

P 183048)

ДОКТОРСКИЕ
ДИССЕРТАЦИИ

Проф В. Д. СОЛОВЬЕВ

ВЕСЕННЕ-ЛЕТНИЙ
КЛЕЩЕВОЙ ЭНЦЕФАЛИТ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО
«СОВЕТСКАЯ НАУКА»
МОСКВА — 1944



Проф. В. Д. СОЛОВЬЕВ
доктор медицинских наук

ВЕСЕННЕ-ЛЕТНИЙ
КЛЕЩЕВОЙ ЭНЦЕФАЛИТ

183048

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО СОВЕТСКАЯ НАУКА
МОСКВА — 1944

О Г Л А В Л Е Н И Е

Стр.

Предисловие	3
-----------------------	---

Ч а с т ь I. О Б Щ ИЕ С В Е Д Е Н И Я О Б УЛЬТРАВИРУСНЫХ ЭНЦЕФАЛИТАХ ЧЕЛОВЕКА

1. Летаргический (эпидемический) энцефалит	4
2. Австралийский энцефалит (х-болезнь)	9
3. Японский энцефалит	10
4. Энцефалит типа Сан-Луи (американский)	18
5. Острый очаговый геморрагический менинго-энцефалит	26
6. Энцефаломиелит лошадей	27

Ч а с т ь II. ВЕСЕННЕ-ЛЕТНИЙ КЛЕЩЕВОЙ ЭНЦЕФАЛИТ

1. Краткие исторические сведения о весенне-летнем энцефалите	32
2. Краткие сведения по клинике и патологической анатомии весенне-летнего энцефалита	35
3. Этиология весенне-летнего энцефалита	39
4. Эпидемиология	71
5. Лечение и профилактика	97
6. Выводы и заключение	100
7. Указатель русской литературы	107

Ред. М. М. Местергази

Подписано к печати 22/VI 1941 г. ЕО00 921. Тираж 3000.
7 печ. л. 8,5 авт. л. 51000 ви. в 1 п. л. Цена 7 р. 50 к.

Тип. им. Мяги Огиза РСФСР треста «Полиграфиздата», г. Куйбышев, Венцека, 60.
Заказ № 68.

ПРЕДИСЛОВИЕ

В 1942 г. исполнилось 50 лет со времени замечательного открытия русского ученого Дмитрия Иосифовича Ивановского, впервые доказавшего существование фильтрующихся вирусов. Своими опытами он установил возможность заражения здоровых растений прививкой сока, выжатого из пораженных мозаичной болезнью табачных листьев, пропущенного через фарфоровые фильтры, задерживающие бактериальные клетки.

К настоящему времени учение о фильтрующихся вирусах является наиболее быстро прогрессирующей областью микробиологии и охватывает большое количество заболеваний человека, животных и растений.

Чрезвычайно разнообразные по своему течению, исходу, иммунологическим и эпидемиологическим особенностям ультравирусные заболевания человека и животных обычно классифицируются по троизму их возбудителей к определенным органам и тканям. В такой классификации значительное место занимает группа нейротропных ультравирусов (нейровирусов), т. е. возбудителей инфекционных заболеваний, поражающих преимущественно нервную систему. Особенный интерес и большую практическую значимость имеют нейровирусы, вызывающие энцефалиты — острое воспаление головного мозга.

Настоящая работа посвящена весенне-летнему энцефалиту — ультравирусному заболеванию человека, ставшему известным только в последние годы и впервые изученному советскими исследователями. В изложении материала автор использовал свою диссертацию на степень доктора медицинских наук, защищенную 5 октября 1942 г. в Ученом совете 1-го Московского ордена Ленина медицинского института. Вследствие этого здесь освещены главным образом наблюдения самого автора или исследования, в которых он принимал непосредственное участие. Все же остальные вопросы изложены в краткой форме, и мало затронутым остался практически важный вопрос о методах лабораторного распознавания энцефалита. Сведения об этих методах можно получить из статьи Е. Н. Левкович, опубликованной в сборнике «Микробиологические методы исследования при инфекционных заболеваниях» (Наркомздрав СССР, Медгиз, 1941 г.).

Основной теме книги предпосланы сведения об особенностях различных форм ультравирусных энцефалитов в свете современных, главным образом вирусологических данных.

Ч а с т ь I

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ ОБ УЛЬТРАВИРУСНЫХ ЭНЦЕФАЛИТАХ ЧЕЛОВЕКА

1. ЛЕТАРГИЧЕСКИЙ (ЭПИДЕМИЧЕСКИЙ) ЭНЦЕФАЛИТ

В 1917 г. на заседании Венского общества невропатологов и психиатров врач Экономо выступил с докладом о своеобразном заболевании центральной нервной системы, названном им летаргическим энцефалитом — *Encephalitis lethargica*.

Эта болезнь¹ характеризовалась главным образом глубокой и упорной сонливостью, отчего и получила название «летаргического» энцефалита. При благоприятном течении болезни сонливость постепенно уменьшалась и исчезала совсем, наряду с улучшением общего состояния больного. Обычно отмечались нерезко выраженные менингитные симптомы и повышение температуры, редко достигавшие высоких цифр.

Важнейшим и одним из первых симптомов заболевания были параличи мозговых нервов и прежде всего нервов глазодвигательных мышц. При последующем изучении летаргического энцефалита, углубившем и дополнившем первое сообщение Экономо, было установлено, что сонливость не является обязательным спутником болезни. Это обстоятельство, а также эпидемическое распространение летаргического энцефалита позволило назвать его еще «эпидемическим» энцефалитом, название наиболееочно укоренившееся в литературе.

Клиника летаргического энцефалита исключительно полиморфна, о чем можно судить хотя бы по смертности, наблюдающейся при этой болезни. Смертность при летаргическом энцефалите колебалась от 50% и выше при эпидемиях, носящих тяжелый харак-

¹ В литературе XVIII и XIX столетий имеются описания заболеваний с симптомами расстройства сна и параличей глазных мышц.

Наиболее ранние и достоверные сведения об эпидемических вспышках таких болезней относятся к 1712 г., когда в Тюбингене была описана так называемая «сонная болезнь», и к 1790 г., когда в Северной Италии, Швейцарии и Австрии наблюдалась своеобразная болезнь, названная «нона». Случаи с симптомами летаргического энцефалита встречались в 1915—1916 гг. на французском фронте у Коммерси и в Румынии. Все же имяну Эконому принадлежит заслуга распознавания особенностей болезни (1917 г.), названной впоследствии его именем.

тер, до сравнительно ничтожных цифр, имеющих место в последние годы при спорадических формах этого заболевания. Следует указать, что картина современного летаргического энцефалита обычно не имеет прежней тяжелой формы заболевания, а ограничивается немногими очаговыми симптомами поражения нервной системы, часто слабо выраженными или затушеванными общими инфекционными явлениями.

Хронической формой летаргического энцефалита является «энцефалитический паркинсонизм», выражающийся главным образом в прогрессирующем нарушении нормального тонуса мускулатуры и заторможении психики, так называемой «умственной вязкости». Патогенез паркинсонизма до сих пор остается еще недостаточно ясным.

Патологическая анатомия летаргического энцефалита описана впервые Экономо. Она характеризуется почти полным отсутствием макроскопических изменений в центральной нервной системе и наличием интенсивных воспалительных и дегенеративных поражений, выявляемых микроскопическими исследованиями. Сосудисто-воспалительные явления в мозгу имеют периваскулярный характер, сосредоточены в сером веществе и наиболее значительны в базальных ганглиях, в среднем мозгу, в мосту и в верхней части продолговатого мозга. Спинной мозг поражается редко и изменения в нем выражены значительно слабее. Одновременно с изучением клиники и патологической анатомии летаргического энцефалита Экономо сделал попытку разрешить вопрос об этиологии изучаемой болезни. И вскоре после первого доклада Экономо Венское общество психиатров (10 июня 1917 г.) обсуждало сообщение его сотрудника бактериолога Визнера (Wisner) об успешном заражении обезьяны мозгом погибшего от энцефалита больного. Совершенно правильно предположив локализацию болезнетворного начала в центральной нервной системе, Визнер сделал прививку эмульсии мозгового вещества под твердую мозговую оболочку обезьяны, вызвав у нее заболевание, выразившееся в сонливости и парезах нижних конечностей. На вскрытии у обезьяны был обнаружен геморрагический энцефалит с отеком и гиперемией мозга. При бактериологическом исследовании был выделен граммположительный диплококк, названный *Diplostreptococcus pleomorphus*.

Вслед за этим Рейхерт (Reichert), Беликов, Кульков и другие исследователи находили микроорганизмы, сходные с диплококком Визнера. Но в дальнейшем Бессеман и ван Боккель (Besseman, v. Boekel) доказали, что этот диплококк является обычным трупным микроорганизмом, обнаруживающимся в мозгу пролежавших один день павших животных. Описывались также в качестве возбудителя энцефалита пневмококки, спирохеты, микробы похожие на стафилококки и бактерии, относящиеся к группе геморрагической септицемии. Розенов (Rosenow), изолировав зеленого стрептококка из спинномозговой жидкости больного, считал именно его возбудителем энцефалита.

В 1919 г. была сделана первая попытка доказать ультравирусную природу заболевания. Штраус, Хиршфельд и Лоу (Strauss, Hirschfeld, Loewe) сообщили, что им удалось вызвать летаргический энцефалит у обезьян и кроликов субдуральной прививкой фильтратов смыва из носоглотки больных. Впоследствии оказалось, что при культивировании предполагаемого возбудителя на питательной среде Ногуши вырастали мелкие граммположительные кокки, не имеющие этиологического значения.

Перечисленные выше открытия различных микроорганизмов при болезни Экономо и другие подобного же рода находки не подтвердились в дальнейших исследованиях и должны быть отнесены за счет лабораторных ошибок, случайных загрязнений при взятии исходного материала и в лучшем случае за счет смешанной инфекции.

Не раз многочисленным исследователям, занимающимся проблемой летаргического энцефалита, казалось, что этиология заболевания разрешена окончательно. Однако и до сих пор мы не знаем инфекционного агента, вызывающего болезнь Экономо. Так, в 1920 г. во время эпидемии энцефалита в Швеции Клинг, Давид и Лиlienквист (Kling, Davide, Lilijenquist) из мозга, ликвора и фильтрата кала больных выделили вирус, вызывающий у кроликов хроническое, длительно протекающее заболевание. Известное сходство клинических симптомов у кроликов с проявлениями болезни у человека и наличие воспалительных изменений в мозгу больных животных позволило авторам утверждать, что ими обнаружен возбудитель болезни Экономо. Вместе с тем выяснилось, что восприимчивыми к заражению оказываются только 50% находящихся в опыте кроликов и что перенести инфекцию на обезьян не удается. Последующие проверочные работы Дерра и Левадити дали совершенно убедительные доказательства того, что шведские ученые экспериментировали со спонтанным энцефалитом кроликов, возбудитель которого, названный Левадити Encephalitosis cuniculi, принадлежит к микроорганизмам не ультравирусной природы, а к микроспоридиям.

Все же материал, накопленный в процессе многолетних настойчивых изысканий, позволял предполагать, что возбудителем летаргического энцефалита является ультравирус, близкий по своим свойствам к вирусу герпеса. Такую точку зрения выдвинули Левадити и Дерр, обосновав ее обширными экспериментальными данными.

Левадити и Гарвье (Levaditi, Harvier), Дерр и Шнабель (Doerr, Schnabel), Макинтош и Тернбел (Macintosh, Turnbull), Лугер и Лауда (Luger, Lauda) сообщили об удавшихся опытах заражения кроликов и обезьян материалом, полученным от больных, и мозгом погибших от энцефалита людей. Мозгом заболевших животных можно было воспроизвести заболевание в ряде последовательных пассажей. Вирус легко передавался от животного к животному, вызывая клиническую и гистопатологическую картину энцефалита, характерную с острыми формами болезни Экономо у человека.

Изучение свойств выделенных штаммов вируса энцефалита привело Левадити и Гарвье, а затем Дерра и Шнабеля к неожиданному открытию. Оказалось, что полученный вирус чрезвычайно напоминает известный раньше вирус герпеса¹. Левадити и Гарвье, прививая вирус энцефалита на роговицу кролика, вызвали у него кератоконъюнктивит, идентичный с герпетическим. Дальнейшие опыты показали, что оба вируса не отличались друг от друга по патогенности их для обезьян, кроликов и морских свинок, а также обладали одинаковыми биологическими свойствами. Тождественными оказались вирусы и в иммунологическом отношении.

Эти наблюдения, сделанные известными учеными в различных лабораториях и подтвержденные другими исследователями, казалось бы, обеспечивали уже прочную экспериментальную базу для изучения болезни. Однако наряду с положительными данными постепенно накапливались и отрицательные.

Прежде всего представлялась странной трудность выделения вируса энцефалита прививкой животным (что удавалось при большом количестве материала лишь в единичных случаях) сравнительно с легкостью выделения вируса герпеса. Ряду исследователей (Дибл, Дуглас, Флекснер и Амос — Dible, Douglas, Flexner, Amoss) вообще не удалось обнаружить вируса у больных и погибших от энцефалита людей. Правда, в итоге длительных поисков они выделили вирус, способный вызывать герпетический энцефалит у кролика, но из спинномозговой жидкости больного нейросифилисом, а не энцефалитом. Этот случай оказался не единственным, и в литературе имеется немало описаний успешных выделений вируса герпеса из смыков со слизистой носоглотки, из ликвора и крови здоровых людей и больных различными инфекционными болезнями.

Все это снижало ценность штаммов, полученных от больных летаргическим энцефалитом. Основным же возражением, отрицающим этиологическое значение вируса герпеса, являются наблюдения над заражением людей и серологические исследования. Николау и Пуэнклу (Nicolau, Poëncloix) заразили 18 человек, втирая кроличий вирус герпеса в скарифицированную кожу. Ни в одном из этих случаев никаких явлений со стороны нервной системы не наблюдалось. Бастай и Бузакка (Bastai, Bisacca) также получили отрицательные результаты, заражая людей вирусом герпеса различными путями: в кожу, роговицу и непосредственно в спинномозговой канал, причем вирус в ликворе зараженных людей обнаруживался еще через месяц после его введения, не вызывая болезненных явлений.

Другие авторы, повторяя опыты заражения людей вирусом герпеса как кроличьего, так и от человека, никогда не наблюдали заболевания энцефалитом; в значительном проценте случаев дело ограничивалось появлением обычных герпетических пузырьков.

¹ Вирус герпеса впервые обнаружен Грютером (Grüter) в 1912 г. в жидкости герпетического пузырька роговицы человека. Крауп и Левенштейн (Краир, Löwenstein) в 1917 г. подтвердили это открытие, доказав наличие вируса также в герпетической высыпи слизистых оболочек и кожи.

Шнабель произвел подобный эксперимент над собой, привив в слизистую губы головной мозг кролика, содержащий вирус герпес-энцефалита; через несколько дней он заболел также обычным герпесом. Кролики, зараженные содержимым нузырьков герпеса Шнабеля, погибли от энцефалита. Также погиб кролик, зараженный слюной Шнабеля после излечения его от герпеса.

Из всех этих наблюдений напрашивается вывод, что вирус герпес-энцефалита способен вызывать энцефалит у кроликов, но не у людей, и что Шнабель, как и другие ученые, экспериментировал не с возбудителем болезни Экономо, а с обычным герпетическим вирусом. Неудачными оказались также попытки доказать этиологическое значение вируса герпеса путем исследования антител, образующихся при заболевании летаргическим энцефалитом. Цинсер и Танг (Zinsser, Tang), Эндрюс и Кармихель (Andrews, Carmichael), Гей и Холден (Gay, Holden), изучая этот вопрос, показали, что сыворотки энцефалитиков хотя и содержат антитела к вирусу герпеса, но не в большем количестве, чем сыворотки здоровых людей. Попутно эти авторы нашли, что антитела к вирусу герпеса у заболевших энцефалитом не только не нарастают в течение болезни, но скорее уменьшаются. Последнее окончательно доказывает невозможность установления серологической связи между вирусом герпеса и болезнью Экономо.

Заканчивая обзор, являющийся очень кратким изложением истории поисков возбудителя летаргического энцефалита, повидимому, следует разделить мнение ученых, считающих, что возбудитель болезни Экономо до сих пор еще не найден. Наряду с этим, очевидно, нет достаточных оснований изменить гипотезу об инфекционной, ультравирусной природе летаргического энцефалита и следует ее принять как руководящую в дальнейших, надо надеяться, более успешных поисках истинного возбудителя.

Следует также отдать должное настойчивости исследователей, работавших над разрешением этой проблемы, ибо богатый опыт, накопленный ими, во многом способствовал дальнейшим успехам в экспериментальном изучении нервных инфекций.

Отсутствие точных сведений об этиологии болезни затруднило изучение ее эпидемиологии. Согласно существующим взглядам большинства специалистов, летаргический энцефалит является контактной инфекцией, переносимой капельным путем и вызывающей чаще стертые или скрытые формы, нежели остро протекающее заболевание.

Предполагается, что вирус — возбудитель энцефалита, имея входными воротами инфекции верхние дыхательные пути, в восприимчивом организме проникает в центральную нервную систему, достигая ее неврально-гематогенным путем.

В литературе приведены факты, констатирующие контагиозность заболевания, но частота установленных заражений через контакт невелика — не превышает 4—6% к общему числу заболеваний (по Экономо 4,5%). Основная роль в передаче инфекции,

по всей вероятности, принадлежит больным, находящимся в инкубационном периоде, и здоровым вирусоносителям.

Летаргический энцефалит поражает все возрасты, но чаще болеют лица от 20 до 30 лет. Принадлежность к тому или иному полу не имеет существенного значения. Смертность значительно колеблется в зависимости от клинических симптомов, равняясь в среднем 20—30%. В последнее время, по наблюдениям Маргулиса, она значительно снизилась сравнительно с цифрами, наблюдавшими в первые годы изучения летаргического энцефалита.

На многих эпидемических вспышках удалось проследить сезонность болезни Экономо, причем выяснилось, что заболеваемость нарастает в конце зимы и в начале весны. Это позволяет охарактеризовать летаргический энцефалит как болезнь зимне-весеннего периода.

Географическое распространение летаргического энцефалита чрезвычайно широко, и вслед за первой крупной вспышкой зимой 1916/17 г. в Вене болезнь быстро разнеслась по всей Европе, захватив Америку и Азию, и в течение ряда лет наблюдалась в нашей стране, где движение эпидемии распространялось по направлению с юга на север. В последние годы сколько-нибудь значительных эпидемий летаргического энцефалита не было и заболевания регистрируются в виде отдельных спорадических случаев.

2. АВСТРАЛИЙСКИЙ ЭНЦЕФАЛИТ *(Х-БОЛЕЗНЬ)

В 1917—1918 г. в Австралии поздним летом и осенью в местностях с сухим континентальным климатом наблюдались эпидемические вспышки тяжелого заболевания центральной нервной системы с симптомами, отличными от летаргического энцефалита.

Болезнь начиналась внезапно, протекала крайне остро, проявлялась преимущественно менингеальными и общемозговыми симптомами. Смерть наступала чаще всего на 2—5-й день болезни. Патолого-анатомическое исследование обнаруживало диффузное поражение как головного, так и спинного мозга, с локализацией воспалительных изменений не только в сером, но и в белом веществе. Интересно отметить, что если в 1917 и 1918 гг. эпидемические вспышки х-болезни протекали необычайно тяжело, со смертностью в 70—80%, поражая людей как молодого, так и старого возраста, то в последующие годы (1922—1926 гг.) заболевание это встречалось значительно реже и в более легких формах.

Клилэнд и Кемпбелл (Cleland, Campbell), изучая клинику, патологическую анатомию и этиологию австралийского энцефалита, получили положительные результаты при переносе инфекции на экспериментальных животных. Путем интрацеребрального введения эмульсии мозга человека, погибшего от энцефалита, им удалось заразить обезьян и овец. Имеются также указания, что восприимчивыми оказались теленок и лошадь. Микроскопические изменения в головном мозгу заболевших животных оказались вполне сходными с патогистологической картиной заболевания у чело-

века. В обоих случаях наиболее своеобразным было интенсивное поражение клеток Пуркинье мозжечка. Более подробной характеристики свойств возбудителя нам неизвестно, так как штаммы выделенного вируса в дальнейшем сохранить не удалось, а вспышек х-болезни в Австралии больше не наблюдалось.

Пути распространения австралийского энцефалита остались невыясненными. Предположение Барнета (Burnet) о том, что вирус х-болезни может быть идентичным с возбудителем трясучки овец — Louping ill¹, осталось недоказанным. Против этой гипотезы говорит и то, что в Австралии отсутствует переносчик вируса Louping ill — клещ *Ixodes ricinus*. Безуспешными оказались также попытки доказать сходство этих вирусов серологическим путем.

3. ЯПОНСКИЙ ЭНЦЕФАЛИТ

По тяжести течения и высокой смертности к х-болезни наиболее близок японский энцефалит, регулярно наблюдающийся в Японии в течение последних десятилетий. Многочисленные исследования, опубликованные за истекший период времени, достаточно полно освещают эту болезнь, являющуюся в этиологическом отношении своеобразной нозологической формой. В литературе японский энцефалит называется еще летним энцефалитом и энцефалитом Б, в отличие от энцефалита А — летаргического, как это предложил Канеко (Kaneko).

Клинические черты японского энцефалита отличаются от болезни Экономо крайней остротой течения, выраженным общими токсикоинфекционными явлениями и отсутствием в большинстве случаев глазодвигательных расстройств. Клиника японского энцефалита характеризуется внезапным началом, высокой температурой, резкими симптомами раздражения мозговых оболочек и головного мозга, сопровождающимися бредом и помрачением сознания. При неблагоприятном течении смерть наступает чаще всего на 5—6-й день болезни. В случае выздоровления происходит быстрое исчезновение симптомов болезни, обычно без каких-либо остаточных очаговых явлений. Паркинсонизм при японском энцефалите не наблюдается.

Патологическая анатомия и патогистология японского энцефалита, разработанная и описанная рядом авторов, характеризуется сосудистыми изменениями и инфильтрацией нервной ткани, резкими дегенеративными явлениями и диффузным поражением как серого, так и белого вещества головного и спинного мозга. В отличие от летаргического энцефалита, при котором поражения внутренних органов обычно не отмечаются, при японском энцефалите нередко находят патологические изменения в легких, печени и почках.

¹ Louping ill — ультравирусное мозговое заболевание овец в Шотландии, выражающееся преимущественно в мозжечковых симптомах. Патолого-анатомически: общая инфильтрация мозжечка, поражение клеток Пуркинье. Переносчик вируса — клещ *Ixodes ricinus*.

При изучении этиологии японского энцефалита в известной мере повторились ошибки, имевшие место при поисках возбудителя болезни Экономо, и первый этап поисков возбудителя японского энцефалита был посвящен изучению различных случайных микроорганизмов, не имеющих этиологического значения. Вторым этапом, занявшим время с 1924 по 1935 гг., является ряд вирусологических работ, в конечном счете завершившихся успешным открытием возбудителя. Этот успех во многом обязан исследованиям американских ученых Вебстера и Файта (Webster, Fite), которые в 1933 г. своими опытами на белых мышах направили экспериментальное изучение энцефалита по новому пути.

Положительные результаты, полученные при заражении кроликов эмульсией мозга умерших от энцефалита или ликвором и кровью больных, были описаны многими японскими авторами. Однако, эти результаты часто оказывались разноречивыми, а иногда и прямо противоречащими друг другу. Так, Ушияма (Uchiyama) вообще не удалось заразить кроликов, Кавамура (Kawamura) и Канеко (Kaneko) также не воспроизвели энцефалита у этих животных и, наконец, даже лаборатории, вначале сообщавшие об успешном выделении вируса на кроликах, в дальнейших исследованиях признали этих животных мало подходящим объектом для экспериментального изучения болезни.

Анализируя известные нам работы, опубликованные японскими авторами до 1935 г., можно предполагать, что выделение различных штаммов вируса на кроликах в ряде случаев обязано тому же спонтанному энцефалиту, на который в свое время натолкнулись Клинг, Давид и Лилиенквист при изучении болезни Экономо, с другой стороны, положительный результат, возможно, зависел от заражения не вирусом японского энцефалита, а вирусом обычного герпеса. Следует упомянуть также, что один из вирусов предполагаемого энцефалита, выявленный на кроликах, при дальнейшем изучении оказался возбудителем не энцефалита, а бешенства. Ошибочность опытов на кроликах доказывается тем бесспорным фактом, что к истинному возбудителю японского энцефалита, как мы увидим дальше, кролики не восприимчивы.

В 1933 г. Хаяши (Hayashi) удалось воспроизвести экспериментальный энцефалит у обезьян, успешно заразив их мозгом погибшего больного. Через 6 дней у одной из обезьян появились симптомы заболевания, аналогичные таковым у человека. Из мозга больного животного был выделен вирус и последовательно пропассирован на обезьянах иять раз. Гистологическое исследование мозга павших животных выявило картину патологических изменений, не отличающихся от поражений при человеческом энцефалите.

Летом 1935 г. на Японских островах вспыхнула эпидемия энцефалита, охватившая 5182 человека. Используя опыт Вебстера и Файта, Макенфусса, Армстронга и Мак-Кордока (Muckefuss, Armstrong, Mac Cordock), японские исследователи на этот раз получи-

ли совершенно четкие результаты по выделению возбудителя болезни на белых мышах и обезьянах.

Почти одновременно в разных лабораториях Кудо и Урагуши (Kudo, Uraguchi), Казахара (Kasachara), Кавамура (Kawamura), Митамура (Mitamura), Кабаяши (Kabayashi) и Канеко (Kaneko), заражая белых мышей эмульсией головного мозга погибших от энцефалита больных, изолировали в общей сложности 29 штаммов вируса. Все выделенные штаммы по своим биологическим и серологическим свойствам оказались одинаковы.

При выделении вируса из мозга больных, погибших до 7-го дня болезни, число положительных находок было наиболее высоким, равняясь 80%; после 10-го дня болезни вирус обнаруживался значительно реже (2 положительных случая из 17). Заражая мышей кровью больных или кровью, взятой из сердца людей, погибших на 4, 5, 6 и 7-й дни болезни, Митамура получил четыре штамма вируса. Из крови, взятой на 8-й день, вирус не был выделен. Тот же автор установил наличие вируса в селезенке больного, погибшего на 6-й день болезни. Инокулируя мышам ликвор больных, Митамура выделил вирус в пяти случаях из восьми. Спинномозговая жидкость содержала вирус на 2-й и 3-й дни болезни. О выделении вируса из ликвора сообщили также Казахара и Канеко.

Опыты на обезьянах дали примерно те же результаты лишь с той разницей, что эти животные, по сравнению с мышами, оказались менее восприимчивыми к вирусу. Танигуши удалось заразить мозгом энцефалитика четырех обезьян из восьми. Кабаяши, инокулируя мозговую эмульсию 32 обезьянам, получил заболевание только в трех случаях. Митамура показал, что наиболее восприимчивыми являются молодые яванские обезьяны весом менее 1 кг. Кроме этого вида, чувствительными к вирусу еще оказались *M. rhesus* и *M. fuscatus*.

Кавамура с сотрудниками описали внешние проявления болезни у обезьян; через 4—6 дней после заражения начинается лихорадка, появляются беспокойство и раздражительность. Большое животное забивается в угол клетки и сидит с опущенной головой. В дальнейшем развиваются спастические сокращения мышц, иногда судороги и параличи, нарастает общая слабость, и обезьяна погибает. В опытах Кавамуры заболели все 100% интрацеребрально и интраназально зараженных обезьян *M. cyclopis*, *M. sspomoligus* и *M. rhesus*.

Изучение свойств вируса проводилось в основном на белых мышах. Максимальная восприимчивость этих животных установлена при интрацеребральном и при интраназальном способах заражения, причем последний по своей эффективности лишь немногого уступает первому. Инфицируются также мыши, но уже с меньшей легкостью и при других методах введения вирулентного материала: подкожном, внутривенном, внутрибрюшном. Экспериментальная инфекция проявляется у мышей через 4—7 дней после заражения явными мозговыми симптомами: трепом, судорогами, параличами и

прострацией. Смерть чаще всего наступает в первые же сутки после появления внешних признаков болезни. Различают две формы проявления болезни у мышей: паралитическую, описанную выше, и летаргическую. При последней форме у больных животных чаще всего наблюдается неподвижность и тремор всего тела.

Исследуя распределение вируса в организме зараженных мышей, Кавамура с сотрудниками обнаружили его в головном и спинном мозгу, в крови, селезенке, печени, легких, почках, в слюнных и лимфатических железах, в надпочечниках и периферических нервах. Максимальное содержание вируса было найдено в головном и спинном мозгу.

Патолого-анатомическая картина мозга у погибших от экспериментальной инфекции мышей близка к наблюдаемой у человека и обезьян: гиперемия и отек оболочек, гиперемия мозга, иногда незначительные кровоизлияния в мозг и в подоболочечные пространства. Периваскулярные инфильтраты и муфты, состоящие главным образом из круглых клеток и макроцитов. Общая гиперплазия глиозных клеток и образование глиозных узелков, состоящих по преимуществу из гортеговских клеток и полинуклеаров. В нервных клетках — тяжелые дегенеративные изменения, очаги некроза и нейронофагия. Поражается больше серое вещество головного и спинного мозга.

Выделенный возбудитель японского энцефалита не задерживался бактериальными фильтрами, нейтрализовался сывороткой реконвалесцентов и длительно пассировался на мышах без снижения вирулентности. Величину частиц вируса определили по способу Эльфорда в 20—30 миллиграмм, т. е. такой же, как и величина вируса энцефалита Сан-Луи. Вирус хорошо сохраняется в разведенном глицерине и культивируется *in vitro* на измельченном головном мозгу куриного эмбриона, взвешенном в аллантоисной жидкости оплодотворенного куриного яйца. Удается культивировать вирус также в хорион-аллантоисной оболочке куриного зародыша по методу Гуднесчура. Оптимальной концентрацией водородных ионов для вируса является рН-7,4. Восприимчивыми животными, как указывалось, являются мыши и в меньшей степени обезьяны. Восприимчивы также овцы и молодые собаки. Кролики, морские свинки, крысы, голуби, куры и кошки невосприимчивы. По Казахара, введение вируса морским свинкам хотя и не вызывает энцефалита, но при интракулярных пассажах вирус в яичках сохраняется и может быть обнаружен с помощью прививки инфицированной ткани мышам.

По мнению Иимура (Iimura), энцефалит в Японии существует с давнего времени, но обязательная регистрация его установлена только с 1924 г., когда на Японских островах вспыхнула наиболее значительная эпидемия, насчитывающая 6125 заболеваний. В этом же году началось систематическое изучение эпидемиологии японского энцефалита.

В табл.1 приводим данные по японскому Б энцефалиту — Япония (1924—1937 гг.)¹.

Таблица 1

Годы	Заболеваемость	Заболеваемость на 100 000 населения	Смертность	Смертность на 100 000 населения	Смертность в процентах
1924	6 125	10,4	3 797	6,4	62,0
1925	130	0,2	69	0,1	49,6
1926	864	1,4	583	0,9	67,5
1927	1 006	1,6	716	1,1	71,2
1928	72	0,1	50	0,07	69,4
1929	2 058	3,1	1 340	2,0	65,0
1930	499	0,8	360	0,58	72,14
1931	129	0,2	97	0,15	75,19
1932	689	1,0	391	0,57	56,46
1933	791	1,2	510	0,77	64,48
1934	278	0,4	151	0,25	61,51
1935	5 370	7,8	2 264	3,3	42,16
1936	1 305	1,9	696	1,0	53,33
1937	2 030	2,8	1 115	1,5	54,93
Всего	21 355	—	12 159	—	56,9

Основной чертой, характеризующей эпидемии энцефалита в Японии, является их приуроченность к определенному сезону, а именно, к концу лета и началу осени. По наблюдениям, сделанным за 10 лет, с 1924 по 1933 гг., на материале, охватившем 12 341 случай заболевания, до 97,2% заболевших падает на август и сентябрь. Сухое и жаркое лето способствует возникновению эпидемии, снижение летней температуры приводит к уменьшению заболеваемости. В этом отношении ярким примером служит 1924 г., наиболее сухой и солнечный за последние несколько десятилетий.

Максимально жаркая погода в Японии бывает в конце июля и в начале августа, затем постепенно наступает похолодание. Наибольшее количество заболеваний регистрируется в месяце, следующем за периодом наивысшей температуры воздуха.

Очаги энцефалита отличаются стабильностью существования, и на протяжении 10 лет не было отмечено их сколько-нибудь значительного перемещения. Заболевают как жители сельских местностей, так и жители городов, причем среди первых заболеваемость значительно выше. Встречается энцефалит и в крупных городах, таких, как например столица Японии Токио.

Возраст имеет значение в распределении заболеваемости, максимум которой падает на лиц старше 40 лет. Смертность в среднем равняется 60%, в отдельные годы доходит до 70%. Выше всего отмечается смертность у детей до 5-летнего возраста и у стариков. Половина умирающих погибает в первые 5 дней болезни. Следует

¹ «Эпидемический энцефалит», третье сообщение комиссии Метисона.

отметить, что наряду с тяжелым и острым течением болезни у людей молодого и среднего возрастов наблюдались заболевания, протекающие в abortивных и легких формах (Канеко).

Пути распространения японского энцефалита долгое время оставались невыясненными. Вначале предполагался контактный путь передачи инфекции, и это предположение, казалось бы, находило подтверждение в установленном факте высокой восприимчивости мышей и обезьян к заражению вирусом через нос. Входными воротами внедрения вируса считалась носовая полость и придавалось большое значение возможному носительству вируса здоровыми людьми (Канеко, Кавамура).

Однако эпидемиологические данные противоречили контактной теории. Распространялись заболевания во время эпидемий одновременно в различных пунктах страны, зачастую далеко расположенных один от другого. Количество заболевших не зависело от плотности населения, и, наконец, заболевания среди совместно проживающих встречались исключительно редко.

Непосредственные опыты по выделению вируса энцефалита из носоглотки как больных, так и здоровых людей во время эпидемии 1939 г. в Токио не дали положительного результата. Азава, Томии и Тei (Asawa, Tomii, Tei) не обнаружили вируса в ротовой полости у 143 обследованных ими людей. В ту же эпидемию Аризава, Инада и Охай (Arisawa, Inada, Ochajii), исследовав ротовую полость у 50 больных энцефалитом, получили экспериментальный энцефалит у мышей в двух случаях. Но и эти последние опыты также нельзя признать удачными, так как выделенный вирус не закрепился в дальнейших пассажах.

Митамура и Ямада (Mitamura, Yamada), анализируя эпидемиологические особенности японского энцефалита, пришли к выводу, что они не могут быть обусловлены контактным способом передачи инфекции. Основываясь на своих многолетних наблюдениях, эти учёные разработали теорию распространения энцефалита путем переноса вируса кровососущими переносчиками — комарами. К настоящему времени эта теория подкреплена достаточными экспериментальными доказательствами и полностью объясняет казавшуюся ранее загадочной эпидемиологию рассматриваемой болезни.

Работами Митамура, Ямада и их сотрудников за последние годы установлены следующие факты. Комары, искусственно зараженные вирусом энцефалита путем кормления их вирулентной эмульсией мышного мозга или кормлением кровью инфицированных мышей, способны передавать через укус инфекцию восприимчивым животным. Часть покусанных зараженными комарами животных (мыши, обезьяны) заболевала типичным энцефалитом, другие переносили бессимптомную инфекцию, устанавливаемую по наличию в крови вируса или по последующему образованию антител. Комары, кормленные на больных людях, могли инфицировать обезьян, у которых был обнаружен в крови вирус без проявления симптомов болезни.

Способность переносить вирус в экспериментальных условиях была установлена у следующих видов комаров: *Culex pipiens*, *C. tritaeniorhynchus*, *Aëdes togoi*, *Aë. albopictus*, *Aë. japonicus*.

Вирус не только сохранялся в организме инфицированных комаров, но и интенсивно размножался, достигая максимальной концентрации в течение 10—20 дней. В дальнейшем была изучена трансовариальная передача вируса, причем оказалось, что вирус обнаруживается как в яйцах, так и в личинках, выведенных от искусственно зараженных комаров.

Последним доказательством эпидемиологической значимости комаров как переносчиков вируса было установление их спонтанной зараженности. Летом 1937—1938 гг. при исследовании выловленных в очагах энцефалита *C. pipiens* и *C. tritaeniorhynchus* были выделены штаммы вируса двумя методами: с помощью введения мышам фильтрованной и нефильтрованной взвеси растертых комаров и непосредственным кормлением комаров на мышах.

В 1938 г. в районе Окаяма была изучена динамика численности комаров путем ежедневных сборов в течение круглого года, за исключением трех дней в феврале, когда комаров не было обнаружено (самый холодный месяц). Кривая численности имеет две вершины: небольшую весеннюю и самую значительную летнюю, отмеченную в конце июля. Первая зависит от появления перезимовавших комаров, вторая обусловлена дальнейшим их размножением. Доминирующим видом в сборах являлся *Culex pipiens*. Спустя три недели после регистрации максимального количества комаров, после «периода предэпидемического размножения» (Я마다), вспыхнула эпидемия энцефалита, продолжавшаяся около 40 дней.

На основании экспериментальных исследований японские учёные установили, что инфицированные комары способны вызывать, наряду с острыми формами заболевания энцефалитом, еще широкое распространение скрытой инфекции у людей и животных.

Летом 1937 г. при обследовании эпидемического очага вирус энцефалита был обнаружен в единичных случаях в крови у здоровых людей и у животных (лошадей, крыс и воробьев). Повышенное содержание антител к вирусу энцефалита было выявлено у 86% из 242 не болевших людей, у 98% из 50 лошадей, у 86% из 42 коров и у 87% из 85 свиней.

В доказательство того, что такие находки вируса, так же как и наличие антител у здоровых людей и у животных, носят сезонный характер и зависят от инфицирования комарами, приводится следующий опыт: с острова Хонхайдо (Северная Япония), из местности, свободной от энцефалита, были вывезены собаки, не имеющие антител в крови, и доставлены в Токио (один из постоянных очагов энцефалита). Систематические исследования животных показали вначале регулярные находки вируса в крови, а в дальнейшем появление антител с максимальным нарастанием их титра в августе, с некоторым снижением к ноябрю. Сходные результаты были получены при обследовании людей, прибывших в Токио из той же местности, свободной от энцефалита.

В итоге данные, представленные Митамура и его сотрудниками, позволяют рассматривать комаров и как переносчиков и как самостоятельный резервуар вируса в природе, так как вирус в организме этих членистоногих может не только сохраняться, но и передаваться потомству трансовариальным путем. Вместе с этим, инфицирование комаров, свободных от вируса, происходит в процессе питания их кровью вирусоносителей. Таким образом создается циркуляция инфекции в очагах энцефалита и ее широкое распространение среди переносчиков вируса и теплокровных.

В нашей отечественной литературе японский энцефалит, получивший название «осеннего», описывается советскими исследователями в течение последних двух-трех лет.

Осенью 1938 и 1939 гг. в отдельных районах Приморского края наблюдались случаи своеобразного энцефалита, давшего до 50% смертности. Клинические симптомы заболевания и патолого-анатомические изменения были сходны с описанными при японском энцефалите (Кроль, Альперович, Альтшуллер, Панов, Робинсон, Лейбин). Исследованиями Шубладзе, Смородинцева и Неустроева доказано, что возбудитель болезни по биологическим и антигенным свойствам идентичен вирусу японского энцефалита.

183046
В 1938 г. Шубладзе выделила в общей сложности 48 штаммов вируса: 29 из мозга погибших от энцефалита, 12 из крови, 4 из ликвора и 3 из мочи больных. Наиболее чувствительными животными к выделенным штаммам были белые мыши. Восприимчивыми также оказались обезьяны, овцы, козы и несколько видов диких грызунов: мыши-малютки, хомяки, восточные полевки (Смородинцев, Неустроев, Дробышевская). Морские свинки, по данным Шубладзе, при внутрибрюшинном заражении реагируют только кратковременным повышением температуры, и то не во всех случаях. Внутримозговое введение вируса морским свинкам, так же, как и кроликам и крысам, оставалось безрезультатным. Кроме перечисленных млекопитающих, восприимчивыми к вирусу оказались птицы: чечетки, щеглы, чижи и реполовы (Соловьев).

Эпидемиология осенних вспышек энцефалита в ДВК полностью совпадала с данными японских авторов. Она характеризовалась прежде всего ясно очерченной сезонностью. Начинаясь в конце августа — первых числах сентября единичными случаями, заболеваемость в течение 10—20 дней резко увеличивалась, достигала своего максимума и затем столь же круто падала. В 1938 г. продолжительность вспышки составила 52 дня, в 1939 г. она равнялась 40 дням.

Второй эпидемиологической особенностью энцефалита является постоянная локализация заболеваний в ограниченных районах, представляющих собой безлесные сельские местности, быстро заболачивающиеся при увеличении количества осадков. Появлению японского энцефалита в Приморском крае предшествовали повышенная влажность воздуха и обильные осадки, следовавшие за наиболее жарким временем года. Эти метеорологические особенности благоприятствовали интенсивному размножению комаров.

При первой попытке разрешить вопрос о переносчиках инфекции было выделено четыре штамма вируса из комаров, собранных в очагах заболевания (Шубладзе, Сергиев, Чагин). В 1939 г. Петрищева и Шубладзе в широко поставленных опытах выяснили видовой состав переносчиков, их спонтанную зараженность и способность сохранять и переносить вирус в условиях эксперимента. Переносчиками осеннего (японского) энцефалита, по данным авторов, в Приморском крае являются *Culex tritaeniorhynchus* и *Culex pipiens*. Кроме этих видов, длительное сохранение вируса в *Culex bitaeniorhynchus* и *Aedes japonicus* дает основание считать их также возможными переносчиками энцефалита. Авторы подчеркивают значение *Aedes japonicus* как исключительно агрессивных по отношению к человеку.

Позднее Петрищева и Смородинцев обнаружили в очагах энцефалита спонтанно зараженных комаров *Aedes togoi* и *Aedes esoensis*. Вирус был выделен из комаров, собранных в природных условиях в период со второй половины июля до конца сентября.

Таким образом, можно считать решенным, что переносчиками вируса в случаях осенней формы энцефалита в Приморье, так же как и в Японии, являются комары. По наблюдениям, сделанным советскими исследователями, против капельного пути передачи инфекции говорят следующие факты: отсутствие повторных заболеваний в семьях и общежитиях, отсутствие заболеваний среди медицинского персонала, обслуживающего больных; отсутствие тенденции к распространению заболеваний за границы очага; необычайный для капельной передачи сезон, изобилующий солнечными днями. Исследования на вирусоносительство выделений носа и носоглотки у больных энцефалитом, реконвалесцентов и у здоровых людей, находящихся в ближайшем контакте с больными, дали во всех случаях отрицательный результат (Смородинцев, Неустроев и Чагин).

Необходимо указать, что японский энцефалит, эндемичный для Японии, наблюдался не только на территории СССР, но и в других странах. Имеются основания считать, что это заболевание встречается в Китае, Манчжурии, Корее и Манилле. Иен (Ien) в 1941 г. описал свои опыты по выделению вируса в случае острого энцефалита в Бейпине (Китай). Изученный вирус оказался идентичным японскому и это подтвердило сходство клинических и патолого-анатомических данных. Таким образом, эти наблюдения позволяют считать японский энцефалит заболеванием более широко распространенным, чем предполагалось ранее.

4. ЭНЦЕФАЛИТ ТИПА САН-ЛУИ (американский)

Летом 1933 г. в нескольких пунктах Северной Америки вспыхнула эпидемия острых заболеваний центральной нервной системы, продолжавшаяся три месяца: июль, август и сентябрь. По географическому признаку это заболевание получило название американского энцефалита, а по месту наибольшего распространения (штат

Сан-Луи) — энцефалита Сан-Луи. Последнее является в литературе наиболее принятным. Клинический симптомокомплекс болезни отличался от известных ранее форм энцефалита и был наиболее близок к энцефалиту японскому.

В клинической картине энцефалита Сан-Луи преобладают общемозговые и менингеальные симптомы при обычно внезапном и бурном начале болезни. По Маценфуссу (Muckenfuss) различаются два типа течения болезни: 1) внезапное начало с сильными головными болями, рвотой, резким повышением температуры, общим тяжелым состоянием, психической спутанностью, двигательным беспокойством, бредом; 2) проромальный период до четырех дней; небольшая лихорадка с гриппоидным состоянием и затем дальнейшее течение, как при первом типе. К этим двум типам следует, по Гемпельману (Hempelmann), прибавить еще третий: случаи с abortивным или мягким развитием болезни, выражавшиеся в легкой головной боли, незначительной ригидности затылка, кратковременном подъеме температуры и небольшом трепоре век, языка и кистей рук. Последние случаи представляют большие трудности для диагностики, особенно во внеэпидемическое время, и вполне вероятно, что наибольшая часть их не диагностируется и поэтому не может быть учтена. Продолжительность болезни в среднем 3—4 недели, при общей смертности 20%. Максимальная смертность наблюдалась у пожилых лиц выше 40-летнего возраста; 50% умерших погибали в первые 7 дней болезни.

При благоприятном исходе остаточные явления у больных отмечались всего лишь в 4,6% случаев, и почти всегда имели тенденцию к улучшению. Чаще всего они выражались в общей слабости и интеллектуальной вялости. Паркинсонизм при энцефалите Сан-Луи отсутствует.

По данным патолого-анатомов энцефалит Сан-Луи характеризуется как рассеянный менинго-энцефаломиелит. Поражения, наблюдаемые здесь, отличаются от имеющихся при болезни Экономо своей диффузностью, большей интенсивностью и более частыми изменениями в спинном мозгу. Ядра черепномозговых нервов, в частности глазодвигательных, обычно не поражаются. Патогистология энцефалита Сан-Луи сходна с японским энцефалитом, отличаясь от него меньшей интенсивностью процесса и отсутствием в нервной ткани абсцессоподобных некрозов с размягчением.

Всестороннее бактериологическое обследование больных, госпитализированных в Сан-Луи, не дало никаких результатов, но уже в сентябре 1933 г. Маценфусс, Армстронг и Мак-Кордок (Muckenfuss, Armstrong, Mac Cordock) сделали первое сообщение об удачных опытах заражения обезьян. Из 15 обезьян *M. rhesus*, которым была введена в мозг и внутрибрюшинно эмульсия кусочков мозга умерших от энцефалита людей, семь погибло при симптомах болезни, очень сходных с человеческими. Клинически экспериментальный энцефалит проявлялся, после инкубационного периода в 8—14 дней, повышением температуры, общей слабостью, апатичностью и двигательными расстройствами. Подопытные жи-

вотные, оставшиеся в живых, через непродолжительное время полностью выздоравливали. Патолого-анатомически у погибших обезьян наблюдались застойные явления в мозгу и оболочках мозга, периваскулярная круглоклеточная инфильтрация и деструктивные изменения нервных клеток, рассеянные по всему головному мозгу, стволу и верхнему отделу спинного мозга. Обезьян в этих опытах удавалось заражать только мозговым материалом. На введение крови, спинномозговой жидкости и смыва из носоглотки больных — обезьяны не реагировали.

Заслуженный успех выпал также на долю Вебстера и Файта, впервые широко использовавших в своих опытах белых швейцарских мышей, оказавшихся особо восприимчивыми к нейротропным вирусам. Интрацеребральное введение эмульсии мозга погибших от энцефалита регулярно вызывало у мышей экспериментальную инфекцию с ясно выраженным нервными симптомами. После инкубации в 4—6 дней у зараженных животных развивалась повышенная чувствительность, появлялись трепмор, судороги и парезы. Смерть наступала на 5—9-й день при явлениях нарастающей пристрании. При микроскопическом исследовании мозга павших мышей наблюдалась патология, весьма сходная с изменениями в центральной нервной системе человека и обезьян.

В опытах были приняты меры к исключению спонтанных мышных вирусов. С этой целью было гистологически просмотрено 60 здоровых мышей и проведена провокация возможной скрытой инфекции путем мозгового введения растворимого крахмала (травма мозга). Оба эти контроля показали, что подопытные мыши были свободны от спонтанной инфекции.

Высокая восприимчивость белых мышей к возбудителю энцефалита Сан-Луи позволила широко развернуть дальнейшие исследования вирусной природы этой болезни. Мыши оказались восприимчивы, кроме интрацеребрального еще и к интраназальному заражению.

Выделенный возбудитель энцефалита Сан-Луи¹ обладал всеми свойствами фильтрующихся вирусов: отсутствием роста на искусственных питательных средах, проходимостью через бактериальные фильтры и сохраняемостью в разведенном глицерине. Длительные серийные пассажи на мышах не ослабляли вирулентности вируса и не изменяли его свойств. Сыворотки переболевших энцефалитом Сан-Луи людей и животных нейтрализовали вирус. Сыворотки перенесших другие формы нейроинфекций не содержали антител к вирусу Сан-Луи, что доказывало антигенную специфичность выделенного возбудителя (Вебстер и Файт).

Размножение вируса *in vitro* в культурах ткани было получено многими авторами, причем Смит указывает, что 9-месячное культивирование на хорион-аллантоисе куриного зародыша не изменяет

¹ Макенфусс, Армстронг и Вебстер, впоследствии совместно изучившие свойства выделенного вируса, пришли к выводу, что штаммы, полученные как через обезьян, так и через мышей, совершенно идентичны между собой

вирулентности вируса. Успешно культивируется вирус и в среде из жидкости Тироде, содержащей измельченный мозг мышного эмбриона (Сивертон, Берри, Вебстер — Syverton, Berry). Моллей (Molley) выращивал вирус Сан-Луи в среде, состоящей из ультрафильтрованной бычьей сыворотки и мозга эмбриона мыши или морской свинки.

Наилучшее сохранение вируса достигается высушиванием его в вакууме и дальнейшим содержанием при температуре 4°C. Такой способ дает возможность сохранять вирус не менее 833 дней (Вулей, Леннетт и Смит — Wooley, Lennette, Smith). Частицы вируса, по данным американских и японских авторов, определены в 20—30 миллиграмм.

Изучая чувствительность мышей к вирусу Сан-Луи, Вебстер и Клоу (Clow) нашли, что в одном и том же стаде наряду с существованием высоко восприимчивых животных имеются и экземпляры, резистентные к заражению. Потомство от последних обладает также повышенной устойчивостью к инфекции, причем для осуществления ее требуется увеличение дозы вируса в 1000 раз. Заражение меньшими количествами вируса у резистентных мышей вызывает несмертельную, субклиническую форму заболевания, диагностируемую лишь по морфологическим изменениям в мозгу. Леннетт и Смит описали успешные опыты текстикулярных пассажей вируса Сан-Луи на мышах. В этих опытах через 12 пассажей вирус не изменил своей вирулентности. Гарфорд, Сулкин и Бронфенбреннер (Harford, Sulkin, Bronfenbrenner) считают, что мыши молодого возраста, и главным образом сосунки, обладают более высокой чувствительностью к вирусу, по сравнению с взрослыми мышами. Эти же авторы указывают на возможность инфицирования мышей путем скармливания им содержащих вирус органов от больных животных. Габер (Haber) успешно заражал мышей вирусом Сан-Луи через слизистую вагины. Для получения заболевания при таком методе заражения требуется не менее часового контакта вируса со слизистой. Отмытый вирус через 45 минут после внесения его в вагину не способен вызывать инфекцию.

Восприимчивость морских свинок к вирусу энцефалита Сан-Луи очень мала. Вебстер и Файт считали их нечувствительными к энцефалиту, но позднее Гарфорд, Сулкин и Бронфенбреннер провели несколько пассажей вируса на свинках и вызвали у них заболевание. Попытки повторить эти опыты в следующем году оказались безуспешными. По данным Смита, морские свинки и крысы невосприимчивы к вирусу, но в головном мозгу этих животных он сохраняется в течение 8—9 дней после заражения. Из диких животных к энцефалиту Сан-Луи восприимчивы домашние мыши *Mus musculus* и хомяки *Mesocricetus auratus*.

Чувствительность цыплят к вирусу изучали Парсон (Parson) и Сулкин с сотрудниками. Выяснено, что зараженные цыплята, не обнаруживая симптомов болезни, способны сохранять вирус в головном мозгу до 20 дней. Кролики к энцефалиту Сан-Луи не восприимчивы.

Сходство клинических симптомов и патоморфологических изменений при американском и японском энцефалитах заставило обратить особенное внимание на возможность диференцировать эти инфекции путем сравнительного изучения их возбудителей. С этой целью было предпринято большое количество специальных исследований. Величина частиц обоих вирусов оказалась одинаковой. Патогенные свойства вирусов для животных имеют существенные различия. Они заключаются в несколько большей восприимчивости мышей к возбудителю японского энцефалита. Так, если к японскому вирусу мыши чувствительны при любом способе введения, то регулярное заражение вирусом Сан-Луи достигается лишь при введении его внутримозговым или назальным путем. Митамура указывает, что обезьяны также более восприимчивы к японскому вирусу. По Вебстеру, овцы не восприимчивы к энцефалиту Сан-Луи, но заболевают при заражении их японским вирусом. Леннет и Смит, изучая размножение вируса при тестикулярных пассажах у мышей, отмечают, что японский вирус проявляет значительно большую тенденцию к генерализации и чаще вызывает смертельный энцефалит у мышей, чем вирус Сан-Луи. Пытаясь сравнить активность вирусов при культивировании их на куриных эмбрионах, вышеупомянутые авторы не наблюдали отличий. Оба вируса размножались до одного и того же титра.

Очень интересны опыты по диференциации вирусов серологическим путем. Часть исследователей, изучавших этот вопрос, пришли к выводу, что вирусы иммунологически различны (Вебстер, Кавамура). Противоположное заключение сделал Пердро (Perdrau), но Вебстер, изучив штаммы, с которыми Пердро экспериментировал, выяснил, что материал был смешан и что автор имел дело не только со штаммами вируса Сан-Луи. Таким образом оказалось, что единственная работа, утверждающая антигенную идентичность вирусов, была основана на лабораторной ошибке. Смит и Римс (Smith, Reames) нашли, что сыворотка мышей, иммунизированных японским вирусом, активно нейтрализует гомологичный вирус, способна нейтрализовать и вирус Сан-Луи, правда, в слабой степени, тогда как сыворотка мышей, иммунизированных американским вирусом, нейтрализует только гомологичные штаммы. Эти данные согласуются с результатами опытов Кудо, Урагуши, Матсуда, Хашимото, Казахара, Ямада и Хамано. Сыворотки кроликов, иммунизированных японским вирусом, и переболевших обезьян также обладают способностью частично инактивировать американский вирус. Такая групповая антигенная близость между вирусами имеет и другие примеры: вирусы герпетический, псевдорабиеса и вирус В, возбудители различных инфекций, в опытах перекрестной нейтрализации также частично связаны между собой (Сабин — Sabin).

Иммунологические исследования энцефалита Сан-Луи показали, что во время заболевания и в периоде реконвалесценции в крови у больных накапливаются специфические антитела. По наблюдениям Вебстера, Файта и Клоу, антитела в сыворотке пере-

болевших достигают максимума через 1—1½ месяца и сохраняются приблизительно 2½ года, с дальнейшим постепенным снижением их титра.

Интересны данные Ходса (Hodes) и Вебстера, изучивших в опытах на мышах, соотношение между степенью иммунитета и количеством антител. Вакцинация вирусом Сан-Луи вызывает у мышей иммунитет, образующийся в течение первой недели. При последующем интракраниальном заражении наблюдается высокая резистентность вакцинированных мышей, сохраняющаяся в течение 6 недель, затем отмечается снижение иммунитета и исчезновение его через 12—20 недель после вакцинации. Накопление антител в сыворотке вакцинированных мышей резко запаздывает и впервые обнаруживается лишь на 8-й неделе, когда иммунитет к заражению уже исчезает. Высокое содержание антител отмечено и на 23-й неделе после вакцинации при полном отсутствии резистентности к инокуляции вируса. Ходс рассмотрел также вопрос о влиянии беременности на иммунитет к энцефалиту. Опытами на белых мышах он установил, что беременность не только препятствует развитию невосприимчивости, но снижает ранее установленный иммунитет. Потомству мышей, вакцинированных в период беременности, иммунитет не передается.

Изучая патогенез экспериментального энцефалита, Вебстер и Файт, Вебстер и Клоу показали особое средство вируса Сан-Луи к нервной ткани. При введении вируса в мозг и интраназально он быстро локализуется и размножается в центральной нервной системе; вместе с тем, при введении в кровь вирус не обладает способностью вызывать заболевание у белых мышей с нарушенной нервной системой. Проникновение вируса в мозг и развитие клинической картины болезни при подкожном заражении наблюдалось только после тяжелой травмы мозга. В крови зараженных мышей вирус обнаруживается не регулярно, главным образом в первые часы после инфицирования и в разгаре болезни. Из других органов авторы отмечают возможность сохранения и даже размножения вируса в селезенке.

Легкость заражения вирусом Сан-Луи через нос, доказанная опытами на мышах, подтверждала выдвинутую вначале теорию передачи энцефалита через верхние дыхательные пути.

Предполагалось, что эпидемия носит контактный характер и передается капельным путем. Исходя из этого и строились все мероприятия по борьбе с распространением заболеваний энцефалитом. Но эпидемиология болезни не соответствовала такому представлению, причем противоречили капельной теории: сезонность заболеваний и очаговость их, отсутствие семейных заболеваний и отсутствие соотношения между плотностью населения и количеством заболевших. К этому следует прибавить очень своеобразные метеорологические особенности, сопровождавшие эпидемию энцефалита Сан-Луи.

Лето 1933 г. в Северной Америке и в частности в штате Сан-Луи было необычайно сухое. В связи с ничтожным количеством осад-

ков местные системы искусственного орошения способствовали в этом году небывалому размножению комаров, что и послужило поводом к выдвижению гипотезы о передаче инфекции через кровососущих насекомых.

Вебстер, Клоу и Бауэр, а позднее Фультон, Греттер, Мутер, Ганс и Броун (Fulton, Greutter, Muether, Hanss, Broun), искусственно инфицируя различные виды комаров и периодически испытывая их зараженность на белых мышах, нашли, что комары способны сохранять вирус более или менее длительное время, но не могут передавать его через укус. По данным перечисленных авторов *Aedes quadrimaculatus* сохраняет вирус энцефалита Сан-Луи в течение всей жизни. В *C. pipiens* вирус сохраняется не более 10 дней, а в *Aedes aegypti* всего лишь трое суток. Следует добавить, что Лик, Массон и Чоуп (Leake, Musson, Ciopre) безуспешно пытались заразить восприимчивых животных (мышей и обезьян) через укус комаров, предварительно напитавшихся кровью больных энцефалитом.

Иные результаты были получены при опытах с вирусом Сан-Луи у японских исследователей (Митамура и Ямада с сотрудниками). Используя разработанную методику своих успешных экспериментов с передачей комарами японского вируса, авторы вызвали заболевание энцефалитом у мышей через укус зараженных *C. pipiens*. Комары кормились вирулентной эмульсией мышевого мозга, содержались при температуре 25°C и через различные промежутки времени пускались на мышей. Из 62 мышей, подвергавшихся укусам комаров, 6 заболели энцефалитом. Обсуждая полученные данные, авторы объясняют несовпадение их с американскими неодинаковыми условиями опытов, особенно в отношении вида комаров и способа их заражения.

Отсутствие убедительных доказательств роли кровососущих насекомых в передаче вируса заставляет все же пересмотреть имеющиеся в нашем распоряжении материалы о распространении инфекции капельным путем. В этом отношении заслуживает внимания работа Сулкина, Гарфорда и Бронфенбреннера, показавшая возможность иммунизации мышей сыворотками из носоглотки больных энцефалитом. В опытах авторов сыворотки от 15 больных вводились белым мышам в нос ежедневно в течение 7—8 дней. Все животные остались здоровыми. При последующем интрацеребральном заражении лабораторным штаммом вируса 49% мышей, получивших сыворотку, оказались иммунными к инфекции при 100% заболеваемости и гибели контрольных животных. Эта работа является единственной успешной в ряду многих других попыток нахождения вируса в носоглоточной слизи больных и расценивается авторами как аргумент в пользу возможности передачи энцефалита Сан-Луи капельным путем.

С целью разрешения вопроса о резервуаре вируса были предприняты поиски животных, которые оказались бы спонтанно зараженными энцефалитом Сан-Луи. Однако обследование полевых мышей из различных районов и домашних мышей из квартир боль-

ных энцефалитом показало отсутствие вируса в мозгу, носоглотке, селезенке и других тканях этих животных (Греттер, Фултон и Мутер).

Все эти данные, большие отрицательного, чем положительного значения, говорят о том, что до сих пор еще пути распространения энцефалита Сан-Луи недостаточно выяснены. Все же из двух предложенных теорий передачи инфекции более вероятной кажется та, которая предполагает наличие кровососущего переносчика, тем более, что она нашла в последнее время солидное подтверждение в работах Гамона, Ривеса, Брукмана и Изуми. Эти исследователи летом 1941 г. выделили от комаров три штамма вируса энцефалита Сан-Луи. Вирусоносителями оказались комары *Culex tarsalis* Coquillett, собранные в период от 9 июня до 18 августа в долине Якима (штат Вашингтон). В этой местности в предыдущем году наблюдалось заболевание энцефалитом.

В общих же чертах эпидемиологические особенности американского энцефалита сходны с энцефалитом японским. Прежде всего однаакова летне-осенняя сезонность болезни. Первые случаи энцефалита Сан-Луи были отмечены в июле, эпидемия закончилась в октябре. Среди заболевших было 50,9% мужчин. Заболевали преимущественно лица пожилого возраста. В табл. 2 приводим данные по Сан-Луи энцефалиту в США (1932—1937 гг.).¹

Таблица 2

Год	Местность	Заболеваемость	Заболеваемость на 100 000 населения	Смертность	Смертность на 100 000 населения	Смертность в процентах
1932	Париж (Иллинойс—штат)	38	433	14	159	37
	Иллинойс (штат)	50				
1933	Сан-Луи (город)	577	69	130	15,5	22,6
	Сан-Луи (область)	520	212	91	37	17,5
1934	Колумбия	18				
	Канзас (город)	181	—	42	—	23
	Сан-Джозеф	45	—	13	—	30
	Иллинойс (штат)	177	—	71	—	40
	Эдгар (Иллинойс—штат)	15				
	Иллинойс (штат)	234	—	51	—	22
	Толедо	54	—	16	—	29,6
1937	Эвансвилль	34	—	11(?)	—	32,4
	Сан-Луи	338	39,5	39	10,4	26,3

Более чем половина всех смертельных исходов наступала в течение первой недели болезни, причем больные поражались больные преклонного возраста. Область Сан-Луи являлась центром эпидемии, другие очаги находились на расстоянии, не превышающем 250 миль от центра. Заболевания, наряду с очаговостью, ха-

¹ «Эпидемический энцефалит», третье сообщение комиссии Метисона.

рактеризовались рассеянностью случаев в пределах очага. В отличие от японского энцефалита, энцефалит Сан-Луи, дав крупную вспышку в 1933 г., в виде значительных эпидемий больше не повторялся. Аналогичные заболевания в Северной Америке наблюдались и ранее, как это удалось установить ретроспективным путем.

5. ОСТРЫЙ ОЧАГОВЫЙ ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ МЕНИНГО-ЭНЦЕФАЛИТ

В 1884—1886 гг. Штрюмпель и Лейхтенштерн впервые описали геморрагический менинго-энцефалит у человека, впоследствии названный именем этих авторов. Болезнь характеризовалась внезапным началом, общими и очаговыми мозговыми явлениями, тяжелым течением и большой смертностью. В патолого-анатомической картине этой формы энцефалита первое место занимает образование отдельных, резко ограниченных воспалительных очагов, локализованных преимущественно в белом веществе мозговых полушарий и ствола. Серое вещество, в противоположность болезни Экономо и сезонным энцефалитам, поражается очень слабо и обычно в случаях с затяжным и длительным течением. В спинном мозгу, как правило, не наблюдается патологических изменений. Резко выраженный геморрагический компонент и кровоизлияния в мозгу в столь выраженной форме не встречаются при других ультравирусных энцефалитах и могут быть отнесены к признакам, имеющим дифференциально-диагностическое значение (Маргулис).

Экспериментальное изучение этиологии геморрагического менинго-энцефалита, проведенное американскими учеными Бекером и Бугсом (Baker, Bugs), показало наличие в мозгу у погибшего больного инфекционного агента, патогенного для кроликов. Другие лабораторные животные оказались рецидивистами против заражения. После 16 удавшихся пассажей вирус потерял способность вызывать у кроликов энцефалит и поэтому остался недостаточно изученным. Известно только, что внутримозговые пассажи вызывали у животных геморрагический энцефалит с патогистологическими изменениями в мозгу, аналогичными таковым у человека.

Маргулис, Соловьев и Шубладзе, изучая случаи геморрагического энцефалита в клинике нервных болезней Московской больницы им. Боткина, выделили два штамма вируса. Один — из крови и ликвора больного на 4-й день болезни, другой — из мозга больной, погибшей на 16-й день болезни. Из испытанных лабораторных животных восприимчивыми к пассажным штаммам вируса оказались только белые мыши. Выделенный вирус свободно проходил через бактериальные фильтры, сохранялся в 50-процентном глицерине и вызывал заболевание у мышей при различных способах его введения. Патоморфологическая картина экспериментального энцефалита у белых мышей, в основном соответствующая поражениям при геморрагическом менинго-энцефалите у людей, отличается более диффузным распространением сосудисто-воспалительных изменений в

мозгу и вовлечением в процесс спинного мозга. У мышей также обнаруживается резкая гиперемия сосудов и кровоизлияния в мягкие оболочки и вещества мозга.

Не затрагивая вопроса о том, является ли геморрагический энцефалит нозологически самостоятельной формой инфекции, следует указать на бесспорную необходимость дальнейшего изучения этой болезни. Особенно неясной остается эпидемиология заболевания. Геморрагический менинго-энцефалит некоторыми учеными этиологически связывался с гриппом, но до сих пор такое предположение не подкреплено убедительными доказательствами.

За исключением крупной эпидемии геморрагического энцефалита в 1891 г., это заболевание регистрируется повсеместно в виде отдельных спорадических случаев. Смертность при этой форме энцефалита, по данным Преображенского, до 1904 г. составляла около 70%, по наблюдениям Маргулиса — 50%, по более поздним данным Шахновича смертность снизилась до 15,4%, а по нашим последним данным — из 10 больных умерло 3.

6. ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТ ЛОШАДЕЙ

Еще недавно считалось, что человек восприимчив только к одной ультравирусной болезни, поражающей центральную нервную систему животных, — бешенству. Теперь, благодаря работам американских ученых, наши знания в этой области расширились и к таким обычным зоонозам, играющим роль в человеческой патологии, следует присоединить еще лошадиный энцефаломиелит.

Первые два случая энцефалита у людей, обслуживавших больных лошадей, вызванные лошадиной инфекцией, были описаны Мейером (Meijer) в 1932 г. на основании сравнения клинических и анатомических данных. Через несколько лет Вессельхафт, Смит и Бранш (Wesselhoeft, Smith, Branch), наблюдая летом 1937 г. вспышку энцефалита среди людей, проживающих в местности, пораженной эпизоотией энцефаломиелита лошадей (Массачусетс, США), также предположили родство человеческих заболеваний с лошадиными. Болезнь у людей (чаще у детей) выражалась в головных болях, тошноте и рвоте, сонливости и лихорадке. Наблюдались афазии, мышечные подергивания и конвульсии. В тяжелых случаях наступало коматозное состояние и смерть. Патолого-анатомические вскрытия и гистологические исследования обнаружили острый менинго-энцефаломиелит, характеризующийся диффузной периваскулярной и паренхиматозной клеточной инфильтрацией и редкими дегенеративными изменениями в нервных клетках. В общих чертах, по клиническим и анатомическим особенностям, заболевание напоминало энцефалит Сан-Луи.

Авторы отмечают тяжелое течение болезни и высокую смертность. Из 24 человек, находившихся под наблюдением, погибло восемь. Семь из них было подвергнуто патолого-анатомическому вскрытию и вирусологическому исследованию, причем из мозга четырех

был изолирован вирус энцефаломиелита лошадей восточной разновидности (Вебстер и Райт, Фотержилл — Webster and Wright, Fotergill).

Тем же летом 1937 г. Эклунд и Блюмштейн (Eklund, Blumstein) описали шесть заболеваний с двумя смертельными исходами, наблюдавшихся среди фермеров в районе, имеющем больных энцефаломиелитом лошадей. Через полгода после выздоровления в сыворотке одного из переболевших было установлено наличие антител, нейтрализующих вирус энцефаломиелита.

Известны случаи и лабораторного заражения лошадиным вирусом. Фотержилл, Хольден (Holden) и Викофт (Wickoffth) описали смертельное заболевание сотрудницы лаборатории, продолжавшееся 7 дней. Хельвиг (Helwig) наблюдал также смертельное лабораторное заражение, вызванное яичной культурой вируса. В обоих случаях был выделен западный штамм вируса энцефаломиелита лошадей.

Установление факта восприимчивости человека к вирусу лошадиной болезни делает нужным для нас, медицинских работников, более подробное знакомство с природой возбудителя болезни и путями его распространения.

Энцефаломиелит лошадей (сокращенно ЭМЛ) известен в Америке уже около 90 лет, но первые доказательства его вирусной этиологии были получены Мейером, Герингом и Говит (Meijer, Haring, Howit) в 1931 г. Это открытие последовало вслед за работами Муссю, Маршана и Цвика, доказавшими, что возбудитель болезни Борна, или эпизоотического энцефаломиелита, есть нейротропный фильтрующийся вирус, патогенный для кроликов и морских свинок. Особенно много сведений о возбудителях ЭМЛ за последнее десятилетие опубликовано американскими исследователями. В Америке вирус ЭМЛ известен в двух вариантах: штамм восточный и штамм западный, различающихся между собой главным образом по антигенным свойствам. Вирус свободно проходит через фильтры, задерживающие бактерии, устойчив к 50-процентному глицерину и длительное время сохраняется в высушеннем состоянии (Мейер). Размеры частиц вируса обоих типов равны 20—30 микромикронам.

Получено обильное размножение вируса *in vitro* как в культурах ткани, так и на зародышевой оболочке куриного эмбриона (Хигби и Говит). Вирус ЭМЛ обладает очень высокой патогенностью для теплокровных и уступает в этом отношении пожалуй лишь возбудителю бешенства. Восприимчивы к вирусу все без исключения лабораторные животные: обезьяны, кролики, морские свинки, крысы и мыши; наиболее чувствительны из них морские свинки. В экспериментальных условиях удалось вызвать заболевание у рогатого скота, кошек, ежей, белок и многих птиц: фазанов, уток, гусей и кур, дроздов и воробьев.

Большое значение имеют исследования Тиццера, Селлардса, Беннета (Tizzier, Sellards, Bennet) в Кеннеектикуте и Фотержилла и Дингла в Массачусете. Эти авторы в районах эпидемических по энцефаломиелиту лошадей наблюдали заболевания и падеж среди голубей и фазанов. Из мозга больных птиц был выделен вирус ЭМЛ

восточного типа. Установленная спонтанная зараженность птиц и их восприимчивость к вирусу позволила Тиццеру высказать мнение о том, что ЭМЛ следует считать болезнью, свойственной не только лошадям, но и птицам. Птицы же, очевидно, являются резервуаром вируса в природе и именно они, особенно перелетные, играют значительную роль в распространении эпидемии. Последнее подтверждено Дэвисом (Davis), который, используя искусственно зараженных птиц в качестве объекта для кормления комаров, нашел, что *Aedes atropalpus*, *Ae. vexans*, *Ae. sollicitans*, *Ae. contator*, *Ae. aegypti* после 9-дневной инкубации способны переносить вирус на восприимчивых животных. Комары, зараженные кормлением на птицах, передавали инфекцию через укус свежим птицам и белым мышам; комары, кормленные на зараженных мышах, передавали вирус птицам, мышам и морским свинкам.

Значение комаров как переносчиков ЭМЛ было впервые установлено Келзером (Kelsler) в 1933 г. и в дальнейшем подкреплено многими экспериментальными данными других исследователей. К настоящему времени едва ли возникают сомнения в оценке решающей роли комаров при распространении инфекции, а в последнее время получены и прямые доказательства спонтанной зараженности переносчиков вирусом ЭМЛ.

Как уже было упомянуто выше, Гаммон, Ривес, Брукман и Изуми (Hammon, Reewes, Brookman, Isumi) изучали кровососущих насекомых в долине Якима в 1941 г. В этой местности в 1940 г. было зарегистрировано 50 случаев заболеваний среди людей, которые при серологическом исследовании оказались вызванными двумя вирусами: энцефалита Сан-Луи и западного лошадиного энцефаломиелита. В это же время наблюдались заболевания у лошадей. Всего авторами было собрано 15 610 различных насекомых, из них 12 466 комаров. При исследовании на вирусоносительство зараженными оказались только комары *Culex torsalis* Coguillet. От 4 655 экземпляров этого вида было выделено пять штаммов вируса западного энцефаломиелита лошадей и три штамма вируса энцефалита Сан-Луи. Все зараженные комары были собраны в течение 41 дня июля и августа. По подсчету авторов зараженным оказался по крайней мере 1 из 386 *Culex torsalis*.

Эти ценные данные Гаммона и его сотрудников представляют незаурядный интерес, с одной стороны, как первое убедительное доказательство спонтанной зараженности комаров вирусом лошадиного энцефаломиелита, с другой, свидетельствуют о возможности носительства одним и тем же видом кровососущего насекомого возбудителей двух различных ультравирусных болезней.

Эпизоотологические наблюдения подтверждают наличие кровососущего переносчика вируса ЭМЛ. Очень важный вопрос о контагиозности болезни, о непосредственном переносе инфекции с лошади на лошадь, большинством исследователей решается в отрицательном смысле. В этом отношении весьма интересно свидетельство Весельхофта, Смита и Бранша, утверждающих, что во время вспышки ЭМЛ среди людей ни один из заболевших не имел кон-

такта с больными лошадьми, хотя все они находились в зоне, пораженной эпизоотией.

Наиболее характерной эпизоотологической чертой ЭМЛ является сезонность болезни. Максимум заболеваний падает на конец лета и начало осени, т. е. на июль — август — сентябрь. Заболеваемость среди людей отмечена также в это время. Многочисленные наблюдения говорят о том, что изобилие комаров и других жалящих насекомых по времени обычно совпадает с периодом возникновения эпизоотии или предшествует ей.

Представляют интерес опыты с другими видами кровососущих членистоногих. Так, Келзер указал на слепней как возможных переносчиков вируса, а Сивертон и Берри (Siwerton, Berry) описали наследственную передачу вируса ЭМЛ западного типа клещами *Dermacentor andersoni*.

Ограничиваюсь кратким изложением интересующих нас данных, следует еще остановиться на проблеме активной специфической профилактики ЭМЛ. Хорошо разработанная экспериментальная методика приготовления вакцины из вируса ЭМЛ позволила Д. Бирду, И. Бирду и Финкельштейну (D. Beard, I. Beard, Finkelstein) провести опыты по иммунизации людей. Готовилась бивалентная вакцина из восточного и западного штаммов вируса. Материалом служила культура вируса на хорион-аллантоице куриного эмбриона, инактивированная 0,4-процентным раствором формалина. Контрольная вакцинация мышей показала полный иммунитет к последующему заражению. Было иммунизировано 100 человек, получивших внутримышечно по 4 см³ вакцины в два приема с недельным интервалом. Авторы отмечают безвредность вакцины, отсутствие общей и местной реакции и появление антител на 7—14-й день к обеим разновидностям вируса. Они рекомендуют применение вакцины у людей, часто соприкасающихся с ЭМЛ как в лаборатории, так и в полевых условиях. Во втором сообщении, посвященном этому же вопросу, авторы указывают на желательность повторной ревакцинации у людей к концу первого года после иммунизации.

Кстати следует отметить, что иммунизация лошадей вакциной, приготовленной из вируса, выращенного на курином зародыше, широко применяется в Америке, достаточно эффективна и испытана свыше чем на 1 000 000 животных.

Энцефаломиелит лошадей в виде спорадических заболеваний и обширных эпизоотий ежегодно появляется во многих странах Европы и Америки, нанося большой ущерб коневодческим хозяйствам. Только в США за три года (1935—1937) бюро животноводческой промышленности зарегистрировало 197 000 заболеваний с 25% смертности.

Имеется ЭМЛ и в нашей стране, где советскими ветеринарными работниками ведутся интенсивные исследования по изучению болезни и разработке мероприятий по борьбе с ней.

До сих пор остается не вполне ясным вопрос о сходстве различных форм ЭМЛ в США, Западной Европе и в СССР. Несомненно, что все описанные формы энцефаломиелита лошадей являются род-

ственными между собой. Вместе с тем имеются и глубокие отличия. Так, возбудитель болезни Борна в Германии, ЭМЛ в Америке и СССР иммунологически отличны друг от друга. Величина вируса, выделенного Вышесским и его сотрудниками (московский штамм), по данным Шманенкова у нас и Лезаруса и Говит в США, определена в 80—130 миллиграмм, что приближает его к вирусу болезни Борна, равному 85—125 миллиграммам (Эльфорд). Наблюдается также определенная специфика эпизоотологических особенностей и клинических проявлений, присущая каждой форме энцефаломиелита. В СССР случаи заболеваний людей, вызванные возбудителем ЭМЛ, не известны.

Суммируя вышеизложенные данные, мы можем распределить известные нам формы первичных ультравирусных энцефалитов на две группы, положив в основу такого распределения важнейший эпидемиологический признак, а именно, способ распространения передачи инфекции.

В первую группу войдут энцефалиты, по всей вероятности не имеющие промежуточного хозяина вируса и передающиеся от человека к человеку капельным путем — энцефалиты Экономо и геморрагический (?). К этой же группе можно отнести болезнь Гейне-Медина (полиомиелит), нередко дающую энцефалитические формы, но здесь должны быть учтены исследования последних лет, доказывающие регулярные находки вируса полиомиелита в стуле больных и переболевших, а также в городских сточных водах (главным образом во время эпидемий). В недавно опубликованной статье Пауля и Траска (Paul, Trask) есть указание и на то, что вирус полиомиелита был обнаружен у мух, выловленных во время эпидемической вспышки болезни Гейне-Медина в США. Эти данные позволяют рассматривать полиомиелит как инфекцию, распространяющуюся, возможно, по типу кишечных инфекций.

Вторая группа будет состоять из энцефалитов, передающихся кровососущими переносчиками и имеющих две отличительные черты — эндемичность и сезонность. Эта группа объединяет энцефалиты: японский, Сан-Луи, лошадиный энцефаломиелит и х-болезнь. Сравнительно редко встречающаяся и всегда смертельная для человека форма ультравирусного энцефалита — бешенство, благодаря своеобразию своей эпидемиологии, не входит в эти группы, но и здесь следует учесть сообщение Ремланже и Бейли (Reinlinger, Bailey) об обнаружении вируса уличного бешенства в клещах *Rhipicephalus sanguineus*, снятых с больных собак. Принимая во внимание обычную трудность выявления вируса в периферической крови больных бешенством животных и сравнительную легкость нахождения его в организме клещей, авторы высказывают предположение о возможности размножения вируса в организме клеща. Возможно, что дополнительные исследования в этом направлении дадут нам доказательства того, что и при бешенстве имеют значение кровососущие переносчики.

Во вторую группу входит и весенне-летний клещевой энцефалит, впервые изученный на Дальнем Востоке Советского Союза в 1937 г.

Часть II

ВЕСЕННЕ-ЛЕТНИЙ КЛЕЩЕВОЙ ЭНЦЕФАЛИТ

1. КРАТКИЕ ИСТОРИЧЕСКИЕ СВЕДЕНИЯ О ВЕСЕННЕ-ЛЕТНЕМ ЭНЦЕФАЛИТЕ



Рис. 1. Дальневосточная экспедиция. Тайга
(фото Гуцевича. Обор, 1938 г.)

Из года в год весной и ранним летом в некоторых таежных районах Дальнего Востока наблюдались случаи неизвестной болезни, характерной своим внезапным началом, тяжелым течением и мозговыми симптомами. Зарегистрированные с 1922 г., они диагностировались местными врачами чаще всего как «токсический грипп». В 1935 г. Панов впервые определил это заболевание как своеобразный энцефалит, имеющий сходные черты с японским, но отличающийся от энцефалита Экономо. В 1937 г. была организована под руководством проф. А. А. Зильбера экспедиция Наркомздрава, и коллективом ее работников была установлена эпидемиология, клиника, патологическая анатомия новой болезни и был выделен возбудитель заболевания, ока-

завшийся неизвестным ранее ультравирусом. Изученная болезнь выделенная Зильбером в самостоятельную нозологическую единицу, получила название «эндемического, весенне-летнего клещевого энцефалита».

В 1938—1939 гг. дальневосточные экспедиции Наркомздрава СССР под руководством Павловского, Рогозина, Кроля, Смородинцева, Каширина подтвердили полученные ранее данные и разработали ряд важнейших вопросов, дополнительно осветивших изучаемую проблему. В частности была окончательно доказана роль пастищ-



Рис. 2. Дальневосточная экспедиция. Участок тайги близ лагеря экспедиции (фото Гуцевича, Обор, 1938 г.)

ных клещей в заражении человека и был установлен резервуар вируса в грызунах. За это же время были найдены способы противоклещевой профилактики, проведены наблюдения над лечебным действием противoenцефалитных сывороток и поставлен первый успешный опыт профилактики заболевания посредством иммунизации населения препаратом убитого вируса.

Летом 1939 г. Чумаковым были получены первые экспериментальные доказательства существования очагов энцефалита за пределами Дальнего Востока — на Урале и в Приуралье. Необходимо подчеркнуть, что быстрые темпы работы во многом были определены комплексным методом исследования, при котором в экспедиционной работе участвовали представители различных медицинских специальностей: микробиологи, клиницисты и паразитологи.

Исследовательская работа строилась не только путем организации специальных экспедиций, но и велась в созданных для этой цели стационарных лабораториях в ВИЭМ им. Горького и позднее в Центральном институте эпидемиологии и микробиологии. Этими



Рис. 3. Дальневосточная экспедиция. Лабораторное помещение сотрудников отряда академика Павловского (фото Гуцевича, Кривой Ключ, 1939 г.)



Рис. 4. Дальневосточная экспедиция. В походной лаборатории (фото Гуцевича, Кривой Ключ, 1939 г.)

лабораториями разработан ряд вопросов, посвященных экспериментальной химио- и серотерапии, патогенезу инфекции, специфической профилактике и др.

Процесс изучения болезни, ставшей известной лишь теперь, не обошелся без жертв. С чувством глубокого уважения перед памятью погибших на посту товарищей мы отмечаем имена членов нашего коллектива: паразитолога Померанцева и бактериологов Коган и Уткиной, отдавших свои жизни делу борьбы за здоровье людей нашей родины.

2. КРАТКИЕ СВЕДЕНИЯ ПО КЛИНИКЕ И ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ АНАТОМИИ ВЕСЕННЕ-ЛЕТНЕГО ЭНЦЕФАЛИТА

Краткие сведения, приведенные здесь о клиническом симптомо-комплексе весенне-летнего энцефалита, основаны на работах Панова, Кроля, Шаповала, Альтшуллера, Глазунова и Сергеевой (1936—1940 гг.).

Инкубационный период заболевания определяется в 10—15 дней. Продромальные симптомы выражаются в общем недомогании, головной боли, слабости, болях в пояснице и конечностях. Чаще же всего болезнь начинается бурно, иногда внезапно. Сначала наступает лихорадочное состояние с симптомами раздражения мозговых оболочек: появляются сильные головные боли, тошнота, рвота и общая гиперстезия. Иногда очень рано отмечаются психическая спутанность и потеря сознания. Нередко первым проявлением болезни бывает эпилептиформный припадок. В некоторых случаях наблюдаются прогрессирующие парезы, чаще верхних и реже нижних конечностей, или быстрое развитие гемипарезов.

Температура в первый день болезни колеблется от 37° и выше, достигая максимума на вторые сутки, держится высокой (39—40,5°) в течение 5—12 дней; при выздоровлении спадает до нормы в 1—2 дня, в тяжелых же случаях иногда критически падает. Неожиданное быстрое падение температуры у тяжелых больных предвещает смертельный исход, который, однако, может наступить и при высокой температуре.

Панов считает, что все неврологические симптомы, наблюдаемые при весенне-летнем энцефалите, могут объединяться тремя основными синдромами:

1) Синдром серозного менингита, протекающий главным образом с менингеальными и общемозговыми симптомами. Клинически проявляется в сильных головных болях, тошноте, рвоте, общей оглушенности и сопорозном состоянии. В некоторых случаях в течение болезни доминируют частые, иногда непрерывные эпилептиформные припадки и судороги клонического типа, всегда сопровождающиеся бессознательным состоянием, иногда переходящим в кому. Наблюдаются также заболевания abortивного и легкого характера, дающие картину серозного менингита, с очень коротким острым периодом и быстрым полным восстановлением.

2) Синдром полиэнцефаломиелита, наступающий вследствие избирательного поражения серого вещества спинного мозга и ядер

ствола, проявляющийся в вялых параличах конечностей, чаще верхних, в сопровождении тяжелых бульбарных расстройств.

3) Синдром гемипаретический с преимущественным поражением белого вещества полушарий, проявляющийся в центрального типа гемипарезах, варьирующих от легкого гемипареза до полного половинного паралича.

По форме течения болезни Панов различает abortивные случаи, случаи средней тяжести и тяжелые. К последним относятся главным



Рис. 5 и 6.^т Весенне-летний энцефалит. Парез и атрофия мышц тела. Голова свисает на грудь. Для того чтобы удержать голову, больной пользуется поддержкой руки (клиника проф. Гольмана)

образом гемипаретический синдром, синдром поли-энцефаломиелита, а также эпилептиформные и коматозные состояния при сирозном менингите.

В остром периоде болезни в крови наблюдается лейкоцитоз, лимфопения, эозинопения, ускоренное РОЭ. В моче часто бывает белок. Спинномозговая жидкость прозрачна, давление ее повышенено при увеличенном количестве белка и умеренном плеоцитозе.

Смертность при весенне-летнем энцефалите не превышает 30%. Летальный исход наступает чаще всего в остром периоде, между первым и седьмым днем болезни. У выздоравливающих после острого периода болезни наиболее существенными и характерными остаточными явлениями считаются стойкие параличи вялого типа с поражением почти исключительно плечевого пояса и шейной группы мышц, создающие определенный тип больных с так называемой «свислой шеей». У большинства же переболевших длительное время

отмечается состояние после инфекционной астении с остатками диффузного поражения центральной нервной системы.

По мнению клиницистов, изучавших весенне-летний энцефалит на Дальнем Востоке, заболевание может исчерпываться острым периодом с остаточными явлениями стабильного типа с редкой тенденцией к восстановлению. Паркинсонизм, а также хронической стадии болезни ни в одном случае ни разу не наблюдалось.

С тех пор как было установлено, что территория распространения весенне-летнего энцефалита не ограничивается Дальним Востоком и что это заболевание встречается на Урале, в Сибири и в Европейской части СССР, появились сведения об ином типе течения болезни, не наблюдавшемся ранее в ДВК. Во время экспедиционной работы в Поволжье (1940 г.) мне пришлось видеть в Куйбышевской области заболевания, в основном ничем не отличающиеся от дальневосточных, но дающие меньшую смертность и не стабилизующиеся после острого периода болезни.

Подробно изученные Гольманом (26 больных), они зарегистрированы в одной трети всех наблюдавшихся случаев. Эти заболевания выражаются в значительном нарастании явлений со стороны нервной системы и присоединении новых симптомов на протяжении нескольких месяцев и даже лет после окончания острого периода. Хронические прогрессирующие формы весенне-летнего энцефалита описаны также Полыковским на Урале, Стебловым и Проппер-Гращенковым в Алма-Атинской области.

Есть основания полагать, что вышенаписанным не ограничивается все многообразие клинических проявлений весенне-летнего энцефалита. Так, основанное на многолетних наблюдениях предположение Оморокова о том, что синдром кожевниковской эпилепсии является следствием весенне-летнего энцефалита, к настоящему времени подтверждено серологическими исследованиями. Сыворотки трех больных кожевниковской эпилепсией, испытанные в нашей лаборатории, содержали специфические антитела, нейтрализующие вирус весенне-летнего энцефалита.

Патологическая анатомия весенне-летнего энцефалита изучена Кестнером, Робинзон и Сергеевой. Макроскопические изменения во всех случаях носят однородный характер и за редким исключением повторяются с большим постоянством. Мозг и оболочки резко гиперемированы, отечны, вещество мозга дрябловатое, на разрезе покры-



Рис. 7. Весенне-летний энцефалит. Атрофия мышц верхнего плечевого пояса и шеи (клиника проф. Гольмана)

то точечными капиллярными геморрагиями. Точечные кровоизлияния диффузны, но особенно выражены в области базальных ганглиев, серого вещества ствола головного мозга, верхних сегментов спинного мозга.

Внутренние органы в грудной и брюшной полостях всегда в большей или меньшей степени имеют патологические изменения. В легких отмечается полнокровие и часто гипостатические пневмонии, в сердечной мышце — острые дегенеративные изменения, в селезенке — полнокровие и умеренная гиперплазия. В печени и почках наблюдаются паренхиматозные дегенеративные изменения. В органах брюшной полости находят резкую застойную гиперемию с точечными кровоизлияниями на серозных и слизистых оболочках.

Патогистологические изменения при весенне-летнем энцефалите характеризуются диффузностью и интенсивностью воспалительно-дегенеративного процесса в головном и спинном мозгу, с частичным вовлечением анимальных нервов периферии и симпатической нервной системы. Особенно тяжело поражается ствол мозга, продолговатый мозг, где в первую очередь страдают оливы, и спинной мозг. В последнем наиболее интенсивно поражается шейный отдел, где процесс доходит до максимума своей остроты и где часто отмечается почти полная гибель двигательных клеток передних рогов, а иногда и всего серого вещества спинного мозга. Локализация патологических изменений в верхних сегментах спинного мозга обусловливает наблюдающиеся при жизни больных параличи верхних конечностей и шейных мышц.

Распространенность патоморфологических изменений, вызванных вирусом, сказывается в поражении не только серого, но и белого вещества. Воспалительные инфильтраты расположены по ходу сосудов и носят обычно диффузный или узелковый характер. Часто поражения носят характер деструктивного васкулита с некробиотическим изменением и распадом сосудистых стенок. Пролиферация обусловлена эндотелиальными и адвентициальными клетками с наличием большого количества полинуклеаров. В просвете пораженных сосудов наблюдается образование стазов и гиалиновых тромбов. Наблюдаются также очаги инфильтратов вне сосудов с распадом нервной ткани и геморрагиями.

В нервных клетках ясно выраженные явления дегенерации, некробиоз и нейронофагия. Вообще же, по патолого-анатомическим признакам весенне-летний энцефалит может быть охарактеризован как панэнцефалит или как острый, диффузный менинго-энцефаломиелит. Следует добавить, что патогистологические исследования, проведенные Гольманом в случаях с хроническим прогрессирующим течением болезни, показали наличие остаточных вторично-дегенеративных изменений со стороны клеток коры головного мозга и в особенности ствола, шейной и верхнегрудной частей спинного мозга. Наряду с этим имелись глиозные узелки и воспалительные инфильтраты вокруг сосудов в головном мозгу и в большом количестве в стволе и спинном мозгу.

Заканчивая краткие замечания по клинике и патологической

анатомии весенне-летнего энцефалита, следует остановиться на диференциации его от других форм энцефалитов.

Симптоматология различных форм энцефалитов имеет очень много общего, и с нашей точки зрения, наиболее существенные отличия можно найти лишь в отношении исхода болезни. Самым легким принято считать американский энцефалит, дающий до 20% смертности и редко оставляющий резидуальные явления. При японском и австралийском энцефалитах смертность наиболее высока, достигая 60—70%, остаточные же параличи встречаются лишь в единичных случаях. Летаргический энцефалит при смертности 30—20% и ниже отличается от всех других форм энцефалитов прогрессирующей и длительно текущей стадией болезни — паркинсонизмом. Кроме того, для этого энцефалита типичны глазодвигательные расстройства, которые при других формах энцефалита наблюдаются значительно реже.

Весенне-летний энцефалит дает до 30% смертности, почти в одной четверти всех случаев оставляя органические расстройства двигательной сферы в виде вялых параличей мышц, главным образом верхнего плечевого пояса и шеи. Последнее и является наиболее ясным дифференцирующим признаком.

Паталого-анатомически отличить весенне-летний энцефалит еще более трудно. Все же огромная диффузность распространения поражений, преимущественная локализация их в спинном и продолговатом мозгу, при наличии резко выраженной деструктивной компоненты позволяет, по мнению Робинзон, находить некоторое своеобразие в топической характеристике процесса. Бесспорным остается, однако, то, что клиническая симптоматология и особенно патологическая анатомия исчерпывающих данных для сравнительной диагностики энцефалитов не дают. Для диференциации их необходимо использовать сведения по этиологии и эпидемиологии заболевания.

3. ЭТИОЛОГИЯ ВЕСЕННЕ-ЛЕТНЕГО ЭНЦЕФАЛИТА

Проблема этиологии весенне-летнего энцефалита, как уже указывалось выше, была полностью разрешена дальневосточной экспедицией Наркомздрава СССР в 1937 г. Успеху этой работы (Зильбер, Левкович, Шубладзе, Чумаков, Соловьев) способствовал опыт отечественных и зарубежных ученых по изучению ультравирусных инфекций нервной системы, в особенности данные американских исследователей, посвященные энцефалиту Сан-Луи. Сходство паталого-анатомических изменений и клинических проявлений при весенне-летнем энцефалите с симптомами, описанными при энцефалитах американском и японском, позволяли предполагать, что и в наших случаях возбудителем болезни является нейротропный фильтрующийся вирус. Вместе с таким вполне обоснованным предположением, повлекшим за собой развертывание вирусологических исследований, было одновременно проведено изучение бактериальной микрофлоры у больных весенне-летним энцефалитом и погибших от этой болезни.

Бактериологические исследования заключались в посевах на разнообразные питательные среды, в аэробных и анаэробных условиях, крови, ликвора, смывов из носоглотки больных, кусочков мозга и других органов от трупов. Результаты этой работы оказались во всех случаях одинаковыми. Как правило, спинномозговая жидкость, кровь и мозг не содержали видимых микробов, а из носоглотки больных и от трупного материала (за исключением мозга) высевались различные банальные микроорганизмы. При последующем тщательном изучении выделенных культур выяснилось, что ни одна из них не имеет какого-либо этиологического значения.

Выделение возбудителя. Положительные результаты были получены в опытах на восприимчивых к нейровирусам животных — белых мышах и обезьянах. Опыты по выделению вируса весенне-летнего энцефалита путем введения исходного материала животным производились по следующей методике: взятые в условиях строгой асептики кусочки из разных участков мозга умерших больных взвешивались, растирались в ступке с кварцевым песком и эмульгировались в десятикратном объеме 0,85-процентного физиологического раствора поваренной соли. Полученная 10-процентная эмульсия мозговой ткани центрифугировалась в ручной центрифуге, после чего 0,03 см³ взвеси, взятой из жидкости над осадком, вводилось интракраниально мышам. Инъекция производилась мышам 8—15-граммового веса при помощи туберкулинового шприца с тонкой, плотно пригнанной иглой. Таким методом был исследован мозг 20 трупов, причем материалом от каждого погибшего больного заражалось по 5—10 мышей.

В 17 случаях из 20 результат заражения мышей оказался положительным и часть животных заболела через 8—13 дней с ясными признаками поражения центральной нервной системы. У заболевших мышей вначале наблюдалось общее повышение чувствительности, затем ограниченная подвижность, взъерошивание шерсти; в дальнейшем развивались судороги, параличи задних, иногда передних конечностей, прострация и смерть. Реже отмечались трепет и конвульсии. Смерть наступала обычно в течение первых же суток заболевания.

Последовательные интракраниальные пассажи на мышах выделенного вируса резко повышали его патогенность. Это выражалось в укорачивании инкубационного периода до 4—5 дней и увеличении до 100% количества заболевших в каждом опыте животных.

Вирус был выделен во всех случаях из мозга больных, погибших не позже 7-го дня болезни. У трех трупов больных, погибших в более поздние сроки (на 9-й, 10-й и 12-й дни), вирус в мозгу не удалось обнаружить.

На присутствие вируса были исследованы также селезенка, печень и почки от шести трупов, причем вирус был выделен один раз из печени и один раз из селезенки.

От больных весенне-летним энцефалитом было выделено пять штаммов вируса из крови на 2-й, 3-й, 4-й, 6-й и 7-й дни болезни и два штамма из ликвора на 3-й и 5-й дни заболевания. Результаты

вирусологических исследований показали, что с наибольшим постоянством и легкостью удается обнаружить вирус в мозгу. Из крови вирус изолировался труднее, причем если в первом случае для достижения положительного результата достаточно было первичного введения мышам исходного материала, то во втором было необходимо пользоваться методом последовательных пассажей (перевивок от одной мыши к другой). Еще менее постоянен результат при исследовании ликвора. Было выделено всего два штамма вируса при исследовании 29 порций спинномозговой жидкости, полученной от 13 больных, и также в условиях обогащения вируса в ряде пассажей.

Учитывая возможность спонтанной зараженности участвующих в опытах мышей вирусами, находящимися у них в скрытом состоянии, по примеру американских ученых (Бебстера и Файта) ставились контрольные опыты провокации инфекции. Десяти животным из каждой новой партии мышей вводился в мозг раствор крахмала с последующими двумя серийными пассажами. Ни в одном случае в этих контрольных опытах заболевания мышей не наблюдалось.

Вирус был также выделен заражением обезьян (Зильбер и Шубладзе). Две *M. rhesus* получили интрацеребральную инъекцию по 0,5 см³ 10-процентной эмульсии мозга больного, погибшего от весенне-летнего энцефалита, и одна *M. rhesus* — внутривенную инъекцию того же материала. Через 7 и 10 дней обе зараженные в мозг обезьяны заболели острым энцефалитом, по симптомам проявления чрезвычайно сходным с заболеванием у человека. Одна из них погибла на 7-й день болезни и на 18-й день после заражения; вторая была убита в предсмертном состоянии на 16-й день после заражения и на 6-й день после появления первых признаков заболевания. Третья обезьяна, зараженная внутривенно, осталась здоровой.

Мыши, зараженные мозгом погибших обезьян, регулярно давали такие же явления энцефалита, как и в случаях заражения их материалов от больного человека.

Гистопатологические изменения у больных мышей и обезьян, изученные Кестнером, оказались одинаковыми с наблюдаемыми при весенне-летнем энцефалите у человека: острый дессимилированный менинго-энцефаломиелит с образованием муфт по ходу сосудов, наличием выраженных деструктивных изменений нервных клеток, явлениями некробиоза и нейронофагии. Так же, как и у человека, у больных животных найдены изменения в периферической нервной системе в виде пери- и эндоневрита.

В общей сложности от больных весенне-летним энцефалитом экспедицией 1937 г. было выделено 26 штаммов вируса, способного вызывать у восприимчивых животных тяжелый, остро протекающий менинго-энцефаломиелит при симптомах, сходных по клиническому проявлению с наблюдаемыми у человека, и с тождественными патогистологическими изменениями.

Все выделенные штаммы были идентичны между собой, пере-

давались последовательными пассажами на мышах, фильтровались через свечи Беркефельда V, Шамберлана L₃, фильтры Зейца и сохранялись в разведенном глицерине. Этиологическая значимость выделенного вируса доказывалась специфической способностью его нейтрализоваться сыворотками людей, переболевших весенне-летним энцефалитом, и оставаться активным при смешивании с сыворотками нормальными и взятыми у выздоровевших от других болезней.

Свойства возбудителя. Возбудитель весенне-летнего энцефалита по всем своим свойствам принадлежит к категории ультравирусов. Как уже указывалось, он свободно проходит через поры фильтров, задерживающих видимые микробы. В этом отношении много-кратно испытаны свечи Беркефельда V, N, W, свечи Шамберлана L₃, L₅ и фильтры Зейца. Не обнаруживая роста на искусственных питательных средах, вирус способен неограниченно долго сохранять жизнеспособность при перевивках его от одного восприимчивого животного к другому, а также в культурах ткани.

Чумаковым были изучены тканевые культуры вируса на среде, состоящей из измельченной ткани 8—9-дневного куриного эмбриона и жидкости Тироде с 20-процентной нормальной крольчей сывороткой (или без сыворотки). Он наблюдал в этих культурах интенсивное размножение двух штаммов вируса, почти не уступающее размножению вируса при интракраниальных пассажах на мышах. Проведенные 22 генерации с одним штаммом и 11 с другим показали сохранение активности вируса и сохранение способности его нейтрализоваться специфическими иммунными сыворотками. Последнее служит доказательством того, что антигенные свойства вируса в культуре ткани *in vitro* остаются без изменения.

Аналогичные результаты в тех же условиях были получены Чумаковым при культивировании вирусов японского и американского энцефалитов.

По нашим данным, вирус весенне-летнего энцефалита, хорошо перенося низкую температуру (до температуры жидкого воздуха — 175°), при воздействии тепла быстро отмирает. Так, кипячение убивает его мгновенно, а нагревание в водяной бане при температуре 60° С — в 10 минут. Испытанные химические вещества действуют на вирус следующим образом (табл. 3). На табл. 3 дается время контакта, обусловливающее полное инактивирование вируса (+).

Большую роль в поддержании жизнеспособности вируса играет концентрация водородных ионов. Оптимальной средой является слабо щелочная среда с pH в пределах 7,2—7,6.

Вирус весенне-летнего энцефалита обладает способностью сохраняться в 50-процентном глицерине при температуре 5° С в течение трех месяцев. Наилучшая сохраняемость вируса достигается путем замораживания и высушивания в безвоздушном пространстве. В наших опытах обработанный таким образом и запаянный в ампулы вирус сохранил свою активность по меньшей мере в течение 11 месяцев.

Таблица 3

Реактивы	Минута			Часы		Дни
	10	20	30	24	48	10
Формалин 0,5-процентный						+
Метиленовая синька 0,004-процентная				+		
Лизол 1-процентный		+				
Лизол 3-процентный	+					
Эфир					+	
Ацетон				+		
Фенол 1-процентный						+

П р и м е ч а н и е. Во всех опытах употреблялась 1-процентная эмульсия вирулентной мозговой ткани мышного мозга и смешивалась с равным объёмом растворов.

Температура опытов комнатная (17–20°). Метиленовая синька применялась с облучением электрическим светом (фотодинамическое действие).

Восприимчивость животных. Белые мыши являются высоко восприимчивыми к вирусу весенне-летнего энцефалита. Они максимально чувствительны к введению возбудителя непосредственно в район центральной нервной системы (под твердую мозговую оболочку). Второй путь инфицирования, также весьма эффективный, — через носовую полость. Кроме этого, смертельная инфекция может быть вызвана и другими способами введения вируса: на скарифицированную роговицу глаза, через слуховой проход, под кожу и внутрикожно, внутрибрюшинно, внутривенно и в желудочно-кишечный тракт через пищевод. Для внутримозгового заражения одной мыши достаточно 0,00000001 см³ 10-процентной эмульсии вирулентного мышного мозга, для интраназального требуется увеличение дозы вдвое. Остальные способы введения вируса вызывают заболевание у мышей при увеличении дозы в 100 и 1 000 раз. Наибольшее количество вируса требуется при заражении через пищевод, для чего нужно от 10 000 до 1 000 000 интракеребральных смертельных доз.

О б е з ь я н ы. Как уже указывалось выше, обезьян удалось заразить мозгом умерших больных и вызвать у них менинго-энцефаломиелит. Наряду с этим Зильбер и Шубладзе провели опыты по заражению *M. rhesus* пассажными мышевыми штаммами вируса. Из четырех зараженных интрацеребрально обезьян у двух была вызвана смертельная инфекция, две обезьяны заболели, но остались в живых. Менее эффективным оказался способ введения



Рис. 8. Экспериментальный энцефалит у мышей

вируса в спинномозговой канал. Из четырех зараженных таким образом обезьян две заболели смертельным энцефалитом и две остались здоровыми. Не заболели также две обезьяны, получившие вирус внутривенно, и одна через нос.

Экспериментальный энцефалит у обезьян протекал остро с явлениями глубокого нарушения нервно-мышечной системы в виде парезов и параличей. Клинически заболевание проявлялось через 6—8 дней после заражения повышением температуры, беспокойством, раздражительностью и стремлением животного скрываться от людей. Вслед за этим появлялись клонические судороги, развивались параличи конечностей и в тяжелых случаях наступала смерть.

Морские свинки мало восприимчивы к вирусу весеннего-летнего энцефалита. Внутримозговое ($0,3 \text{ см}^3$) и внутрибрюшинное ($3,0—5,0 \text{ см}^3$) введение вируса, а также то и другое вместе вызывало у них только кратковременную температурную реакцию, державшуюся 3—5 дней, после чего температура снижалась. Никаких других проявлений заболевания у свинок не было. Мозг температурящих свинок, введенный здоровым животным,

также вызывал у них лихорадку, но заболевание не могло быть пассивировано на свинках далее третьего и в редких случаях четвертого пассажей.

Кролики резистентны к весенне-летнему энцефалиту. Многократно испытанные на восприимчивость животные различных разновидностей и различного возраста ни в одном случае не дали заболевания. Применение методов ослабления устойчивости организма путем спленектомии и повторного буксирования спинномозговой жидкости остались безрезультатны. Через 3—5, максимум 10 дней после введения большой дозы вируса непосредственно в мозг его не удается обнаружить в организме зараженного кролика. Попытки пассивировать вирус на ткани яичка кроликов также были безуспешны.

Белые крысы невосприимчивы к весенне-летнему энцефалиту. От вируса, введенного в головной мозг, организм крысы полностью освобождается через 72 часа. При подкожном и назальном введении вирус не достигает центральной нервной системы и там не обнаруживается.

Кроме лабораторных животных, на восприимчивость к весенне-летнему энцефалиту были испытаны и другие виды млекопитающих, главным образом из отряда грызунов. Опыты по изучению восприимчивости различных видов животных проводились мною в течение ряда лет, начиная с 1937 г., чаще всего в условиях экспедиционной работы. Целью такого рода опытов было не только коллекционирование восприимчивых и резистентных к энцефалиту видов, но и изучение вопроса о животных как о возможном резервуаре вируса в природе. Поэтому часть изученных разновидностей относится к представителям фауны, населяющим эндемические очаги энцефалита. В табл. 4 перечислены исследованные на восприимчивость к весенне-летнему энцефалиту как лабораторные, так и дикие животные, а также некоторые виды птиц. Подробные данные по этому вопросу будут представлены ниже, в главе, посвященной резервуарам вируса в природе.

Таблица 4

№ п/п.	Виды	Восприимчивость	Подопытные животные
1	Обезьяны (<i>Macacus rhesus</i>)	+	
2	Кролики	±	
3	Морские свинки	—	
4	Крысы белые	+	
5	Мышь белая	+	
			Лабораторные животные

№ п/п.	В и д ы	Воспри- имчивость	Подопытные животные
6	Волчата (<i>Canis lupus</i>)	+	
7	Барсуки (<i>Meles amurensis</i>)	-	
8	Ласки (<i>Mustela nivalis</i>)	-	
9	Ежи амурские (<i>Erinaceus amurensis</i>)	+	
10	Зайцы (<i>Lepus mantschuricus</i>)	-	
11	Зайцы (<i>Lepus timidus gichiganus</i>)	-	
12	Суслики рыжеватые (<i>Citellus rufescens</i>)	-	
13	Полевки (<i>Evotomys rufocanus</i>)	-	
14	Лесные мыши (<i>Apodemus speciosus</i>)	-	
15	Полевые мыши (<i>Apodemus agrarius mantschuricus</i>)	±	
16	Мыши желтогорлые (<i>Apodemus flavigollis</i>)	±	
17	Бурундуки (<i>Eutamias asiaticus orientalis</i>)	±	
18	Белки (<i>Sciurus vulgaris mantschuricus</i>)	-	
19	Крысы-карако (<i>Rattus norvegicus caraco</i>)	±	
20	Полевки восточные (<i>Microtus michnoi</i>)	+	
21	Полевки обыкновенные (<i>Microtus arvalis</i>)	+	
22	Пеструшки степные (<i>Lagurus lagurus</i>)	+	
23	Хомячки Эверсмана (<i>Cricetulus eyersmannii</i>)	+	
24	Мыши домовые (<i>Mus musculus</i>)	+	
25	Голуби дикие	-	
26	Чижи (<i>Spinus spinus</i>)	+	
27	Чечетки (<i>Acanthis flammea</i>)	+	
28	Щеглы (<i>Carduelis carduelis</i>)	+	
29	Реполовы (<i>Acanthis cannabina</i>)	±	
30	Зяблики (<i>Fringilla coelebs</i>)	±	
31	Воробьи (<i>Passer domesticus</i>)	±	

О б о з н а ч е н и я: (+) — положительный результат; (±) — способность сохранять вирус после инокуляции не менее 15 дней; (-) — отрицательный результат. Точкой отмечены животные, выловленные в Московской и Куйбышевской областях. Остальные, за исключением лабораторных животных, — на Дальнем Востоке.

Особенности возбудителя. Вирус весенне-летнего энцефалита, по сравнению с другими возбудителями ультравирусных энцефалитов человека, наиболее близок к вирусам энцефалитов Сан-Луи и японского. Признаки, позволяющие провести дифференциацию этих вирусов, заключаются в несколько различной их патогенности для животных и в иммунобиологических особенностях.

Обезьяны *M. rhesus* наиболее чувствительны к японскому вирусу. Они заболевают тяжелым смертельным энцефалитом как при интрацеребральном, так и при интраназальном заражении. К американскому вирусу *M. rhesus* менее чувствительны, даже при церебральном заражении они лишь в 50% дают сравнительно легко протекающий энцефалит. При весенне-летнем энцефалите введение вируса обезьянам через нос не дало результата, но картина заболевания при внутримозговом заражении была более тяжелой, чем при энцефалите Сан-Луи (параличи, высокая смертность). В гисто-

логической картине существенным для сравнения признаком является поражение клеток Пуркинье мозжечка, что наблюдается у обезьян при японском энцефалите и отсутствует при энцефалитах весенне-летнем и Сан-Луи. Указанные различия позволяют считать, что вирус весенне-летнего энцефалита по своему действию на *M. rhesus* занимает среднее место между вирусами японским и американским.

Овцы восприимчивы к вирусам весенне-летнему (Левкович) и японскому, но резистентны к энцефалиту Сан-Луи (Вебстер).

Чувствительность белых мышей одинаково высока как к энцефалиту весенне-летнему, так и к японскому энцефалиту. Несколько отличен в этом отношении вирус Сан-Луи, который, по данным Вебстера, не способен вызывать смертельное заболевание у мышей при внутрибрюшинном и подкожном его введении.

К другим сведениям, позволяющим проводить этиологическую дифференциацию энцефалитов, относятся результаты опытов по сравнительному изучению антигенных особенностей вирусов. Как и в опытах на животных, антигенные различия наиболее отчетливы у вирусов весенне-летнего и американского. Опыты по серологической дифференциации этих вирусов с достаточной ясностью показывают, что сыворотка крови переболевшего весенне-летним энцефалитом, специфически действуя на весенне-летний вирус, не способна нейтрализовать вирус энцефалита Сан-Луи. Сыворотки кроликов, иммунизированных вирусом Сан-Луи, нейтрализуют только гомологичный вирус. Сыворотки кроликов, иммунизированных весенне-летним вирусом, оказывают также нейтрализующее действие и на вирус Сан-Луи, но в значительно меньшей степени, нежели на гомологичный вирус.

Опыты перекрестного испытания иммунитета у мышей, вакцинированных вирусом энцефалита Сан-Луи, доказывают, что они, обладая резистентностью к заражению гомологичным вирусом, не имеют иммунитета к вирусу весенне-летнему. Эти данные подтверждаются исследованиями по адсорбции антител из иммунных сывороток. Оказалось, что если к иммунсыворотке весенне-летнего энцефалита добавить гомологичный вирус, то последний полностью адсорбирует и нейтрализует имеющиеся в ней антитела. Если же добавляется не гомологичный вирус, а вирус Сан-Луи, то адсорбция не происходит и сыворотка полностью сохраняет свою активность. При обратной постановке опыта, т. е. при прибавлении к иммунсыворотке Сан-Луи весенне-летнего вируса, также происходит нейтрализация антител, но только частичная (Левкович).

Вирус весенне-летнего энцефалита значительно ближе по своим иммунологическим свойствам к вирусу японского энцефалита. Сыворотки переболевших весенне-летним энцефалитом людей, так же как и иммунсыворотки кроликов, почти с одинаковой активностью нейтрализуют как гомологичный, так и японский вирусы. Сыворотка кроликов, иммунизированных вирусом японского энцефалита, полностью нейтрализует гомологичный вирус, производит лишь частичную нейтрализацию вируса весенне-летнего энцефа-

лита. Опыты перекрестного истощения специфических иммунсывороток дали аналогичные результаты, показав, что японский вирус не способен извлекать из весенне-летней сыворотки все антитела, в то время как весенне-летний вирус из японской сыворотки адсорбирует все антитела полностью. Испытание иммунитета у мышей, вакцинированных вирусом весенне-летнего энцефалита, показало их высокую устойчивость к заражению как гомологичным, так и японским вирусами. Наряду с этим мыши, вакцинированные вирусом японского энцефалита, обладая высокой устойчивостью к заражению гомологичным вирусом, не имеют прочного иммунитета к вирусу весенне-летнего энцефалита (Левкович).

В итоге, опыты по изучению антигенных особенностей вирусов дают достаточные доказательства обособленности вириуса весенне-летнего энцефалита от вириуса Сан-Луи, с меньшей четкостью отличая его от вириуса японского энцефалита. Таким образом, накопленный материал позволяет считать возбудителя весенне-летнего энцефалита нозологически самостоятельным ультравириусом, ближе всего стоящим к вириусу японского энцефалита (Зильбер).

Иммунитет. Весенне-летний энцефалит после выздоровления оставляет длительный и прочный иммунитет. До настоящего времени нам не известны случаи повторного заболевания весенне-летним энцефалитом у одного и того же человека. Экспериментальные наблюдения подтверждают эти данные. Восприимчивые к энцефалиту животные, пережившие инфекцию или вакцинированные ослабленным или убитым вириусом, приобретают стойкую невосприимчивость к последующему заражению¹.

В крови выздоравливающих людей, как правило, обнаруживаются специфические, нейтрализующие вириус антитела. Начиная с 15-го дня болезни, когда нейтрализующая способность сыворотки еще незначительна, антитела в крови реконвалесцентов медленно накапливаются, достигая максимума через 2—2½ месяца от начала заболевания. По данным Левкович, полученным ею при обследовании динамики нарастания антител у 56 больных, накопление антител происходит постепенно. К 15-му дню заболевания антитела обнаруживаются у 10,3% больных, к 20—30-му дню уже у 49,3%. В более поздние сроки антитела имеются почти у всех переболевших. Какого-либо параллелизма между формой заболевания и интенсивностью накопления антител не отмечено.

В крови реконвалесцентов антитела сохраняются в течение длительного времени. По нашим наблюдениям, сделанным в Поволжье, реконвалесценты с 10—12-летней давностью заболевания обладали высоким титром антител в крови, нейтрализующим до 1000 минимальных смертельных для мышей доз вириуса. Наличие специфических гуморальных изменений у переболевших весенне-

¹ Следует упомянуть, что невосприимчивые к заражению животные на парентеральное введение больших доз вириуса отвечают накоплением в крови специфических антител. Иммунные сыворотки от невосприимчивых животных богаты антителами и по своей активности (в опытах на животных) не уступают сывороткам реконвалесцентов.

летним энцефалитом является проявлением иммунитета, длящегося многие годы, и дает возможность точного установления ретроспективного диагноза.

При изучении нейтрализующих вирус свойств крови в опытах на животных, особенности гуморального иммунитета оказались в общих чертах сходными с описанными выше. Так, у выздоравливающих после экспериментального энцефалита обезьян антитела появлялись через месяц после заражения и достигали максимума через 4 месяца. К 6—7 месяцам количество антител значительно снижалось (Зильбер и Шубладзе).

Интересны в этом отношении широкие опыты Шубладзе, проведенные на большом количестве животных двух видов — белых мышах и обыкновенных полевках (*Microtus arvalis*), восприимчивых к вирусу энцефалита.

На приведенном рис. 9 опыты автора представлены в виде кривых, где пунктирная линия изображает накопление антител в крови у вакцинированных животных, а сплошная — приобретенный иммунитет. Цифры по горизонтали показывают время испытания иммунитета в неделях, начиная с первой истекшей после окончания иммунизации. Цифры по вертикали указывают разведение вируса, взятого для заражения животных при испытании иммунитета. Как видно из рисунка, накопление антител у иммунизированных животных возрастает параллельно с нарастанием общей резистентности организма и достигает максимума через три недели. На высоком уровне иммунитет сохраняется в течение трех недель, затем постепенно снижается и через 10 недель исчезает совсем. Высокий уровень антител в крови сохраняется одну неделю, после чего их количество уменьшается, и к 10-й неделе антитела обнаружить не удается.

Эти экспериментальные данные подтверждают, что иммунитет при весенне-летнем энцефалите сопровождается параллельным накоплением вируснейтрализующих антител, и что последние могут служить бесспорным доказательством наличия иммунитета.

Каган, разрабатывая вопросы активной иммунизации против энцефалита, установила, что лучшим методом предохранения мышей от последующего заражения является вакцина, приготовленная из вируса, убитого раствором формалина. Формалин в 0,1—0,2-процентной концентрации убивает вирус в 0,5—1-процентной эмульсии мышного мозга в течение 10—20-дневного контакта при температуре ледника 4—5°C. Приготовленная таким образом вакцина после трехкратного подкожного введения вызывала у мышей образование прочного иммунитета.

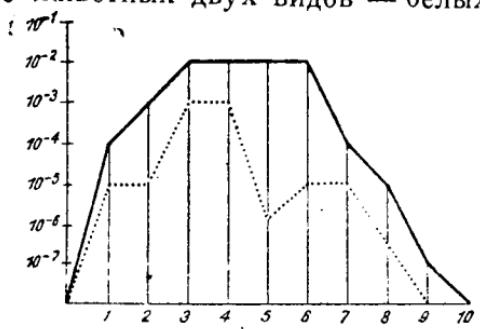


Рис. 9. Динамика нарастания иммунитета у вакцинированных мышей

Данные, полученные в эксперименте на мышах, были использованы для разработки метода специфической профилактики весенне-летнего энцефалита у людей. Смородинцев, Левкович и Данковский, установив безвредность вакцины в опыте на 12 добровольцах, провели широкий опыт иммунизации людей в очаге энцефалита на Дальнем Востоке. Была применена вакцина, приготовленная из 1-процентной эмульсии мозга больных мышей, смешанного с раствором формалина 1 : 600. Смесь вируса с формалином после выстивания на леднике в течение 20 дней была лишена каких-либо вредных свойств и в количестве 3 и 6 см³ вводилась подкожно людям в виде двукратной инъекции. Прививки формаловакцины дали вполне удовлетворительные результаты. Из 925 привитых было 2 легких заболевания, тогда как в контрольной группе в 1185 человек было 26 случаев энцефалита, в большинстве с тяжелым течением болезни. Вакцинация не сопровождалась местными или общими реакциями и стимулировала образование специфических антител, нейтрализующих действие вируса.

Иммунитет при весенне-летнем энцефалите проявляется не только после перенесенного заболевания или в результате вакцинации, но наблюдается еще у людей, длительно живущих в очагах энцефалита. Эпидемиологические наблюдения показывают, что в эндемических очагах энцефалита заболеваемость встречается редко, несмотря на большое количество спонтанно зараженных вирусом энцефалита клещей и частое нападение их на человека. При равных профессиональных и бытовых условиях среди людей, вновь прибывавших в тайгу, заболевание энцефалитом достигало 15,5%, тогда как у лиц, проживавших на этом же месте более двух лет, энцефалит встречался значительно реже — 0,29% (Данковский).

Меньшая восприимчивость местных жителей может быть объяснена лишь одним фактором — специфическим повышением их резистентности к заражению энцефалитом. Есть все основания полагать, что это обусловливается постепенным нарастанием иммунитета, вызванного поступлением вируса от зараженных клещей. Повидимому, укусы клещей — переносчиков вируса — вызывают в одних случаях, у людей восприимчивых, заболевание энцефалитом, в других — могут вызывать образование иммунитета. Последнее в очагах энцефалита встречается значительно чаще, чем первое.

В этом отношении заслуживают внимания наблюдения, сделанные мною в Приморском крае во время экспедиционной работы в 1939 г. В двух пунктах, расположенных один от другого на расстоянии 30 км, находились поселки Кривой Ключ и Сунутинский заповедник. Первый из них был благополучен по энцефалиту, второй представлял собой типичный по ландшафту и эпидемиологическим показаниям энцефалитный очаг. У жителей этих поселков, проживающих там в течение трех-четырех лет, и еще третьего («базы Леспромхоза»), расположенного между двумя первыми, была взята кровь для сравнительного изучения нейтрализующих свойств к вирусу весенне-летнего энцефалита.

Опыты нейтрализации ставились по следующей методике: из крови, взятой из локтевой вены в количестве 2—3 см³, отделялась сыворотка и в определенных пропорциях смешивалась с падающими дозами вируса. Исследуемая сыворотка в объеме 0,15 см³ смешивалась с равным по объему количеством вируса в падающих разведениях (10^{-4} , 10^{-5} , 10^{-6}). Смесь сыворотки и вируса, после двухчасового стояния в термостате при 37°, вводилась интрецеребрально белым мышам. Наличие антител регистрировалось по способности сывороток нейтрализовать те или иные разведения вируса.

Были исследованы сыворотки от 24 человек, причем контролем к ним служили шесть сывороток (№ 25—30) людей, никогда не живших в таежной местности, и две сыворотки (№ 31 и 32) от реkonвалесцентов, переболевших энцефалитом 2 года назад.

Графически опыт нейтрализации представлен в виде черных и белых маленьких квадратов, заключенных в большой прямоугольник, обозначающий одну сыворотку. Черные квадраты обозначают погибших от энцефалита мышей, белые — не заболевших и выживших до конца опыта, т. е. в течение одного месяца. Вертикальные ряды маленьких квадратов обозначают количество мышей (каждый квадратик — одна мышь) на каждое разведение вируса. Одна контрольная сыворотка бралась с дополнительным десятичным разведением вируса (10^{-7}) для выяснения титра последнего. Содержание и титр антител изображены пешаштрихованными белыми квадратиками.

Как видно из рис. 10, нейтрализующая активность сывороток, т. е. количество антител к вирусу весенне-летнего энцефалита, всего выше у жителей Заповедника. Меньше антител у жителей «базы Леспромхоза», поселка, расположенного близ Заповедника, и всего меньше у жителей Кривого Ключа. В последнем не было случаев заболевания энцефалитом, так же как не было обнаружено, по данным Рыжова, зараженных вирусом энцефалита клещей.

Интересно, что вирулицидная активность сывороток людей из Заповедника настолько велика, что не уступает в активности своего действия сывороткам реkonвалесцентов. В Заповеднике, несмотря на наличие зараженных клещей и постоянные их нападения на жителей, среди длительно живущих лиц не было выявлено заболеваемости, в то время как среди вновь прибывших было два

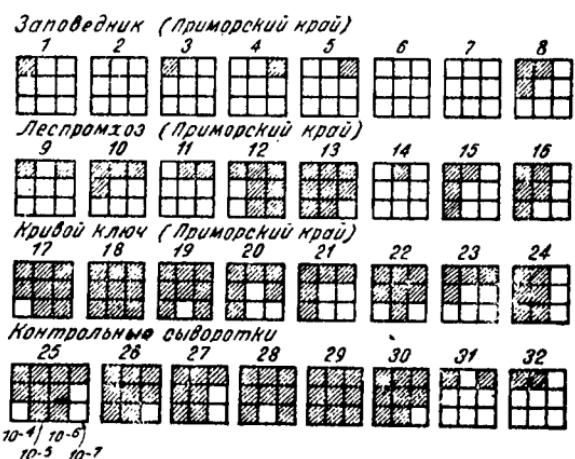


Рис. 10. Антитела к вирусу энцефалита в крови у людей

случая энцефалита. Едва ли можно сомневаться в том, что такая устойчивость к инфекции жителей энцефалитного очага объясняется наличием стойкого иммунитета, создавшегося в результате поступления в организм специфического антигена.

Серологические исследования жителей очагов энцефалита были произведены мною не только на Дальнем Востоке, но и в Европейской части СССР, в Поволжье и на Урале.

На рис. 11 представлены опыты нейтрализации вируса весенне-летнего энцефалита сыворотками, полученными от жителей трех населенных пунктов Куйбышевской области: Жигулев-

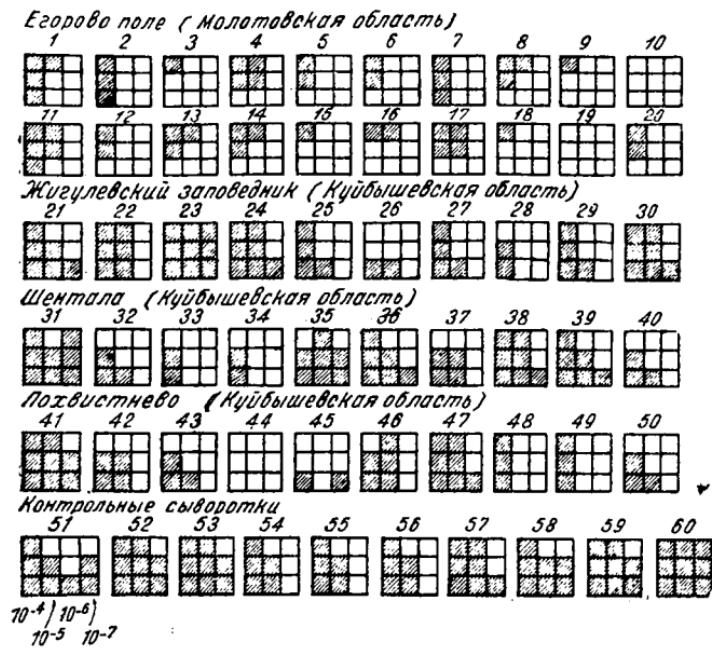


Рис. 11. Антитела к вирусу энцефалита в крови у людей

ский заповедник, Шентала, Похвистнево, и одного населенного пункта на Урале — поселка Егорово Поле Молотовской области. Методика опытов оставалась та же, дата постановки опытов — 1940 г. Во всех перечисленных поселках зарегистрирована заболеваемость весенне-летним энцефалитом. Кровь бралась у лиц, живущих на месте не менее трех лет и энцефалитом по анамнезу не болевших.

Полученные нами данные по своим результатам согласуются с материалами (свыше 400 исследований) Левкович, показавшей, что значительный процент людей, живущих в эндемических по энцефалиту пунктах Хабаровской области, обладает повышенным содержанием антител. При этом было отмечено, что процент людей, имевших в своей крови вириулицидные вещества, повышается в соответствии с интенсивностью контакта человека с тайгой.

Вместе с тем было доказано, что в крови людей, постоянно соприкасающихся с больными энцефалитом (обслуживающий медперсонал), но не бывающих в тайге, отсутствуют какие-либо отклонения по сравнению с контрольными сыворотками.

Косвенные доказательства того, что накопление антител в крови у населения энцефалитных очагов обязано своим происхождением контакту с зараженными клещами, вытекают из результатов иммунологического обследования животных. Надо полагать, что лошади и коровы не восприимчивы к весеннему-летнему энцефалиту, хотя и являются в теплое время года основным объектом нападения клещей.

Существенную важность представлял вопрос, как же реагируют эти животные на поступление в кровь вируса от зараженных

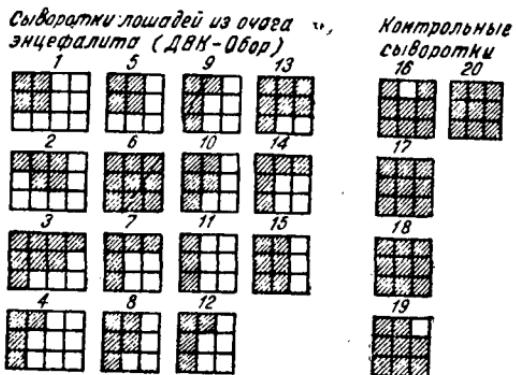


Рис. 12. Антитела к вирусу энцефалита в крови у животных

половозрелых пастбищных

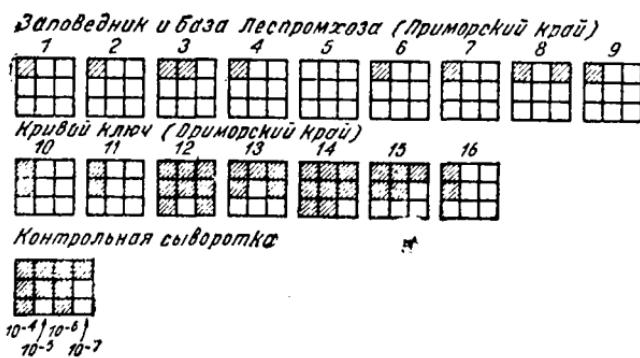


Рис. 13. Антитела к вирусу энцефалита в крови у животных

клещей? Обладают ли они также наличием вируснейтрализующих антител?

Для ответа на эти вопросы мною была исследована кровь коров и лошадей из хозяйств, расположенных в эндемических районах. Опыты проводились по вышеописанной методике и дали результаты, сходные с полученными при изучении сывороток людей. Кровь была исследована у животных на Дальнем Востоке в Хабаровском и Приморском краях (рис. 12, 13 и 14), а также в Куйбышевской области (рис. 15).

Антитела к вирусу весенне-летнего энцефалита были обнаружены не только у крупных сельскохозяйственных животных, но и у диких грызунов и насекомоядных, обитателей энцефалитных очагов. На рис. 16 представлены результаты опытов нейтрализации.

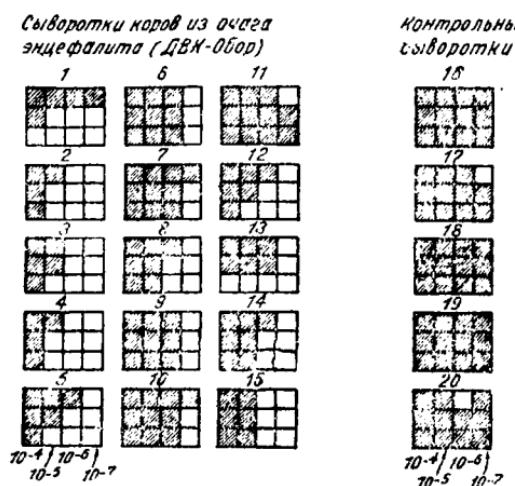


Рис. 14. Антитела к вирусу энцефалита
в крови у животных

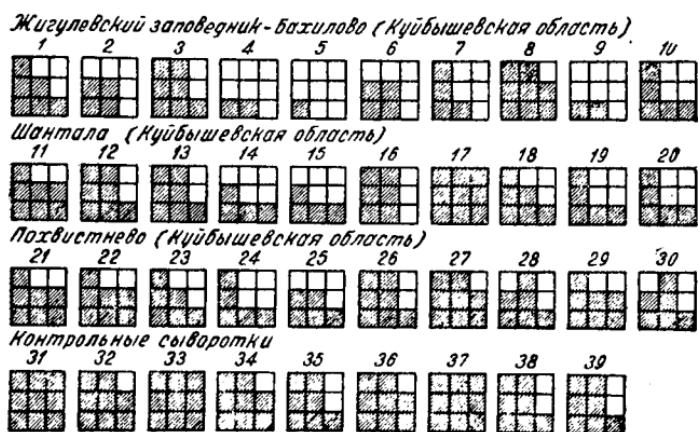


Рис. 15. Антитела к вирусу энцефалита в крови у животных

ции с сыворотками грызунов, ежей и кротов. В этих опытах характерно то, что в крови у кротов, ведущих подземный образ жизни и вследствие этого мало подвергающихся нападению клещей, антитела отсутствуют. В том же очаге у грызунов и ежей имеется значительный титр антител. У них, главным образом на ежах, клещи паразитируют особенно часто и в большом количестве.

Всего было исследовано 250 сывороток от людей и животных из пораженных энцефалитом районов. Полученные результаты можно

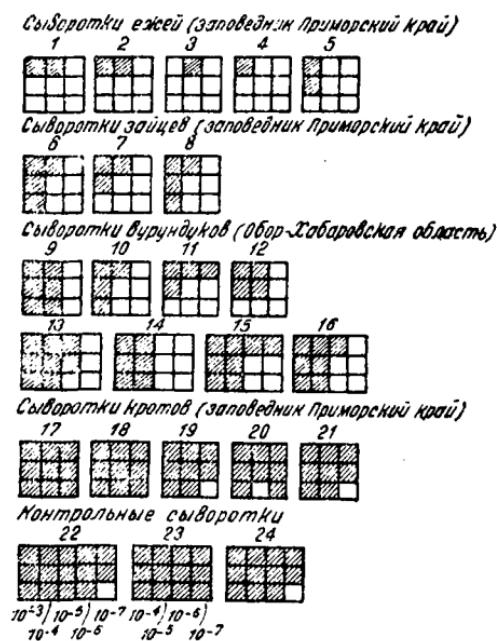


Рис. 16. Антитела к вирусу энцефалита
в крови у животных

свести в одну таблицу и представить ее в виде диаграммы (рис. 17). Изображенные в диаграмме столбики составлены из числа не за-

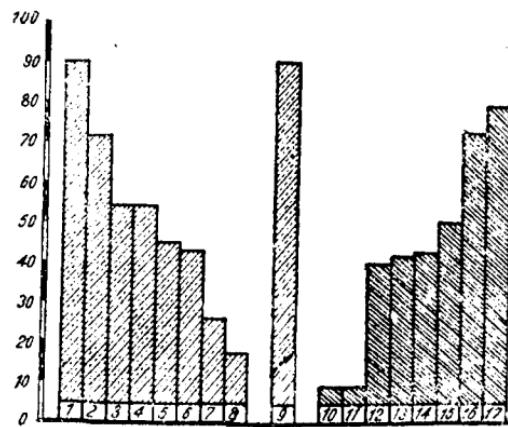


Рис. 17. Сравнительный уровень антител к
вирусу энцефалита у людей и животных в
очагах

болевших в опытах нейтрализации мышей, т. е. получивших нейтральную смесь сыворотки + вирус. Высота столбика, выведенная

в процентном отношении к общему числу мышей, показывает суммарное количество антител в каждой группе сывороток.

Обозначение сывороток по порядку столбиков на рисунке и название местностей, где они собраны:

- | | |
|--|-----------------------|
| 1. Супутинский заповедник, ДВК | Сыворотки от людей |
| 2. Егорово Поле, Урал | |
| 3. База Леспромхоза, ДВК | |
| 4. Похвистнево, Куйбышевская область | |
| 5. Шентала, Куйбышевская область | |
| 6. Жигулевский заповедник, Куйбышевская область | |
| 7. Кривой Ключ, ДВК | |
| 8. Контрольные сыворотки ¹ | |
| 9. Реконвалесценты | Сыворотки от животных |
| 10. Контрольные сыворотки от животных ² | |
| 11. Сыворотки кротов, Супутинский заповедник | |
| 12. Сыворотки коров, Похвистнево | |
| 13. Сыворотки коров, Шентала | |
| 14. Сыворотки коров, Жигулевский заповедник | |
| 15. Сыворотки коров и лошадей, Обор, ДВК | |
| 16. Сыворотки диких животных, Супутинский заповедник | |
| 17. Сыворотки коров, Супутинский заповедник | |

При сравнении содержания антител в различных группах сывороток видно, что интенсивнее всего они выражены у реконвалесцентов и в группе обитателей Супутинского заповедника. Это одинаково относится как к человеческим сывороткам, так и к сывороткам от домашних и диких животных. Исключение составляют сыворотки кротов, выловленных в том же Заповеднике, показывающие, наряду с контрольными, ничтожное содержание антител. Последнее может служить доказательством того, что накопление антител является следствием поступления в организм антигена от зараженных клещей — переносчиков энцефалита. Как уже указывалось выше, кроты подвергаются нападению клещей неизмеримо меньше, чем другие млекопитающие, постоянно живущие на поверхности земли.

Кроме обитателей Супутинского заповедника наибольшее количество антител обнаружено у жителей поселка Егорово Поле на Урале. Ближе всего к контрольным сывороткам стоят сыворотки жителей Кривого Ключа. Эпидемиологические показатели соответствуют результатам серологического анализа; так например, именно в Кривом Ключе заболеваний энцефалитом при внимательном изучении этого района мы не выявили ни в год исследования сывороток, ни в предыдущие годы. Как уже упоминалось, в этом поселке не было найдено (в 1939 г.) также и зараженных энцефалитом клещей, хотя общее количество клещей было весьма велико.

Изученные нами серологические особенности крови людей и животных в очагах энцефалита, а также данные эпидемиологических и экспериментальных наблюдений говорят о том, что при весенне-летнем энцефалите существуют три вида иммунитета: иммунитет послеинфекционный, возникающий в результате переболевания;

¹ Сыворотки собраны от людей, живущих в городах.

² Сыворотки собраны от животных из городов, преимущественно из Москвы.

иммунитет послевакцинальный, обусловленный искусственным введением в организм убитого вируса, и, наконец, иммунитет, приобретенный контактом населения очага энцефалита с источником инфекции — зараженным клещом при отсутствии первых двух факторов.

Каковы условия возникновения последней формы иммунитета? Здесь может быть сделано предположение, что иммунитет в данном случае является следствием перенесения атипичных, стертых, непроявленных форм заболевания. Предпринятая нами экспериментальная проверка этого предположения дала веские доказательства в его пользу. Результаты проведенных с этой целью опытов будут изложены в следующей главе.

Патогенез. Основной чертой, характеризующей вирус весеннелетнего энцефалита, является его средство к нервной ткани — нейтропизм. При обследовании людей, погибших от энцефалита, наибольшая концентрация вируса найдена в центральной нервной системе. Кровь, ликвор и паренхиматозные органы содержат вирус не постоянно и в сравнительно незначительных количествах. По данным Левкович, максимальная концентрация вируса обнаружена в продолговатом мозгу, шейном отделе спинного мозга и в среднем мозгу. Несколько меньшие количества вируса найдены в коре головного мозга, в поясничном сегменте спинного мозга и в периферических нервах, причем в последнем случае вне зависимости от клинической выраженности процесса.

В экспериментальных условиях Шубладзе установила, что при различных путях введения вируса мышам наивысшая его концентрация обнаруживается в головном мозгу. При внутримозговом заражении мышей уже через час вирус находится в крови, легких, печени, селезенке и почках. Через 1 и 3 дня количество его в органах уменьшается, вновь нарастая к 3—6-му дню после заражения. На 3-й и 6-й день вирус обнаруживается в моче. В желчи вирус отсутствует в течение всего опыта. Через час после интраназального заражения в наибольшей концентрации вирус обнаруживается в легких и в значительно меньших дозах — в селезенке, печени и почках. Через 24 часа он появляется в мозгу и в крови. Позднее отмечается непрерывное увеличение количества вируса в мозгу и уменьшение в легких. В почках, печени и селезенке вирус находится в течение всего опыта, в моче только на 6-й и 9-й день после заражения. При подкожном заражении через час вирус обнаруживается в небольших количествах во всех органах, кроме мозга, через 24 часа он появляется в мозгу. Во всех опытах для заражения мышей употреблялись большие дозы вируса.

Количественный учет размножения вируса в организме мышей показал, что оно не происходит вне пределов центральной нервной системы. Количество вируса в органах увеличивается только в разгаре заболевания, что, очевидно, является следствием размножения его в мозгу и интенсивного перехода в общий циркуляционный ток. В разгаре заболевания вирус удается обнаружить у мышей также в моче и в слизистой верхних дыхательных путей.

Таблица 5

Дни исследования мозга и крови мышей после заражения

	1	2	3	5	6	7	8	9	10	12	13	14	16	18	21	30	35	40
Horserectra b mouse	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Кровь	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
10^{-1}	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
10^{-3}	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
10^{-5}	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

При распространении вируса в организме гематогенный путь играет значительную роль. При экспериментальной инфекции это видно из опытов Шубладзе, доказавшей, что лишь немедленная ампутация хвоста может защитить мышей от заболевания энцефалитом после введения большой дозы вируса под кожу хвоста, удаление которого через 2 минуты после заражения уже не гарантировало животных от заболевания.

У людей, погибших от весенне-летнего энцефалита, патолого-анатомические исследования обнаружили диффузные поражения в нервной ткани, изменения в стенках сосудов, особенно капилляров, с образованием вокруг них гранулем. Постоянно наблюдаются дегенеративные изменения паренхиматозных органов и выраженные геморрагии подслизистых и серозных оболочек. Все это говорит за циркуляцию вируса в кровеносной системе. Робинсон и Сергеева на основании своих данных предполагают гематогенный путь продвижения вируса в организме с лимфогенным периневральным распространением его в нервную систему.

В предыдущей главе, посвященной иммунитету при весенне-летнем энцефалите, мы остановились на том, что при этой инфекции наряду с другими видами невосприимчивости существует «естественный» иммунитет у населения в очагах энцефалита, образующийся в результате «неприметной иммунизации». В настоящей главе мне кажется уместным привести нашу попытку выяснить экспериментальным путем, не является ли этот вид иммунитета следствием перенесенной бессимптомной или нетипичной инфекции, и затем, какие внешние факторы могут действовать ослабляющим образом на резистентность организма.

Опыты велись на мышах. Задачей первой серии опытов было выяс-

нение возникновения экспериментального энцефалита при заражении малыми дозами вируса. Мыши заражались подкожно такими разведениями вируса, которые оставляли в каждом опыте некоторое количество незаболевающих животных. Это количество не было постоянным, но в общем приближалось к 50%. Всего было поставлено 3 серии опытов на 300 животных, давших аналогичные результаты. Ниже приведен один из них от 16 апреля 1941 г.

100 мышей, весом в 18—22 г, были заражены под кожу вирусом весеннего-летнего энцефалита (штамм № 4) в разведении 10^{-5} . Ежедневно убивалось по две мыши для исследования мозга и крови на присутствие вируса, с количественным его учетом. Половина мозга от каждого животного фиксировалась в формалине для последующего гистологического изучения. Убивались для исследования только внешне вполне здоровые мыши. В табл. 5 представлены результаты данного опыта, показывающие по дням наличие вируса в крови и мозгу зараженных, но не заболевших клинически выраженным энцефалитом мышей. Знак (+) показывает наличие вируса в данном разведении мозга; знак (—) — отсутствие вируса. Кровь исследовалась без разведений.

В табл. 6 приведены данные гистологического изучения

Таблица 6

Дни, истекшие с момента заражения	Сосуды	Мягкая мозговая оболочка	Центральные серые узлы	Глиозная ткань	Кора полу-шарий	Белое вещество мозга	Средний межуточный мозг	Мозжечок	Продолгова-тый мозг	Диффузность
1	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
2	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
3	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
5	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
6	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
7	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
8	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
10	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
12	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
13	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
14	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
16	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
18	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
21	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
30	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
35	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
40	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++

мозга этих же мышей, проведенные параллельно с вирусологическими исследованиями¹. Материал для гистологии фиксировался в 10-процентном формалине; окрашен гемотаксилин — эозином и по Нислю.

В этой таблице приняты следующие обозначения:

Сосуды. Крестиками обозначается степень поражения сосуда: (\pm) — умеренная гиперемия; (+) — резкая гиперемия и небольшая клеточная реакция стенки сосуда; (++) — пролиферация клеток эндотелия и адвентиции; (+++) — резкая пролиферация указанных клеток с закрытием просвета сосуда и распространением клеточной инфильтрации за пределы сосуда в вещества мозга.

Мягкая мозговая оболочка. Такие же обозначения: гиперемия, очаговое кровоизлияние, отек и набухание, клеточная инфильтрация.

Центральные серые узлы. По количеству крестиков обозначается степень поражения сосудов, капилляров и клеточной реакции.

Глиозная ткань. По количеству крестиков обозначается степень глиозной реакции и образование узелков в разных отделах мозга и мозжечка.

Кора полушарий. По количеству крестиков обозначается степень сосудистой и глиозной реакций.

Белое вещество, средний межуточный мозг, мозжечок, продолговатый мозг. По количеству крестиков отмечается степень гиперемии и клеточной пролиферации стенок сосудов, глиозная реакция в разных отделах мозга с образованием гранулем и очаговое кровоизлияние.

Диффузность. Количество крестиков обозначает, насколько процесс изменения сосудов и клеточной пролиферации охватывает отдельные участки мозга или диффузно поражает все отделы мозга.

Как видно из табл. 5, вирус в крови в первые два дня после заражения отсутствует и появляется только лишь после размножения его в мозгу, т. е. на 3-й день. Начиная с третьего дня вирус обнаруживается в крови в течение семи дней и после истечения этого срока исчезает совсем. В мозгу вирус находится с первого же дня после заражения и, постепенно нарастая, достигает своего максимума с 8 по 13-й день. В дальнейшем количество вируса постепенно уменьшается и, начиная с 21-го дня, его в мозгу обнаружить не удается. Гистологические исследования (табл. 6) показывают, что уже в первый день после заражения центральная нервная система отвечает на подкожное введение вируса реакцией со стороны сосудов. В последующие дни наблюдается развитие воспалительного процесса с вовлечением различных участков головного мозга и поражением как мезенхимных, так и паренхиматозных элементов нервной ткани. Наибольшей своей интенсивности патогистоло-

1 Приношу сердечную благодарность д-ру Краснянской за помощь и консультации в гистологических исследованиях.

тические изменения достигают на 8-й и 9-й дни после заражения и затем, постепенно уменьшаясь,держиваются вплоть до 40-го дня.

Между накоплением вируса в мозгу и развитием патогистологических изменений отмечается параллельная зависимость, максимально выраженная в одни и те же дни — 8-й и 9-й. Параллелизм этот заканчивается на 18-й день. На 21-й, 30-й, 35-й и 40-й дни при отсутствии вируса в мозгу остаются только гистологические изменения. Следует еще раз подчеркнуть, что для исследования брались мыши, не имеющие никаких внешних признаков заболеваний¹.

На представленных здесь микрофотографиях (рис. 18—27) за- сняты патоморфологические изменения в различных участках мозга мышей при экспериментальном бессимптомном энцефалите.

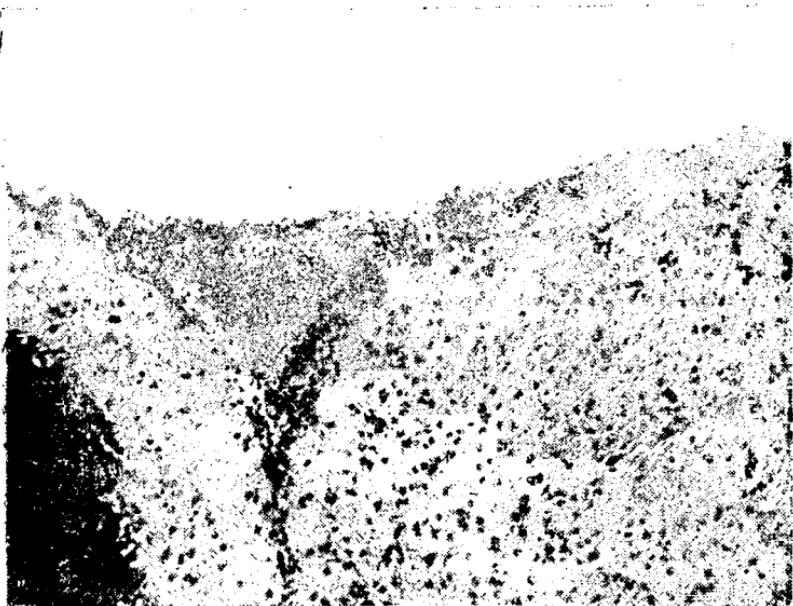


Рис. 18. Менингеальная реакция. Инъекция сосудов, лимфоидная инфильтрация сосудов, пролиферативные явления в оболочках — большое увеличение соединительно тканых ядер мягких оболочек.
Окраска гематоксилин-эозином

¹ В качестве контроля был проделан следующий опыт: 20 мышам подкожно вводилась эмульсия мышевого мозга, не содержащая вируса энцефалита. После этого мыши были подвергнуты гистологическому исследованию. Ни в одном случае патологических изменений в центральной нервной системе обнаружено не было.

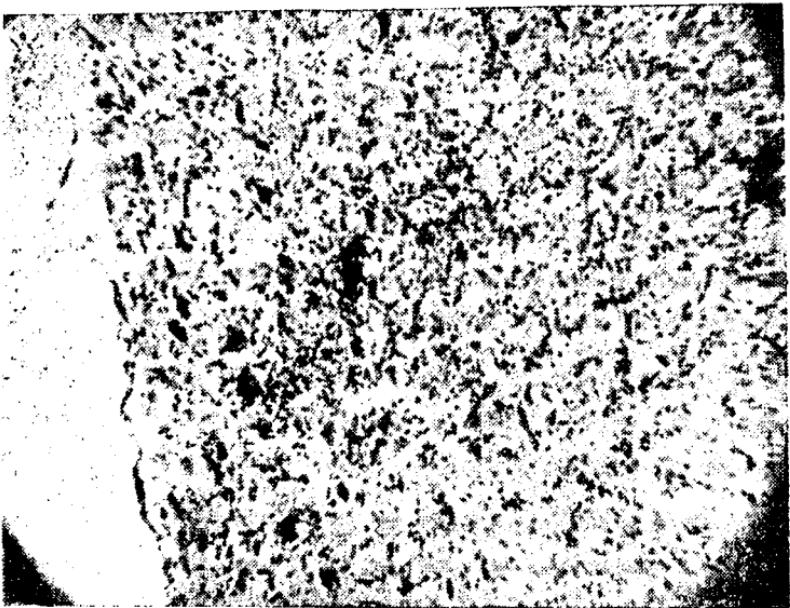


Рис. 19. Кора мозга. Сосудисто-воспалительная реакция. Периваскулярная инфильтрация мелких сосудов коры, пролиферация микроглии вокруг этих же сосудов. Диффузная пролиферация мезоглии. Окраска гематоксилин-эозином

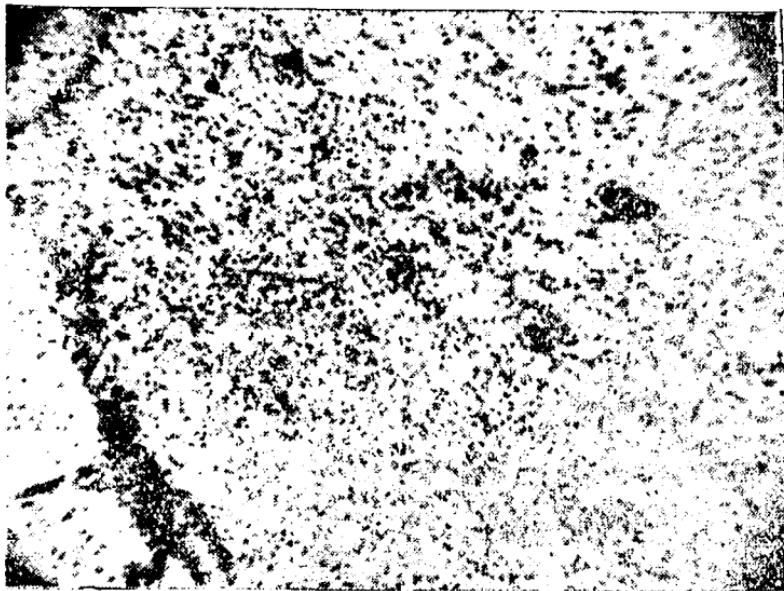


Рис. 20. Очаг сосудисто-воспалительной реакции в белом веществе мозгового ствола. Мелкие инъецированные кровью сосуды с инфильтрированными стенками и пролиферацией олигодендроглии между ними. Сбоку снимка желудочек мозга с пролиферирующей эпендимой. Окраска гематоксилин-эозином

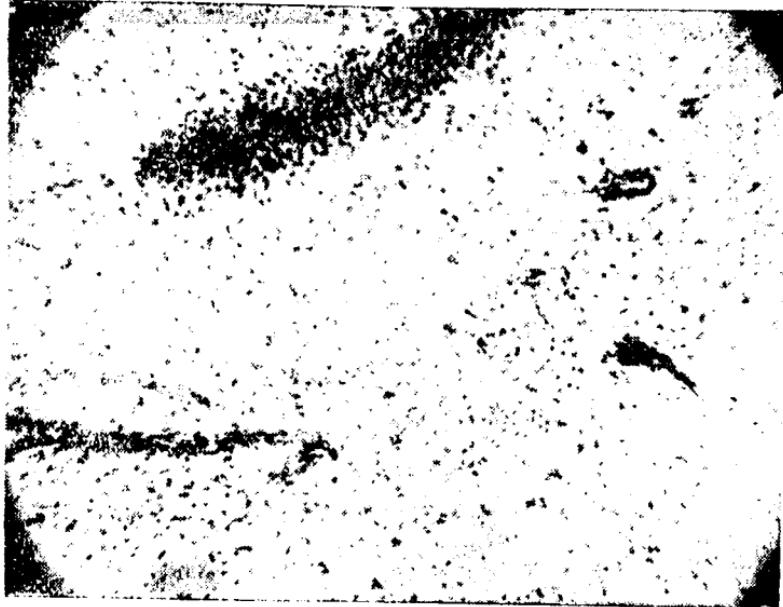


Рис. 21. Отдельные инфильтрированные сосуды в области оливы

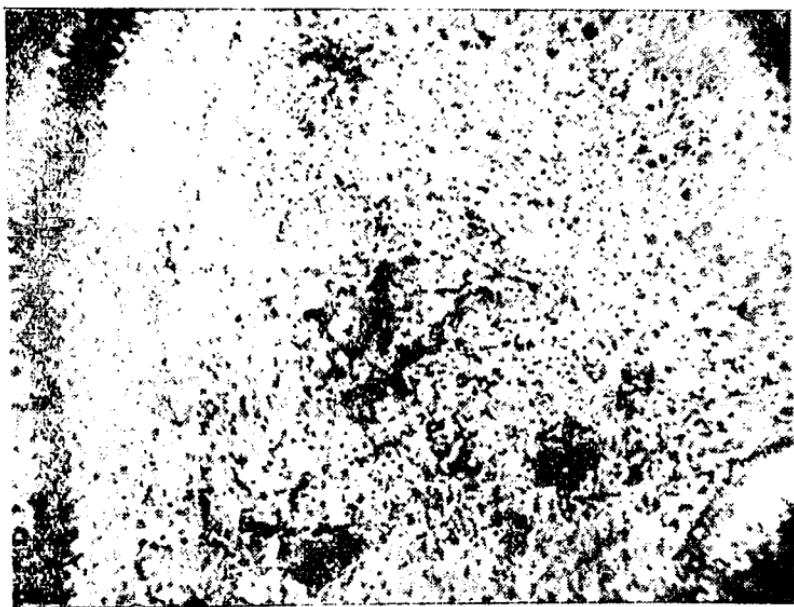


Рис. 22. Очаг сосудисто-воспалительной реакции в области аммонова рога. Инфильтрированные сосуды, вокруг которых диффузно выражена пролиферация мезоглии и олигодендроглии. Окраска по Нисслю тионином

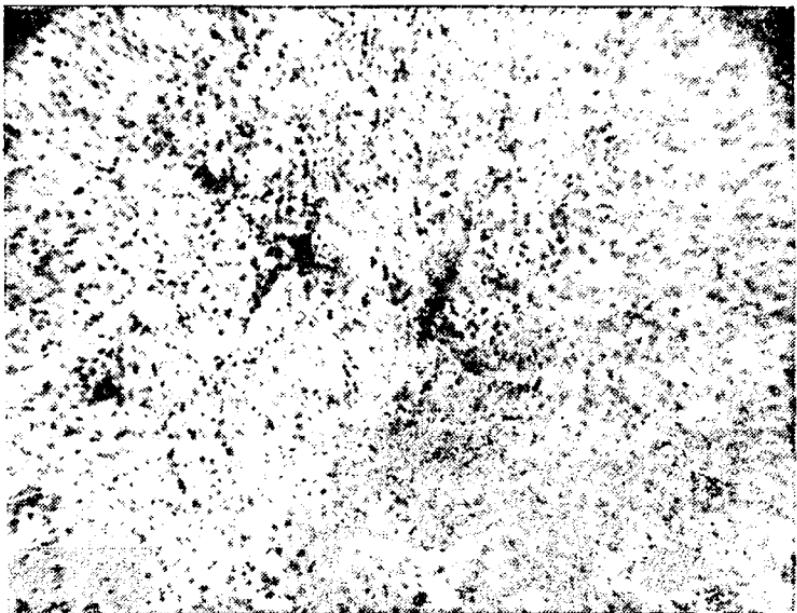


Рис. 23. Тот же препарат при большем увеличении



Рис. 24. Лимфоидная инфильтрация сосуда в белом веществе головного мозга. Окраска гематоксилином-эозином



Рис. 25. Сосуд с периваскулярным инфильтратом в белом веществе мозжечка. Окраска гематоксилином-эозином

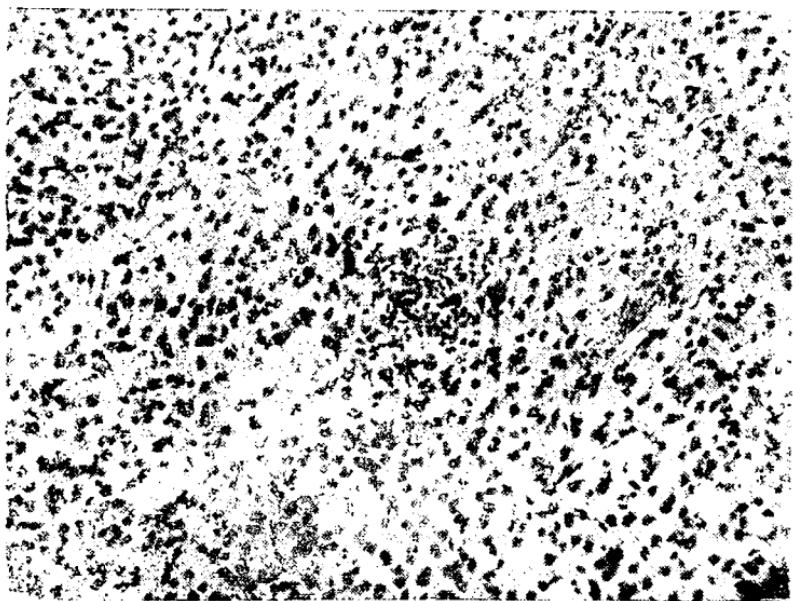


Рис. 26. Диффузная пролиферация мезоглии в коре. Образование узелка из микроглиозных клеток. Окраска тионином

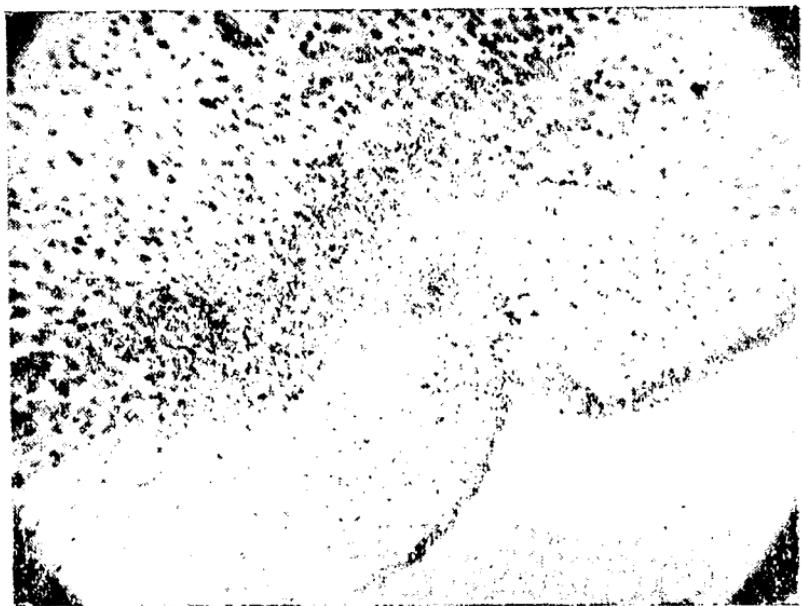


Рис. 27. Узелок из микроглиозных элементов. Окраска тионином

Из 100 мышей, участвовавших в опыте, 36 было взято для исследования, 40 заболело и погибло, не заболели 24 мыши. Последняя группа животных наблюдалась в течение 60 дней, после чего была испытана на иммунитет к энцефалиту. На рис. 28 представлены результаты опыта, где в первом прямоугольнике заштрихованными

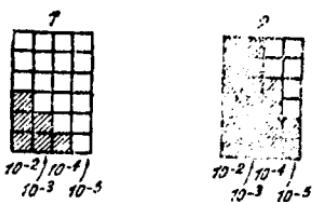


Рис. 28. Иммунитет у мышей, перенесших бессимптомную инфекцию

квадратами показана заболеваемость энцефалитом мышей, повторно зараженных; во втором — заболеваемость контрольных свежих мышей. Цифры внизу обозначают разведение вируса, взятое для заражения; каждый квадрат соответствует одной мыши.

Рисунок показывает, что повторно зараженные мыши, оставшиеся в живых от первого опыта, менее чувствительны к заражению, чем контрольные, т. е. что

они приобрели иммунитет к энцефалиту.

Таким образом, результаты проведенных опытов позволяют считать, что в экспериментальных условиях можно получить форму энцефалита, обнаруживающуюся лишь при вирусологическом и гистологическом исследовании и оставляющую после себя иммунитет.

Существование abortивных и стертых форм заболевания не раз наблюдалось невропатологами, изучавшими весенне-летний энцефалит, в частности Пановым. Мне в 1942 г. пришлось наблюдать в

Европейской части СССР случаи энцефалита, настолько не типичные для этого заболевания, что они до распознавания в большинстве диагностировались как «гриппозное состояние». Из 26 больных в одном и том же очаге у 9 человек наблюдалась сильная головная боль, болезненность в мышцах, повышенная температура, иногда тошнота и рвота. Эти явления быстро уменьшались и в течение 7—10 дней больные выздоравливали.

Симптомы со стороны нервной системы были очень разнообразны и рассеяны, но слабо выражены: анизокория, легкая анимичность, легкая сглаженность носогубной складки, легкая аизо-рефлексия, снижение или отсутствие брюшных рефлексов, легкие паретитические явления. Но наряду с такой формой заболевания у остальных 17 больных наблюдается вполне типичное течение болезни с тяжелыми поражениями центральной нервной системы.

Накопление антител в крови у больных происходило как при явной, так и при стертой форме энцефалита, причем какой-либо существенной разницы в интенсивности этого процесса нами замечено не было. Есть все основания полагать, что в очагах таких нераспознанных форм весенне-летнего энцефалита с легким и abortивным течением было значительно больше, чем наблюдалось нами, и что они остались нераспознанными.

Изложенные выше наблюдения позволяют считать, что, повидимому, при весенне-летнем энцефалите существует не три вида иммунитета, как ранее нами было указано, а два: послепротекционный и послевакцинальный, ибо иммунитет у населения в очагах, по всей вероятности, также является послепротекционным иммунитетом.

Здесь будет нeliшним провести сравнение с американским энцефалитом, при котором имеют место сходные обстоятельства. Вулей и Армстронг (Wooley a. Armstrong) считают, что при энцефалите Сан-Луи, так же как при полиомиелите, иммунитет развивается у людей, не имеющих в своем анамнезе распознанной болезни. Этот иммунитет, по мнению авторов, является следствием широкого распространенной в очагах энцефалита непроявленной субклинической инфекции. Такого же взгляда придерживаются Макенфусс, Гемпельман, Вебстер и Мак-Кордок (Mackenfuss, Gempelman, Webster, Mac Cordock). Подобное предположение обосновывается нахождением в сыворотках здоровых людей антител, нейтрализующих вирус энцефалита (по Макенфуссу в 33% из 217 обследованных) и клиническими наблюдениями над стертыми и атипичными формами энцефалита. Сюда же относятся опыты на мышах, где часть животных, зараженных вирусом энцефалита Сан-Луи, не обнаруживая явных признаков болезни, оказывалась иммунной к последующему введению вируса.

Остается неясным, какими же причинами обусловлено возникновение, типично протекающих тяжелых форм энцефалита наряду с его легкими стертыми формами, которые, как мы полагаем, в количественном отношении не уступают, а, может быть, преобладают над первыми. Возможно, что в ряде случаев для развития

инфекции нужны, кроме агента, вызывающего болезнь, еще добавочные факторы в виде условий, изменяющих естественную устойчивость организма: охлаждение, перегревание, травмы, инсоляция, сопутствующая гриппозная инфекция и другие. Нередко врачи связывают заболевание энцефалитом с одним из вышеперечисленных привходящих моментов, причем чаще это выпадает на долю гриппозной инфекции и охлаждения. При японском энцефалите Канеко придает большое значение перегреванию и инсоляции, считая их серьезным предрасполагающим фактором.

В соответствии с этим мы предприняли попытку рассмотреть, играют ли роль в патогенезе экспериментального энцефалита такие воздействия на животных, зараженных малыми дозами вируса, как охлаждение, перегревание, облучение ультрафиолетовыми лучами и гриппозная инфекция. Не могут ли они создавать условия, способствующие возникновению остро протекающего энцефалита?

Для разрешения этих вопросов были проведены опыты на 436 мышах, подвергшихся воздействию тепла, холода и ультрафиолетовых лучей. Изучение действия тепла производилось путем согревания мышей в сушильном шкафу, снабженном хорошей вентиляцией, при температуре 39—40°C. После заражения мыши ежедневно помещались в шкаф на 3 часа. Опыт длился в течение 10 дней. Контролем служили мыши, зараженные одинаковой дозой вируса, но не подвергающиеся согреванию, и мыши не зараженные, но находящиеся в тех же температурных условиях, что и опытные.

Изучение действия холода проводилось путем погружения банки с мышами в лед, смешанный с солью, при температуре 5°C на 3 часа ежедневно со дня заражения, в течение 10 дней. Для контроля были взяты мыши, получившие одинаковую дозу вируса, но находящиеся в нормальных условиях, и мыши не зараженные, но также подвергнутые охлаждению.

Облучение ультрафиолетовыми лучами производилось посредством лампы Баха, на расстоянии 60 см, ежедневно с момента заражения, 2 раза в день по 15 минут, в течение 10 дней.

Все участвующие в опытах мыши заражались подкожно теми разведениями вируса, которые вызывали гибель контрольных мышей не больше чем на 50%. С этой целью вирус специально титровался для каждого опыта, причем титр вируса колебался от разведения 1: 50 000 до 1: 250 000.

Результаты опытов представлены на рис. 29 в виде столбиков, где в процентном соотношении показаны заболеваемость и гибель мышей от энцефалита.

Облучение ультрафиолетовыми лучами оказалось безрезультатным. Как облученные, так и контрольные мыши вели себя в опыте совершенно одинаково.

Мышь, подвергнутые температурным воздействиям, тяжелее переносили заболевание и давали большую смертность от энцефалита; но, учитывая смертность контрольных незараженных животных

ных, подвергавшихся охлаждению и нагреванию, следует признать незначительным влияние температуры на течение энцефалита. При облегчении условий опыта, т. е. охлаждая и согревая мышей в температуре, исключающей гибель контрольных (незараженных) животных, мы также не наблюдали различия в течении энцефалита.

В описанных ниже опытах был рассмотрен вопрос о влиянии гриппозной инфекции на экспериментальный энцефалит. Были проведены исследования на 330 мышах, которым вводился интраназальным путем вирус гриппа, после чего животные (на следующий день) заражались вирусом энцефалита в тех же дозировках, что и в предыдущих опытах. Яичная культура вирулентного вируса гриппа вводилась мышам в разведениях 1 : 200 000. В результате оказалось, что смертность у мышей, перенесших и гриппозную и энцефалитную инфекции, была немногим больше, нежели у животных, получивших или только вирус гриппа, или только вирус энцефалита. При интраназальном введении вируса энцефалита погибло 78,9% мышей, предварительно зараженных вирусом гриппа; мышей, зараженных только гриппом, погибало 62%, только энцефалитом — 45%. При подкожном введении вируса энцефалита погибло 63,9%, предварительно зараженных вирусом гриппа мышей; зараженных только гриппом — 45,3%; только энцефалитом — 45,8%.

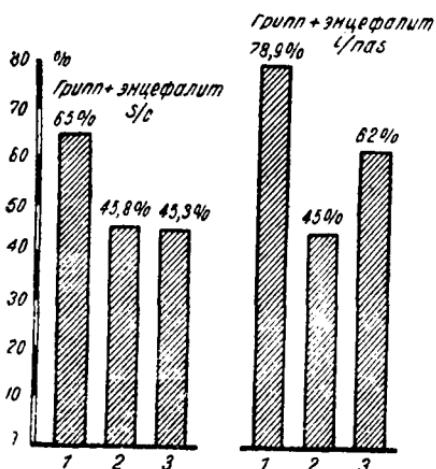


Рис. 30. Влияние гриппозной инфекции на устойчивость мышей к энцефалиту:
1—смертность мышей от энцефалита, осложненного гриппозной инфекцией; 2—смертность от энцефалита; 3—смертность от гриппа

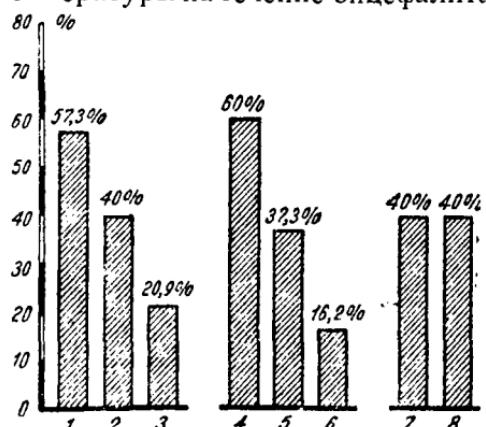


Рис. 29. Влияние внешних факторов на устойчивость мышей к энцефалиту:
1—согревание зараженных мышей; 2—контроль—согревание незараженных мышей; 3—контроль—только заражение; 4—охлаждение зараженных мышей; 5—контроль—охлаждение незараженных мышей; 6—только заражение; 7—облучение ультрафиолетовыми лучами; 8—контроль—только заражение

Схематические результаты опыта представлены на рис. 30, где в процентном соотношении выведена смертность мышей в зависимости от условий

опыта. Столбики № 1 обозначают смертность животных от энцефалита, осложненного гриппозной инфекцией; столбики № 2 — только от энцефалита; столбики № 3 — только от гриппа.

Как видно из рисунка, гриппозная инфекция мало осложняет течение энцефалита. Несколько заметнее влияние гриппа выявляется в опытах с подкожным заражением мышей вирусом энцефалита.

Кроме опытов, описанных выше, было изучено влияние травмы центральной нервной системы на течение экспериментального энцефалита. Мышам, зараженным подкожно вирусом энцефалита (в прежних дозировках), травмировался головной мозг. Нанесение травмы осуществлялось путем интрацеребрального введения 5% растворимого крахмала, в количестве 0,03 см³.

В опытах участвовало 100 мышей. Введение крахмала производилось после заражения. В результате от энцефалита, осложненного травмой, погибло 75% мышей; от неосложненного травмой энцефалита погибло 50% мышей. Для контроля было взято 20 мышей, которым вводился только один крахмал. Все контрольные животные остались живы. Из этого явствует, что травма мозга, нанесенная введением растворимого крахмала, не причиняет вреда незаряженным животным, в то время как та же травма, нанесенная мышам, зараженным вирусом энцефалита, утяжеляет течение болезни и вызывает гибель мышей на 25% большую, нежели у контрольных нетравмированных животных.

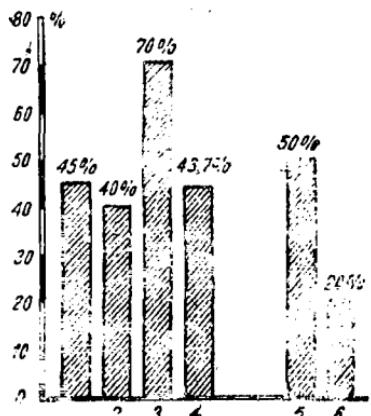


Рис. 31. Влияние внешних факторов и гриппозной инфекции на иммунитет к энцефалиту:
1—согревание; 2—охлаждение;
3—ультрафиолетовое облучение;
4—гриппозная инфекция;
5—контроль — вакцинированные мыши и зараженные энцефалитом;
6—не вакцинированные мыши, зараженные энцефалитом

Эти данные находят подтверждение в следующих опытах, где мы рассмотрели вопрос о влиянии температуры, ультрафиолетового облучения и гриппозной инфекции на образование иммунитета к энцефалиту. С этой целью пять партий мышей были двукратно привакцинированы убитым формалином вирусом энцефалита и в процессе иммунизации подвергались охлаждению, нагреванию, ультра-

Подводя итоги наших опытов, можно сделать вывод, что в патогенезе экспериментального энцефалита у мышей, вызванного малыми дозами вируса, испытанные факторы, ослабляющие резистентность организма, мало влияют на течение инфекции. В этом отношении более заметное ослабление проявляется лишь при травме центральной нервной системы. Гриппозная инфекция, влияние низкой и высокой температуры, ультрафиолетовое облучение не оказывают сколько-нибудь значительного действия.

Эти данные находят подтверждение в следующих опытах, где мы рассмотрели вопрос о влиянии температуры, ультрафиолетового облучения и гриппозной инфекции на образование иммунитета к энцефалиту. С этой целью пять партий мышей были двукратно привакцинированы убитым формалином вирусом энцефалита и в процессе иммунизации подвергались охлаждению, нагреванию, ультра-

фиолетовому облучению и заражению вирусом группы. Через неделю после этого все мыши были заражены вирусом энцефалита подкожно, в разных разведениях. Всего в опыте участвовало 164 мыши; от гриппозной инфекции погибло 8 мышей из 40. Контролем служили мыши вакцинированные, но не подвергавшиеся воздействиям, и мыши невакцинированные. На рис. 31 представлены результаты опытов, причем столбиками изображены иммунные мыши, перенесшие заражение энцефалитом и не заболевшие.

Снижение иммунитета к энцефалиту от тепла, холода и гриппа невелико. Исключение составляет ультрафиолетовое облучение, не снизившее иммунитет, а наоборот, значительно повысившее его.

Таким образом при экспериментальном энцефалите влияние испытанных факторов как на естественную резистентность организма мышей, так и на приобретенный иммунитет (за исключением ультрафиолетового облучения) существенного значения не имеет.

4. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Основные данные по эпидемиологии весенне-летнего энцефалита установлены Зильбером и Ольшевской в 1937 г.

Общие сведения. Заболевания весенне-летним энцефалитом характеризуются прежде всего своей ясно выраженной сезонностью. Начинаясь в первой декаде мая (реже в конце апреля) единичными случаями, они к концу мая и в первой половине июня достигают максимума. Со второй декады июня заболеваемость быстро уменьшается; в июле и августе наблюдается в виде отдельных случаев и позднее заболевания исчезают, чтобы снова появиться весной будущего года.

Вторым, весьма существенным признаком весенне-летнего энцефалита является его очаговость. ТERRITORIALное распределение заболеваний связано с определенными районами, где они повторяются из года в год, не выходя за их пределы, несмотря на тесную связь пораженных районов с соседними. Очаги энцефалита обычно расположены в смешанном широколиственно-хвойном лесу и отличаются повышенной влажностью почвы и умеренной температурой. На Дальнем Востоке — это глухие таежные места в так называемых «падях» — долинах среди сопок, или районы тайги, которые начинают осваиваться. Сюда относятся перелески, порубки, полуочищенные площадки близ таежного леса. Единичные случаи энцефалита могут встречаться и на участках освоенной, обжитой тайги, где наряду с очищенными площадками сохранились нетронутые остатки леса. По материалам Данковского, собранным на Дальнем Востоке, главная масса заболеваний (70,1%) падает на людей, находящихся в глухой тайге. На полубожитую тайгу падает 21,6% всех случаев и на обжитую тайгу — 7,4%. В городах и крупных селениях степной местности, при исключении контакта жителей с лесом, весенне-летнего энцефалита не бывает.

Заболевают энцефалитом чаще всего лица, связанные по роду своей профессии с пребыванием в лесу. Наиболее поражаемый возраст от 20 до 40 лет. Болеют энцефалитом значительно чаще муж-

чины, чем женщины. Сравнительное благополучие среди детей и лиц старше 40 лет, а также среди женщин объясняется, повидимому, тем, что на лесных работах заняты обычно люди, крепкие в физическом отношении, в связи с чем их контакт с лесом значительно более интенсивен, нежели у женщин, детей и старииков.

Переносчики вируса. Эндемичность заболеваний, сезонность их, тесная связь с лесным ландшафтом и отсутствие данных, говорящих о контактной передаче инфекции, делали наиболее вероятным предположение о наличии кровососущих переносчиков. Гипотеза об иксодовых клещах как передатчиках энцефалита была выдвинута проф. А. А. Зильбером в 1937 г. на основании установленных эпидемиологических особенностей весенне-летнего энцефалита. Эта

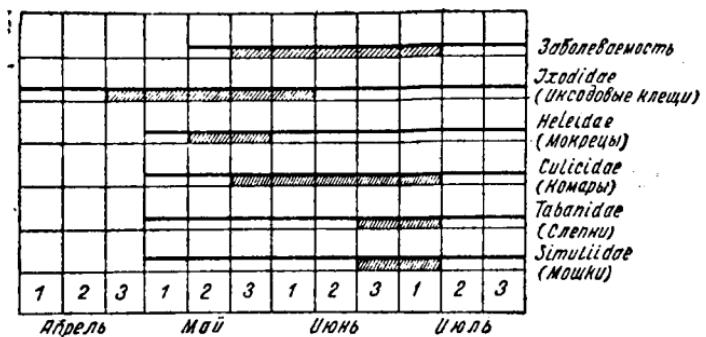


Рис. 32. Сезонность различных семейств кровососущих членистоногих и заболеваемость энцефалитом (по Е. Н. Павловскому)

гипотеза о передаче энцефалита клещами получила полное подтверждение в ряде экспериментальных фактов и в успешности противоклещевой профилактики энцефалита. Она полностью объясняет нам вышеуказанные особенности эпидемиологии весеннего-летнего энцефалита: связь с лесом, эндемичность и сезонность.

Наблюдениями Зильбера, Павловского, Мончадского, Гуцевича, Скрынник и Миронова установлена закономерная зависимость между заболеваемостью энцефалитом у людей и сезонной динамикой клещей в природе. Весенное появление иксодовых клещей и максимальное их размножение по времени предваряет начало заболеваний. Это совпадение говорит о том, что параллельно с увеличением количества клещей идет, запаздывая на 10—15 дней, и рост заболеваний энцефалитом. Другие кровососущие членистоногие: слепни, комары, мошки — все то, что на Дальнем Востоке иносит общее название «гнуса», появляются позднее. Сезон их наибольшей активности приходится на тот период времени, когда наблюдается уже снижение заболеваемости энцефалитом. Попытки экспериментально установить роль комаров в переносе весенне-летнего энцефалита подтвердили их непричастность к этому. Сюда относятся опыты Гуцевича и Левкович, показавшие неспособность комаров *Aedes vexans* сохранять вирус дольше пяти дней. Аналогичные исследо-

вания Шубладзе и Петрищевой, основанные на изучении 10 видов комаров, распространенных на Дальнем Востоке, также показали их быстрое освобождение от искусственно введенных больших доз вируса.

Значение клещей как переносчиков весенне-летнего энцефалита доказано как эпидемиологическими данными, так и прямыми экспериментально-лабораторными исследованиями. Еще в 1937 г. Чумаковым в опытах на мышах была установлена возможность переноса вируса клещами *Ixodes persulcatus*. Тогда же Рыжов и Скрынник, исследуя собранных в тайге (в эндемическом районе) клещей, методом кормления их на белых мышах выделили вирус, оказавшийся при дальнейшем изучении тождественным возбудителю весенне-летнего энцефалита. Через год эти наблюдения были подтверждены на обширном материале, охватывающем несколько тысяч исследованных таежных клещей.

Шубладзе и Сердюкова, обследовав 1614 клещей *Ixodes persulcatus*, собранных в пяти различных очагах энцефалита, выделили 28 штаммов вируса. Ведение вируса производилось методом внутримозгового введения мышам эмульсии из растертых в физиологическом растворе клещей. Из полученных штаммов 3 выделены от самцов, остальные от самок. Вирус от клещей был изолирован так же и путем кормления на мышах голодных *Ixodes persulcatus*. Из 380 клещей, собранных в тайге и кормившихся группами по 10 экземпляров на мышах, в шести случаях также был получен вирус энцефалита.

Одновременное исследование на вирусоносительство 303 клещей *Haemaphysalis concinna* и *Dermacentor silvarum* дало отрицательный результат. Аналогичные данные описаны Рыжовым и Скрынником при обследовании на спонтанную зараженность 890 *Ixodes persulcatus* и *Haemaphysalis concinna*. Авторы выделили от клещей 7 штаммов вируса. Все штаммы вируса, полученные от спонтанно зараженных клещей, собранных в тайге, по своим свойствам были тождественны вирусу весенне-летнего энцефалита, выделенному от больного человека.

Наряду с опытами по определению зараженности клещей, находящихся в естественных условиях, Рыжов и Скрынник установили способность искусственно зараженных *Dermacentor silvarum* передавать вирус трансовариальным путем своему потомству. Козлова и Соловьев установили возможность длительного сохранения вируса и передачи его потомству у искусственно зараженных клещей *Haemaphysalis concinna*.

Бесспорные доказательства трансовариальной передачи вируса спонтанно зараженными клещами получены Шубладзе и Сердюковой для *Ixodes persulcatus*, что подтверждено на основании обширных материалов Чумаковым. Наблюдениями Левкович и Скрынник установлено вирусоносительство у *Ixodes persulcatus*, собранных в очаге энцефалита в ранне-весенний периоде. От 1285 половозрелых клещей этого вида было выделено 9 штаммов вируса. Исследованные в этом же сезоне 608 клещей *Haemaphysalis concinna* и *Dermacentor silvarum* оказались свободными от вируса энцефалита.

Павловский и Соловьев путем препаровки искусственно зараженных клещей *Ixodes persulcatus* и *Haemaphysalis concinna* изучили накопление и циркуляцию вируса в их организме. При этом оказалось, что голодные самки *Ixodes persulcatus* чрезвычайно интенсивно и скоро заражаются вирусом энцефалита при кормлении их на инфицированных белых мышах. К шестому дню кормления вирус проникает во все органы клеща. В органах самок *Ixodes persulcatus* вирус находится в активном состоянии, и эмульсия, приготовленная из любого органа, при внутримозговом ее введении вызывает заболевание и гибель мышей от энцефалита. Титрованием эмульсии из органов зараженного клеща установлено, что наибольшее его коли-

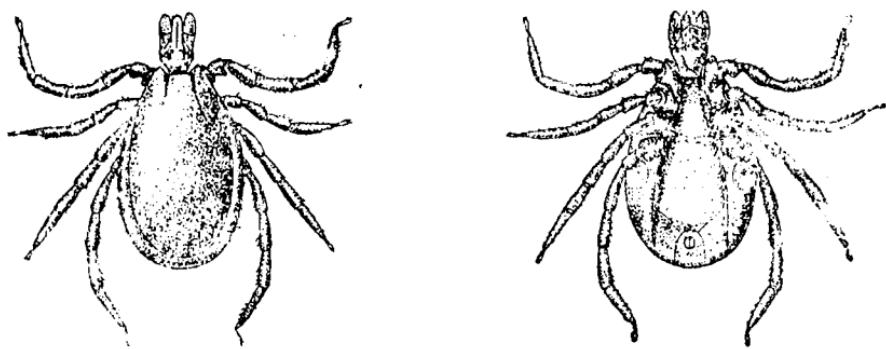


Рис. 33 и 34. Клещ *Ixodes persulcatus*, самец (рисунок с натуры 1×18, М. Залесского)

чество находится в кишечнике, половом аппарате и слюнных железах. Обнаруживается вирус и в мозгу клещей; так например, мозги, взятые от 5 экземпляров, все вместе по объему гораздо меньшие, чем одна слабо развитая слюнная железа, оказались смертельными для двух третей всего количества подопытных мышей. В хитине покровов клеша вирус энцефалита обнаружен не был.

Исходя из распределения вируса в организме клещей и его большого скопления в слюнных железах, можно считать доказанным, что заражение человека и животных происходит при укусе *Ixodes persulcatus* вместе с проникновением слюны клеща. Явление трансвариальной передачи вируса энцефалита зависит, повидимому, от его поступления через стенки яичника в развивающиеся яйца клеща. Сравнение заражаемости *Ixodes persulcatus* и *Haemaphysalis concinna* говорит за то, что организмы этих клещей не равнозначны как среда существования вируса. Самки *Ixodes persulcatus* заражаются вирусом значительно интенсивнее, чем самки *Haemaphysalis concinna*.

Совокупность фактов как эпидемиологического, так и экспериментального порядка позволяет сделать вывод, что заражение человека весенне-летним энцефалитом происходит через клещей *Ixodes persulcatus*. Это положение аргументируется подавляющим преобладанием именно этого вида клещей во всех без исключения известных нам очагах энцефалита, большой активностью в нападении их на

человека и соответствием динамики размножения именно этого вида клещей с сезоном заболеваемости весенне-летним энцефалитом. Спонтанное вирусоносительство бесспорно доказано также только для *Ixodes persulcatus*. Остальные виды клещей, благодаря их способности сохранять вирус и передавать его потомству в лабораторных условиях, должны быть учтены как возможное звено в циркуляции вируса между грызунами в очагах. Доказательств же их эпидемиологического значения, равного *Ixodes persulcatus*, пока в

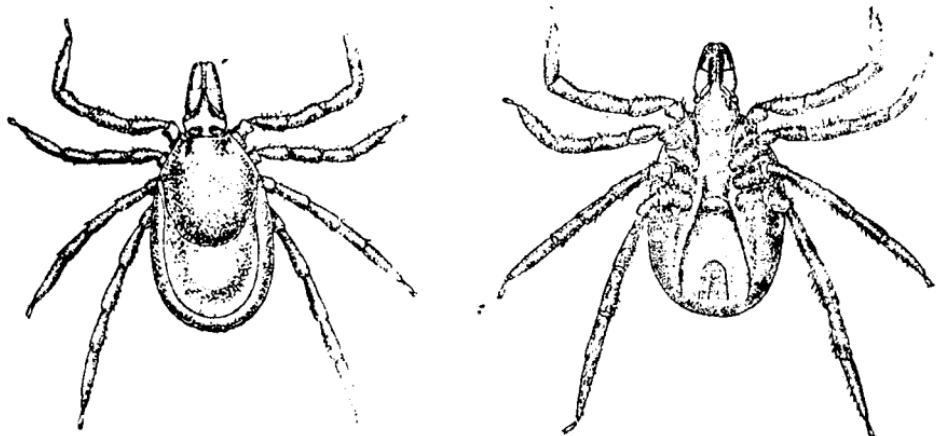


Рис. 35 и 36. Клещ *Ixodes persulcatus*, самка (рисунок с натуры 1×14, М. Залесского)

нашем распоряжении не имеется. Вместе с этим должны быть прияты во внимание сведения, говорящие о новых разновидностях клещей, — носителей вируса энцефалита. Так, Чумаковым были обнаружены в Беловежской пуще спонтанно зараженные клещи *Ixodes ricinus*.

Резервуар вируса в природе. Весьма большую эпидемиологическую значимость представляет вопрос, откуда клещи черпают вирус; существует ли какой-нибудь иной резервуар вируса в природе помимо клещей? Длительное сохранение вируса энцефалита в *Ixodes persulcatus* и передача его трансовариальным путем своему потомству говорят за то, что клещи являются не только переносчиками вируса, но и его резервуаром в природе. Очевидно также, что вирус сохраняется в клещах в течение зимнего периода, последнее вытекает из упомянутых исследований Левкович и Скрынник, обнаруживших в очагах энцефалита спонтанно зараженных клещей в ранне-весенне время, вскоре после таяния снега. К этому надо добавить еще один эпидемиологически важный факт, а именно, существование в очагах энцефалита, наряду с вирусоносителями-клещами, вирусоносителей среди диких млекопитающих.

Мне пришлось специально заниматься в течение ряда лет изучением роли диких животных как возможного резервуара вируса энцефалита в природе. Прежде чем приступить к изложению имеющегося на этот счет материала, будет уместным сравнить эпидеми-

логические особенности весенне-летнего энцефалита с эпидемиологией сходного с энцефалитом заболевания — лихорадки Скалистых гор.

Лихорадка Скалистых гор — острое инфекционное заболевание, близкое к сыпному тифу, вызываемое риккетсиями (*Rickettsia rickettsi*) и распространенное в северо-восточной части Соединенных Штатов Америки. Сходство с весенне-летним энцефалитом у этого риккетсиозного заболевания заключается в приуроченности его к весеннему сезону, эндемичности его распространения и в том, что оно также переносится клещами. Ученые, изучающие лихорадку Скалистых гор, в частности Паркер и Спенсер (Parker, Spenser), большое значение в распространении инфекции придают диким животным, расценивая их как резервуар вируса в природе.

Ниже мы приводим рисунок, заимствованный из работы Паркера. Рисунок изображает схему путей циркуляции вируса лихорадки Скалистых гор, охватывающую как клещей — переносчиков инфекции, в процессе их метаморфоза, так и мелких и крупных млекопитающих — участников общей эпидемиологической цепи.

Следует упомянуть, что переносчики риккетсий лихорадки Скалистых гор — клещи *Dermacentor Andersoni*, обладают способностью передавать вирус трансовариальным путем своему потомству, что прослежено в ряде генераций. Спонтанная зараженность клещей, как это указывает Паркер, в разные годы различна. Она часто менее 1 % и редко достигает 5 %, иногда же в отдельных участках возрастает до 11 %.

В очагах заболевания имеются как восприимчивые дикие животные, так и иммунные. Чаще всего при экспериментальном заражении наблюдается инапарантная (непроявленная) форма инфекции. Интересно заметить, что до сих пор, судя по известным нам литературным данным, спонтанно зараженных диких животных обнаружено не было.

Значение диких животных в распространении инфекции обусловливается главным образом биологическими особенностями клещей. Клещи — истинные паразиты. Они могут длительное время существовать без пищи, но размножение их и метаморфоз органически связаны с паразитированием на животных. Половозрелая самка клеша только лишь после насыщения кровью крупного млекопитающего способна отложить яйца. Личинка, вылупившаяся из яйца, превращается в нимфу после питания на мелких животных, грызунах и птицах. Нимфы питаются также в свою очередь на грызунах, но могут нападать и на более крупных млекопитающих, в частности иногда нападают и на человека. Из напитавшейся нимфы выходит взрослый клещ *imago*. Заражение человека происходит главным образом от взрослых клещей.

Изложенные обстоятельства и послужили причиной того, что уже первое подозрение, павшее на клещей как предполагаемых переносчиков весенне-летнего энцефалита, обратило в то же время внимание и на диких животных как на возможный резервуар вируса в природе.

Клетц - D. Andersoni

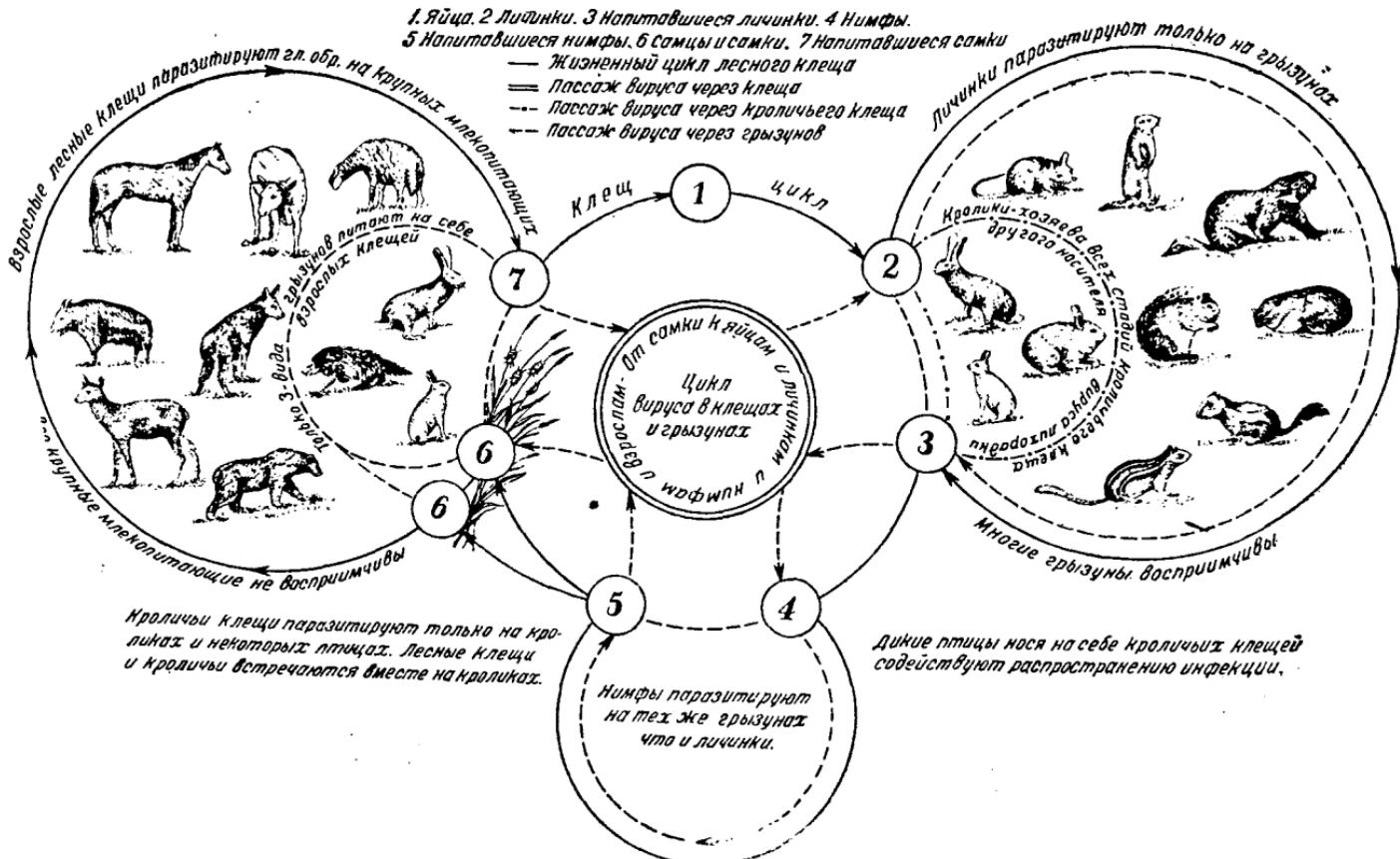


Рис. 37. Лихорадка северных гор. Жизненный цикл клеща - переносчика лихорадки и предполагаемый цикл вируса (по Паркеру)

Первые опыты, проделанные в этом направлении на Дальнем Востоке в 1937 г., были направлены на изучение восприимчивости диких грызунов к экспериментальному энцефалиту. Полученные нами результаты показали, что серые крысы-карако и бурондукки не способны болеть энцефалитом, но в то же время сохраняют вирус в мозгу после интрацеребрального заражения в течение 15—25 дней.

В последующие годы (1938—1940) нами было продолжена и расширена первоначальная работа, общие результаты которой вкратце излагаются ниже.



Рис. 38. Личинка и нимфа *Ixodes persulcatus*. Слева—напившаяся личинка перед линькой; в центре—слинявшая оболочка личинки; справа—вылупившаяся из личинки нимфа (фото с натуры 1×20)

Исследования проведены в следующих районах: на Дальнем Востоке, на территории Оборского леспромхоза (Хабаровский край), на территориях Спутинского заповедника и поселка Кривой Ключ (Приморский край), в Поволжье (Шенталинский лесхоз и Жигулевский заповедник Куйбышевской области), на Урале, в Молотовской области.

Все обозначенные пункты, за исключением поселка Кривой Ключ (Приморский край), в большей или меньшей степени поражены энцефалитом. Во всех пунктах зарегистрированы больные энцефалитом люди и обнаружены спонтанно зараженные клещи. У населения выявлено повышенное содержание антител к вирусу энцефалита.

Добыча диких животных производилась путем их вылавливания и отстрела. Часть животных изучалась на восприимчивость к энцефалиту, часть — на спонтанное вирусонасительство. Изучалось также наличие антител в крови. На восприимчивость животные испытывались интрацеребральным заражением их вирусом энцефалита, выделенного от больного человека (во всех опытах применялись штаммы вируса № 4 и С). При положительном результате этот вид испытывался на чувствительность к подкожному заражению. На-

вирусоносительство исследования велись путем прививки мозга и крови выловленных диких животных белым мышам. Для этой цели у убитых зверьков извлекался головной мозг и кровь из сердца. Мозг некоторое время хранился в 50-процентном глицерине и проверялся на отсутствие микробного загрязнения, после чего растирался в ступке, эмульгировался в растворе Рингера и интракраниально вводился партии белых мышей в количестве от 3 до 5 штук. Чаще всего для экономии мышей однородный материал для исследования смешивался вместе от 3—6 животных одного вида. Каждый исследуемый материал проводился через 2—3 пассажа на белых мышах.

Вначале мы изложим наши наблюдения в Дальневосточных очагах энцефалита (Супутинский заповедник и Оборский леспромхоз) и в Кривом Ключе (контрольный пункт, где энцефалит отсутствует).

Белки (*Sciurus vulgaris mantschuricus*) — выловленные на территории заповедника, оказались невосприимчивыми к энцефалиту. Вирус, введенный белкам в мозг, сохранялся в нем 6 дней; к 9-му дню после инокуляции ни в мозгу, ни в крови не обнаруживался. Кровь восьми белок, испытанная на присутствие в ней антител к вирусу энцефалита, показала высокую степень нейтрализующей активности. На вирусоносительство был обследован материал (кровь и мозг) от 30 белок с отрицательным результатом.

Бурундук (*Eutamias asiaticus orientalis*) — наиболее многочисленные грызуны на Дальнем Востоке, имеющие широкий ареал распространения, простирающийся от глухой тайги до обжитых человеком районов. В наших опытах бурундуки были исследованы на сионтальное вирусоносительство в двух районах: в Супутинском заповеднике и Оборском леспромхозе. От 221 бурундука из Заповедника в одном случае из крови был выделен штамм нейротропного вируса, дававшего при заражении мышей типичные явления экспериментального энцефалита при бактериологически стерильных контролях. От обследованных 176 животных в Оборском леспромхозе в двух случаях из мозга были выделены два штамма нейротропного вируса, один из которых после детального изучения оказался вирусом весенне-летнего энцефалита, другой изучить не удалось. Бурундуки в экспериментальных условиях мало восприимчивы к энцефалиту и не дают характерных симптомов при заболевании. Методы искусственного ослабления резистентности (спленектомия — удаление селезенки) не дали положительных результатов. Последовательными пассажами от животного к животному также не удалось адаптировать вирус энцефалита к бурундукам и вызвать заболевание. Зараженные бурундуки сохраняют вирус в мозгу до 16, а в крови до 6 дней. В сыворотке крови бурундуков из эндемических районов было обнаружено повышенное содержание антител.

Интересно отметить, что Рыжовым в 1939 г. выделено три штамма вируса от нимф *Ixodes persulcatus*, снятых с бурундуков из Заповедника.

Полевая мышь (*Apodemus agrarius mantschuricus*) — широко распространенный грызун, имеющий разнообразные стации своего существования, в районе нашей работы часто встречающийся в Кривом Ключе и очень редко в заповеднике.

Полевые мыши после интрацеребрального введения 0,06 см³ вирусной эмульсии не болеют энцефалитом, но сохраняют вирус в головном мозгу до 20 дней.

Поиски вируса у 36 мышей с Кривого Ключа принесли отрицательный результат.

Азиатская лесная мышь (*Apodemus speciosus*) — вид, близкий к предыдущему, живет преимущественно в смешанных лесах. При церебральном заражении мыши, не заболевая, сохраняют вирус в головном мозгу 12 дней.

Поиски вирусоносителей среди 160 лесных мышей с Кривого Ключа и 26 мышей из Заповедника оказались безрезультатными.

Полевка краснослоновая (*Evotomys rufocanus*) обитает преимущественно в таежных районах Уссурийского края. Введение полевкам в мозг вирусной эмульсии в дозе 0,05—0,06 см³, так же как и у диких мышей, не вызывало симптомов энцефалита. Вирус в головном мозгу полевок обнаруживался до 12 дней после заражения.

Из обследованных на вирусоносительство 58 полевок 28 были выловлены в Заповеднике и остальные в Кривом Ключе. Положительный результат поисков вируса был получен в одном случае от мозга полевки из заповедника, доставленной в лабораторию 8 июня 1939 г.

Из мозга этой полевки в первом пассаже был выделен штамм нейротропного вируса, при последующем изучении оказавшийся идентичным вирусу энцефалита человеческого происхождения.

Зайцы (*Lepus mantschuricus*) оказались резистентны к экспериментальному энцефалиту, так же как и зайцы другого вида (*Lepus timidus gichiganus*). Большие дозы вируса, вводимые в мозг, через 3—6 дней после инокуляции не обнаруживались в организме зайцев. Небольшое количество зайцев, проверенное на вирусоносительство (7 экземпляров), было свободно от вируса.

Кротуссерийский (*Mogera robusta*) — эндемичное животное для Уссурийской тайги, обитает в широколиственных и смешанных лесах, в местах с повышенной влажностью и рыхлостью почвы. Приступая к опытам с кротами, предполагалось, что так как особенностью этих животных является жизнь преимущественно под землей, в подземных коридорах-кротовинах, то нападение и присасывание к ним клещей должно быть сведено к минимуму, а следовательно, и возможность заражения или иммунизации кротов инфицированными клещами также должна быть невелика.

И действительно из 50 подопытных кротов, пойманных в заповеднике, личинки и нимфы клещей находились в среднем на одном из трех животных.

Исследование сывороток также подтвердило наше предположение, установив отсутствие в крови кротов специфических антител к

вирусу энцефалита. Наряду с этим поиски вируса принесли положительные результаты. От 42 выловленных в Заповеднике животных в одном случае (10 июня 1939 г.) в первом пассаже из мозга крота был выделен штамм вируса, оказавшийся тождественным вирусу энцефалита. Испытать восприимчивость кротов нам не удалось, так как эти животные в неволе быстро погибали.

Еж амурский (*Erinaceus amurensis*) — наиболее крупный представитель отряда насекомоядных, обитающих в лесных и открытых стациях Дальневосточной тайги, представляет особенный интерес. Еж является излюбленным объектом для паразитирования клещей всех стадий метаморфоза. По данным Померанцева, среди европейских ежей встречались экземпляры, с которых снималось до 500 клещей. По нашим наблюдениям, амурские ежи также весьма сильно заклещены, причем на одном и том же животном приходилось находить как взрослых *Ixodes persulcatus*, так и нимф с личинками.

Для опытов по изучению восприимчивости ежей к энцефалиту в нашем распоряжении имелись главным образом животные из Заповедника. С территории Кривого Ключа было выловлено всего лишь 2 ежа, причем именно у этих животных и удалось вызвать заболевание после внутримозгового введения 0,3 см³ вирусной эмульсии.

Одно из зараженных животных заболело на 6-й день с явлениями общих судорог и парезами задних конечностей. К 15-му дню симптомы заболевания уменьшились и исчезли совсем на 20-й день. У другого ежа, заболевшего после восьмидневной инкубации, отмечались более тяжелые симптомы поражения нервной системы с параличами всех четырех конечностей, прострацией и гибелю на 14-й день.

Мышь, зараженные мозгом погибшего ежа, дали картину типичного энцефалита.

Иные результаты были получены от опытов с ежами, выловленными в заповеднике. Из 22 церебрально зараженных животных ни одно не заболело клинически выраженным энцефалитом. Однако эти животные оказались способны к сравнительно длительному сохранению вируса. Вирус в мозгу у незаболевших ежей обнаруживался на 15-й день после инокуляции и в крови на 6-й день. Интересно отметить, что у молодых ежей, зараженных под кожу, вирус проникал в центральную нервную систему и в одном случае был обнаружен в большом количестве в головном мозгу на 12-й день.

В дальнейшем мы сделали попытку ослабить резистентность ежей из Заповедника искусственным путем. С этой целью у восьми молодых ежей перед внутримозговым заражением была нарушена целость ретикулоэндотелиальной системы путем спленектомии. Из оперированных животных у двух на 4-й день и 5-й день появились симптомы поражения нервной системы в виде судорог и параличей. Один еж из числа заболевших после 4—6 дней болезни выздоровел, другой на 7-й день погиб. Из мозга и крови погибшего ежа был выделен вирус энцефалита.

Говоря о восприимчивости ежей к экспериментальному энцефалиту, интересно сопоставить литературные данные о чувствительности этих животных к другим вирусным заболеваниям. Финдлей и Кларк (Findlay, Clarke) показали, что европейский еж *Erinaceus europeus* настолько высоко восприимчив к висцеротропному вирусу желтой лихорадки, введенному под кожу или внутрибрюшинно, что может быть использован в качестве опытного животного для диагностирования этого заболевания. В дальнейшем Финдлей и Макафи (Findlay, Makaffy) сделали любопытное открытие, что суданские ежи также являются восприимчивыми к желтой лихорадке, но ежи, происходящие из Северной Нигерии и принадлежащие к тому же виду, оказались абсолютно устойчивыми к вирусу, входившему в организм различными путями и в больших дозах. Авторы отмечают, что чувствительные животные происходят из области Англо-Египетского Судана, где болезнь никогда не встречается или во всяком случае не является эндемичной. Резистентные же животные были пойманы в Нигерии, где болезнь эндемична и где эпидемии довольно часты.

Восприимчивы ежи также к вирусам бешенства, энцефаломиелита лошадей, к герпесу, который вызывает у них смертельный энцефалит, к вирусу гриппа и, повидимому, к вирусу ящура.

Одновременно с опытами по изучению чувствительности ежей к экспериментальному энцефалиту исследовалась сыворотка этих же животных на присутствие в ней антител. Наибольшее количество антител было найдено у взрослых ежей из Заповедника. Меньше антител у молодых животных из Заповедника. Всего меньше антител оказалось у ежей, выловленных в районе Кривого Ключа. Именно эти животные и оказались восприимчивы к экспериментальному энцефалиту.

На спонтанное вирусоносительство было обследовано 16 ежей из Заповедника. В число первых же экземпляров, поступивших в лабораторию 14 июня 1939 г., находился еж № 3, оказавшийся вялым и малоподвижным. На третий день у этого ежа развились симптомы заболевания, проявлявшиеся судорогами всего тела и параличом конечностей. В тот же день больное животное было убито, а его мозгом и кровью заражены белые мыши.

Как от крови, так и от мозга больного ежа мыши заболели с типичными явлениями энцефалита. Выделенный от больного ежа штамм оказался идентичным вирусу весеннего энцефалита.

Землеройки (Soricidae). Кроме кротов и ежей, из отряда насекомоядных были исследованы на вирусоносительство 19 землероек из Заповедника с отрицательным результатом¹.

Среди разнообразных представителей отряда хищников, обитающих в таежных лесах Уссурийского края, в качестве объекта для исследования удалось получить только трех волчат (*Canis lupus*) в возрасте приблизительно полутора месяцев, пойманных в районе Кривого Ключа, и трех барсуков (*Meles amurensis*) из Заповедника.

¹ Наибольшее количество животных доставлено для исследования тов. Грачевым (Кривой Ключ, Обор) и тов. Надецким (Супутинский заповедник).

Введение в мозг 0,25 см³ вирусной эмульсии, после 4—5-дневной инкубации, вызвало у всех трех волчат энцефалит с парезами конечностей (передних и задних) и общими клоническими судорогами. У волчат № 1 и 2 болезнь быстро прогрессировала, парезы перешли в глубокие параличи и на 7-й день в состоянии полной пропрации животные были убиты.

При исследовании внутренних органов, мозга, селезенки, ликвора, крови, печени, почек и мочи убитых волчат вирус энцефалита был обнаружен всюду, за исключением мочи и почек:

мозг +++, ликвор ++, кровь +, селезенка ++, печень +, почки 0, моча 0 (+ — наличие вируса, 0 — отсутствие вируса).

Испытанная на наличие антител сыворотка крови, взятой у волчат перед заражением, показала лишь ничтожное их содержание.

По-иному реагировал на заражение волчонок № 3, на 12-й день совершенно освободившийся от всех проявлений болезни. Надо сказать, что это было наиболее крупное и хорошо развитое животное из всех трех волчат, погибшее случайно на 18-й день от посторонних причин. Исследование мозга погибшего волчонка не обнаружило присутствия в нем вируса.

Ба р с у к и оказались невосприимчивыми к энцефалиту. Как через 15, так и через 20 дней после интрацеребрального заражения большими дозами головной мозг и кровь барсуков были свободны от вируса. При серологическом обследовании в сыворотке крови барсуков выявлено высокое содержание антител к вирусу энцефалита.

Из дальневосточных грызунов, имеющих внетаежные стации своего существования, оказались восприимчивыми к заражению энцефалитом, по данным Смородинцева, Неустроева и Дробывшевской, полевка восточная (*Microtus mictchovi pelliceus*) и хомяк крысопидный (*Cricetulus triton nestor*).

Изучая очаги весенне-летнего энцефалита в Поволжье (Куйбышевская область, 1940 г.), мы проводили работу в Шенталинском, Молотовском и Куйбышевском районах. Последний район был взят для сравнения с двумя первыми, так как заболевания энцефалитом там отсутствовали.

Сборы млекопитающих, птиц и клещей проводились Фолитареком, Квитницкой и Неценгевич в Шенталинском лесхозе, Жигулевском заповеднике и на территориях близ сел Пустовалово и Кутулук. У выловленных животных извлекался мозг и в 50-процентном глицерине доставлялся для исследования на вирусоносительство.

В табл. 7 представлен список исследованных млекопитающих и птиц.

В результате исследования перечисленных животных было выделено 2 штамма вируса энцефалита и оба от желтогорлых мышей, выловленных в Шенталинском лесхозе. Здесь же были обнаружены и клещи-вирусоносители *Ixodes persulcatus*, от которых изолировано также 2 штамма вируса (из обследованных 256 экземпляров).

Желтогорлая мышь (*Apodemus flavicollis*) обитает почти исключительно в чернолесье, причем предпочитает старые перестойные леса. Иногда встречается в кустарниках и на вы-

Таблица 7

№ п.п.	В и д	Районы сборов		
		Шенталинский	Молотовский	Куйбышевский
1	Землеройка обыкновенная . . .	—	—	1
2	Заяц русак	2	—	—
3	Соня лесная	2	3	—
4	Соня-полчок	—	2	—
5	Хомячок Эверсманна	—	—	8
6	Хомяк обыкновенный	—	—	2
7	Полевка европейская рыжая . .	117	110	4
8	Полевка обыкновенная	17	8	48
9	Пеструшка степная	—	—	41
10	Мышь домовая	3	4	68
11	Мышь полевая	1	—	—
12	Мышь лесная	187	32	71
13	Мышь желтогорлая	152	46	—
14	Суслик рыжеватый	1	—	9
15	Глустельга обыкновенная	—	—	1
16	Кобчик	—	—	2
17	Дятел	1	—	—
18	Галка	—	—	1
Всего . . .		483	205	257

рубках, но на открытых местах не водится. В Шенталинском лесхозе, наряду с лесной мышью (*Apodemus sylvaticus*) в количественном отношении преобладала над всеми другими видами добытых грызунов. В наших опытах исследовано 152 экземпляра. Два выделенных штамма вируса были получены от двух партий мышей,



Рис. 39. Мышь желтогорлая (*Apodemus flavicollis*)

по 5 штук каждая. Испытанные на восприимчивость к искусственному заражению энцефалитом 10 желтогорлых мышей оказались нечувствительными к интрацеребральному заражению. Вирус в мозгу зараженных животных сохранялся до 20 дней.

На восприимчивость к экспериментальному энцефалиту были испытаны и другие виды диких животных, выловленных в Куй-

бышевской области: ласки, суслики, лесные мыши, полевки, пеструшки, хомяки Эверсмана и домовые мыши. За исключением первых трех видов, все они оказались чувствительными к заражению.

Полевка обыкновенная (*Microtus arvalis*) широко распространена по всей Европейской части СССР, за исключением самых северных районов. Заселяет пахотные поля, луга, выгоны, кустарники, разреженные лесо-степные насаждения. Является наиболее опасным вредителем сельского хозяйства в центральных областях и Поволжье. Полевки оказались в высшей степени

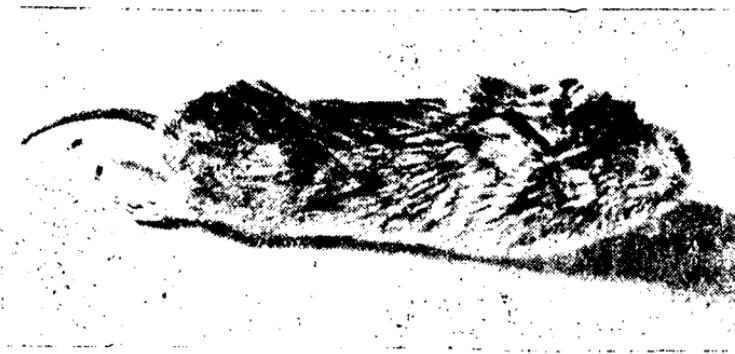


Рис. 40. Энцефалит у полевки (*Microtus arvalis*)

чувствительными к заражению вирусом энцефалита. Введение в мозг 0,02—0,04 см³ 10-процентной вирусной эмульсии регулярно вызывало на 5—6-й день появление парезов и параличей и последующую, обычно быструю, гибель животного. При подкожном заражении инкубация удлинялась, животные заболевали чаще всего на 10—12-й день после введения вируса. В головном мозгу полевок, взятом в разгаре заболевания, обнаружено большое количество вируса: 0,03 см³ мозговой эмульсии, разведенной в степени 10⁻⁷, вызывало энцефалит у белых мышей после церебрального введения.

Следует заметить, что высокая чувствительность полевок к заражению и хорошая приспособляемость к жизни в лабораторных условиях делают их пригодными для использования в любом эксперименте с вирусом энцефалита. Мы испытали это на материале свыше чем в 400 животных, и с успехом обходились без белых мышей, заменив последних полевками.

Домовая мышь (*Mus musculus*) широко распространена по всему СССР, отсутствуя лишь в отдаленных от селений районах севера и северо-востока. В опыты был взят подвид *M. musculus funereus*, населяющий центральные области.

Как интрацеребральное, так и подкожное заражение вирусом энцефалита домашних мышей вызывало энцефалит на 5—10-й день. Для выяснения возможности инфицирования мышей через пищевод было проведено заражение животных с помощью зонда. Оказа-

лось, что таким путем можно вызвать заболевание у двух мышей из десяти, при условии введения им $0,5 \text{ см}^3$ 10-процентной вирусной эмульсии. Таким образом, было получено основание допу-



Рис. 41. Энцефалит у домашней мыши (*Mus musculus*)

стить еще один способ заражения восприимчивых диких млекопитающих — путем поедания трупов больных энцефалитом животных.

Пеструшки степные (*Lagurus lagurus*) и хомячок Эверсмана, обитатели открытых степных стаций, заражаются энце-



Рис. 42. Энцефалит у хомячка Эверсмана.
Поражены передние и задние лапы и спина

фалитом почти с такой же легкостью, как и грызуны, описанные выше.

На вирусоносительство и восприимчивость к энцефалиту исследовались не только млекопитающие, но и птицы. Вирусоносителей среди птиц нам не удалось найти, хотя имеется ряд указаний на то, что клещи паразитируют и на них. Восприимчивыми оказались из испытанных нами видов чечетки, чижи и щеглы.

В 1940 г. Москвиным, продолжившим наши исследования в Супутинском заповеднике, были выделены штаммы вируса от птиц-вирусоносителей (устное сообщение).

Чечетки (*Acantis flammea*) — из отряда воробьиных, характерны для кустарников в тундре и лесотундре, северной полосы тайги, а также некоторых горных районов. Как и все северные птицы, чечетки широко кочуют и встречаются на Дальнем Востоке, в центральных областях и Казахстане. В одни годы в средней полосе

Европейской части СССР наблюдается массовый прилет чечеток на зимовку, в другие этого не наблюдается.

Чечетки в наших опытах оказались наиболее восприимчивыми к заражению. Из 10 птиц, зараженных интрацеребрально $0,01 \text{ см}^3$ 10-процентной вирусной эмульсией, заболело б после инкубационного периода от 5 до 8 дней. Из 10 чечеток, зараженных под кожу, заболело 4. Болезнь начиналась с того, что птица нахохливалась, не клевала корм и постепенно утрачивала способность к свободному передвижению. Вслед за этим наступал полный паралич крыльев.



Рис. 43. Энцефалит у чечетки. Поражены лапы и крылья

Эти явления нередко сопровождались тремором и судорогами. Иногда наблюдались парезы лапок. Продолжительность болезни от одного до шести дней, чаще всего 1—2 дня. Исход обычно смертельный, но наблюдались и случаи выздоровления. В опытах с подкожным введением вируса (в дозе $0,2 - 0,3 \text{ см}^3$) инкубация удлинялась до 12—15 дней. Незаболевшие чечетки были забиты на 15—20-й день после заражения и исследованы на наличие вируса. Из мозга каждой из них был выделен вирус энцефалита, не изменивший своей патогенности для белых мышей.

Из других представителей отряда воробыниых восприимчивыми к энцефалиту оказались щеглы (*Carduelis carduelis*) и чижи (*Spinus spinus*), относящиеся к группам полуоседлых и кочующих птиц. Чувствительность чижей и щеглов мало чем отличалась от чувствительности чечеток, поэтому мы опускаем описание наших опытов с этими видами птиц. Кроме того, были испытаны в ориентировочном опыте воробы, реполовы и зяблики. Первые два вида оказались способными к вирусоносительству до 25 дней. Неоднократно проведенные гистологические исследования головного мозга больных птиц показали наличие патологических изменений, характерных для весенне-летнего энцефалита.

Доказанный факт вирусоносительства среди диких животных требовал уточнения в отношении длительности и устойчивости этого явления. Для этого представлялось важным произвести обследование животных в очагах энцефалита в «бесклещевой» период, т. е. зимой. С этой целью нами в 1940 г. была организована специаль-

ная экспедиция, местом работы которой были избраны наиболее стойкие и опасные очаги энцефалита в Молотовской области¹.

Сборы материала производились Фолитареком и Квитницкой в окрестностях деревни Залесной по речке Васильевке и близ города Кизела. Сборы производились с 22 ноября по 18 декабря. У выловленных и убитых животных извлекался мозг, заключался в пробирки с 50-процентным глицерином и транспортировался в Москву для исследования в энцефалитной лаборатории ЦИЭМ.

Нами было исследовано следующее количество животных:

Таблица 8

№ п.п.	Вид	Коли-чество	№ п.п.	Вид	Коли-чество
1	Землеройка	18	15	Клест	4
2	Лесная куница	2	16	Большая синица	4
3	Горностай	8	17	Синица-гаечка	3
4	Заяц-беляк	5	18	Синица-московка	2
5	Заяц-русак	2	19	Дятел черный	1
6	Белка обыкновенная	15	20	Дятел пестрый	2
7	Полевка красно-серая	15	21	Дятел трехпалый	1
8	Полевка сибирская рыжая	172	22	Чечетка	3
9	Полевка европейская рыжая	84	23	Овсянка	2
10	Полевка обыкновенная	23	24	Воробей	1
11	Мышь домовая	26	25	Сорока	1
12	Мышь полевая	3			
13	Мышь лесная	17			
14	Мышь-малютка	7			
				Всего . . .	421

В результате исследования собранных животных было выделено два штамма вируса энцефалита: от рыжей европейской полевки и от рыжей сибирской полевки.

Полевка европейская рыжая (*Evotomys glareolus*) обитает большей частью в лиственных и смешанных лиственно-хвойных лесах. По количеству экземпляров (84) занимает в наших сбоях второе место. Вирус энцефалита выделен 1 февраля 1941 г. от 5 животных после первого пассажа на белых мышах.

Полевка сибирская рыжая (*Evotomys rutilus*) широко распространена по всей Сибири, Уралу и Дальнему Востоку. Обычными стациями имеет опушки лиственно-хвойных лесов и заросли кустарников. По количеству собранных экземпляров (172) занимает первое место. Вирус энцефалита выделен от двух животных 18 февраля 1941 г. после второго пассажа на белых мышах.

Наряду с добычей диких животных, перед Фолитареком и Квитницкой стояла задача выяснить наличие клещей в местах предполагаемых их зимовок в дуплах, гнездах мышевидных грызунов и

¹ Чумаковым, изучившим очаги энцефалита на Урале в 1939 г., были выделены штаммы вируса энцефалита от зайцев, белок и бурундуков. Были также предприняты поиски вируса у грызунов в зимний бесклещевой период. Обследованные 14 зайцев и 1 белка дали отрицательные результаты.

непосредственно в лесной подстилке. Для осуществления этого было срублено несколько перестойных лип, разломан ряд пней и проанализировано 64 площадки почвы (размером 25 × 25 см). Исследования дали отрицательный результат — клещей не было обнаружено.

Положительные результаты принесли поиски клещей на выловленных грызунах. На некоторых экземплярах было найдено до 6 личинок клещей *Ixodes trianguliceps* (определение произведено в нашей лаборатории Мироновым). Роль клещей *Ixodes trianguliceps* в эпидемиологии энцефалита пока неясна, но можно думать, что поскольку они паразитируют преимущественно на грызунах, то значение их аналогично клещам *Haemaphysalis leporis polustris*. Как известно, последний вид клещей — паразит только грызунов, на человека не нападает и в Америке играет большую роль в распространении лихорадки Скалистых гор среди диких животных.

Общее количество млекопитающих и птиц, исследованных нами на вирусоносительство в очагах энцефалита на Дальнем Востоке, в Поволжье и на Урале, равно 1661 экземпляру. К этому следует прибавить 556 животных, исследованных в контрольных районах, свободных от энцефалита.

От диких животных выделено всего 10 штаммов вируса. Как уже указывалось, все полученные штаммы оказались тождественными вирусу весенне-летнего энцефалита человеческого происхождения. Это доказано опытами нейтрализации выделенных штаммов сыворотками кроликов, гипериммунизированных вирусом энцефалита, и опытами перекрестного испытания иммунитета на мышах, вакцинированных штаммами от грызунов и лабораторными пассажными штаммами вируса.

В качестве примера ниже приведено несколько таких опытов.

Таблица 9

Сыворотки	Разведение вируса				
	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻⁵	10 ⁻⁶	10 ⁻⁷
Штамм от бурундука					
Иммунсыворотка к штамму от бурундука	1/4	1/4	1/4	0/4	0/4
Иммунсыворотка к штамму «С»	2/4	2/4	0/4	0/4	0/4
Контроль. Нормальная сыворотка	4/4	4/4	3/4	4/4	1/4
Штамм «С»					
Иммунсыворотка к штамму от бурундука	3/4	2/4	3/4	0/4	0/4
Иммунсыворотка к штамму «С»	3/4	3/4	0/4	0/4	0/4
Контроль. Нормальная сыворотка	4/4	4/4	4/4	3/4	3/4

Перекрестное испытание иммунитета штаммами вируса от бурундука и человеческого происхождения дается на табл. 10.

Таблица 10

Сыворотки	Разведение вируса				
	10^{-2}	10^{-3}	10^{-4}	10^{-5}	10^{-6}

Мышьи, вакцинированные штаммом от бурундука¹

Штамм от человека	7/7	5/7	3/7	1/7	
Штамм от бурундука	3/7	5/7	3/7	0/7	
Контроль. Невакцинированные мыши, зараженные штаммом от бурундука . . .	3/3	3/3	2/3	3/3	1/3

Мышьи, вакцинированные штаммом от человека «С»

Штамм «С»	6/7	6/7	3/7	0/7	
Штамм от бурундука	5/7	4/7	2/7	0/7	
Контроль. Невакцинированные мыши, зараженные штаммом от бурундука . . .	3/3	3/3	3/3	3/3	2/3

Испытание иммунитета у мышей, вакцинированных штаммом № 4 ДВК (от человека) дается на табл. 11.

Таблица 11

Сыворотки	Разведение вируса			
	10^{-2}	10^{-3}	10^{-4}	10^{-5}
Штамм № 4 (ДВК)	2/3	1/3	2/3	1/3
Штамм от полевки (ДВК)	2/3	2/3	1/3	1/3
Штамм от желтогорлой мыши (Куйбышевская область)	2/3	2/3	0/3	0/3
Штамм от грызунов (Урал 1)	1/3	1/3	0/3	1/3
Штамм от грызунов (Урал 2)	1/3	0/3	1/3	0/3

Обозначения: числитель — количество погибших от энцефалита мышей; знаменатель — общее количество мышей в опыте.

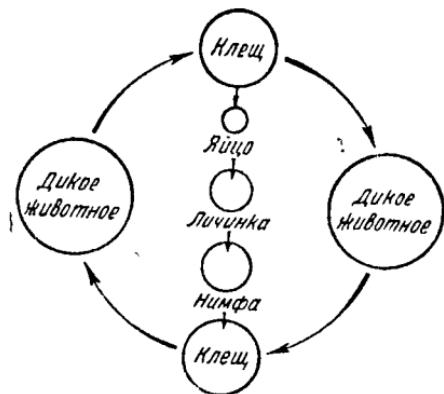
¹ Вакцина для иммунизации мышей готовилась путем инактивации вируса 0,5-процентным формалином. После трехкратной подкожной вакцинации и 12-дневной экспозиции мыши заражались испытуемыми штаммами под кожу в различных разведениях.

Заканчивая описание наших работ по изучению вирусоносительства у диких животных в очагах энцефалита, мы приведем таблицу частоты находок вируса, по видам млекопитающих (табл. 12).

Таблица 12

№ п.п.	Вид	Количество обследованных экземпляров	Выделено штаммов вируса	Год	Место работы	
1	Бурондук	178	2	1938	Обор (ДВК) Супутинский заповедник (ДВК)	
2	Бурондук	221	1	1939		
3	Полевка красно-серая	28	1	1939		
4	Крот уссурийский	42	1	1939		
5	Еж амурский	16	1	1939		
6	Мышь желтогорлая	152	2	1940	Шентала (Куйбышевская обл.) Молотовская область То же	
7	Полевка европейская рыжая .	84	1	Зима 1940		
8	Полевка сибирская рыжая .	172	1	Зима 1940		
Всего . . .		893	10			

Изложенные данные позволяют сделать вывод, что в очагах весенне-летнего энцефалита вирусоносителями являются не только клещи, но и млекопитающие. Существование резервуара вируса в диких животных имеет меньшее эпидемиологическое значение по сравнению с клещами. Это вытекает из того, что животные, в отличие от клещей, не переносят инфекцию на человека. Вместе с тем нет повода считать диких животных самостоятельным резервуаром вируса, ибо вирусоносительство среди них теснейшим образом связано с паразитирующими клещами. Даже зимой, в так называемый «бесклещевой» сезон, на полевках — носителях вируса найдены клещи *Ixodes trianguliceps*. Бесспорным является значение диких животных в десимиинации вируса в природе. Вирус энцефалита циркулирует от зараженного клеща к млекопитающему и от последнего в свою очередь заражаются новые партии клещей. Получается замкнутый круг циркуляции вируса, клещ — теплокровное — клещ, который и знаменует собой природную очаговость



энцефалита (Павловский). На рис. 44 это изображено схематически. От клеща к клещу вирус передается трансовариальным путем и в процессе метаморфоза. Заражаются также клещи и через инфицированных животных.

Можно ли именовать весенне-летний энцефалит зоонозом, как это делают на основании наших работ некоторые авторы (Павловский, Данковский). Думается, что такое определение допустимо. Допустимость его аргументируется широким кругом восприимчивых к энцефалиту млекопитающих и птиц, а также фактом нахождения больных животных. Последнее мы наблюдали на Дальнем Востоке в Супутинском заповеднике, где был обнаружен больной энцефалитом амурский еж.

Географическое распространение весенне-летнего энцефалита

В первые два года изучения весенне-летнего энцефалита наши наблюдения ограничивались только очагами заболевания на Дальнем Востоке. Для дополнительной характеристики дальневосточного очага энцефалита в 1939 г. было проведено специальное географическое исследование в районе Кривого Ключа в Супутинском заповеднике.

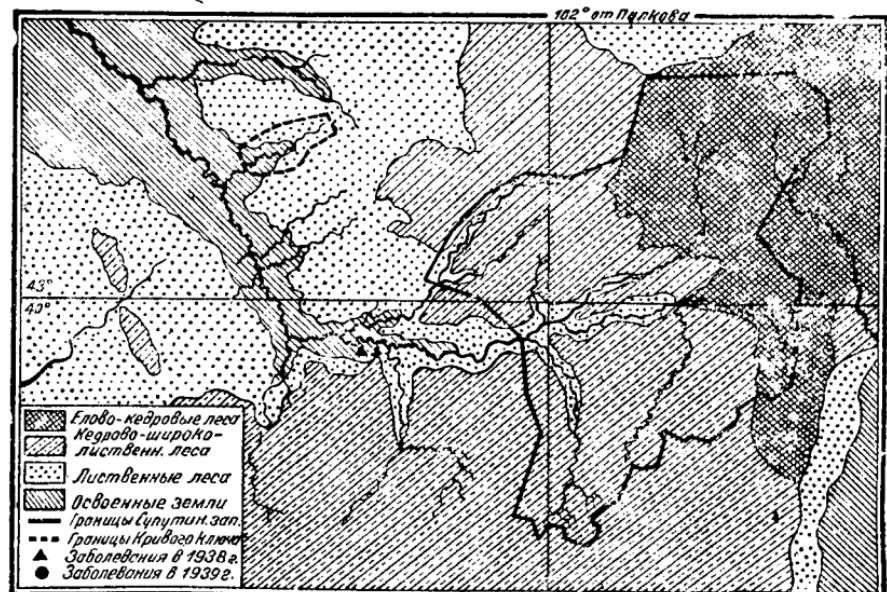


Рис. 45. Схематическая карта характера растительности в районе Заповедника и Кривого Ключа

восточных очагов мы приведем данные, отображающие климатические условия и ландшафт района нашей работы в 1939 г.¹

Как уже упоминалось выше, типичным природным очагом энцефалита в дикой, необжитой тайге являлся Супутинский за-

¹ Экспедиция Наркомздрава СССР. Начальник экспедиции Рогозин; руководитель отряда по изучению природной очаговости энцефалита академик Павловский.

поведник. В противоположность ему, расположенный на расстоянии 30 км, поселок горно-таежной станции Академии наук Кривой Ключ был свободен от энцефалита. Если первый участок являлся образцом глухого таежного ландшафта с сохранившейся реликтовой растительностью, то второй — примером освоенных земель, покрытых преимущественно вторичными лиственными культурами. Рис. 45 показывает схематическую карту распределения растительности в районах Супутинского заповедника и Кривого Ключа.

В Заповеднике наибольшее количество зараженных энцефалитом клещей найдено Рыжовым в зоне елово-кедрового леса (Егерский Ключ). В этом же участке отмечены и случаи заражения людей. В непосредственной близости от Заповедника, в долине р. Каменушка, расположен еще один очаг энцефалита (известен нам по 1937 г.), окруженный кедрово-широколиственными лесами. В лиственных лесах очаги энцефалита не обнаружены.

Климатические данные по Кривому Ключу и по Заповеднику отличаются друг от друга. На рис. 46 представлены среднемесячные цифры температуры (измерена только по Кривому Ключу), относительной влажности и осадков.

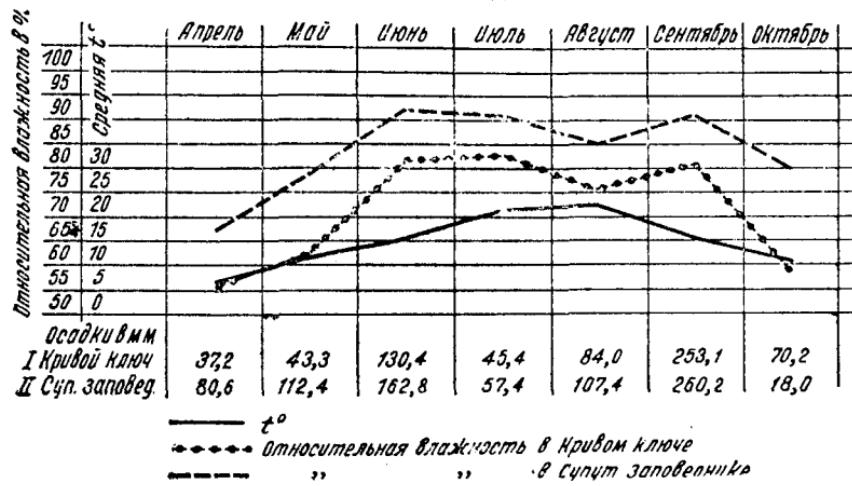


Рис. 46. Среднемесячные данные по осадкам, относительной влажности и температуре воздуха в Заповеднике и Кривом Ключе

Более обильная увлажненность Заповедника демонстрируется средними цифрами трех месяцев клещевого сезона: апрель—май—июнь. Осадки: в Заповеднике 118,6, в Кривом Ключе 70,3. Относительная влажность соответственно 79 и 67. По всей вероятности, анализ микроклиматических условий дал бы еще больше данных, отличающих очаги энцефалита от других благополучных мест, но и изложенные здесь общие сведения позволяют, в известной мере, охарактеризовать природный очаг энцефалита в Уссурийской тайге Дальнего Востока.

В 1939 г. благодаря исследованиям Чумакова нам стало известно о существовании весенне-летнего энцефалита за пределами

Дальнего Востока, на Урале и в Приуралье. По своей климатической картине и эпидемиологическим особенностям заболевания в Свердловской и Молотовской областях тождественны энцефалиту на Дальнем Востоке. Они постоянно наблюдались в весенне-летний период среди лиц, побывавших в лесу и покусанных там клещами. Переносчиком инфекции оказался тот же вид клеша — *Ixodes persulcatus*.

Наша экспедиция в Молотовскую область подробно познакомилась с природными условиями очагов энцефалита (Фолитарек). Большинство заболеваний отмечено в елово-липовой зоне лесов, встречаются они и в полосе темнохвойных лесов с примесью липы. В пределах последней полосы очаги энцефалита тесно связаны с теми участками, где елово-липовые леса имеют широкое распространение. Северный предел заболеваемости энцефалитом, по мнению Фолитарека, точно соответствует северной границе липы. В южных районах области энцефалита нет, что, очевидно, находится в связи с сокращением числа осадков, изменением характера почв и растительности.

Особенностью очагов энцефалита в Молотовской области является то обстоятельство, что эта болезнь встречается в окрестностях крупных промышленных центров (Молотов, Кизел, Лысьва), служащих излюбленным местом отдыха для населения. Такова, например, речка Васильевка, расположенная в 10 км к востоку от города Молотова и протекающая в хорошо сохранившемся темнохвойном лесу со значительной примесью липы. По данным Печеркина здесь происходит наибольшее число заражений.

В 1940 г. экспедиция ЦИЭМ изучила энцефалит в Куйбышевской области¹. Эпидемиологические особенности болезни оказались и здесь в основном тождественными дальневосточному энцефалиту. Заболевания появлялись в весенне-летний период и только у лиц, имевших контакт с лесом.

Ясно выраженной оказалась также и очаговая лоцализация болезни. Куйбышевская область лежит в зоне степи и полосе смешанных и лиственных лесов. Наиболее угрожаемой зоной в отношении энцефалита служит тот растительный пояс, где область дуба смыкается с областью ели. Там липа нередко образует почти чистые насаждения и находится в большом количестве в лесах, богатых по составу сложными ельниками и пихтами. Очаги энцефалита связаны с крупными лесными массивами. В условиях Нижнего Поволжья, климат которого характеризуется континентальностью, дефицитом атмосферных осадков и сухостью воздуха, очаги энцефалита локализованы в участках избыточного увлажнения и обусловленного последним господства широколиственных пород. В составе растительности очагов характерен значи-

¹ В Куйбышевской области работал самостоятельный отряд комплексной экспедиции Наркомздрава СССР, ВИЭМ и ЦИЭМ. Начальник экспедиции Проппер-Гращенков, руководитель отряда Соловьев.

тельный процент спелых перестойных насаждений (Фолитарек)¹. Рис. 47 показывает соотношение сборов клещей и грызунов в различных природных участках с учетом относительной влажности воздуха (Куйбышевский заповедник — Фолитарек, Неценгевич).

Максимум сборов клещей и грызунов падает на участок леса с преобладанием перестойного чернолесья.

Заболеваемость энцефалитом в Куйбышевской области невелика, значительно меньше, чем на Дальнем Востоке и на Урале. Исследования показали, что и вирусоносительство среди клещей и диких животных в Куйбышевской области также невелико.

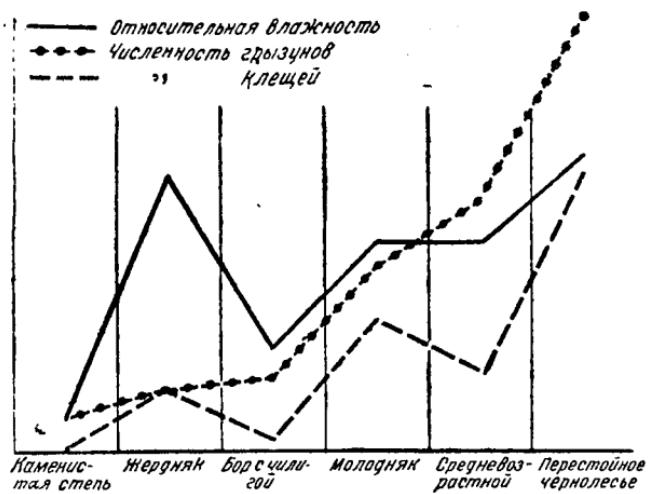


Рис. 47. Сбор клещей и грызунов в различных участках Куйбышевского заповедника и относительная влажность воздуха

Два штамма вируса энцефалита было выделено от клещей (из обследованных в общей сложности 1773 экземпляров) и два штамма от грызунов (из обследованных 945 экземпляров). Зараженные энцефалитом клещи и мышевидные грызуны добыты в очаге болезни — перестойном смешанно-широколиственном лесу (Шенталинский лесхоз). Переносчиками энцефалита в Куйбышевской области являются клещи *Ixodes persulcatus*. В связи с этим нужно упомянуть, что нами впервые доказано существование этого вида клещей в широтах Куйбышевской области. Другие виды клещей, в частности *Dermacentor pictus*, встречаются там вне очагов энцефалита (определение видов клещей произведено в нашей лаборатории Мироновым).

Из областей, граничащих с Куйбышевской областью, весеннелетний энцефалит наблюдался в Татарской АССР и в северо-западных районах Чкаловской области. В Саратовской области весенне-

¹ Изучение экологии очагов энцефалита проводилось сотрудниками экспедиции Фолитарек, Квитницкой и Неценгевич.

летнего энцефалита, по данным местных врачей, нет. Следует отметить, что в Саратовской области отсутствуют *Ixodes persulcatus*. *Ixodes ricinus* — близкая к первому разновидность клещей — обнаружен в пределах области только в Саратовском районе в качестве случайного вида (Засухин). Возможно, что южная граница распространения энцефалита в Поволжье совпадает с южным пределом распространения *Ixodes persulcatus*.

Чумаков, специально занимаясь изучением географического распространения весенне-летнего энцефалита, обнаружил заболеваемость энцефалитом в Западной и Восточной Сибири, в Карелии, в Башкирской АССР и в Белоруссии. В ряде мест выявлено существование эндемических очагов и выделен вирус энцефалита от клещей и грызунов.

Нами летом 1942 г. наблюдался очаг энцефалита в Ленинградской области. Есть основания считать, что имеются очаги энцефалита в северо-западной части Калининской области, на севере Вологодской области (по данным Алексеева) и в Удмуртской АССР (по данным Мишина).

Еще нуждается в уточнении вопрос о происхождении алматинского сезонного энцефалита. В окрестностях Алма-Ата с мая по август несколько лет подряд наблюдаются спорадические заболевания острым первичным энцефалитом. Клиническая картина и патолого-анатомическое исследование позволили Гращенкову и Стеблову сделать вывод о большом сходстве алма-атинского энцефалита с весенне-летним. Эти наблюдения подтверждаются анамнестическими указаниями больных на укусы клещей и данными серологического анализа крови переболевших. В опытах нейтрализации, в которых мы принимали участие, сыворотка алма-атинских реконвалесцентов активно действовала на вирус весенне-летнего энцефалита (дальневосточный штамм). Но до сих пор, несмотря на неоднократные поиски, спонтанно зараженных клещей не найдено.

Особенностью энцефалита в Алма-Ата так же, как и в Куйбышевской области, является несвойственное дальневосточному энцефалиту прогрессирующее хроническое течение болезни. У 45 % переболевших энцефалитом через 1—3 месяца после окончания острого периода развиваются стойкие органические дефекты (Стеблов).

В итоге, наши знания по географическому распространению весенне-летнего энцефалита решительно изменили представление об этой болезни как свойственной только таежным местам Дальнего Востока. Наличие очагов энцефалита в Европейской части СССР является вполне доказанным и тем самым по-новому освещается целый ряд вопросов в общей проблеме инфекций центральной нервной системы. Некоторое своеобразие весенне-летнего энцефалита в европейских очагах выражается в преимущественно спорадической заболеваемости, меньшей смертности, в наклонности в ряде случаев давать подострое рецидивирующее течение болезни.

Основные эпидемиологические закономерности энцефалита остаются всюду одинаковыми.

5. ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА

Лечение. Из всех средств, испытанных для лечения больных весенне-летним энцефалитом, наиболее положительный результат был получен при применении сыворотки реконвалесцентов. Вводимая эндolumбально по 10—15 см³ и в тяжелых случаях повторно на следующие дни сыворотка быстро снижала температуру и улучшала общее состояние больного. Для успеха сывороточного лечения особенно важно раннее его применение, не позже 3-го дня болезни (Шаповал, Глазунов, Левкович, Чумаков). Кроме сыворотки реконвалесцентов, для лечения энцефалита была приготовлена сыворотка от животных, полученная путем гипериммунизации лошади, баранов и коз (Левкович, Коган). Результаты ее применения пока неясны и нуждаются в дальнейшем изучении.

Недостаточная убедительность теоретических обоснований лечебного действия противовирусных сывороток и малый успех их практического использования с этой целью, заставили искать другие пути для лечения энцефалита. В соответствии с этим Панов использовал окситерапию. Среди больных, леченных ежедневными подкожными вдуваниями 1000,0—3000,0 см³ кислорода в течение всего острого периода, снизилась смертность и в большинстве случаев отсутствовали остаточные расстройства. Данные Панова, основанные на небольшом материале в 14 больных, пока не нашли подтверждения у других врачей, также применявших окситерапию энцефалита.

В экспериментальных условиях действие кислорода и других веществ, влияющих на окислительные процессы в организме (фермент пероксидаза, аскорбиновая кислота, метиленовая синька), а также стрептоцида, сульфидина, трипофлавина и уротропина было изучено Зильбером, Шубладзе и Соловьевым. Лечебные препараты применялись в разные сроки после заражения мышей вирусом энцефалита. Опыты показали, что как кислород, так и другие окислители снижают смертность у леченных мышей. Наиболее заметное действие оказывают аскорбиновая кислота и метиленовая синька. Красный растворимый стрептоцид оказался несколько более активен, нежели сульфидин и белый стрептоцид. Все три препарата также снижали смертность у леченных мышей. Лучшие результаты были выявлены при раннем применении лекарств. Трипофлавин и уротропин в наших опытах не дали положительных результатов.

Профилактика. Профилактика весенне-летнего энцефалита идет по двум линиям: 1) предупреждение заболеваний путем массовой искусственной иммунизации населения в очагах энцефалита и в отдельных случаях путем применения иммунной сыворотки; 2) организацией мероприятий по борьбе с клещами. Последнее является наиболее важным и радикальным. Практически же должны осуществляться оба метода, причем вакцинация не всегда может заменить ме-ры борьбы с клещами, но по возможности всегда должна дополнять их.

Успех применения убитого формалином вируса для предохранительных прививок вполне удовлетворителен и не вызывает сомнения. Работы Смородинцева, Левкович и Данковского доказали эпидемиологическую эффективность формалиновой вакцины против энцефалита. Вакцина безвредна и ареактивна. Подкожное 2—3-кратное введение ее в объеме 3—6 см³ значительно снижает процент заболевших, облегчает течение заболевания и уменьшает смертность среди привитых. Наблюдения над действием вакцины производились два года (1939—1940) в ряде очагов энцефалита на Дальнем Востоке и охватили 10 563 привитых человека.

Методом создания кратковременного и быстро проходящего иммунитета является серопрофилактика энцефалита сывороткой гипериммунизированных животных. По данным Чумакова, введение мышам иммунсыворотки за 1, 3, 5, 10 и 15 суток до заражения смертельными дозами вируса предупреждает развитие заболевания и спасает большинство животных от гибели. Удается предупредить развитие энцефалита и в том случае, если сыворотка введена мышам через сутки после заражения. Сыворотка, введенная в конце инкубации, за 2—4 дня до гибели мышей, действует значительно слабее, предохраняя животных лишь от небольших доз вируса.

Сывороточная профилактика энцефалита у человека может быть применена в случаях, требующих быстрого создания защитного барьера, как, например, при случайном заражении лабораторных работников или там, где имеются указания на укусы клещей из очага и где необходимо срочное принятие мер. Учитывая время инкубационного периода и время выделения сыворотки из организма, ее следует вводить два или три раза с промежутками в 5—6 дней в количестве 20—30 см³ внутримышечно. Нужно иметь в виду, что лошадиная иммунсыворотка нередко дает резкую реакцию, вплоть до развития сывороточной болезни, и поэтому лучше применять сыворотку реконвалесцентов.

Поскольку переносчиками весенне-летнего энцефалита являются клещи, то естественно, что мероприятия по профилактике этого заболевания должны заключаться в предупреждении возможности клещевых укусов и в борьбе с клещами.

В лесу клещи находятся главным образом в нижнем ярусе растительности, а иногда и на самой почве. Они сидят на концах листьев, вершинах побегов, реже на коре деревьев и кустарников, держась тремя задними парами ног, передние вытягивая вперед и слегка покачивая ими в воздухе. При прохождении мимо человека клещи мгновенно прицепляются к задевшей одежде или части тела. Клещи, повидимому, обладают тонко развитым чувством обоняния. Если к сидящему в естественных условиях клещу приблизить руку, он за 10 см начинает ее чувствовать, даже если она совершенно неподвижна. Клещ при этом приходит в беспокойство, передняя пара ног начинает делать более быстрые движения в воздухе и он стремится приблизиться к источнику раздражения. Голодные клещи, попав на одежду человека, двигаются вверх до тех пор, пока не доползут до воротника или до какого-либо отверстия, через которое можно

пробраться на тело. При этом они держатся настолько крепко, что никакое стяхивание или проведение рукой не может их удалить с одеждами или тела, чему способствует их плоская форма¹. Попавший на тело клещ присасывается сразу очень редко, только тогда, когда попадает на открытые части тела с достаточно тонкой и податливой кожей. Попав под одежду, клещи ползают по телу, выбирая участки, где одежда неплотно прилегает, и где места с более нежной кожей (Мончадский).

Ixodes persulcatus могут нападать на человека как днем, так и ночью. Их активность одинакова и в ясную и в дождливую погоду; только сильный дождь способен снизить количество нападающих клещей. В лесу клещи скапливаются преимущественно по дорожкам, проложенным людьми, или по звериным тропам; так, например, на расстоянии 5—10 м в сторону от тропы, в глубине леса, их находят в пять раз меньше, чем в то же время на самой тропе (Померанцев и Сердюкова).

Исходя из этих свойств клещей и построена система индивидуальной защиты от их нападения. Она заключается в применении закрытых наглухо комбинезонов, частых взаимных осмотрах и в применении сильно пахучих отпугивающих средств. В качестве последних Первомайским рекомендуется пропитывание одежды водно-мыльной эмульсией, содержащей до 5% препарата «К», или эмульсии со скапидаром и лизолом. Для этой же цели можно применять смазывание кожи 1-процентной мазью камфарной, тимоловой или мяты. По данным Первомайского, комбинезоны и пригнанная соответствующим образом одежда, в сочетании с двумя тщательными осмотрами в течение дня и частыми беглыми осмотрами, почти полностью исключают присасывание клещей.

Кроме индивидуальной борьбы с клещами, существует еще ряд противоклещевых мероприятий, основанных на принципах массового уничтожения клещей. Распространенным способом в этом отношении является выпас на определенную территорию скота с последующей обязательной обработкой (различными акарицидами) животных, собравших на себя клещей. По опыту борьбы с *Ixodes ricinus*, переносчиком *Louping ill* в Шотландии, такие «ловчие стада» способны снизить количество клещей до минимума. Правда, это возможно далеко не во всех очагах энцефалита. Очаги, расположенные глубоко в лесу, недоступны для выпаса скота.

Первомайский испытал метод уничтожения клещей путем опрыскивания почвы и растительности различными химическими веществами. Наиболее действительными оказались 5-процентный раствор лизола, 10-процентный раствор нафталина и 2-процентный раствор карболовой кислоты.

Одним из методов, снижающих количество клещей, может быть воздействие на их хозяев, т. е. истребление диких животных. Рекомендуется истребление хозяев личиночной и нимфальной стадий клеща, какими являются мышевидные грызуны, полевки, бурундук.

¹ Недаром Оленев предлагает для клеща *Ixodes persulcatus* русское название «прицепыш дальневосточный».

ки, белки, зайцы и ежи. Истребительные мероприятия в этом направлении проводятся при помощи различных ловушек и капканов, отстрелом и отравлением.

Радикальным методом, способствующим ликвидации очагов энцефалита, может быть рациональное изменение ландшафта. Особенно это применимо в очагах, существующих в Молотовской области и расположенных близ городов и крупных селений. Он заключается в реконструкции лесонасаждений, в создании культурных лесных хозяйств паркового типа с направлением на светолюбивые древесные породы. Прореживание насаждений откроет доступ солнечному свету, снизит относительную влажность воздуха и изменит характер лесной подстилки, что будет губительным для клещей. Расчистка кустарника, валежника, сучьев и дуплистых деревьев приведет к снижению численности хозяев клещей — грызунов (Фолитарек, Миронов).

Ко всему сказанному нужно добавить, что при разбивке лагерей в лесу, там, где это окажется возможным, следует всемерно избегать мест, подозрительных по энцефалиту. В уже созданном лагере при наличии заболеваемости необходимо немедленно избрать другую территорию, учитывая очаговость энцефалита и его характерные особенности.

Весьма ценным условием противоклещевой профилактики является санитарно-просветительная работа, разъясняющая опасность, представляющую клещами, и указывающая способы борьбы с ними.

6. ВЫВОДЫ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выводы

1. Первичные ультравирусные энцефалиты человека по их основным эпидемиологическим особенностям можно разделить на две группы. К первой принадлежат энцефалиты, передающиеся от человека к человеку преимущественно капельным путем, возникающие чаще всего спорадически и не имеющие промежуточного хозяина вируса. Сюда входят энцефалит Экономо, болезнь Гейне-Медина, и, возможно, очаговый геморрагический менинго-энцефалит.

Вторая группа состоит из энцефалитов, передающихся кровососущими переносчиками, и характеризуется своей эндемичностью и сезонностью: японского энцефалита Б, Сан-Луи, лошадиного энцефалиомиелита, х-болезни и весенне-летнего клещевого энцефалита.

2. Весенне-летний энцефалит — острое инфекционное заболевание с преимущественным поражением центральной нервной системы и смертностью до 30 %.

3. Возбудитель весенне-летнего энцефалита принадлежит к категории ультравирусов. Он свободно проходит через фильтры, задерживающие бактерии, хорошо выращивается *in vitro* в культуре ткани, длительно сохраняется в высушенном состоянии и обладает

ясно выраженным нейротропизмом. Вирус чувствителен к теплу и очень стоек по отношению к низким температурам. Из дезинфицирующих веществ наиболее быстро и надежно вирус убивается раствором лизола.

4. Одним из свойств вируса весенне-летнего энцефалита является его сродство к нервной ткани. При обследовании людей, погибших от энцефалита, наибольшее количество вируса найдено в центральной нервной системе. Кровь, ликвор и паренхиматозные органы содержат вирус непостоянно и в меньших концентрациях. Это свойство вируса имеет практическое значение при выделении его от больных энцефалитом и погибших. Исследованию должны подвергаться в первую очередь кровь больных и мозг от трупов. В мозгу погибших от энцефалита вирус удается обнаружить до 7-го дня болезни в 100% случаев. В крови — значительно реже. Обнаружение вируса производится путем прививки исследуемого материала восприимчивым животным.

5. К весенне-летнему энцефалиту восприимчивы из лабораторных животных обезьяны и белые мыши. Последние наиболее высоко чувствительны при любых способах заражения.

6. Из 24 испытанных видов диких животных к весенне-летнему энцефалиту восприимчивы 7: волчата, ежи, полевки обыкновенные и восточные, пеструшки степные, хомячки Эверсмана и мыши домовые. Из испытанных 7 видов птиц восприимчивы чижи, чечетки, щеглы и реполовы.

7. Заражение восприимчивых животных может происходить не только парэнтэральным путем, но и через пищевод. Это позволяет допустить возможность инфицирования восприимчивых грызунов посредством поедания ими трупов павших от энцефалита животных.

8. Вирус весенне-летнего энцефалита является нозологически самостоятельным ультрамикробом, ближе всего стоящим к вирусу японского энцефалита. Это определение обосновывается патогенными свойствами вируса по отношению к животным и его серологической и иммунологической характеристикой.

9. При весенне-летнем энцефалите существуют три вида иммунитета: а) иммунитет послеинфекционный, возникающий в результате переболевания; б) иммунитет послевакциональный, обусловленный введением в организм убитого вируса; в) иммунитет у населения в очагах, приобретенный путем неприметной иммунизации или образующийся после перенесения стертых, атипичных форм энцефалита. Этот вид иммунитета по своему происхождению подобен иммунитету послеинфекционному.

10. Наличие последнего вида иммунитета в очагах энцефалита доказывается значительно меньшим процентом заболевших лиц среди местного населения по сравнению с приезжающими и повышенным содержанием у них в крови антител к вирусу энцефалита.

11. Доказательством того, что накопление антител у населения в очагах обязано своим происхождением контакту с заражен-

ными клещами, служат результаты серологического обследования животных:

а) у коров и лошадей, подвергающихся в весенне-летнее время массовым нападениям пастищных клещей и находящихся в очагах энцефалита, также обнаружено высокое содержание антител;

б) специфические вируснейтрализующие антитела найдены нами не только у сельскохозяйственных животных, но и у диких млекопитающих, обитателях очагов энцефалита;

в) сравнивая количество антител в сыворотках от грызунов и насекомоядных из одного и того же очага, мы нашли, что только у одного вида диких животных антитела отсутствовали; это было обнаружено у кротов, отличающихся от других животных своим преимущественно подземным образом жизни и, в соответствии с этим, мало подвергающихся нападению клещей;

г) у людей и животных, живущих вне очагов, антитела к вирусу энцефалита находятся в незначительном количестве.

12. «Естественный» иммунитет у населения в очагах в ряде случаев обусловлен перенесением атипичных, стертых, трудно диагностируемых форм болезни. Об этом можно судить как по клиническим наблюдениям, так и по экспериментальным данным.

13. Оказалось возможным в экспериментальных условиях воспроизвести атипичную, стертую форму энцефалита, оставляющую после себя иммунитет.

14. В эксперименте на мышах, зараженных малыми дозами вируса, установлено, что 36 % животных в опыте без явных признаков заболевания энцефалитом имеют в мозгу активный вирус и значительные патогистологические изменения.

15. Между накоплением вируса в мозгу и развитием патогистологических изменений отмечена параллельная зависимость, максимально выраженная в один и те же дни—8-й и 9-й. Этот параллелизм заканчивается на 18-й день. На 21-й, 30-й, 35-й и 40-й дни при отсутствии вируса в мозгу остаются только патогистологические изменения, постепенно исчезающие. Но заболевшие и оставшиеся в живых мыши оказались менее чувствительными к повторному заражению.

16. Таким образом, есть основания считать, что и в экспериментальных условиях можно получить форму энцефалита, обнаруживающую лишь при вирусологическом и гистологическом исследовании и оставляющую после себя иммунитет.

17. В эксперименте на мышах установлено, что охлаждение, перегревание, ультрафиолетовое облучение, а также гриппозная инфекция не имеют существенного значения в патогенезе энцефалита. Они не утяжеляют течение болезни и незначительно повышают процент смертности.

18. Это подтверждается при изучении влияния подобного же рода факторов на приобретение иммунитета у мышей. Существенной разницы между контрольной и опытной группами мышей, подвер-

гнутых наряду с вакцинацией воздействию тепла, холода и гриппозной инфекции, мы не наблюдали.

19. Ультрафиолетовое облучение мышей в процессе вакцинации повышает их устойчивость к последующему заражению.

20. Травма, нанесенная введением в мозг растворимого крахмала, снижает резистентность мышей к энцефалиту.

21. На основании клинико-анатомических и экспериментальных данных можно судить о патогенезе энцефалита. Больше всего оснований предполагать гематогенный путь продвижения вируса в организме с лимфогенным, периневральным распространением его в нервную систему.

22. Эпидемиология энцефалита характеризуется весенне-летней сезонностью, эндемичностью, лесистой местностью, наличием кровососущего переносчика и существованием резервуара вируса в диких животных.

23. Распространение вируса в природе и заражение человека происходят главным образом через клещей *Ixodes persulcatus*.

24. При изучении вопроса о диких животных как резервуаре вируса энцефалита в природе было исследовано 2217 млекопитающих и птиц разных видов. Из них 1661 экземпляр из очагов энцефалита на Дальнем Востоке, в Поволжье и на Урале.

25. В результате исследования было выделено 10 штаммов вируса энцефалита от следующих диких животных: бурундук, полевки красно-серой, крота уссурийского, ежа амурского (ДВК), мыши желтогорлой (Куйбышевская область), полевки европейской рыжей, полевки сибирской рыжей (Урал).

26. Все выделенные штаммы не имели различий между собой и оказались тождественны вирусу весенне-летнего энцефалита человеческого происхождения.

27. Большинство штаммов от диких животных получено в летний период. Два штамма из очага в Молотовской области выделены зимой.

28. Таким образом, в очагах энцефалита вирусоносителями являются не только клещи — передатчики вируса, но и млекопитающие.

29. Существование резервуара вируса в диких животных имеет меньшее эпидемиологическое значение по сравнению с клещами. Это вытекает из того, что животные, в отличие от клещей, не переносят инфекцию на человека. Вместе с тем, нет повода считать диких животных самостоятельным резервуаром вируса в природе, так как вирусоносительство среди них теснейшим образом связано с паразитирующими клещами. Даже зимой, в так называемый «бесклещевой» сезон, на полевках — носителях вируса найдены клещи *Ixodes triangoliceps*.

30. Бесспорным является значение диких животных в дессиминации вируса в природе. Вирус энцефалита циркулирует от зараженного клеща к животному и от последнего в свою очередь заражаются новые партии клещей. Получается круг циркуляции вируса клещ — теплокровное — клещ, который и знаменует собой природную очаговость энцефалита.

31. Весенне-летний энцефалит встречается на Дальнем Востоке, на Урале и в Приуралье, в Западной и Восточной Сибири, в Карелии, Башкирской и Татарской АССР, в Белоруссии, в Куйбышевской, Чкаловской, Ленинградской, Калининской областях и в Казахстане.

32. Некоторое своеобразие весенне-летнего энцефалита в европейских очагах выражается в преимущественно спорадической заболеваемости, меньшей смертности по сравнению с энцефалитом на Дальнем Востоке и наклонностью в ряде случаев давать подострое, рецидивирующее течение болезни.

33. Основные эпидемиологические закономерности энцефалита остаются всюду одинаковыми.

34. Для лечения больных весенне-летним энцефалитом испытаны сыворотки реконвалесцентов и иммунсыворотка от животных. Лучший результат получен при применении первой.

В экспериментальных условиях испытаны неспецифические средства терапии. В опытах на мышах наиболее заметным действием обладает кислород, метиленовая синька и аскорбиновая кислота. Стрептоцид и сульфидин также оказывают химиотерапевтический эффект и снижают смертность зараженных мышей.

35. Профилактика весенне-летнего энцефалита осуществляется путем организации мероприятий по борьбе с клещами и путем искусственной иммунизации населения в очагах формалиновой вакциной. В отдельных случаях может применяться серопрофилактика.

Заключение

Весенне-летний энцефалит в ряде других инфекций занимает своеобразное место как первое, ставшее известным, ультравирусное заболевание человека, переносимое клещами. В системе известных нам нейровирусов возбудитель весенне-летнего энцефалита ближе всего стоит к возбудителю японского энцефалита и не обладает строго нейротропными свойствами, присущими вирусам бешенства и полиомиелита.

В свое время группу ультравирусов, имеющих сродство к нервной системе, Левадити объединил общим термином — нейротропные эктодермозы. Классификация Левадити, как и другие попытки, предпринятые в этом направлении, не могут быть признаны удовлетворительными. Мне думается, что удачнее всех, но также далекой от совершенства, является классификация нейровирусов, предложенная Фотержиллом. Из отечественных классификаций наиболее приемлема схема инфекционных энцефалитов Маргулиса, построенная на этиологическом и патогенетическом принципах. Схема Фотержилла (1941 г.) близка к схеме Маргулиса (1938 г.), но более обширна и охватывает большинство из известных нам ультравирусных инфекций человека и животных, способных в той или иной степени вызывать воспаление головного мозга. Ниже мы приводим классификацию Фотержилла. В ней не указан энцефалит Экономо, как до сих пор неизвестный по своей этиологии, не определено также

место для вируса лимфоцитарного хориоменингита, однако автор отмечает, что, повидимому, он принадлежит к пантропным вирусам.



Вирус весенне-летнего энцефалита по классификации Фотержилла можно было бы отнести к группе пантропных вирусов, где он займет место рядом с японским энцефалитом. Такое определение аргументируется следующим: 1) вирус весенне-летнего энцефалита поражает не только нервную ткань, но и ткани другого эмбрионального происхождения; патолого-анатомические исследования показывают постоянные изменения в органах брюшной полости, в селезенке, печени, почках и сердце; 2) клинические наблюдения (Панов) говорят об общем характере заболевания лишь с преимущественным поражением нервной системы; встречаются случаи с резко выраженным токсикоинфекционными явлениями и с минимальными нервными симптомами; 3) экспериментальные данные устанавливают, с одной стороны, возможность инфицирования восприимчивых животных при любом пути введения вируса в организм, с другой — возможность регулярного выделения вируса от больных животных 'не только из мозга, но и из крови и внутренних органов.

Таким образом, возбудитель весенне-летнего энцефалита должен быть отнесен к группе пантропных нейровирусов.

¹ Классификация вирусных болезней центральной нервной системы по Фотержиллу.

Накопленный к настоящему времени материал позволяет считать в известной мере решенным еще один из интереснейших вопросов в проблеме весенне-летнего энцефалита — вопрос о давности болезни: новое ли это заболевание, возникшее в 1932 г., когда оно было впервые зарегистрировано на Дальнем Востоке, или весенне-летний энцефалит наблюдался и ранее.

Предпринятые для выяснения этого вопроса исследования Панова и Данковского говорят о том, что в Приморской области среди коренного населения имеются переболевшие энцефалитом, время заболевания которых относится к 1921, 1923, 1924 гг. Еще более давние случаи, датируемые 1914 г., описаны Чумаковым, наблюдавшим их в очагах энцефалита на Урале. Нам во время экспедиционной работы в Поволжье пришлось видеть перенесшего заболевание в 1915 г.

Наиболее ранние сведения получены от старейшего нашего невропатолога Первушкина, наблюдавшего в Казани 40 с лишним лет назад клинику так называемых плекситов плечевого пояса. По мнению автора, описанные им тогда «плекситы» теперь, в свете современных данных, оказываются вполне идентичными весенне-летнему энцефалиту.

Очаги энцефалита существовали и в девственной тайге, до проникновения в нее людей (Павловский). Существование такого очага обеспечивается циркуляцией вируса энцефалита через клещей переносчиков от одного хозяина к другому на основе биоценотических связей между млекопитающими и клещами. В своем существовании такой очаг совершенно не связан с человеком в смысле возможности получения клещами от него вируса. Однако человек может стать жертвой энцефалита, если, попадая в зону очага, подвергнется нападению клещей-вирусоносителей.

Итак, едва ли можно сомневаться в том, что весенне-летний энцефалит болезнь не вновь появившаяся и нет оснований ограничивать давность ее возникновения началом тридцатых годов текущего столетия.

У К А З А Т Е Л Ь

РУССКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ ПО УЛЬТРАВИРУСНЫМ ЭНЦЕФАЛИТАМ

1. А л ф е е в а, Патолого-гистологическое исследование белых мышей при экспериментальном весенне-летнем энцефалите. «Труды ВМА им. Кирова», т. 25, 1941.
2. А ль п е р о в и ч, Катамнестическое исследование лиц, перенесших японский энцефалит. «Невропат. и психиатр.», т. X, в. 4, 1941.
3. А м о с о в, Эпидемический энцефалит в Азербайджане в период 1928—1934 г. В кн. «Нейроинфекции в Азербайджане», в. I, Баку, 1936.
4. А м о с о в, Рассеянный энцефаломиелит (к вопросу о взаимоотношениях его с рассеянным склерозом) «Невропат. и психиатр.», т. 10, в. 4, 1941.
5. А с т в а ц а т у р о в, Обзор современных данных об эпидемических заболеваниях первой системы. «Врачебн. газ.», № 8, 1, 1931.
6. А с т в а ц а т у р о в, Эпидемический энцефалит. «Практич. медиц.», 1923.
7. А и о с о в, Весенне-летний таежный энцефалит. «Труды Хабаровского государственного медицинского института», Сб. 6, 1940.
8. А л ъ т ш у л л е р, С е р г е е в а, Клиника эпидемического энцефалита. «Невропат. и психиатр.», № 1, т. 8, 1939.
9. Б а р д и н, Краткий обзор эпидемии энцефалита в Самарской губ. в период 1923—28 гг. «Профил. и леч. дело», 1, 1929.
10. В и з е н, К учению о весенне-летнем энцефалите. «Невропат. и психиатр.», т. 10, в. 4, 1941.
11. В и з е н, О гиперкинезах при весенне-летнем энцефалите. Там же.
12. Г л а з у н о в и Ш а п о в а л, Клиника весенне-летнего (таежного) энцефалита (наблюдения 1939 г.), «Невропат. и психиатр.», т. 9, в. 1, 2, 1940.
13. Г о ль м а н, Хронические прогрессирующие формы клещевого энцефаломиелита (по данным Куйбышевской области). «Невропат. и психиатр.», т. 10, в. 4, 1941.
14. Г р и г о р о в и ч и Т к а ч е в а, Вирус, выделенный от случаев летнего эпидемического энцефалита. «ЖМЭИ», т. XIX, в. 3 (9), 1937.
15. Г у ц е в и ч и С к р ы н и н и к, О предполагаемом переносчике весенне-летнего энцефалита. «Труды ВМА», 1939.
16. Г а л а н т, О психических изменениях при клещевом энцефалите. «Невропат. и психиатр.», т. XII, в. 3, 1943.
17. Г ей м а н о в и ч, Эпидемический энцефалит и его изучение в СССР (Обзор). «Центр. Мед. Журн.», 1, 1928.
18. Г ей м а н о в и ч, Экспериментальный эпидемический энцефалит кроликов и гистопатологич. изменения при нем. «Труды Укр. психоневр. ин-та», III, 1927. Реф. ЦМЖ, III с., 1928.
19. Д ай л и с, К эпидемиологии эпидемического энцефалита. «Профил. мед.», 1923.
20. Д а н к о в с к и й, Эпидемиологические особенности весенне-летнего энцефалита. «Архив биол. наук», т. 56, в. 2, 1939.
21. Д м и т р и е в, Этиология эпидемического энцефалита. «Гиг. и эпидем.», XII, 1926.

22. Залкинд, О психическом начале энзидемич. энцефалита. «Сов. пси-
хоневрол.», № 6, 1939.
23. Зильбер, Весенний эндемический клещевой энцефалит. «Архив
биол. наук», т. 56, в. 2, 1939.
24. Зильбер, Весенний клещевой энцефалит. «Советская медицина»
№ 23, 1939.
25. Зильбер, Об отношении весеннего энцефалита к другим видам
энцефалитов. «ЖМЭИ», № 9—10, 1939.
26. Каган, Активная иммунизация белых мышей против эксперимент-
ального убитым вирусом. Доклад на конференции микробиологов, 1939.
27. Каган, Эксп. материалы к активной иммунизации против весенне-
летнего (таежного) энцефалита препаратами живого и убитого вируса. «Архив
биол. наук», т. 56, в. 2, 1939.
28. Кроль, Альтшуллер, Глазунов, Сергеева, Шаповал, Клиника весенне-летнего энцефалита. «Архив биол. наук», т. 56,
в. 2, 1939.
29. Кроль, Весенне-летний таежный энцефалит. Руководство по невро-
логии, т. V, в. 2, 1940.
30. Ключиков, Весенне-летний энцефалит в Серовском районе. Ней-
ронинфекции на Урале. «Труды клиники нервных болезней», сборник, 1940.
31. Ключиков, Наблюдения за течением весенне-летнего энцефалита
на Урале. «Невропат. и психиатр.», т. XII, в. 3, 1943.
32. Козлова и Соловьев, Экспериментальное изучение клеша
Наем. соницца как переносчика вируса весенне-летнего энцефалита. «Труды
ВМА им. Кирова», т. 25, 1941.
33. Коновалов, К клинике и патологической анатомии энцефалита
В. «Невропат. и психиатр.», т. XII, в. 3, 1943.
34. Корганов, Эпидемический энцефалит на Сев. Кавказе. Сб., по-
свящ. Ющенко, 1928. Реф. ЦМЖ, IV с. 1929.
35. Корганов, Эпидемический энцефалит в Донском округе 1919—
1926 гг. Сов. м. Сев. Кавк., 11, 1928. Реф. ЦМЖ, V, 1930.
36. Кипшидзе и Кавтадзе, Распространение эпидемического
энцефалита в Грузии по материалам нервной клиники. Реф. ЦМЖ, VII, 1931.
37. Краснов, Клинические варианты клещевого энцефалита в 1942 г.
«Невропат. и психиатр.», т. XII, в. 3, 1943.
38. Левкович и Гуцевич, Экспериментальное исследование воз-
можности передачи вируса весенне-летнего энцефалита комарами «Труды ВМА
им. Кирова», т. 25, 1941.
39. Левкович, Серологические особенности крови населения эпиде-
мического района при весенне-летнем энцефалите. «Труды ВМА им. Кирова»,
т. 25, 1941.
40. Левкович и Скрынник, Экспериментальный анализ механиз-
ма естественной иммунизации населения в очагах весенне-летнего энцефалита.
«Труды ВМА им. Кирова», т. 25, 1941.
41. Левкович, Шубладзе, Чумаков и Соловьев, Этио-
логия весенне-летнего энцефалита. «Архив биол. наук», т. 52, в. 1, 1938.
42. Левкович, Дробышевская, Червяков и Неуст-
ров, Вирусологическая характеристика отдельных вспышек таежного эн-
цефалита. «Бюлл. экспер. биологии и мед.», № 3, 1941.
43. Левкович, Иммунологические особенности вирусов сезонных
энцефалитов. «Архив биол. наук», т. 59, в. 1—2, 1940.
44. Левкович и Скрынник. О сохранении вируса весенне-лет-
него энцефалита в перезимовавших клещах. Там же.
45. Левкович и Смородинцев, Приготовление полноценного
убитого антигена для активной иммунизации против весенне-летнего энцефалита
«Архив биол. наук», т. 60, в. 2, 1940.
46. Левкович, Патогенез клещевого весенне-летнего энцефалита.
Сообщение I. Распределение вируса клещевого весенне-летнего энцефалита в
организме человека. «Бюлл. экспер. биол. и мед.», № 3, 1941.

47. Левкович и Каган, Опыт получения специфических (иммунных) сывороток от животных при клещевом весенне-летнем энцефалите. «Бюлл. эксп. биол. и мед.», № 3, 1941.
48. Миронов, Клещ *Ixodes persulcatus* как переносчик весенне-летнего энцефалита. «Мед. паразитол.», № 3, 1938.
49. Миронов, О принципах борьбы с клещами-переносчиками энцефалита. «Мед. паразитолог. и паразитарные болезни», № 3—4, т. X, 1941.
50. Минц, Морфология крови при нейроинфекциях. Нейроинфекции на Урале. Сборник, 1940.
51. Маргулис, Острый энцефалит эпидемический и спорадический. Госиздат, 1923.
52. Маргулис, Острые инфекционные болезни нервной системы. Медгиз, 1928.
53. Маргулис, Основы патогенеза, общей патоморфологии и опыт классификации нейроинфекций. «Невропат., психиатр. и психогиг.», № 2, 1935.
54. Маргулис, Динамика и классификация нейроинфекции. «Сов. медик.», № 3, 1937.
55. Маргулис, Руководство по неврологии. Медгиз, т. 5, в. 1 и 2, 1940.
56. Маргулис, Соловьев, Шубладзе, Острый первичный геморрагический менингоэнцефалит. «Невропат. и психиатр.», т. 10, в. 4, 1941.
57. Мельников, Клиника клещевого энцефалита Ленинградской области. «Невропат. и психиатр.», т. XII, в. 3, 1943.
58. Мельников, К характеристике эпидемического энцефалита в Азербайджане. «Азербайдж. мед. ж.», 1930.
59. Моицадский, Возможные переносчики весенне-летнего энцефалита. «Труды ВМА», т. 23, 1939.
60. Неуструев, Экспериментальные материалы по распределению вируса осеннего энцефалита в организме белых мышей и крыс, «ЖМЭИ», № 4, 1941.
61. Ольшевская, Весенне-летний энцефалит в леспромхозе. «Архив биол. наук», т. 56, в. 9, 1939.
62. Омороков, К вопросу о патогенезе кожевниковской эпилепсии и о связи ее с сезонным клещевым энцефалитом. «Невропат. и психиатр.», т. 10, в. 4, 1941.
63. Панов, Обзор этиологии, эпидемиологии, патологической анатомии и клиники энцефалита типа Сан-Луи. «Сов. психоневрология», № 1, 1940.
64. Первомайский, Опыт борьбы с иксодовыми клещами в очаге энцефалита. «Труды ВМА им. Кирова», т. 25, 1941.
65. Петрищева, Шубладзе, Переносчик осеннего энцефалита в Приморском крае. «Архив биол. наук», в. 1—2, № 7—8, 1940.
66. Песьякурова, Опыт геоботанической характеристики местообитаний клещей — переносчиков таежного энцефалита. «Труды ВМА им. Кирова», т. 25, 1941.
67. Павловский, Роль паразитологического фактора в эпидемиологии весенне-летнего энцефалита. «Труды Всесоюзной конференции микробиол., эпидемiol. и инфекции», 1940.
68. Павловский, Кроль, Смородинцев, Краткие сведения о клещевом весенне-летнем энцефалите. Медгиз, 1940.
69. Павловский, Переносчики и резервуар вируса клещевого (весенне-летнего) энцефалита. «Архив биол. наук», т. 59, в. 1—2, 1940.
70. Павловский и Соловьев, Экспериментальные исследования над циркуляцией вируса клещевого энцефалита в организме клещей. «Архив биол. наук», т. 59, в. 1—2, 1940.
71. Павловский и Соловьев, Циркуляция вируса энцефалита в организме клеща *Naem. concinna*. «Труды ВМА им. Кирова», т. 25, 1941.
72. Панов, Сезонные энцефалиты, Диссертация, 1939.
73. Панов, Клиника весенне-летнего энцефалита. «Невропат. и психиатр.», № 6, 1938.

74. Панов, Клиника весенне-летнего энцефалита. «Труды конференции микробиологов», 1940.
75. Панов, Инструкция по диагностике и лечению летнего энцефалита. Изд. сан.-бак. лабор. Сан. отд. ОКДВА.
76. Панов, Материалы к сравнительной эпидемиологии весенне-летнего энцефалита. «Невропат. и психиатр.», № 1, 1939.
77. Панов, Об отношении весенне-летних энцефалитов к другим формам летне-сезонных энцефалитов. «Невропат. и психиатр.», № 3, 1939.
78. Панов, Сезонные летние энцефалиты. Монография. Приморский краевой отд. здравоохранения, Владивосток, 1940.
79. Первушкин, Энцефалит. «Советская медицина», № 3, 1940.
80. Поляковский, Полномелиты взрослых на Урале — весенне-летний энцефалит. «Нейроинфекции на Урале», сборник, 1940.
81. Проппер-Грашеников, К вопросу о сезонных энцефалитах. «Невропат. и психиатр.», т. 10, в. 4, 1941.
82. Робинзон, Патологическая анатомия осеннего энцефалита по материалам вспышки 1938 г. «Невропат. и психиатр.», т. X, в. 4, 1941.
83. Русецкий, Девять лет эпидемии летаргического энцефалита по Татарской республике. Казань, 1930.
84. Рыжов и Коэлов. Зараженность вирусом весенне-летнего энцефалита иксодовых клещей в таежном районе Уссурийской области. «Труды ВМА им. Кирова», т. 25, 1941.
85. Робинсон и Сергеева, Патолого-анатомические изменения в нервной системе при таежном энцефалите. «Архив биол. наук», т. 56, в. 2, № 11, 1939.
86. Робинсон и Сергеева, О локализации воспалительных изменений при весенне-летнем менинго-энцефаломиелите. «Невропат. и психиатр.», т. 9, в. 1—2, 1940.
87. Рыжов, Скрынико, О естественной зараженности пастищных клещей вирусом весенне-летнего энцефалита. «Труды ВМА», т. 25, 1941.
88. Рыжов, Скрынико, Экспериментальные исследования клещей *D. silvarum* на возможность переноса вируса весенне-летнего энцефалита. «Труды ВМА», 1939.
89. Рыжов, Скрынико, Клещ *D. silvarum* как переносчик таежного энцефалита. «Труды Всесоюзной конференции микробиологов», 1940.
90. Рыжов, Идентификация вируса пастищных клещей с вирусом таежного (весенне-летнего) эндемического энцефалита. «Труды Всесоюзной конференции микробиологов», 1940.
91. Сидоров и Шаповал, К вопросу о картине белой крови и РОЭ при весенне-летнем энцефалите. «Труды Хабаровск. гос. мед. института», сб. 6, 1940.
92. Скрынико, Рыжов, Экспериментальное исследование клещей *D. silvarum* как переносчиков весенне-летнего энцефалита. «Труды ВМА», т. 25, 1941.
93. Смородинцев, Итоги трехлетней работы советской медицины по изучению весенне-летнего (таежного) клещевого эндемич. энцефалита. «Архив биол. наук», т. 56, в. 2, № 11, 1939.
94. Смородинцев, Весенне-летний энцефалит. «Новости медицины», № 1, 1940.
95. Смородинцев, Неуструев, Дробышевская, О восприимчивости грызунов к искусственно заражению вирусом весенне-летнего (клещевого) и летнего (японского) энцефалита. «Архив биол. наук», т. 56, в. 2, № 11, 1939.
96. Смородинцев, Весенне-летний клещевой энцефалит. Этиология, эпидемиология, профилактика, «ЖМЭИ», 1940.
97. Смородинцев, Левкович и Данковский, Опыт предупреждения весенне-летнего энцефалита в эпидемическом очаге вакцинацией населения убитым вирусом. «Архив биол. наук», т. 59, в. 1—2, № 7—8, 1940.

98. Смородинцев, Каган и Левкович, Экспериментальные материалы по активной иммунизации против клещевого (весенне-летнего) энцефалита. «ЖМЭИ», № 4, 1941.

99. Смородинцев, Левкович и Данковский, Эпидемиологическая эффективность активной иммунизации против клещевого энцефалита, «ЖМЭИ», № 4, 1941.

100. Соловьев, Дикие животные как резервуар вируса весенне-летнего энцефалита в природе. «Труды ВМА им. Кирова», т. 25, 1941.

101. Соловьев, Серологические особенности крови животных в районе, эндемичном по весенне-летнему энцефалиту. «Архив биол. наук», т. 56, в. 2, № 11, 1939.

102. Соловьев, Некоторые грызуны тайги как резервуар вируса весенне-летнего энцефалита в природе. «Архив биол. наук», т. 56, в. 2, № 11, 1939.

103. Соловьев, Млекопитающие и птицы как резервуар вирусов сезона энцефалита в природе. «ЖМЭИ», № 4, 1941.

104. Соловьев и Шубладзе, Весенне-летний энцефалит в Поволжье. Итоги работы экспедиции ЦИЭМ. Доклад в НКЗ СССР, октябрь 1940.

105. Соловьев, Иммунитет при весенне-летнем энцефалите. «Невропат. и психиатр.», т. XII, в. 3, 1943.

106. Стеблов, Мандрыко, Хроническая стадия алма-атинского сезонного энцефалита. «Невропат. и психиатр.», т. XII, в. 3, 1943.

107. Смородинцев, Неуструев и Чагин, К этиологии осенних вспышек энцефалита в ДВК. «ЖМЭИ», № 2, 1941.

108. Смородинцев, Петрищева, Глазунов, Дробышевская и Неуструев, Этиология, эпидемиология и профилактика осенней формы энцефалита в Приморье. Медгиз, 1941.

109. Соловьев, Этиология весенне-летнего клещевого энцефалита. «Ак. медика», № 4, 1940.

110. Соловьев, Изучение очага энцефалита в зимнее время. Итоги работы экспедиции ЦИЭМ. Доклад в НКЗ СССР, март 1941.

111. Соловьев, Шубладзе, Неспецифическая терапия экспериментального энцефалита. «ЖМЭИ», № 1—2, 1943.

112. Стеблов и Мандрыко, Алма-атинский сезонный (летний) энцефалит. «Научные известия Казахск. мед. института», № 7, 1940. (См. также Юбилейный сборник, посвященный 20-летию Казахской ССР.)

113. Стеблов и Мандрыко, Клиника алма-атинского сезонного (летнего) энцефалита. «Невропат. и психиатр.», т. 10, в. 4, 1941.

114. Стеблов и Мандрыко, Хроническая стадия алма-атинского сезонного энцефалита. «Здравоохранение Казахстана», № 8, 1941.

115. Трасевич, Эпидемиологическая сторона вопроса при эпидемии энцефалита по наблюдениям в Москве. М., 1921.

116. Томская и др. Эпидемический энцефалит в Центр. Чернозем. области (1919—1928 гг.). Сб. мед. стат., посв. В. М. Вержболовскому, 1929. (Воронеж, Курск, Орел, Тамбов).

117. Фридман, Менинго-энцефалит лошадей (МЭЛ). Болезнь Борна. Сельхозгиз, М.-Л., 1939.

118. Футер, Обзор эпидемий острого первичного энцефаломиелита за последние 17 лет. «Невропат. и психиатр.».

119. Фолитарек и Квитницкая. Очаги весенне-летнего энцефалита в Поволжье. Отчет экологического отряда экспедиции ЦИЭМ, 1940.

120. Фолитарек, Отчет экспедиции по изучению весенне-летнего энцефалита в Молотовской области, ЦИЭМ, 1940.

121. Хазанов, Эпидемичны энцефалит на Белоруссии (обзор). «Бел. м. думка», 5—8, 1929.

122. Чумаков, Новые материалы к этиологии летаргического энцефалита и близких к нему форм нейроинфекций (предварительное сообщение). «Невропат. и психиатр.», т. 10, в. 4, 1941.

123. Чумаков, Изучение ультравирусных энцефалитов. Сообщение I. Этиология клещевого энцефалита в Европейской части СССР, Сибири и Казахстане. «Невропат. и психиатр.», т. XII, в. 3, 1943.

124. Ч у м а к о в, Культивирование вирусов сезонных энцефалитов (таежного, японского и Сан-Луи). «ЖМЭИ», № 4, 1939.
125. Ч у м а к о в, К вопросу о роли иксодовых клещей в передаче весенне-летнего энцефалита. «Бюлл. эксперим. биолог. и мед.», т. 7, в. 2—3, 1939.
126. Ч у м а к о в и З е й т л е н о к, Клещевой весенне-летний энцефалит на Урале и Приуралье. «Архив биол. наук», т. 56, в. 2, № 11, 1938.
127. Ч у м а к ь в и З е й т л е н о к, Клещевой весенне-летний энцефалит на Урале. «Нейроинфекции на Урале», сборник, 1940.
128. Ч у м а к о в, В о р о б ь е в а и С а ф р о н о в а, Обнаружение вируса клещевого энцефалита человека у некоторых грызунов, добытых в лесах Урала. «Архив биол. наук», т. 56, в. 1—2, № 7—8, 1940.
129. Ч у м а к о в, Серотерапия и серопрофилактика клещевого весенне-летнего энцефалита. Сообщение II. «Архив биол. наук», т. 56, в. 1—2, № 7—8, 1940.
130. Ш а п о в а л, К вопросу об особенности течения так называемого летнего энцефалита. «Невропат. и психиатр.», № 10, 1938.
131. Ш а п о в а л и Г л а з у н о в, Розидуальные явления у переболевших весенне-летним энцефалитом. «Невропат. и психиатр.», т. 9, в 1—2, 1940.
132. Ш а п о в а л, Г л а з у н о в, Л е в к о в и ч, Ч у м а к о в, Серотерапия и серопрофилактика весенне-летнего энцефалита. Сообщение I. «Архив биол. наук», т. 56, в. 2, № 11, 1939.
133. Ш а п о в а л, Дальнейшие наблюдения за энцефалитом в Хабаровском крае. «Невропат. и психиатр.», т. XII, в. 3, 1943.
134. Ш а х н о в и ч, Особенности течения и клиника энцефалита за последние годы. «Вопросы психоневрологии», сборник, 1936.
135. Ш е б о л д а е в а, Эпидемиологический энцефалит, «ЖМЭИ», 1937.
136. Ш е ф е р, Общая характеристика нейроинфекций на Урале. «Нейроинфекции на Урале», сборник, 1940.
137. Ш е ф е р и П о л ы к о в с к и й, Восходящий паралич Ландри. «Нейроинфекции на Урале», сборник, 1940.
138. Ш у б л а д з е, Патогенез весенне-летнего энцефалита. Сообщение I. «Архив биол. наук», т. 56, в. 2, № 11, 1939.
139. Ш у б л а д з е и С е р д ю к о в а, Клещ *Ixodes persulcatus* как переносчик таежного энцефалита. «Архив биол. наук», т. 56, в. 2, № 11, 1939.
140. Ш у б л а д з е, А н а ньин а, Влияние внешних факторов на вирусы сезонных энцефалитов. «ЖМЭИ», № 10—11, 1943.
141. Ш у б л а д з е, Экспериментальные материалы по этиологии осенней формы энцефалита. Сообщение I, «ЖМЭИ», № 4, 1940.
142. Ш у б л а д з е, Экспериментальные материалы по этиологии осенней формы энцефалита. Сообщение II, «ЖМЭИ», № 1—2, 1943.
143. Ш у б л а д з е, Экспериментальное изучение иммунитета при сезонных энцефалитах. «ЖМЭИ», № 4—5, 1943.
144. Э с т р и н а, Своеобразная форма энцефалита, наблюдавшаяся в Таджикистане в 1932 г. «Сов. невр.», 1934.
145. С о л о в ь е в, Ш у б л а д з е, О вирусе спонтанного энцефалита мышей. «Доклады Академии наук СССР», т. 31, № 1, 1941.

R. 58 r.

46.
56



58 r.

G

Цена 7 р. 50 к.