

УДК 578.4

**ОСОБЕННОСТИ ЭПИЗООТИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА
В ПОПУЛЯЦИЯХ ЭПИДЕМИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ МЫШЕЙ
РОДА *APODEMUS* – ПРИРОДНЫХ ХОЗЯЕВ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ГЛПС**

Т.В. Кушнарера, Р.А. Слонова, И.Г. Максема, Г.Г. Компанец, О.В. Иунихина,
Е.Л. Кушнарев

ФГБУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии»
Сибирского отделения Российской академии медицинских наук
(690087, г. Владивосток, ул. Сельская, 1)

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – одна из нозоформ хантавирусной инфекции в странах Евразии – этиологически связана с вирусами *Hantaan*, *Puumala*, *Seoul*, *Amur* и *Dobrava*, принадлежащими к роду *Hantavirus* (сем. *Bunyaviridae*) [11, 20]. В природных очагах ГЛПС на юге Дальнего Востока России циркулируют патогенные хантавирусы *Amur* и *Hantaan* (геновариант *Far East*), основными хозяевами для которых установлены восточно-азиатская мышь *Apodemus peninsulae* и восточный подвид полевой мыши *A. agrarius* соответственно [7, 12, 15]. Заболеваемость ГЛПС на территории Приморского края регистрируется ежегодно с показателем 0,8 – 7,4 на 100.000 населения, и практически каждый год отмечаются летальные случаи [5, 8]. Многолетние эпизоотолого-эпидемиологические наблюдения на территории края выявили связь между эпизоотическим процессом в популяциях *A. agrarius* и *A. peninsulae* и эпидемическим процессом при ГЛПС [10, 17]. Показано, что потенциально опасными по распространению хантавируса в популяциях мышей и передачи его к людям являются зверьки с антигеном/РНК хантавируса в органах секрети и экскреции и специфическими антителами низкой/переходной авидности в крови [4, 9]. В то же время многие биоценотические закономерности существования возбудителей, а также причины, определяющие динамику активности эпизоотического процесса и эпидемического проявления природных очагов хантавирусных инфекций, остаются до конца неясными.

Цель работы – выявить, используя показатели численности, инфицированности и активного размножения хантавирусов у грызунов, параметры активности эпизоотического процесса у мышей рода *Apodemus* на разных фазах их популяционной динамики и показать отражение активности процесса в заболеваемости ГЛПС на территории Приморского края.

Материалы и методы

Комплексный мониторинг эпизоотического процесса в популяциях грызунов-носителей хантавирусов и заболеваемости ГЛПС на территории Приморского края осуществляли в течение 1998 - 2011 гг. Эпизоотологические наблюдения и сбор материала проводили ежегодно в разные сроки: весной (IV-V), летом (VI-VII) и осенью (IX-X) на стационарных участках в местах благоприятных для обитания *A. agrarius* и *A. peninsulae* в лесостепных и лесных ландшафтных зонах соответственно. Отлов грызунов проводили живоловками и ловушками Геро. Накоплено 62240 ловушко-суток (л-с). Отловлено и обследовано 10233 мелких млекопитающих 15 видов, из которых 34,5±0,7% составила доля *A. agrarius* (n=3535), 32,2±0,9% – *A. peninsulae* (n=3294), 23,6±0,8% – полевок (*Myodes rufocanus*, *M. rutilus*, *Microtus fortis*). Добытых зверьков исследовали на присутствие антигена и РНК хантавируса, а также специфических антител.

При анализе ежегодной заболеваемости ГЛПС использовали данные карт эпидемиологического обследования больных из сельских районов края (n=544).

Серологическое подтверждение диагноза ГЛПС проводили путем титрования парных сывороток крови больных в непрямом методе иммунофлюоресценции, используя для исследования культуральные антигены хантавирусов *Hantaan*, *Amur* и *Puumala* и антивидовые ФИТЦ-конъюгаты производства НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалея, согласно рекомендациям [6]. Аналогично выявляли специфические антитела в крови/настоях сердец мышевидных грызунов. Авидность антител у больных ГЛПС и инфицированных хантавирусом грызунов определяли по методу [14].

Антиген в 10-20% суспензии легких добытых зверьков (n=10233) и органов выделения от инфицированных животных (n=3096) выявляли с помощью иммуноферментного анализа (ИФА), используя коммерческую тест-систему «Хантагност» производства ФГУП «ИПВЭ им. М.П. Чумакова» РАМН.

Обнаружение РНК хантавируса в исследуемых образцах органов грызунов проводили методом ОТ-ПЦР. Экстракцию тотальной РНК, постановку ОТ-ПЦР и электрофоретическую детекцию продуктов амплификации проводили с помощью наборов реагентов «Вектор-Бест» и «АмплиСенс[®] *Hantavirus*» по инструкции производителей. Визуальную индикацию полученных ПЦР-продуктов осуществляли методом гель-электрофореза в 1,5% агарозном геле в присутствии бромида этидия.

Показателем инфицированности грызунов являлось присутствие антигена/РНК хантавируса в легких и органах секрети и экскреции, а также специфических антител в крови зверьков. Относительную численность вида грызунов выражали числом отловленных особей в пересчете на 100 л-с; относительную инфицированность – числом всех инфицированных особей вида на 100 л-с. Активность эпизоотического процесса оценивали по результатам тестирования инфицированных животных на острую хантавирусную инфекцию. Критерием острого течения инфекции служило присутствие антигена/РНК хантавируса в органах выделения в высоком титре и антител низкой/переходной авидности в крови зверьков [13, 18, 19].

Результаты исследований и их обсуждение

В работе представлены сравнительные данные заболеваемости ГЛПС с многолетней динамикой популяционной численности и инфицированности полевой и восточно-азиатской мышей – природных хозяев патогенных генотипов хантавирусов.

В течение исследуемого периода динамика заболеваемости ГЛПС в Приморском крае характеризовалась периодическими подъемами и спадами ее уровня. Случаи ГЛПС регистрировались практически во всех районах края.

Однако, с учетом мест заражения людей, были выявлены пространственно-временные различия в показателях эпидемического проявления хантавирусной инфекции на территории региона. Значительный подъем числа случаев ГЛПС в степных и лесостепных очагах был зарегистрирован в осенне-зимний период 2001 и 2007 гг. Максимальные показатели заболеваемости ГЛПС в лесных очагах были отмечены в весенне-летний период 1999 и 2005 гг. Минимальные показатели спорадической заболеваемости ГЛПС в крае зарегистрированы в 2000, 2006 и 2008 гг. Это обусловлено тем, что в природных очагах хантавирусной инфекции разных ландшафтных зон резервуарами и источниками заражения являются экологически разные виды мышей рода *Apodemus*.

Сравнительный анализ эпизоотологических данных показал, что природные очаги циркуляции хантавирусов *Amur* и *Hantaan* (геновариант *Far East*) принципиально отличаются по основным параметрам своего проявления (табл.).

Эндемичные по *Hantaan*-вирусной инфекции территории, ассоциированные с *A. agrarius*, расположены на большей части степных и лесостепных районов края, при этом активные очаговые территории отмечены на Приханкайской низменности и по долинам крупных рек, где проживает значительная часть населения Приморского края. Подъемы заболеваемости ГЛПС, регистрируемые на этих территориях через 2-4 года, соответствуют высокой популяционной численности *A. agrarius*, а также высокой численности инфицированных хантавирусом зверьков, в том числе особей с острой инфекцией (табл., рис. 1). В лесостепных очагах в годы высокой активности эпизоотического процесса повышение популяционной численности и инфицированности *A. agrarius* происходило, как правило, во второй половине лета – начале осени и достигало пика в конце осени – начале зимы. Спад эпизоотической активности наблюдался весной следующего года и продолжался более одного года, когда численность инфицированных полевых мышей не поднималась выше 0,3 особи на 100 л-с.

Сравнительная характеристика активных природных очагов
Hantaan (геновариант *Far East*) и *Amur*-хантавирусной инфекций

Основные параметры проявления очага				Вирус <i>Hantaan</i>	Вирус <i>Amur</i>
Основной (резервуарный) хозяин возбудителя инфекции				Полевая мышь	Восточно-азиатская мышь
Ландшафтная зона				Лесостепная	Лесная
Оптимальные биотопы основного хозяина на территории очага				Лугополевые станции	Лесные и кустарниковые
Пороговые показатели активности эпизоотического процесса	Сезонность эпизоотической активности			Сентябрь-ноябрь.	Май – июль
	Продолжительность эпизоотического цикла от одного подъема активности процесса до другого			Подъемы активности через 2-4 года	Подъемы через 3-6 лет
	Относительная численность резервуарного хозяина (число особей в пересчете на 100 ловушко-суток): N - вся популяция $n_{и}$ – все инфицированные $n_{ОИ}$ - особи с острой инфекцией	Подъем эпизоотической активности	N	$\geq 10,0$	$\geq 8,0$
			$n_{и}$	$\geq 1,0$	$\geq 1,8$
			$n_{ОИ}$	$\geq 0,6$	$\geq 1,5$
		Высокая эпизоотическая активности	N	$\geq 22,0$	$\geq 20,0$
			$n_{и}$	$\geq 2,0$	$\geq 7,0$
			$n_{ОИ}$	$\geq 1,5$	$\geq 5,0$
		Низкая эпизоотической активности	N	$\leq 4,0$	$\leq 6,0$
			$n_{и}$	$\leq 0,3$	$\leq 0,5$
$n_{ОИ}$			$\leq 0,1$	$\leq 0,3$	
Эпидеми ческий процесс	Места заражения большинства больных ГЛПС			В сельских населённых пунктах	Посещение леса с бытовой целью
	Сезонность большинства случаев ГЛПС			Осенне-зимняя	Весенне-летняя
	Периодичность подъёмов заболеваемости ГЛПС			3 - 4 года	3 - 6 лет

В популяциях *A. agrarius* среднегодовой показатель активности эпизоотического процесса (относительная численность зверьков с острой хантавирусной инфекцией) в фазы эпизоотического цикла – подъема, высокой и низкой активности – составил в среднем 0,6, 1,8 и 0,1 особи на 100 л-с соответственно. Численность полевых мышей с антигеном/РНК хантавируса в органах секретиции и экскреции, характеризующих активное выделение вируса во внешнюю среду, возрастала с августа к поздней осени (в среднем 1,0 и 2,5 особи на 100 л-с соответственно).

Годовые особенности динамики эпизоотического процесса в популяциях полевой мыши отражались на выраженных сезонных проявлениях заболеваемости ГЛПС в очагах доминирования этого вида грызуна. Характерно, что в годы высокой популяционной численности *A. agrarius* высокие показатели ее относительной численности и инфицированности, помимо стационарных участков исследований, отмечены на очаговой территории Спасского, Черниговского, Пограничного и Уссурийского районов, что свидетельствовало о широком охвате активным эпизоотическим процессом популяций полевой мыши в лесостепных очагах Приханкайской низменности. Отмечено, что за годом высокой популяционной численности полевой мыши заболеваемость ГЛПС снижалась незначительно, поскольку относительная численность инфицированных зверьков оставалась еще довольно высокой. За наблюдаемый период (1998 – 2011 гг.) в очагах доминирования полевой мыши зарегистрировано 274 случая ГЛПС, из них 50,4% случаев в сентябре-ноябре. В годы высокой активности эпизоотического процесса в популяциях полевой мыши основное число заболеваний ГЛПС отмечалось, как правило, в осенне-зимний период (84,4% от годовой заболеваемости).

Эндемичные по *Amur*-вирусной инфекции территории установлены в районах края с оптимальными для обитания *A. peninsulae* смешанными хвойно-широколиственными лесами с большой долей кедра и дуба и хорошо развитым нижним ярусом. Значительные подъемы заболеваемости ГЛПС,

ассоциированной с вирусом *Amur*, соответствуют пикам популяционной численности *A. peninsulae* (табл., рис. 2). По нашим данным динамика эпизоотического процесса в популяциях восточно-азиатской мыши имеет хорошо выраженную цикличность: нарастание, высокую эпизоотическую активность, спад и низкую эпизоотическую активность. Нарастание и высокая активность процесса длится не более года – с осени текущего до осени следующего года, после которых наблюдается спад активности процесса. Период низкой эпизоотической активности длится несколько лет, определяя продолжительность всего эпизоотического цикла от одного подъема активности эпизоотического процесса до другого. В популяциях *A. peninsulae* среднегодовой показатель активности эпизоотического процесса в фазы эпизоотического цикла – подъема, высокой и низкой активности – составил в среднем 1,6, 6,0 и 0,3 особи с острой инфекцией на 100 л-с. В фазу подъема активности эпизоотического процесса число зверьков с острой инфекцией увеличивалось от лета к поздней осени (в среднем до 2 особей на 100 л-с). В фазу высокой эпизоотической активности численность грызунов с острой инфекцией в весенний и летний сезон составляла в среднем более 5 и 7 особей на 100 л-с соответственно, а к осени снижалась более чем в 3 раза при довольно высокой относительной численности восточно-азиатских мышей. В фазу низкой эпизоотической активности особи с острой инфекцией встречались в отловах на протяжении всех сезонов, но их численность не превышала 0,1 особи на 100 л-с.

При сопоставлении многолетних данных активности эпизоотического процесса в очагах доминирования восточно-азиатской мыши с заболеваемостью ГЛПС отмечена сопряженность хода развития процесса с многолетней и годовой динамикой регистрации случаев ГЛПС. За наблюдаемый период (1998 – 2011 гг.) в очагах доминирования восточно-азиатской мыши зарегистрировано 270 случаев ГЛПС, из них 39,6% случаев в мае-первой половине июля. В годы высокой активности эпизоотического

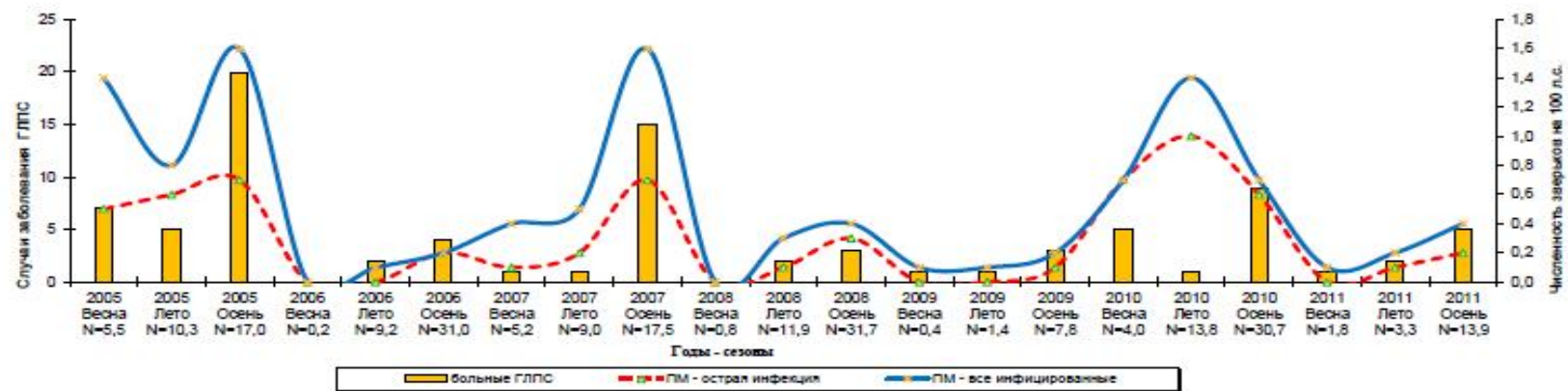


Рис. 1. Сезонная динамика случаев заболевания ГЛПС и численности инфицированных полевых мышей (ПМ) в лесостепных очагах (2005 - 2011гг.). N - численность популяций *Arodentus agrarius* (в пересчете на 100 л-с).

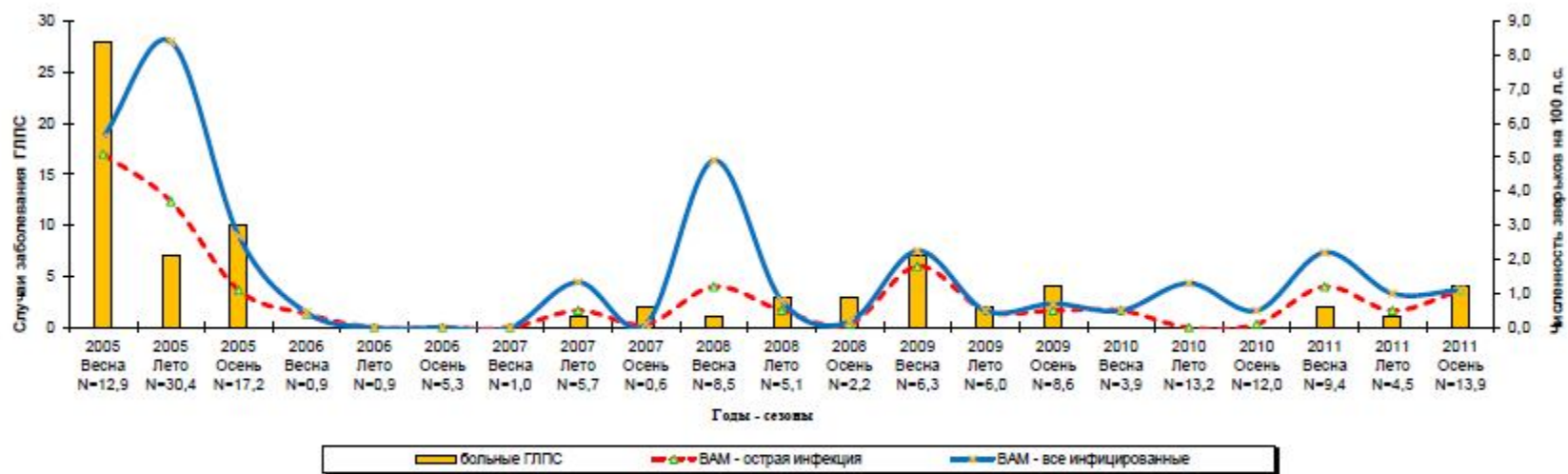


Рис. 2. Сезонная динамика случаев заболевания ГЛПС и численности инфицированных восточно-азиатских мышей (BAM) в лесных очагах (2005 - 2011гг.). N - численность популяций *Arodentus peninsulae* (в пересчете на 100 л-с)

процесса в популяциях восточно-азиатской мыши основное число заболеваний ГЛПС отмечено в весенне-летний период (68,6% от годовой заболеваемости).

Сравнительные данные наших исследований показали, что динамика эпизоотической и эпидемической активности природных очагов ГЛПС в разных ландшафтных зонах Приморского края связана с экологическими особенностями и популяционной динамикой *A. agrarius* и *A. peninsulae* – основных хозяев возбудителей ГЛПС в данном регионе. При этом установлено, что структурно-функциональные различия очагов разных ландшафтных зон зависят от распространения и доминирования одного из двух видов мышей *Apodemus*. На основании многолетних комплексных исследований эндемичных по ГЛПС территорий Европейской России также были показаны отличия между очагами циркуляции других патогенных хантавирусов – *Puumala*, *Dobrava* и *Tula* [1].

В результате многолетнего мониторинга эпизоотического процесса у *A. agrarius* и *A. peninsulae* установлены эпидемически значимые пороговые показатели относительной инфицированности их популяций, отражающие активность эпизоотического процесса на разных фазах его развития. Эти процессы в ареале полевой и восточноазиатской мышей не совпадают, что приводит к межгодовым и сезонным различиям распределения случаев ГЛПС в конкретных временных и пространственных рамках.

Эпидемическая активность природных очагов хантавирусных инфекций в Приморском крае отмечалась на фоне увеличения численности и инфицированности грызунов, у значительной части которых наблюдалось острое течение инфекции с выделением вируса с мочой, слюной и фекалиями во внешнюю среду [3, 9]. Как показано ранее [4, 16], вне организма грызунов-носителей хантавирусы при благоприятных абиотических условиях могут сохраняться на различных компонентах внешней среды, представляющих собой потенциальный источник заражения в течение определенного периода времени.

Повышение уровня заболеваемости ГЛПС в степных и лесных ландшафтных зонах Приморского края отражало активизацию эпизоотического процесса в популяциях соответственно полевой и восточно-азиатской мышей в конкретных пространственно-временных рамках. Подтверждением этому является установление тесной корреляционной связи между уровнем заболеваемости ГЛПС и эпизоотологическим потенциалом мышей рода *Apodemus* [2].

Полученные нами пороговые показатели активности эпизоотического процесса (численности, инфицированности, острой хантавирусной инфекции) на разных фазах популяционной динамики эпидемически значимых для Приморского края видов-носителей хантавирусов могут быть использованы для прогнозирования эпизоотической и эпидемической ситуаций на территориях разных ландшафтных зон.

Список литературы

1. Бернштейн А.Д., Апкина Н.С., Ткаченко Е.А. Особенности взаимоотношений хантавирусов с резервуарными хозяевами и характер проявления европейских хантавирусных очагов // Медицинская вирусол. 2009. Т. XXVI. С. 153-155.
2. Кушнарeva Т.В. Эпизоотологический потенциал мышевидных грызунов в природных очагах хантавирусной инфекции и его эпидемиологическое значение // Тихоокеанский мед. журн. 2008. № 2. С. 50-52.
3. Кушнарeva Т.В., Компанец Г.Г., Максема И.Г. и др. Обнаружение хантавирусов – возбудителей ГЛПС в выделениях естественно инфицированных мышей рода *Apodemus* // Дальневосточный журн. инфекц. патол. 2008. № 13. С. 130-133.
4. Кушнарeva Т.В., Слонова Р.А., Иунихина О.В., Кушнарев Е.Л. Хантавирусы во внешней среде в природных очагах хантавирусной инфекции // Тихоокеанский мед. журн. 2010. № 3. С. 37-40.
5. Максема И.Г., Компанец Г.Г., Иунихина О.В. и др. Характеристика заболеваемости геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в

- Приморском крае в 1999-2008 гг. // Тихоокеанский мед. журн. 2010. №3. С. 43-45.
6. Методы лабораторной диагностики геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Метод. реком. М., 1982. 22с.
 7. Слонова Р.А., Кушнарева Т.В., Компанец Г.Г. и др. Хантавирусная инфекция в Приморском крае – эпидемиологическая ситуация в очагах циркуляции разных серотипов вируса // Ж. микробиол., эпидемиол. и иммунол. 2006. № 3. С. 74-77.
 8. Слонова Р.А., Кушнарева Т.В., Компанец Г.Г. Современные аспекты природной очаговости хантавирусной инфекции в Приморском крае // Тихоокеанский мед. журн. 2008. №2. С. 5-10.
 9. Слонова Р.А., Кушнарева Т.В., Компанец Г.Г. и др. Динамика выявления хантавируса в органах выделения мышей рода *Apodemus* и ее связь с эпидемическим проявлением хантавирусной инфекции // Вопросы вирусологии. 2010. №2. С. 38-42.
 10. Слонова Р.А., Кушнарева Т.В., Компанец Г.Г. и др. Связь эпидемического процесса хантавирусной инфекции с эпизоотическим процессом в популяциях мышей рода *Apodemus* // Тихоокеанский мед. журн. 2010. № 3. С. 34-37.
 11. Ткаченко Е.А., Деконенко А.Е., Дзагурова Т.К. и др. Хантавирусы и хантвирусные вакцины. В кн.: «Хантавирусы и хантавирусные инфекции». Владивосток, 2003. С. 56-78.
 12. Яшина Л.Н. Генетическая характеристика хантавирусов, циркулирующих в Приморском крае // Ж. микробиол., эпидемиол. и иммунол. 2006. № 3. 78-80.
 13. Hardestam J., Karisson M., Falk K.I. et al. Puumala hantavirus excretion kinetics in bank voles (*Myodes glareolus*) // Emerg. Infect. Dis. 2008. Vol. 14. N 8. P. 1200-1215.

14. *Hedman K., Vaheri A., Brummer-Korvenkontio M.* Rapid diagnosis of hantavirus disease with an IgG avidity assay // *Lancet* 1991. Vol. 338. P. 1353-1358.
15. *Kariwa H., Yoshikawa K., Tanikawa Y. et al.* Isolation and characterization of hantaviruses in Far East Russia and etiology of hemorrhagic fever with renal syndrome in the region // *Am. J. Trop. Med.* 2012. Vol.86. N 3. P. 545-553.
16. *Kalio E.R., Klingstrum J., Gustafsson E. et al.* Prolonged survival of Puumala hantavirus outside the host: evidence for indirect transmission via the environment // *J. Gen.Virol.* 2006. Vol. 87. P. 2127-2134.
17. *Kosoy M., Slonova R., Mills J. N., et al.* 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. Vol. 22. N 1. P, 52-63.
18. *Meyer B.J., Schmalion C.S.* Persistent hantavirus infections: characteristics and mechanisms // *Trends Micobiol.* 2000. Vol. 8. N 2. P. 61-67.
19. *Safronetz S., Lindsay R., Dibernardo A. et al.* A preliminary study of the patterns of Sin Nombre viral infection and shedding in naturally infected deer mice (*Peromyscus maniculatus*) // *Vector borne zoonotic dis.* 2005. Vol. 5. N 2. P. 127-137.
20. *Schmaljohn C.S., Hjelle B.* Hantaviruses: A global disease problem // *Emerg. Infect. Dis.* 1997. Vol. 3. N 2. P. 95-104.

ОСОБЕННОСТИ ЭПИЗООТИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА В ПОПУЛЯЦИЯХ ЭПИДЕМИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ МЫШЕЙ РОДА *APODEMUS* – ПРИРОДНЫХ ХОЗЯЕВ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ГЛПС

Резюме – *Apodemus peninsulae* и *Apodemus peninsulae* являются резервуарными хозяевами патогенных хантавирусов *Amur* и *Hantaan* (геновариант *Far East*) соответственно, циркулирующих в природных очагах геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) на юге Дальнего Востока России. Дана сравнительная характеристика эпидемически активных очагов *Amur*- и *Hantaan* (*Far East*)-вирусной инфекций по данным многолетних наблюдений (1998 – 2011 гг.) за динамикой эпизоотического процесса в популяциях мышей рода *Apodemus*. Эпизоотологические и эпидемиологические проявления природных очагов ГЛПС разных хантавирусных типов тесно связаны с особенностями экологии и динамикой численности, инфицированности и острой инфекции в популяциях резервуарных хозяев патогенов.

Ключевые слова: хантавирусы, грызуны, эпизоотический процесс, эпидемический процесс.

EPIZOOTIC PROCESS FEATURES IN POPULATIONS OF EPIDEMICALLY SIGNIFICANT *APODEMUS* MICE – NATURAL HOSTS OF ETIOLOGIC AGENTS OF HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME

T.V. Kushnareva, R.A. Slonova, I.V. Maksema, G.G. Kompanets, O.V. Iunichina, E.L. Kushnarev

Science Research Institute of Epidemiology and Microbiology of SB RAMS (1 Selskaya St. Vladivostok 690087 Russia)

Summary – *Apodemus agrarius* and *Apodemus peninsulae* are reservoir hosts of *Amur* and *Hantaan* (genovariant *Far East*) pathogenous hantaviruses, circulated in natural foci of hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) on Far East Russia.

Based on multiannual observations (1998 – 2011) for the epizootic process dynamics in populations of *Apodemus* mice, epidemically activity natural foci of *Amur-* and *Hantaan (Far East)-virus* infection are characterized. Epizootic and epidemiological manifestations of various hantavirus types of HFRS natural foci closely connected with peculiarities of ecology, population number dynamics, the number of infected animals and acute hantavirus infection of pathogen reservoir hosts.

Key words: *hantaviruses, rodents, epizootic process, epidemic process.*