

УДК 578.4 + 599.323 + 616.611-002.151

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРИРОДНУЮ ОЧАГОВОСТЬ ХАНТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Раиса Александровна Слонова, Татьяна Валерьевна Кушнарера, Галина Геннадиевна Компанец

*Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии СО РАМН
690087, г. Владивосток, ул. Сельская, дом 1*

Ключевые слова: хантавирусы, природная очаговость, эпизоотический процесс

В статье отражены особенности эпизоотического процесса хантавирусной инфекции у мышей рода *Apodemus*-носителей патогенных штаммов вируса на разных фазах их популяционных циклов. Показана связь динамики эпизоотического процесса с эпидемическим проявлением этой инфекции. Факт выделения грызунами хантавируса во внешнюю среду подтвержден обнаружением специфической РНК в пробах почвы, взятых в природных очагах инфекции.

CURRENT VIEW ON NATURAL NIDALITY OF HANTAVIRUS INFECTION

Raisa Aleksandrovna Slonova, Tatyana Valerevna Kushnareva, Galina Gennadievna Kompanets

*Research Institute of Epidemiology and Microbiology SB RAMS
690087, Vladivostok, Selskaya str. 1*

Key words: hantavirus, natural nidality, epizootic process

This paper covers the properties of epizootic process of hantavirus infection in population of *Apodemus* mice – carriers of pathogenic hantavirus strains during different phases of population dynamics and relationship between epizootic process and epidemic manifestation of hantavirus infection. The fact of virus excretion by rodents was confirmed by detection of specific RNA in samples of soil collected in natural foci of infection.

Представления о природной очаговости известного в настоящее время вирусного зоонозного заболевания – геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС), одной из форм хантавирусной инфекции – первоначально сложилось на основании зоолого-эпидемиологических наблюдений по наличию мышевидных грызунов в местах предполагаемого заражения больных. Однако долгие годы это представление не имело подтверждения из-за отсутствия специфических методов индикации возбудителя заболевания. Успешное выделение хантавируса от больных ГЛПС и природных источников заражения – мышевидных грызунов, а также разработка и внедрение методов лабораторной диагностики инфекции [1] позволили в сравнительно короткий срок обозначить круг экологически различных видов мелких млекопитающих – источников вируса, обитающих в разных ландшафтных зонах во многих странах, выявить значимость отдельных видов мышевидных грызунов в эпидемиологии хантавирусной инфекции, а также определить генетическое и серологическое разнообразие хантавирусов, циркулирующих в природе [2, 3, 4, 5, 6, 7, 8]. В последние годы получены данные о зараженности хантавирусом представителей из отряда насекомоядных (*Insectivora*), имеющих довольно широкое распространение в мире [9, 10, 11].

Важным являлось установление факта существования коэволюционной связи генотипа хантавируса с определенным хозяином – природным носителем вируса, а также длительная, хроническая, без манифестных признаков инфекция у зараженных животных [7, 12, 13, 14, 15]. Характерно, что на фоне персистенции вируса наблюдаются периоды острого проявления инфекции с активным размножением его и выделением во внешнюю среду [16, 17, 18, 19]. На основании попадания хантавируса во внешнюю среду и отсутствия четких доказательств участия в распространении вируса промежуточного вектора (членистоногие), был обоснован важный для эпидемиологии инфекции воздушно-пылевой путь заражения человека [4, 13].

Изучение природной очаговости хантавирусной инфекции на территории Дальнего Востока России было начато в 80-е годы прошлого столетия. На начальном этапе были раскрыты важные вопросы экологии возбудителя и эпидемиологии инфекции. При этом были получены данные, подтверждающие значение диких мышевидных грызунов в качестве резервуаров и источников вируса, а также выявлены основные закономерности эпизоотического и эпидемического процессов в разных экосистемах региона [20, 21]. Впервые на территории города Владивостока был выявлен и продолжает активно функционировать очаг хантавирусной инфекции, обусловленной распространением в городе инфицированных серых крыс [22].

Установлено, что эпидемиологическую ситуацию по хантавирусной инфекции определяет эколого-генетическое разнообразие хантавирусов, широко распространенных на территории региона. При филогенетическом анализе первичных образцов антиген-положительных органов от мышевидных грызунов и больных ГЛПС было установлено генетическое разнообразие хантавирусов, циркулирующих в очагах инфекции.

По сходству нуклеотидных и аминокислотных последовательностей генома хантавирусов обозначены основные хозяева для каждого генотипа и определено значение их как возбудителей ГЛПС [6].

В настоящее время известно, что на территории края циркулируют геноварианты вирусов Hantaan (Far East), Seoul (VDV), Puumala (Shkotovo) и самостоятельные генотипы Amur и Vladivostok (VLAV). Природными хозяевами обозначенных геновариантов и генотипов хантавирусов соответственно являются полевая мышь (*Apodemus agrarius*), серая крыса (*Rattus norvegicus*), красно-серая полевка (*Myodes rufocanus*), восточноазиатская мышь (*A. peninsulae*), дальневосточная полевка (*Microtus fortis*). Заболевания ГЛПС в очагах сельского типа вызывают Amur и Hantaan-подобный геновариант Far East [3, 5] (табл.).

ГЛПС, этиологически обусловленная разными генотипами/геновариантами хантавируса, регистрируется на территории Приморского края ежегодно с периодическими подъемами и спадами уровня заболеваемости (рис. 1). За последние годы максимальный уровень составил 7,4 на 100 тыс. населения, минимальный 0,8 на 100 тыс. населения [23]. При невысоких показателях заболеваемости, по сравнению с показателями в эндемичных районах на европейской территории нашей страны [2], инфекция в очагах дальневосточного региона характеризуется значительной тяжестью и высокой летальностью. Тяжелые формы заболевания в среднем регистрируются у 31,1%, летальность в отдельные годы достигала 15,6%. Обращает на себя внимание, что значительно чаще летальные исходы наблюдаются в период низкого уровня заболеваемости. Нельзя связать это явление с разной вирулентностью штаммов Amur и Far East, поскольку оба вызывают тяжелую форму с летальным исходом. Не исключено, что на тяжесть течения заболевания могли повлиять условия заражения пациентов, связанные с длительным пребыванием в природных очагах инфекции и выполнением работы с повышенным пылеобразованием [24].

В сельских очагах хантавирусной инфекции, где источниками вируса являются *A. agrarius* и *A. peninsulae*, доминирующие в разных ландшафтных зонах региона, наблюдается асинхронность эпидемического процесса, связанная с разной годовой и сезонной активностью эпизоотического процесса в одной из двучленных паразитарных систем.

Для познания сути природной очаговости хантавирусной инфекции важными в настоящее время являются исследования путей и условий циркуляции вируса.

Необходимо отметить, что оценка напряженности эпизоотического процесса в популяции животных с персистентной инфекцией, основанная на обнаружении антигена хантавируса в легких и антител в крови мышевидных грызунов, позволяет выявить число инфицированных особей, но не отражает состояние напряженности процесса и активного размножения вируса, в том числе в органах, экскретирующих его во внешнюю среду. Данные экспериментальных наблюдений показали, что у мышевидных грызунов после заражения в течение 3-4 недель наблюдается острая инфекция с активным размножением вируса во многих органах, в том числе и в органах выделения, после чего инфекция приобретает персистентное течение и снижается активность размножения вируса [17, 18].

Основываясь на данных обнаружения антигена/РНК хантавируса в органах выделения мышевидных грызунов и присутствия в крови специфических антител низкой avidности, отражающих острое течение инфекции, нами впервые выявлены периоды активного размножения вируса у природной популяции инфицированных мышевидных грызунов с выделением его во внешнюю среду. Частота обнаружения грызунов с острой инфекцией зависела от динамики их популяционного цикла [19].

В год пика численности *A. peninsulae*, при показателях численности 20,5 особей на 100 ловушко-суток (л/с) и инфицированности 5,6 особей на 100 л/с, активное размножение вируса (острая инфекция) и наиболее вероятное выделение хантавируса во внешнюю среду выявлено у 9,0% обследованных грызунов. При острой инфекции значительную долю (18,1%) составляли грызуны в весенних отловах. К осени число мышей, у которых обнаружен вирус в органах выделения, снизилось до 4,5%. На следующий за годом пика численности грызунов наблюдалась депрессия численности и число мышей с острой инфекцией не превышало в весенний период 0,7%.

У полевой мыши *A. agrarius* в год высокой численности острая инфекция отмечалась у 11,8% обследованных грызунов, в год спада и депрессии численности не превышала 0,2%.

В годовой динамике развития эпизоотического процесса при массовом размножении грызунов острое течение инфекции у *A. agrarius* нарастало с весны к осени. В этот период в органах выделения антиген хантавируса присутствовал у 12% - 15% мышевидных грызунов в отловах. Активный эпизоотический процесс в год пика численности в популяциях *A. peninsulae* в лесных очагах отмечался в весенне-летний период.

Напряженность эпизоотического процесса в популяциях разных видов мышевидных грызунов – основных носителей возбудителей заболевания - отражалась на показателях заболеваемости ГЛПС и ее сезонного проявления в очагах их доминирования.

Из числа зарегистрированных случаев ГЛПС в очагах доминирования *A. agrarius* число заболевших весной и осенью составило 11,0% и 65,2% соответственно. В очагах лесного ти-

па, где распространена *A.peninsulae*, в год подъема заболеваемости значительная часть больных (52,2%) наблюдалась в мае-июне.

В годы депрессии и низкой численности грызунов – носителей хантавирусов, которые в лесных очагах края имеют продолжительность до 4-х и более лет, выявлены характерные особенности в сезонной динамике развития эпизоотического процесса. По наблюдениям в течение 5 лет за состоянием популяции *A.peninsulae* установлено, что ежегодно весной и в начале лета отмечалась кратковременная активизация эпизоотического процесса с активным размножением хантавируса в органах выделения, и, вероятно, с выделением вируса от инфицированных грызунов во внешнюю среду.

Показатель острого течения хантавирусной инфекции среди антиген-положительных особей достигал 90%. В дальнейшем даже при небольшом подъеме численности у зараженных мышевидных грызунов отмечался вялотекущий инфекционный процесс. К осени среди вирусоносителей антиген в органах выделения был обнаружен у менее 10% особей. Следовательно, в годы затяжной низкой численности при попадаемости менее 10 особей на 100 л/с в зоне хвойно-широколиственных лесов, активный эпизоотический процесс отмечается в весенне-летний (май-июнь) период.

В популяциях полевой мыши в годы их низкой численности, которые продолжаются 2-3 года, попадаемость составляет 0,8 – 5,0 особей на 100 л/с, инфицированные грызуны встречались от 0,05 до 0,3 особи на 100 л/с. Инфекция у зараженных мышей в основном характеризовалась хроническим течением с присутствием у серопозитивных мышей антител высокой авидности. С острой инфекцией единичные особи встречались в осенний период года.

При анализе возрастной структуры инфицированных хантавирусом мышевидных грызунов было выявлено, что в годы пика популяционной численности *A.peninsulae* весной и ранним летом в отловах среди инфицированных особей присутствовали все возрастные группы, однако острое проявление инфекции чаще отмечалось у перезимовавших (53,2%) и сеголеток подснежного размножения (32,7%). В годы низкой численности активность эпизоотического процесса у грызунов этого вида поддерживают в основном перезимовавшие особи, от которых происходит диссеминация вируса в окружающую среду. Молодые грызуны (3-4 месяцев), как наиболее чувствительные по данным [25] к хантавирусам, в весенних отловах отсутствовали. По всей вероятности, в период низкой численности отсутствие в популяции мышевидных грызунов особей подснежного размножения приводит к затуханию активности эпизоотического процесса.

Таким образом, в условиях затяжной многолетней низкой численности при попадании менее 10 особей на 100 л/с, кратковременная активизация эпизоотического процесса у гры-

зунов лесного комплекса отмечалась весной, а в дальнейшем среди инфицированных мышевидных грызунов преобладали особи с хронической инфекцией. Учитывая, по данным экспериментальных наблюдений, непродолжительный период острого течения хантавирусной инфекции [17, 18], вероятно, среди мышей природной популяции в целом преобладают особи с хронической формой инфекции.

Важным в аспекте природной очаговости хантавирусной инфекции остается вопрос сохранения природного очага. В этом плане при низкой численности грызунов в фазе глубокой депрессии имеет значение возможность сохранения хантавируса, попавшего с экскретами от инфицированных мышей во внешнюю среду.

Представление о заражении хантавирусом человека и мышевидных грызунов воздушно-пылевым путем через вдыхание инфицированных пылевых частиц предусматривает присутствие хантавируса на субстратах внешней среды.

Предварительные экспериментальные исследования, проведенные нами для определения способности вируса адсорбироваться на субстратах внешней среды, в частности, почвообразующих частицах, выявили его способность к адсорбции на частицах мелкого размера, приближенных к пылевым [26]. В дальнейшем исследования образцов субстратов, отобранных в природных очагах лесных экосистем, в местах отлова инфицированных мышевидных грызунов, подтвердило факт присутствия специфической РНК в образцах почвы с растительной подстилкой. Положительные пробы почвы были взяты в местах высокой относительной численности *A. peninsulae* – 5,0 особей на 100 л/с и инфицированности – 5,2 особи на 100 л/с. Из инфицированных мышей 66,7% имели антиген в органах выделения [27].

Пока остается открытым вопрос, как долго сохраняет инфекционные свойства вирус, который с экскретами попадает во внешнюю среду и, в первую очередь, в почву с растительной подстилкой в лесных очагах и на пылевых частицах в сельскохозяйственных постройках, которые активно заселяются грызунами в холодное время года.

Проведенные исследования позволяют нам следующим образом обозначить концепцию существования хантавируса в природных очагах инфекции (рис. 2): 1) в организме мышевидных грызунов и 2) вне организма животных. Нахождение вируса в организме природного носителя имеет значение для поддержания циркуляции его в очагах и сохранения как вида. На субстраты внешней среды, вне организма животного, вирус попадает в период активного размножения в органах выделения при развитии эпизоотии. Пылевые частицы с адсорбированным хантавирусом служат фактором передачи и имеют значение в распространении вируса в популяции мышевидных грызунов и заражении человека ГЛПС.

Многолетние комплексные исследования позволили к настоящему времени сформулировать общее представление о функционировании природного очага на территории рас-

пространения эпидемически значимых мышей рода *Arodemus* в годы разной популяционной динамики их численности. Доказано, что хантавирус, попав с экскретами грызунов-носителей во внешнюю среду, адсорбируется на мелких пылевых частицах, которые являются фактором распространения вируса и заражения человека.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Lee H.W., Lee P.W., Johnson K.* Isolation of the etiologic agent of Korean hemorrhagic fever // *J. Infect. Dis.* 1978. 137. 298-308.
2. *Ткаченко Е.А., Слонова Р.А., Иванов Л.И. и др.* Современное состояние проблемы ГЛПС // *Природно-очаговые болезни человека.* Омск. 2001. 22-33
Tkachenko E.A., Slonova R.A., Ivanov L.I. etc. Current status of HFRS problem // *Natural zoonotic infections of human.* Omsk. 2001. 22-33
3. *Слонова Р.А., Кушнарева Т.В., Компанец Г.Г. и др.* Хантавирусная инфекция в Приморском крае // *Журн. микробиол.* 2006. 3. 74-77
Slonova R.A., Kushnareva T.V., Kompanets G.G. Hantavirus infection in Primorye Region // *Zhurnal microbiol.* 2006. 3. 74-77
4. *Schmaljohn C.S., Hjelle B.* Hantaviruses: A global disease problem // *Emerg. Infect. Dis.* 1997. 13. 95-104
5. *Яшина Л.Н.* Генетическая характеристика хантавирусов, циркулирующих в Приморском крае // *Журн. микробиол.* 2006. 3. 78-80
Yashina L.N. Genetic characterization of hantaviruses circulating in Primorye Region // *Zhurnal microbiol.* 2006. 3. 78-80
6. *Яшина Л.Н., Слонова Р.А., Олейник О.В. и др.* Новый генетический вариант вируса Пуумала в Приморском крае и его природный резервуар красно-серая полевка *Clethrionomys rufocanus* // *Вопр. вирусол.* 2004. 6. 34-38
Yashina L. N., Slonova R. A., Oleinik O. V. etc. New genetic variant of Puumala virus in Primorsky region of Russia and its rodent carrier, gray red-backed vole *Clethrionomys rufocanus* // *Vopr. virusol.* 2004. 6. 34-38
7. *Muranyi W., Bahr U., Zeier M. etc.* Hantavirus infection // *J. Am. Nephrol.* 2005. 16. 3669-3679
8. *Kruger D.H., Ulrich R., Lundkvist A.* Hantavirus infections and prevention // *Microb. Infect.* 2001. 3. 1129-1144
9. *Vaheri A., Vapalahti O., Plyusnin A.* How to diagnose hantavirus infections and detect them in rodents and insectivores // *Rew. Med. Virol.* 2008. 18. 277-288
10. *Klempa B., Koivogui L., Fichet-Calvet E. etc.* Hantaviruses of Africa. Evidence of human hantavirus infections in Guinea, West Africa // *Abs. VIII International Conference on HFRS, HPS, hantaviruses.* Greece. Athens. 2010. 30
11. *Yanagihara R.* Hantavirus evolution and phylogeography // *Abs. VIII International Conference on HFRS, HPS, hantaviruses.* Greece. Athens. 2010. 42

12. *Vapalahti O., Mustonen J., Lundkvist A.* Hantavirus infections in Europe // *Lancet Infect. Dis.* 2003. 3. 653-661
13. *Lee H.W., Lee P.W., Baek L.J. etc.* Intraspecific transmission of Hantaan virus, etiologic agent of Korean hemorrhagic fever in the rodent *Apodemus agrarius* // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1981. 30. 1106-1112
14. *Bernshtein A.D., Apekina N.S., Michailova T.V. etc.* Dynamics of Puumala hantavirus infection in naturally infected bank voles (*Clethrionomys glareolus*) // *Arch. Virol.* 1999. 144. (12). 2415-2428
15. *Botten J., Mirowsky K., Ye C. etc.* Shedding and transmission of Sin Nombre hantavirus in the deer mouse (*Peromyscus maniculatus*) model // *J. Virol.* 2002. 76. (15). 7587-7584
16. *Meyer B.J., Schmaljohn C.S.* Persistent hantavirus infections: characteristics and mechanisms // *Trend. Microbiol.* 2000. 8. (2). 61-67
17. *Hardestam J., Karisson M., Falk K.I. etc.* Puumala hantavirus excretion kinetics in bank voles (*Myodes glareolus*) // *Emerg. Infect. Dis.* 2008. 14. 8. 1200-1215
18. *Hutchinson K.L., Rollin P.E., Peters C.J.* Pathogenesis of a North American hantavirus, Black Creek Canal virus, in experimentally infected *Sigmodon hispidus* // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1998. 59. (1). 58-65
19. *Слонова Р.А., Кушнарёва Т.В., Иунихина О.В. и др.* Динамика выявления хантавируса в органах выделения мышей рода *Apodemus* и ее связь с эпидемическим проявлением хантавирусной инфекции // *Вопр. вирусол.* 2010. 2. 38-42
Slonova R.A., Kushnareva T.V., Iunikhina O.V. etc. Dynamics of hantavirus detection in the excretory organs of *Apodemus* mice and its relation to epidemic manifestations of hantavirus infection // *Vopr. Virusol.* 2010. 2. 38-42
20. *Слонова Р.А., Кушнарёва Т.В., Компанец Г.Г.* Современные аспекты природной очаговости хантавирусной инфекции в Приморском крае // *Тихоок. Мед. Журн.* 2008. 2. 5-9.
Slonova R.A., Kushnareva T.V., Kompanets G.G. etc. Modern aspects of the natural reservoir of the hantaviral infection in Primorski Krai // *Pacific Medical Journal.* 2008. 2. 5-9
21. *Kosoy M., Slonova R., Mills J. N., etc.* Community structure and prevalence of hantavirus infection in rodents: A geographic division of the enzootic area in Far Eastern Russia // *J. of Vector Ecology.* 1997. 22. (1). 52-63.
22. *Компанец Г. Г., Слонова Р. А., Кушнарёва Т. В.* Значение вируса Сеул в эпидемиологии геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Приморском крае // *Хантавирусы и хантавирусные инфекции.* Владивосток. 2003. С.127-138

- Kompanets G.G., Slonova R.A., Kushnareva T.V. etc.* Significance of Seoul virus in epidemiology of hemorrhagic fever with renal syndrome in Primorye region // *Hantavirus and hantavirus infections*. Vladivostok. 2003. 127-138
23. *Максема И.Г., Компанец Г.Г., Иунихина О.В. и др.* Характеристика заболеваемости геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Приморском крае в 1999-2008 гг // *Тихоок.мед.журнал*. 2010. 3. 43-45
- Maksema I.G., Kompanets G.G., Iunikhina O.V. etc.* Morbidity rate of hemorrhagic fever with renal syndrome in Primorsky Krai in 1999-2008 // *Pacific Med. J.* 2010. 3. 43-45
24. *Иунихина О.В., Компанец Г.Г., Слонова Р.А.* Клинико-эпидемиологические особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом при разных условиях заражения хантавирусами. // *Тихоок.мед.журнал*. 2008. 2. 82-85.
- Iunikhina O.V., Kompanets G.G., Slonova R.A.* Clinical-epidemiological peculiarities of hemorrhagic fever with renal syndrome in different conditions of hantavirus exposure // *Pacific Med. J.* 2008. 2. 82-85
25. *Бернштейн А.Д., Апкина Н.С., Коротков Ю.С. и др.* Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: экологические предпосылки активизации европейских лесных очагов // *Изменение климата и здоровье населения России в XXI веке*. 2004. 23-27.
- Bernshtein A.D., Apekina N.S., Korotkov Yu.S. etc.* Hemorrhagic fever with renal syndrome: ecologic precondition for activation of European wooden foci // *Change of climate and health of population of Russia in XXI century*. 2004. 23-27
26. *Иунихина О.В., Компанец Г.Г., Слонова Р.А.* Способность хантавируса адсорбироваться на почвообразующих минеральных частицах // *Дальнев. Журн. Инфекц. Патол.* 2008. 13. 134-138
- Iunikhina O.V., Kompanets G.G., Slonova R.A.* Ability of hantavirus to adsorb on soil-forming mineral particles // *Far-Eastern J. of Inf. Pathol.* 2008. 13. 134-138
27. *Кушнарева Т.В., Слонова Р.А., Иунихина О.В. и др.* Хантавирусы во внешней среде и в природных очагах хантавирусной инфекции // *Тихоок. Мед. Журн.* 2010. 3. 37-40.
- Kushnareva T.V., Slonova R.A., Iunikhina O.V. etc.* Hantaviruses in environment and in the natural foci of hantavirus infection // *Pacific Medical Journal*. 2010. 3. 37-40

Таблица.

Мышевидные грызуны – источники генотипов хантавирусов, циркулирующих в очагах Приморского края

Мышевидные грызуны – источники хантавирусов	Полевая мышь <i>Apodemus agrarius</i>	Восточно-азиатская мышь <i>Apodemus peninsulae</i>	Серая крыса <i>Rattus norvegicus</i>	Красно-серая полевка <i>Myodes rufocanus</i>	Дальневосточная полевка <i>Microtus fortis</i>
Дальневосточные генотипы	Far East* (FE)	Amur*	VDV*	Shkotovo	VLAV
Прототипные штаммы вирусов рода <i>Hantavirus</i>	Hantaan 76-118	Новый генотип	Seoul 80-39	Puumala Sotkamo	Новый генотип

* Генотипы – возбудители ГЛПС

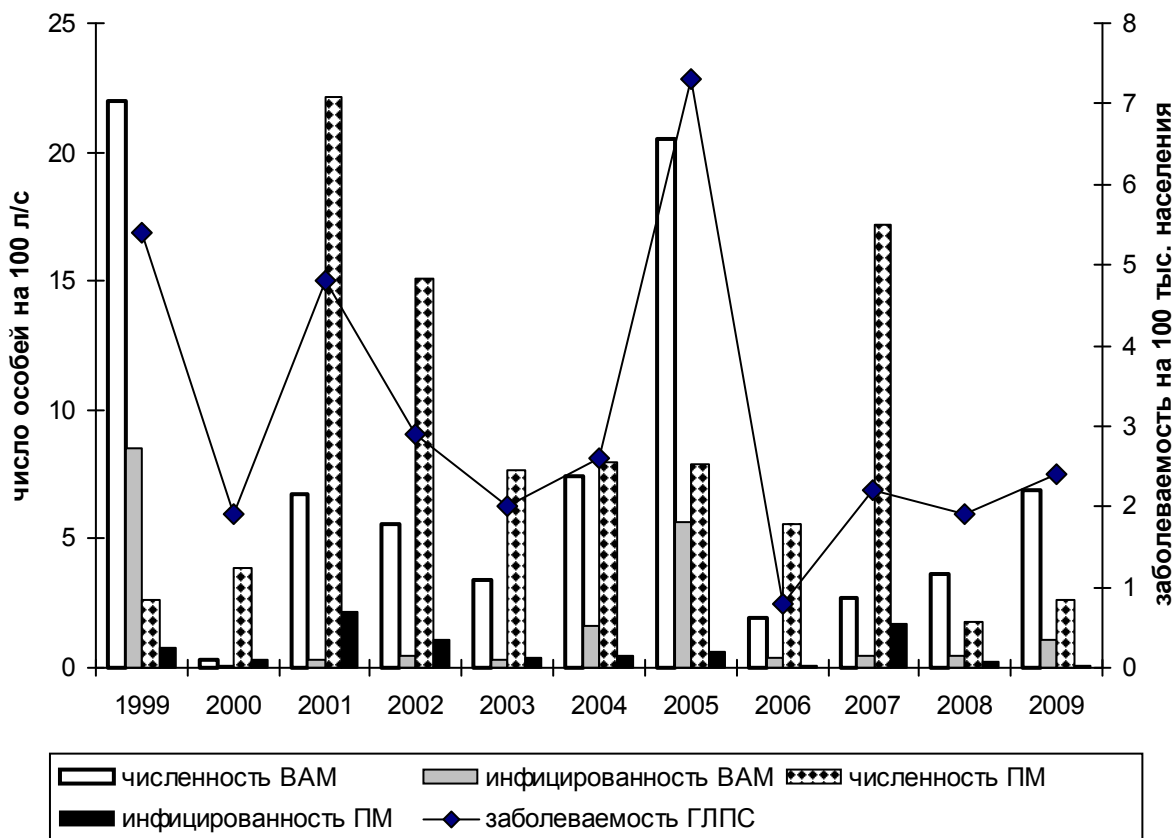


Рис.1 Связь численности и инфицированности мышевидных грызунов с заболеваемостью ГЛПС

Примечание: ВАМ – восточноазиатская мышь (*A.peninsulae*); ПМ – полевая мышь (*A.agrarius*)



Рисунок 2. Концепция существования хантавируса в природных очагах инфекции