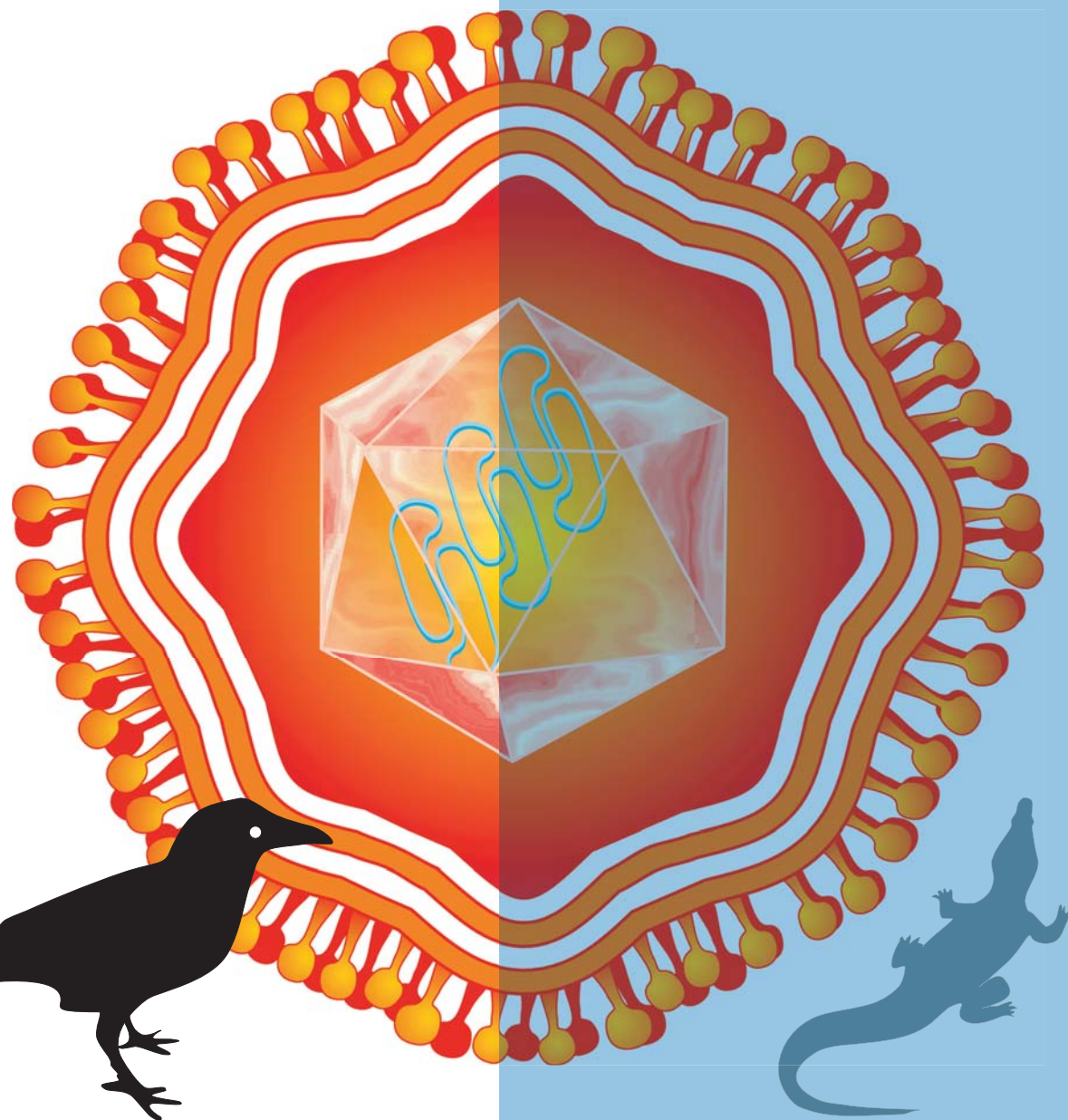


В. Б. ЛОКТЕВ

# ВИРУС ЗАПАДНОГО НИЛА: КРУГОСВЕТКА



В последние десятилетия над человечеством нависла почти «инопланетная» угроза. Речь идет о вирусах – наиболее просто устроенных мельчайших организмах, возможно – внеземной природы, о которых ученые до сих пор спорят: «существа» это или «вещество»? Последний из претендентов на нашу жизнь и здоровье – всемирно знаменитый новый геновариант свиного гриппа. Вирус Западного Нила, к счастью, не так известен. Пока. Но судя, например, по публикации на Новосибирском городском сайте, у него все впереди. Недаром сообщение о нильской лихорадке на берегах Оби побило рекорды популярности, оставив позади даже фоторепортаж с шоу купальников



ЛОКТЕВ Валерий Борисович – доктор биологических наук, профессор, заведующий отделом молекулярной вирусологии флавивирусов и вирусных гепатитов ГНЦ ВБ «Вектор». Автор и соавтор более 300 научных работ

Лихорадка Западного Нила на берегах Оби – не правда ли, звучит необычно? Тем не менее, название этой прежде неведомой в Сибири болезни, вызываемой одним из *флавивирусов*, стало все чаще встречаться в лексиконе наших ученых и медиков.

Почему так произошло? Действительно, долгие годы считалось, что *вирус Западного Нила* (ВЗН) распространен преимущественно в Африке, причем и там он не способен вызвать значимые вспышки заболевания среди местного населения. Однако осенью 1999 г. произошло событие, полностью поменявшее отношение ученых к этому инфекционному агенту: вспышки лихорадки Западного Нила были одновременно зафиксированы в Волгограде и Нью-Йорке – городах, разделенных многими тысячами километров и Атлантическим океаном (Campbell et al., 2002).

Это стало отправной точкой в современной истории вируса Западного Нила, вошедшего в категорию так называемых *вновь возникающих инфекций*, список которых в конце прошлого и начале нынешнего столетий пополнялся практически ежегодно.

## Заложники природы

Благодаря успехам, достигнутым в микробиологии и медицине, в середине XX в. казалось, что близка полная победа над инфекционными заболеваниями. Но уже в 1970-е гг. стало ясно, что ни вакцины, ни антибиотики или иммуностимуляторы типа интерферона не могут полностью искоренить этот давний бич человечества. На сегодня удалось победить практически только одну инфекционную болезнь – оспу.

И все же вышеперечисленные средства профилактики и лечения наряду с улучшением качества жизни населения развитых стран позволили почти в 100 раз снизить смертность от инфекций (Lederberg, 1997). Несмотря на эти, безусловно, значимые достижения медицины, смертность от инфекционных заболеваний, по данным ВОЗ, занимает второе место в скорбном списке общей смертности от болезней. За этой цифрой стоит около 15 миллионов человек, ежегодно умирающих от инфекций, – почти в два раза больше, чем от рака.

Более того, в последние годы ученые все чаще стали обнаруживать новые, причем очень опасные, инфекции. Только за последние тридцать лет было описано более четырех десятков новых заболеваний и их возбудителей. Среди них такие широко известные вирусы, как Марбурга, Эбола, гепатита С, иммунодефицита человека, атипичной пневмонии, птичьего гриппа; а также вирусы, названия которых знакомы только специалистам, – Нипа, Хендра, Алькурхма и т. д. Так и появился термин – *новые и вновь возникающие инфекции* (Mogens et al., 2004). Наиболее свежим примером можно считать

**Вирус Западного Нила был открыт в 1937 г. в Уганде. В этом же году на Дальнем Востоке советские вирусологи под руководством Л. А. Зильбера открыли вирус клещевого энцефалита. Оба вируса относятся к одному роду и семейству – флавивирусам, названным в честь вируса желтой лихорадки (от лат. *flavus* – желтый). Сегодня известно около 70 видов флавивирусов, большинство из которых способно вызывать тяжелые заболевания человека и домашних животных**





Частица вируса Западного Нила размером около 50 нм состоит из небольшой молекулы одноцепочечной РНК, трех видов белков и липидной оболочки. Один белок вместе с РНК формирует нуклеокапсид, два других, погруженных в вирусную мембрану, — оболочку. В РНК-геноме закодирована одна большая молекула полипротеина, которая после своего синтеза расщепляется на десять разных белков, необходимых для жизнедеятельности вируса в клетке хозяина

обнаруженный в этом году вариант вируса свиного гриппа H1N1.

Открытие каждой новой инфекции сопряжено с решением целого комплекса научных и прикладных задач. И прежде всего речь идет о создании специфических средств диагностики, профилактики и лечения.

В проблему новых и вновь возникающих инфекций внесли немалый вклад *флавивирусы* — семейство вирусов с РНК-геномом, многие из которых поражают широкий круг хозяев из беспозвоночных и позвоночных животных. Наиболее эпидемиологически значимыми среди флавивирусов традиционно считаются вирусы денге, желтой лихорадки, японского и клещевого энцефалитов (Monath et al., 1995). Эти вирусы, особенно вирус денге, ежегодно вызывают заболевания сотен миллионов человек в различных странах мира, причем при некоторых формах заболевания смертность составляет десятки процентов!

Характерная особенность флавивирусов, к которым относится и вирус Западного Нила, заключается в формировании так называемых *природных очагов*,

где их циркуляция поддерживается благодаря существованию взаимосвязей между переносчиками — кровососущими насекомыми и различными видами животных, являющихся природными «резервуарами» для инфекции. Человек, как правило, — случайная жертва, и сам вирус не распространяет. Отметим, что сегодня флавивирусы способны образовывать очаги инфекции не только в природных экосистемах — все чаще от этих заболеваний страдают жители мегаполисов.

### Из Средиземноморья — в Америку

Первым толчком для изучения ареала вируса Западного Нила стали локальные вспышки заболевания в Израиле, зарегистрированные в середине 50-х гг. прошлого столетия.

Довольно быстро выяснилось, что вирус широко распространен в Африке, встречается также на юге Европы и в Азии. Передаваясь человеку через укус комара, он вызывает доброкачественную лихорадку, которая заканчивается выздоровлением через несколько дней.

Судя по эволюционному дереву, построенному впоследствии на основе вирусологических и генетических исследований, ВЗН достаточно давно распространился по большим территориям трех континентов, сформировав природные очаги в экосистемах различных типов. Особой опасности для человека и животных эти штаммы вируса не представляли.

Сегодня уже не узнать, что стало непосредственной причиной появления в районе Средиземного моря нового генетического варианта вируса. Большинство исследователей сходится на том, что его история началась со вспышки в Алжире в 1994 г., когда было зарегистрировано 50 случаев заболевания, причем 8 человек погибли от тяжелого вирусного энцефалита. Следующая вспышка была зафиксирована через два года в Румынии (453 случая при смертности около 9%). К сожалению, эти события не привлекли особого внимания и фактически остались вне поля зрения ученых.

Сомнительная слава пришла к вирусу Западного Нила в 1999 г., когда он впервые попал в Россию (Волгоград и Астрахань) и, что принципиально важно, на американский континент. После этого ему потребовалось всего три года, чтобы захватить практически всю территорию США и юг Канады. Еще несколько лет ушло на «покорение» Центральной и Южной Америки. И сегодня в США и Канаде ежегодно регистрируются тысячи случаев тяжелых заболеваний, вызываемых ВЗН.

А что в России? Через три года после вспышки в Поволжье вирус объявился в Западной Сибири (юг Новосибирской области). Обнаружили его сначала у перелетных птиц, но вскоре были выявлены и первые



Вирус Западного Нила, как и многие другие флавивирусы, формирует природные очаги. В очаге вирус циркулирует, в основном, между птицами и кровососущими насекомыми. Другие животные для вируса — случайные хозяева. Они могут быть инфицированы, но, как правило, сами не являются звеном в передаче инфекции, поскольку концентрация вирусных частиц в их крови обычно невысока

случаи заболевания человека. Примерно в это же время присутствие вируса было зарегистрировано и в Приморском крае (Терновой и др., 2007).

Фактически это означало, что «средиземноморский» вирус, в течение нескольких лет совершивший почти кругосветное путешествие, широко распространился по миру, захватив все обитаемые континенты, кроме Австралии.

### Генетическое расследование

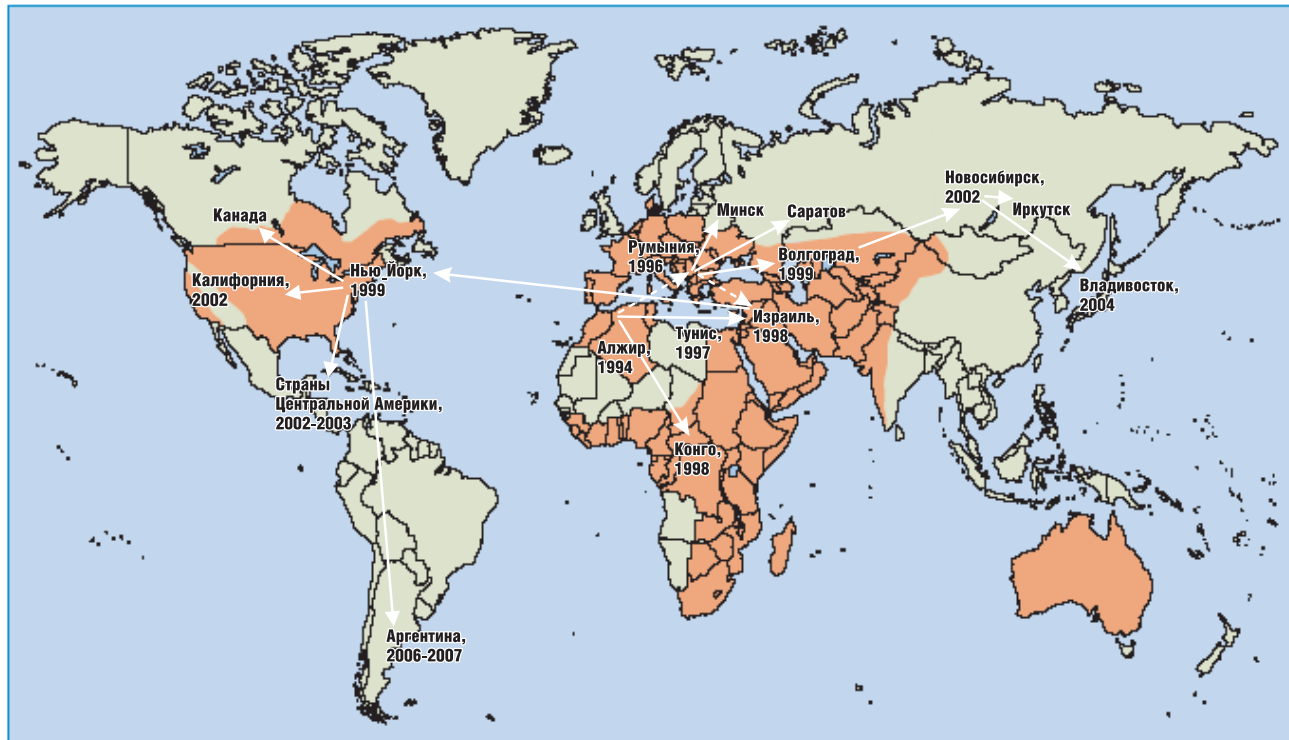
Столь «агрессивное» поведение, продемонстрированное новым вариантом вируса Западного Нила, совершенно нетипично для флавивирусов, циркуляция которых подразумевает наличие постоянного природного очага заболевания. А на его формирование требуется время.

С чем же связано такое поистине стремительное распространение вируса? Во-первых, вирус передавался буквально «на крыльях» благодаря своей способности до 200 дней сохраняться в организме перелетных птиц.

Во-вторых, огромную роль сыграла «неразборчивость» вируса, способного размножаться в сотнях видов птиц, в десятках видов комаров, клещей, в млекопитающих и даже в рептилиях! С феноменальной легкостью преодолевая межвидовые барьеры, новый штамм сформировал очаги в самых разнообразных климатических зонах.

Среди менее значимых, но, безусловно, важных факторов, повлиявших на скорость распространения вируса, можно назвать климатические и природные изменения, в том числе связанные с деятельностью человека.

**Чувствительны к вирусу Западного Нила комары (более 40 видов); клещи, в том числе иксодовые — переносчики клещевого энцефалита; птицы (более 300 видов, особенно вороны) и другие позвоночные (более 300 видов — амфибии, рептилии и млекопитающие, в том числе человек)**



■ – распределение ВЗН «традиционного» генотипа  
 → – пути распространения нового генотипа ВЗН

За несколько лет генотип вируса Западного Нила, предположительно появившийся в 1994 г. в Алжире, практически совершил кругосветное путешествие, распространившись в странах Африки, Северной и Южной Америки, Европы и Азии.

Столь необычные эпидемиологические данные стимулировали активное исследование наследственного материала возбудителя. Генетический анализ довольно быстро позволил реконструировать путь распространения ВЗН.

Было установлено, что вспышка заболевания в Румынии в 1996 г. действительно была вызвана ВЗН с современным генотипом (генетический анализ алжирского штамма 1994 г. не проводился). Из Румынии вирус попал в Израиль. Далее он пересек Атлантический океан (предположительно используя воздушные средства – комаров в салонах самолетов) и достиг США и Канады, за которыми последовали страны Центральной и Южной Америки. Другой путь вируса лежал из Румынии на юг России и далее на тихоокеанское побережье Азии.

Исследователи выявили еще одну удивительную характеристику нового варианта ВЗН – чрезвычайную консервативность его генома, что совершенно не характерно для подавляющего большинства других вирусов, также имеющих РНК-геном.

Уровень генетических отличий между разными образцами вируса оказался настолько мал, что стало возможно оценивать генетическую *дивергенцию* (расхождение) ВЗН в специфических условных единицах – количестве новых мутаций на каждые 1000 км преодоленного расстояния.

Оказалось, что эта величина часто не превышает нескольких сотых процента на тысячи километров пути! Для сравнения добавим, что уровень генетических различий между, например, сибирским и дальневосточным вариантами вируса клещевого энцефалита может достигать 18–20%.

### Вирусная рулетка

Беспрецедентная для флавивирусов генетическая стабильность ВЗН позволила говорить о том, что вся современная мировая «популяция» этого вируса фактически представляет собой потомство одного клона, зародившегося в районе Средиземного моря.

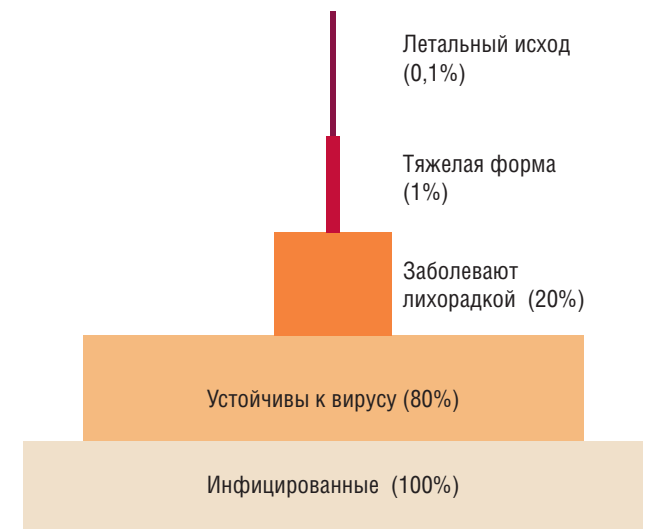
Очевидно, что именно изменения в нуклеотидной последовательности генома вируса предопределили его необычную способность поражать большое число видов комаров, птиц и млекопитающих. Но поскольку суммарные генетические отличия нового штамма от предшествующих слишком малы (не более 5%), пока не удалось выявить те критические мутации, которые предопределили современное распределение вируса в природных экосистемах различных континентов.

Гибель белых медведей от ВЗН, зарегистрированная в Канаде, показывает, что потенциал вируса в отношении экспансии новых экосистем далеко не исчерпан. Не исключено, что с перелетными птицами он может попасть даже в Антарктиду.

Как говорилось выше, человек чувствителен к новому генотипу вируса. Большая часть заболеваний людей регистрируется во второй половине лета и осенью. Инкубационный период после укуса зараженным комаром составляет 4–8 дней. Болезнь, начинающаяся с повышения температуры, чаще всего развивается в лихорадку различной степени тяжести и продолжительности. Эта форма заболевания очень похожа на обычный грипп, поэтому ее часто диагностируют неправильно.

У части заболевших развивается вирусный энцефалит и менингоэнцефалит – тяжелые формы заболевания, требующие госпитализации. Клиника в этих случаях очень напоминает таковую при клещевом энцефалите. Прогноз также схож: смертность до 10% и более. При этом дети болеют существенно легче в отличие от лиц старшего и пожилого возраста.

Но заражение не обязательно заканчивается заболеванием: как правило, из десяти инфицированных у 8–9 человек болезнь не развивается или проходит



**Существует предположение, что низкая чувствительность к вирусу Западного Нила и другим флавивирусам, например вирусу клещевого энцефалита, у людей предопределена генетически. Однако гены, обеспечивающие подобную устойчивость, пока не обнаружены**

в бессимптомной форме. Хотя здоровью этих людей ничего не угрожает, они могут представлять опасность для других в случае сдачи крови, а также если их органы будут использованы для трансплантации. Смертельные исходы после переливания крови или пересадки органов побудили правительство США ввести обязательный тест на ВЗН для препаратов крови и донорских органов.

### На русских берегах

В нашей стране лихорадка Западного Нила обычно ассоциируется с районом Каспийского моря и дельтой Волги (Lvov et al., 2002). Согласно выборочным серологическим исследованиям, большинство местного населения этих районов переболело ей в той или иной форме. И сегодня в этом регионе ежегодно регистрируются тяжелые формы заболевания, требующие лечения в условиях стационара.

Серологические выборки на юге Сибири и в Приморском крае показывают, что почти каждый пятый здесь был инфицирован или переболел.

К сожалению, случаи правильной диагностики лихорадки Западного Нила остаются единичными. Для решения этой проблемы специалисты новосибирского ГНЦ ВБ «Вектор» в содружестве с ЗАО «Вектор-Бест» разработали и выпускают наборы для диагностики заболевания у людей, а также для наблюдения за циркуляцией вируса в природе. Эти диагностические средства уже используются в различных регионах страны и заслужили высокую оценку.

Но если вопросы диагностики этого относительно нового для нас заболевания практически решены, то с его лечением и профилактикой ситуация совершенно иная. Существующие противовирусные препараты обладают довольно низкой эффективностью против ВЗН.

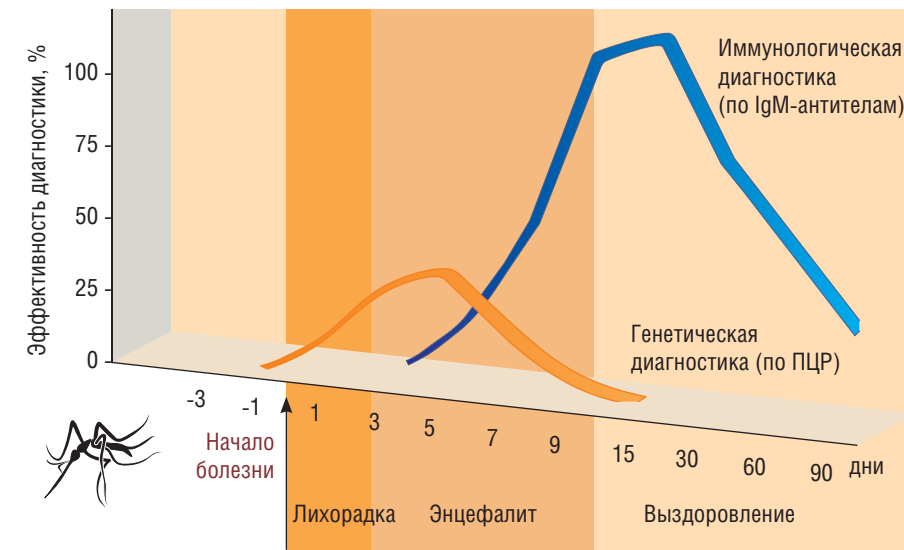
У большинства людей, инфицированных вирусом Западного Нила, болезнь себя не проявляет – лишь спустя время у них можно обнаружить антивирусные антитела в сыворотке крови. У пятой части инфицированных развивается лихорадка и только у одного из 100–150 заболевших – энцефалит или менингоэнцефалит. Смертность среди тяжело заболевших достигает 10% и более. Схожая клиническая картина наблюдается и для вируса клещевого энцефалита



Начиная с 1999 г. в мире ежегодно публикуются сотни статей, посвященных вирусу Западного Нила. Отечественные ученые также достигли определенных успехов в исследованиях нового геноварианта вируса. Заслуга сибирских вирусологов состоит в обнаружении факта распространения ВЗН в азиатскую часть России. Сообщения о появлении вируса в Приморском крае вызвали в научной среде некоторое недоверие (Терновой и др., 2006), однако факт циркуляции ВЗН в Дальневосточном регионе был затем подтвержден московскими (2007 г.) и японскими (2008 г.) исследователями. Сибирские ученые провели генотипирование вируса в азиатской части страны, разработали наборы для диагностики лихорадки Западного Нила, а также метод генной терапии для профилактики и лечения тяжелых форм заболевания



Наборы для диагностики вируса Западного Нила, разработанные сибирскими учеными несколько лет назад, сегодня полностью обеспечивают потребности рынка РФ. На фото – наборы для генетической диагностики ВЗН производства ЗАО «Вектор-Бест» совместно с ГНЦ «Вектор» (Новосибирск)



Диагностика лихорадки Западного Нила строится на иммунологической и генетической детекции маркеров этой вирусной инфекции. Наибольшей эффективностью обладает тест на специфические защитные антитела (IgM) в сыворотке крови. Эффективность метода ПЦР-диагностики, основанного на обнаружении вирусной РНК, значительно ниже и падает практически до нуля через неделю после начала заболевания. Это связано с крайне низкой концентрацией вирусных частиц в крови и очень коротким периодом вирусоносительства у человека. По: (Solomon, 2003)

В настоящее время разработаны вакцины и вируснейтрализующие антитела, способные эффективно защищать от таких флавивирусов, как японский и клещевой энцефалит, однако против вируса Западного Нила подобных средств не существует. Причина проста: до появления нового геноварианта вируса потребности в этих препаратах не было.

Вакцино- и иммунопрофилактика лихорадки Западного Нила представляет сегодня проблему не только для нашей страны, но и для всего мира. Интенсивные исследования в этом направлении ведутся во многих лабораториях и научных центрах.

Так, сотрудниками «Вектора» был предложен новый метод профилактики и лечения инфекции на основе генной терапии. Идея предложенного подхода проста: обеспечить в организме синтез высокоэффективных вируснейтрализующих белков-антител на самых ранних стадиях заболевания, когда иммунная система сама еще не способна их синтезировать (Pereboev et al., 2008).

Дальнейшее было, как говорится, делом техники. Участок ДНК, кодирующий активный центр вирусней-

трализующих антител, был встроен в ген, кодирующий иммуноглобулин IgG — основной класс человеческих защитных антител. Модифицированный ген был, в свою очередь, встроен в специальную генетическую конструкцию – носитель, использующийся для генной терапии.

В результате получился препарат, однократное введение которого в дозе несколько наногرامмов должно обеспечить синтез в организме человека антител в количестве, достаточном для нейтрализации вируса. При этом защитное действие препарата сохраняется в течение трех и более недель.

Проверка на животных показала высокую эффективность подобной генотерапии для профилактики и лечения лихорадки Западного Нила. Однако не стоит ожидать, что новый метод будет немедленно внедрен в практику: потребуются несколько лет напряженной работы, чтобы провести дополнительные испытания препарата и разработать технологию его производства.

Отметим, что такой подход может быть успешно использован для лечения и других тяжелых флавивирусных инфекций, в частности клещевого энцефалита.

Как и в случае с большинством инфекций, это лишь вопрос времени и финансирования.

Сегодня уже не вызывает сомнения, что вирус Западного Нила представляет реальную угрозу для населения и домашних животных обширных регионов юга России. Недавнее появление его в Новосибирской области стало неприятной неожиданностью для сибиряков. Вирус пополнил и без того немалый список высокопатогенных флавивирусов, циркулирующих на юге Сибири, куда входят вирусы клещевого энцефалита и омской геморрагической лихорадки.

Поскольку многие флавивирусы переносятся птицами, то можно ожидать появления на юге Сибири и других опасных болезней. Поэтому необходимо и дальше продолжать мониторинг уже известных природных очагов инфекций и выявлять новые; исследовать характер и направление эволюционных преобразований геномов инфекционных агентов, с тем чтобы совершенствовать методы диагностики, профилактики и лечения.

Ведь недаром говорится: кто предупрежден — тот вооружен. Невозможно без полного разрушения естественных экосистем окончательно искоренить инфекции, чье существование поддерживается действием ряда природных механизмов. Но в наших силах минимизировать ущерб, причиняемый ими здоровью и жизни человека.

**Литература**

Терновой В.А. и др. Выявление случаев лихорадки Западного Нила в Новосибирской области в 2004 году и генотипирование вируса, вызвавшего заболевание // Вестник РАМН, 2007. – № 1. – С. 21–26.

Терновой В.А. и др. Генотипирование вируса Западного Нила, выявленного у птиц на юге Приморского края в течение 2002–2004 годов // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология, 2006. – № 4. – С. 30–35.

Pereboev V. et al. Genetically delivered antibody protects against West Nile virus // Antiviral Research, 2008. – V. 77(1). – P. 6–13.