

УДК 616.61-002.151:[616.98:578.833.29]-036.22(1-525)

СВЯЗЬ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ХАНТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ С ЭПИЗОТИЧЕСКИМ ПРОЦЕССОМ В ПОПУЛЯЦИЯХ МЫШЕЙ РОДА *APODEMUS*

Р.А. Слонова, Т.В. Кушнарёва, Г.Г. Компанец, И.Г. Максёва, О.В. Иунихина, Е.Л. Кушнарёв

НИИ эпидемиологии и микробиологии СО РАМН (690087 г. Владивосток, ул. Сельская, 1)

Ключевые слова: хантавирусная инфекция, эпидемический процесс, эпизоотический процесс, природные очаги.

Приведены данные по эпидемиологическому и эпизоотологическому проявлениям хантавирусной инфекции на энзоотических территориях Приморского края, где циркулируют патогенные хантавирусы *Hantaan* и *Amur*. Наблюдения за популяционной численностью и инфицированностью мышей рода *Apodemus* – резервуарных хозяев возбудителей геморрагической лихорадки с почечным синдромом – позволили обозначить индикаторные показатели степени активности эпизоотического процесса, влияющего на эпидемический процесс. Установлена связь годовой и сезонной динамики заболеваемости с динамикой численности инфицированных хантавирусом полевых и восточноазиатских мышей с острой инфекцией, являющихся источником заражения человека в природных очагах хантавирусной инфекции, вызванной разными типами возбудителя.

К настоящему времени на основании многолетних наблюдений за динамикой заболеваемости геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (ГЛПС) и популяционной динамикой мышевидных грызунов-носителей патогенных хантавирусов сформировалось четкое представление о взаимосвязи этих процессов [5, 7, 14]. Установлено, что эпидемическая активность имеет тесную корреляционную связь с численностью и инфицированностью мышевидных грызунов [2, 7].

В ряде европейских стран, в том числе и в России, а также в ее Дальневосточном регионе, в Корее и Китае показано, что эпидемиологическую ситуацию при ГЛПС характеризует чередование подъемов и спадов заболеваемости, что связано с динамикой численности и инфицированности основных хозяев хантавируса [11, 15]. На европейской территории в ареале рыжей полевки *Clethrionomus (Myodes) glareolus* подъемы заболеваемости ГЛПС отмечаются через 3–4 года [4, 6, 7]. На Дальнем Востоке России в очагах доминирования полевой мыши *Apodemus agrarius* подъемы заболеваемости наблюдаются через 2–3 года; в зоне лесных очагов, где циркуляцию патогенного хантавируса обеспечивает восточноазиатская мышь *Apodemus peninsulae*, значительные подъемы заболеваемости ГЛПС регистрируются, как правило, через 4–6 лет [1, 2, 5].

При оценке эпизоотического процесса в популяциях мышевидных грызунов в основном используются данные обнаружения хантавирусного антигена в легких и специфических антител в крови [7]. В последнее время получены новые данные о характере персистентной хантавирусной инфекции

у мышевидных грызунов [8, 10, 12, 13]. В частности, показано развитие у зараженных животных острой инфекции без клинических проявлений, но с активным размножением хантавируса во многих органах, в том числе экскретирующих вирус во внешнюю среду. Активное размножение хантавируса отмечается у зараженных животных не более 4 недель, после чего наступает персистенция возбудителя, в течение которой поддерживаются его слабое размножение и ограниченное выделение во внешнюю среду [10, 12]. В природных популяциях мышевидных грызунов инфицированные хантавирусом особи с хронической, персистирующей инфекцией, вероятно, представлены более широко, чем особи с острой инфекцией, что отражается на годовых и сезонных колебаниях уровня заболеваемости ГЛПС людей. Учитывая признанный в настоящее время воздушно-пылевой путь заражения хантавирусом, выявление периода острого проявления хантавирусной инфекции у мышевидных грызунов природной популяции с выделением вируса во внешнюю среду важно для оценки хода развития эпизоотического процесса и связи его с эпидемическим процессом, а также для обозначения наиболее опасных периодов заражения людей в природных очагах хантавирусной инфекции.

Цель данного исследования заключалась в установлении связи эпидемического процесса с проявлением острой хантавирусной инфекции в природных популяциях полевой мыши *Apodemus agrarius* и восточноазиатской мыши *Apodemus peninsulae* – носителей патогенных хантавирусов *Hantaan* и *Amur* соответственно.

Материал и методы. Для эпидемиологического анализа использовались данные о серологически подтвержденных случаях заболевания ГЛПС среди жителей сельских районов Приморского края за последние десять лет. Оценка динамики острой хантавирусной инфекции в популяциях мышей рода *Apodemus* проведена по результатам исследования материала, полученного от 5344 мышей в течение 1999–2008 гг. Все животные тестировались на присутствие хантавирусного антигена и специфических антител разной avidности. Далее от инфицированных животных были исследованы органы секреции и экскреции (слюнные железы, мочевого пузыря и кишечника с их содержимым) на присутствие субвирионных компонентов хантавируса. Отлов грызунов проводился ежегодно весной (апрель–май), летом (июль–август) и осенью (сентябрь–октябрь) на стационарных участках

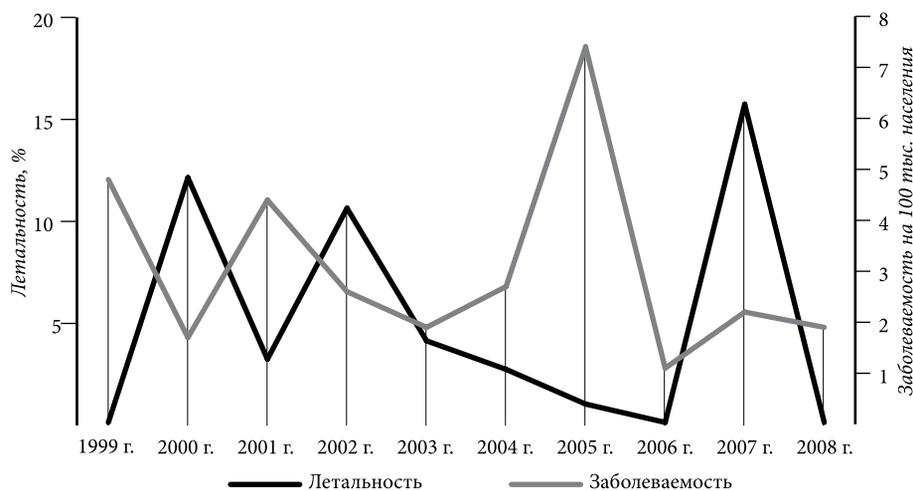


Рис.1. Многолетняя динамика заболеваемости ГЛПС и летальности в очагах сельского эпидемиологического типа на территории Приморского края.

и однократно при разовых выездах в очаги на территории пяти районов края. Относительная численность и инфицированность грызунов рассчитывались на 100 ловушко-ночей (л/н).

Хантавирусный антиген и РНК хантавируса в органах животных выявляли с помощью иммуноферментного анализа и полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией соответственно. Антитела к хантавирусу определяли непрямым методом флуоресцирующих антител. Для постановки иммуноферментного анализа был использован коммерческий диагностический набор «Хантагност» производства ИПВЭ им. М.П. Чумакова. Для выявления специфических антител в сыворотках крови в непрямой флуоресценции применяли слайды культурального диагностического набора. Постановку иммуноферментного анализа и метода непрямой флуоресценции антител осуществляли согласно методическим указаниям [3]. Авидность специфических антител определяли по методике Hedman et al. [9]. Тотальную РНК выделяли с помощью набора реагентов «Вектор РНК-экстракция» (ЗАО «Вектор Бест»). Детекцию РНК хантавируса проводили с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией и электрофореза в агарозном геле, используя тест-системы «Вектор-Ханта-РНК-ампли» и «Вектор-ЭФ» (ЗАО «Вектор Бест»).

Индикаторным показателем острого проявления хантавирусной инфекции у грызунов являлось присутствие антигена и/или РНК вируса в органах выделения, а также специфических антител низкой авидности у животных.

Результаты исследования и обсуждение полученных данных. В целом по краю за период наблюдения серологически подтверждено 830 случаев ГЛПС, из которых в очагах сельского эпидемиологического типа выявлено 420, в городских – 410 случаев. Заболевания в очагах сельского эпидемиологического типа регистрировались практически во всех районах края. В то же время, с учетом мест заражения людей, выявлены пространственные и временные различия

эпидемиологических проявлений инфекции. Это обусловлено тем, что роль источника хантавируса в природных очагах обеспечивают экологически разные виды мышей рода *Apodemus*. Заболеваемость ГЛПС в крае за исследуемый период характеризовалась, как и в предыдущие годы наблюдений, периодическими подъемами и спадами (рис. 1). Максимальные показатели заболеваемости на территориях лесной зоны отмечались в 1999 и 2005 гг. В степной и лесостепной зоне рост числа случаев ГЛПС наблюдался в 2001 и 2007 гг. Минимальные показатели спорадической заболеваемости (от 0,8 до 1,2 на 100 тыс. населения) отмечались в 2000, 2006 и 2008 гг.

Активизация природных очагов хантавирусной инфекции происходила при росте численности и инфицированности мышевидных грызунов-носителей вируса. Эти процессы в ареале полевой и восточно-азиатской мышей пространственно и во времени не совпадали, что приводило к межгодовым различиям распределения случаев ГЛПС по отдельным районам края.

Наблюдение за межгодовой и сезонной динамикой популяций мышевидных грызунов и численностью инфицированных особей с острой хантавирусной инфекцией позволило обозначить показатели активности эпизоотического процесса, влияющего на эпидемический процесс. Рост заболеваемости ГЛПС в 2–3 раза и более на территории Приморского края отмечался при высоких показателях популяционной численности (более 20 особей на 100 л/н) и инфицированности (более 2 особей на 100 л/н) мышей рода *Apodemus*.

В фазу спада/депрессии популяционной численности мышевидных грызунов (менее 10 особей на 100 л/н) число инфицированных особей с острой хантавирусной инфекцией не превышало 0,5 на 100 л/н. При этом необходимо отметить, что в отдельные годы с низкой популяционной численностью грызунов наблюдалась кратковременная активизация эпизоотического процесса, когда при относительной численности не более

Таблица
Численность и инфицированность мышей рода *Arodemus* на разных фазах их популяционной численности

Фаза цикла численности	Восточноазиатская мышь			Полевая мышь		
	число всех особей на 100 л/н	число особей с острой инфекцией		число всех особей на 100 л/н	число особей с острой инфекцией	
		на 100 л/н	%		на 100 л/н	%
Подъем	6,9	1,4	20,3	6,6	0,4	6,1
Пик	20,2	4,8	23,8	19,9	1,3	6,5
Спад	4,8	0,5	10,4	7,3	0,1	1,8

10 особей на 100 л/н показатель острой хантавирусной инфекции достигал 3,5–5,5 особи на 100 л/н.

Представляли интерес показатели острой инфекции у мышевидных грызунов природной популяции на разных фазах их численности и их связь с многолетней и годовой динамикой заболеваемости ГЛПС. В обследуемых популяциях восточноазиатской мыши в фазу пика ее численности средний показатель острой инфекции (4,8 особи с острой инфекцией на 100 л/н) превышал показатель острой инфекции в фазу подъема в 3,4 раза (1,4 особи на 100 л/н) и в фазу спада/депрессии – в 9,6 раза (0,5 особи на 100 л/н). В популяциях полевой мыши средний показатель острой инфекции в фазу пика (1,3 особи на 100 л/н) был в 3,2 раза выше, чем в фазу подъема (0,4 особи на 100 л/н), и в 13 раз выше, чем в фазу спада/депрессии (0,1 особи на 100 л/н). В общем, в годы максимальной популяционной численности восточноазиатской мыши у более чем 23 % животных отмечалась острая хантавирусная инфекция, в фазу спада/депрессии численности этот процент был в два и более раз ниже. Аналогичная картина отмечалась в популяциях полевой мыши при более низких процентах числа особей с острой хантавирусной инфекцией (табл.).

При анализе сезонной динамики острой хантавирусной инфекции в популяциях грызунов было установлено, что численность зверьков с антигеном и/или РНК хантавируса в органах выделения в популяциях полевой мыши возрастало от лета (в среднем 1 особь на 100 л/н) к осени (в среднем 2,5 особи на 100 л/н). В популяциях восточноазиатской мыши в год подъема ее численности число особей с острой хантавирусной инфекцией увеличивалось к осени (в среднем до 1,8 особи на 100 л/н). В последующий год пика численности восточноазиатской мыши весной и летом количество зверьков с острой инфекцией составило в среднем 5,1 и 7,4 особи на 100 л/н соответственно; к осени при довольно высокой средней численности мышей (17,2 особи на 100 л/н) число зверьков с острой инфекцией снизилось в 3,5 раза. В периоды спада и депрессии популяции восточноазиатской мыши животные с острой хантавирусной инфекцией встречались на протяжении всех сезонов, но число их не превышало в среднем 0,1–0,4 особи на 100 л/н (рис. 2).

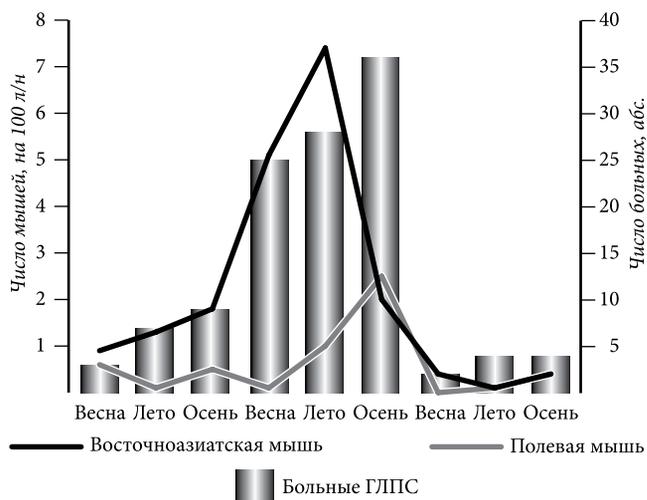


Рис. 2. Динамика численности инфицированных мышей рода *Arodemus* с острой хантавирусной инфекцией на разных фазах популяционного цикла грызунов.

Результаты исследования показали, что сезонные различия выявления хантавируса в органах выделения грызунов-носителей отражались на годовой динамике заболеваемости ГЛПС. Наибольшее число случаев заболевания в очагах доминирования полевой мыши отмечалось в осенне-зимний период. В очагах доминирования восточноазиатской мыши заболеваемость повышалась к осени и оставалась высокой в весенне-летний сезон следующего года при максимальной популяционной численности и значительной доле инфицированных мышей с острой хантавирусной инфекцией. Минимальная численность инфицированных полевых и восточноазиатских мышей с острой хантавирусной инфекцией в фазу спада и депрессии популяционной численности объясняет низкую заболеваемость ГЛПС, регистрируемую в этот период.

Таким образом, установлена связь между годовой и сезонной динамикой заболеваемости ГЛПС и динамикой численности инфицированных хантавирусом мышей рода *Arodemus* с острой инфекцией, являющихся источником заражения человека в природных очагах хантавирусной инфекции, вызванной разными типами возбудителя.

Литература

1. Иванов Л.И., Здановская Н.И., Волков В.И. и др. Особенности циркуляции хантавирусов в эпидемиологии ГЛПС в российском Приамурье // Актуальные проблемы медицинской вирусологии: материалы Всероссийской конференции. М., 1999. С. 66.
2. Кушнарева Т.В. Эпизоотический потенциал мышевидных грызунов в природных очагах хантавирусной инфекции и его эпидемиологическое значение // Тихоокеанский мед. журн. 2008. № 2. С. 50–52.
3. Методы лабораторной диагностики геморрагической лихорадки с почечным синдромом. М.: МЗ СССР, 1982. 22 с.
4. Нургалиева Р.Г., Ткаченко Е.А., Степаненко А.Г. Эпидемиологический анализ заболеваемости ГЛПС в Республике Башкортостан в 1997 году // Журн. микробиол. 1999. № 6. С. 45–49.
5. Слонова Р.А., Кушнарева Т.В., Компанец Г.Г. и др. Хантавирусная инфекция в Приморском крае // Журн. микробиол. 2006. № 3, прил. С. 74–77.

6. Avsic-Zupanc T. Hantaviruses and hemorrhagic fever with renal syndrome in Balkans // *Factors in the emergence and control of rodent-born viral diseases*. Paris, 1999. P. 93–98.
7. Bernshtein A.D., Apekina N.S., Mikhailova T.V. et al. Dynamics of Puumala hantavirus infection in naturally infected bank voles (*Clethrionomys glareolus*) // *Arch Virol*. 1999. Vol. 44, issue 12. P. 2415–2428.
8. Easterbrook J.D., Klein S.L. Immunological mechanisms mediating hantavirus persistence in rodent reservoirs // *PLoS pathogens*. 2008. Vol. 4, issue 11. P. 1–8.
9. Hedman K., Vahery A., Brummer-Korvenkontio M. Rapid diagnosis of hantavirus disease with IgG-avidity assay // *Lancet*. 1991. Vol. 338. P. 1313–1356.
10. Hutchinson K.L., Rollin P. E., Peters C. J. Pathogenesis of a North American hantavirus, Black Creek Canal, in experimentally infected *Sigmodon Hispidus* // *Am. J. Trop. Med. Hyg*. 1998. Vol. 59. P. 58–65.
11. Lee H.W. Emergence and control of hantavirus diseases // *Хантавирусы и хантавирусные инфекции. Владивосток*, 2003. С. 20–55.
12. Meyer B., Schmaljohn C.S. Persistent hantavirus infections: characteristics and mechanisms // *Trends in microbiol*. 2000. Vol. 8. No. 2. P. 61–67.
13. Safronetz D., Lindsay R., Hjelle B. et al. Use of Ig G avidity to indirectly monitor epizootic transmission of Sin Nombre virus in deer mice (*Peromyscus maniculatus*) // *Amer. J. Trop. Med., Hyg*. 2006. Vol. 75, issue 6. P. 1135–1139.
14. Vapalahti O., Mustonen J., Lundkvist A. et al. Hantavirus infections in Europe // *Lancet. Infect. Dis*. 2003. Vol. 3, No. 10. P. 653–661.
15. Zhang Y.Z., Xiao D.L., Wang Y. et al. The epidemic characteristics and preventive measures of hemorrhagic fever with renal syndrome in China // *Chin. J. Epidemiol*. 2004. Vol. 25, No. 6. P. 466–469.

Поступила в редакцию 16.02.2010.

EPIDEMIOLOGY OF HANTAVIRUS AND EPIZOOTIC PROCESS IN APODEMUS GENUS MICE POPULATIONS

R.A. Slonova, T.V. Kushnareva, G.G. Kompanets, I.G. Maksema, O.V. Iunikhina, E.L. Kushnarev
 Research Institute of Epidemiology and Microbiology, SB RAMS
 (1 Selskaya St. Vladivostok 690087 Russia)

Summary – The authors provide data concerning epidemiologic and epizootic manifestations of Hantavirus infection within the Primorsky Krai territory being enzootic for the pathogenous Hunt viruses Hantaan and Amur. Observations of the population number and contamination rate of *Apodemus genus* mice that are reservoir animals of hemorrhagic fever with renal syndrome pathogens allow to identify indicators of epizooty activity level that influences the epidemiological process. There is a tie between annual and seasonal dynamics of the morbidity rate and the dynamics of a number of field and Korean field mice infected with Hantavirus with acute infection that are a source of human infection in natural nidi of hantavirus infection caused by various pathogen types.

Key words: Hantavirus, epidemic process, epizootic process, natural nidi.

Pacific Medical Journal, 2010, No. 3, p. 34–37.

УДК 578.833.29:616.98-036.22

ХАНТАВИРУСЫ ВО ВНЕШНЕЙ СРЕДЕ В ПРИРОДНЫХ ОЧАГАХ ХАНТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Т.В. Кушнарева, Р.А. Слонова, О.В. Иунихина, Е.Л. Кушнарев

НИИ эпидемиологии и микробиологии СО РАМН (690087 г. Владивосток, ул. Сельская, 1)

Ключевые слова: хантавирусы, экология, эпизоотология, эпидемиология.

Проведены исследования по выявлению хантавирусной РНК в пробах субстратов внешней среды из природных очагов геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Грызуны и образцы почвенной подстилки были собраны в различных типах смешанных лесов. Образцы воздуха с пылевыми частицами получены из сельских надворных строений. Детекцию антигена и РНК хантавирусов проводили в иммуноферментном анализе и полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией. Впервые присутствие хантавирусной РНК выявлено в образцах компонентов внешней среды: почвенной подстилке (из кедрово-широколиственного леса) и пробах воздуха (из погреба и помещения для содержания скота). При этом условия окружающей среды были ассоциированы со слабой солнечной радиацией, низкой и стабильной температурой воздуха и высокой влажностью почвенной подстилки. Полученные результаты обеспечивают научный базис для изучения естественных механизмов трансмиссии хантавирусов в популяциях грызунов-хозяев и к людям. Детекция хантавирусной РНК на субстратах внешней среды может быть использована для непрямого мониторинга эпидемического риска энзоотических территорий.

Природными резервуарами хантавирусов и источниками заражения людей являются в основном

Кушнарева Татьяна Валерьевна – с. н. с. лаборатории ГЛПС НИИЭМ СО РАМН (690087 г. Владивосток, ул. Сельская, 1); тел.: 8 (4232) 44-18-88, e-mail: atavalk@inbox.ru

мышевидные грызуны. Характер течения хантавирусной инфекции в организме резервуарных хозяев для установленных к настоящему времени серотипов возбудителей, по мнению некоторых авторов, универсален [12]. Более полные данные получены в условиях эксперимента на моделях: «рыжая полевка *Clethrionomus (Myodes) glareolus* – вирус *Puumala*», «полевая мышь *Apodemus agrarius* – вирус *Hantaan*», «оленья мышь *Peromyscus maniculatus* – вирус *Sin Nombre*» [5, 6, 8, 11, 13]. В ходе экспериментальных исследований показано, что хантавирусная инфекция у грызунов протекает как персистирующая (хроническая), без видимых клинических проявлений; иммунитет у животных нестерильный, антитела полностью не подавляют размножение вируса; вирус и/или вирусный антиген обнаруживаются в большинстве внутренних органов; выделение вируса из организма грызунов происходит со слюной, мочой и калом. Это создает возможность горизонтальной трансмиссии инфекции в популяциях грызунов-носителей прямым (контактным) и непрямым (аэрогенным) способами [3, 9]. Аэрогенный путь заражения хантавирусом человека является одним из основных.