 2000: 1–9.
 21. Локтев В.Б. Таксономия флавивирусов и их генетическое разнообразие. В кн.: *Инфекции, передаваемые клещами в Сибирском регионе*. Новосибирск: Издательство Сибирского отделения РАН; 2011: 257–79.
 22. Якименко В.В. Вирус омской геморрагической лихорадки: эпидемиологические и клинические аспекты. В кн.: *Инфекции, передаваемые клещами в Сибирском регионе*. Новосибирск: Издательство Сибирского отделения РАН; 2011: 279–95.
- Encephalitis AMS USSR*. Moscow; 1965; vol. 7: 327–45. (in Russian)
4. Gagarina A.V. Transmission of omsk haemorrhagic fever by ticks. In: *Endemic viral infections (haemorrhagic fever)*. In: *Proceedings of Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis AMS USSR*. Moscow; 1965; 7: 422–9. (in Russian)
 5. Lvov D.K. *Medical virology [Meditsinskaya virusologiya]*. Moscow: MIA; 2008. (in Russian)
 6. Chumakov M.P., Belyaeva A.P., Gagarina A.V., Slavina N.S., Ravdonikas O.V., Novitskiy I.S. Ondatra as the source of infection of laboratory personnel with omsk haemorrhagic fever and its role in the epidemiology of this disease. In: *Endemic viral infections (haemorrhagic fever)*. In: *Proceedings of Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis AMS USSR*. Moscow; 1965; vol. 7: 409–15. (in Russian)
 7. Gagarina A.V. Transmission of omsk haemorrhagic fever by ticks. In: *Proceedings of Omsk SRIEMG*. Omsk; 1958; vol. 5: 31–6. (in Russian)
 8. Fedorova T.N. *Virological characteristics of Omsk haemorrhagic fever and tick-borne encephalitis natural foci in Western Siberia*. Diss. Tomsk; 1969. (in Russian)
 9. Kharitonova N.N., Leonov Yu. A. *Omsk haemorrhagic fever [Omskaya gemorragicheskaya likhoradka]*. Novosibirsk; 1985. (in Russian)
 10. Alifanov V.I., Zakorkina T.N., Netsky G.I., Fedorov V.G. Experimental data to the role of mites in the transmission of the tick-borne encephalitis virus and omsk haemorrhagic fever virus. *Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnye bolesni*. 1961; 1: 24–7. (in Russian)
 11. Lebedev E.P. Characteristics of the epidemic process of omsk haemorrhagic fever within interepidemic period. In: *Natural focal anthrozoosis [Mediko-biologicheskie aspekty kraevykh problem Sibiri]*. Omsk, 1975: 120–1. (in Russian)
 12. Akhrem-Akhremovich R.M. Problems of haemorrhagic fevers. In: *Proceedings of Omsk GMI*. Omsk; 1959; vol. 25: 107–16. (in Russian)
 13. Busygin F.F. Omsk haemorrhagic fever (current status of the problem). *Voprosy virusologii*. 2000; 3: 4–9. (in Russian)
 14. Busygin F.F., Tsaplin I.S., Lebedev E.P. The modern state of epidemic process and epidemiological characteristics of omsk haemorrhagic fever foci. In: *The problems of infectious pathology (Voprosy infektsionnoy patologii)*. Omsk; 1975: 32–45. (in Russian)
 15. Kondrashova Z.N. Study of Omsk haemorrhagic fever virus preservation in *Ixodes persulcatus* ticks during mass dosated infection. *Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnye bolesni*. 1970; 3: 274–7. (in Russian)
 16. Folitarc S.S. Effect of Strangers' Collision (*Alienconflictus*) in Epizootic of *Ondatra zibetica* in West Siberia. In: *Migrant birds and their role in distribution of arboviruses [Perelietnye ptitsy i ikh rol' v rasprostraneni arbovirusov]*. Novosibirsk; 1969: 128–30. (in Russian)
 17. Endrus K. *The natural history of viruses [Estestvennaya istoriya virusov]*. Moscow: Mir; 1969. (in Russian)
 18. Yakimenko V.V., Karan L.S., Malkova M.G., Matuschenko A.A. On the possibility of mixed infection of vertebrates and arthropods of tick-borne encephalitis virus and omsk haemorrhagic fever virus. In: *Modern scientific and applied aspects of tick-borne encephalitis [Sovremennye nauhnye i prikladnye aspekty kleshchego entsefalita]*. Moscow; 2007: 143–4. (in Russian)
 19. Kuno G., Chang G.-J.J., Tsuchiya K.R., Karabatsos N., Cropp C.B. Phylogeny of the genus *Flavivirus*. *J. Virol.* 1998; 72: 73–83.
 20. Gould E.A., De Lamballerie X., De Zanolto A., Holmes E.C. Flavivirus evolution. In: *Proceedings of the 3th International conference "Ticks and tick-borne Pathogens: into the 21st century"*. Bratislava; 2000: 1–9.
 21. Loktev V.B. Taxonomy of Flaviviruses and their genetic diversity. In: *Tick-borne infections in Siberian region [Infektsii, peredavaemye kleshchami v Sibirskom regione]*. Novosibirsk; 2011: 257–79. (in Russian)
 22. Yakimenko V.V. Omsk haemorrhagic fever virus: epidemiological and clinical aspects. In: *Tick-borne infections in Siberian region [Infektsii, peredavaemye kleshchami v Sibirskom regione]*. Novosibirsk; 2011: 279–95. (in Russian)

Поступила 12.09.13

REFERENCES

1. Lvov D.K. Omsk haemorrhagic fever. In: *Monath T.P., ed. The arboviruses: epidemiology and ecology*. Boca Raton: CRC Press, 1988; vol. 3: 205–16.
2. Lvov D.K. Birth and development of virology – the history of emerging-reemerging viral infection investigation. *Voprosy virusologii*. 2012; (Suppl. 1): 5–20. (in Russian)
3. Chumakov M.P., Belyaeva A.P., Gagarina A.V., Slavina N.S. Isolation and investigation of strains of the causative agent of Omsk haemorrhagic fever. In: *Proceedings of Institute of Poliomyelitis and Viral*

Received 12.09.13