

ISSN 1609-1175

# Тихоокеанский Медицинский Журнал

PACIFIC MEDICAL JOURNAL

2008, № 2

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Основан в 1997 году  
Выходит один раз в три месяца

**ХАНТАВИРУСЫ И ХАНТАВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ**  
к 75-летию изучения геморрагической лихорадки с почечным синдромом  
на Дальнем Востоке России



Издательство  
МЕДИЦИНА ДВ

**Главный редактор В.Б. Шуматов**

**Редакционная коллегия:**

*Н.Н. Беседнова, Б.И. Гельцер, Е.В. Елисеева, Ю.В. Каминский, Е.В. Крукович, Ю.В. Кулаков, В.Н. Лучанинова, Е.В. Маркелова (отв. секретарь), В.И. Невожай, В.А. Невзорова (зам. главного редактора), В.А. Петров, В.Г. Сейидов, Б.А. Сотниченко, В.Б. Туркутюков, Ю.С. Хотимченко, В.М. Черток (зам. главного редактора), В.В. Шапкин, А.Д. Юцковский*

**Редакционный совет:**

*А.С. Белевский (Москва), А.Ф. Беляев, А.В. Гордеев, Ю.И. Гринштейн (Красноярск), С.Е. Гуляева, Н.А. Догадина, В.А. Иванис, Ю.И. Ишпахтин, В.П. Колосов (Благовещенск), Д.Б. Ларионова, В.Ю. Мареев (Москва), В.Я. Мельников, П.А. Мотавкин, А.Я. Осин, А.А. Полежаев, Б.Я. Рыжавский (Хабаровск), Л.М. Сомова, Г.И. Суханова, Н.Д. Татаркина, Л.Н. Трусова, Г.И. Цыпкина, Jin Liang Hong (КНР), Moon oh Riin (Республика Корея), Yamamoto Masaharu (Япония), Zhao Baochang (КНР)*

**Научный редактор О.Г. Полушин**

**«Тихоокеанский медицинский журнал», 2008, № 2 (32)**

<p><b>Тихоокеанский медицинский журнал</b>  <b>Учредители:</b>  Владивостокский государственный  медицинский университет,  Департамент здравоохранения  администрации Приморского края,  НИИ эпидемиологии  и микробиологии СО РАМН,  Краевой клинический центр  охраны материнства и детства  <i>Свидетельство о регистрации</i>  <i>Министерства РФ по делам печати,</i>  <i>телерадиовещания и средств массовых</i>  <i>коммуникаций</i>  <i>ПИ № 77–13548 от 20.09.2002 г.</i></p>	<p><b>Адрес редакции:</b>  690950 г. Владивосток, пр-т Острякова, 4,  Владивостокский государственный  медицинский университет  Тел./факс (4232) 45-77-80</p> <p>Редактор  О.Н. Мишина</p> <p>Зав. редакцией Л.В. Бирилло  Технический редактор  А.В. Яунвалкс  Тел. (4232) 45-56-49</p> <p>Корректор О.М. Тучина</p>	<p><b>Издательство</b>  <b>«МЕДИЦИНА ДВ»</b>  690950 г. Владивосток,  пр-т Острякова, 4; тел. 45-56-49</p> <p>Сдано в набор 14.05.2008 г.  Подписано в печать 6.06.2008 г.  Печать офсетная. Формат 60×90/8  Усл. печ. л. 12,5. Заказ № 522.  Тираж 1000 экз.</p> <p>Отпечатано ИД «Принт-Восток»  в типографии № 1 г. Харбин (Китай)</p> <p><b>Цена свободная</b></p>
--	---	--

Выпуски «Тихоокеанского медицинского журнала» доступны на сайтах <http://elibrary.ru> и <http://www.vgmu.ru>

## Передовые статьи

Слонова Р.А., Кушнарева Т.В., Компанец Г.Г. Современные аспекты природной очаговости хантавирусной инфекции в Приморском крае .....	5
---	---

## Лекции

Ткаченко Е.А., Дзагурова Т.К., Морозов В.Г., Юничева Ю.В., Слюсарева Г.П., Седова Н.С., Смирнов А.А., Коротина Н.А., Клемпа Б., Крюгер Д. Особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом, вызываемой генетическими подтипами вируса Добrava/Белград в России .....	10
---	----

## Иванис В.А.

Современные представления о патогенезе хантавирусной инфекции .....	15
--	----

Якименко В.В., Гаранина С.Б., Малькова М.Г., Валицкая А.В., Константинова Г.А., Танцев А.К., Лучко С.В., Матущенко А.А., Ирбаев Д.О., Платонов А.Е., Шипулин Г.А. Итоги изучения хантавирусов в Западной Сибири .....	20
--	----

## Тюлько Ж.С., Якименко В.В.

К вопросу о темпах эволюции хантавирусов генотипа Пуумала .....	27
--	----

## Обзоры

Плехова Н.Г., Сомова Л.М., Компанец Г.Г., Слонова Р.А. Роль клеток моноцитарного происхождения в патогенезе хантавирусных инфекций .....	32
--	----

## Чубукова О.В., Никоноров Ю.М.

Перспективы применения ДНК-вакцин в профилактике хантавирусных инфекций .....	37
--	----

Аленов А.В., Борзов В.П., Краснощеков В.Н., Боровская Н.А., Кушнарева Т.В., Киряков В.Ю. Сочетанность природных очагов туляремии, лептоспироза и хантавирусной инфекции в экосистемах Приморского края .....	40
--	----

## Оригинальные исследования

Сокогутун С.А., Захарина И.В., Афанасьева В.И., Иванис В.А., Сокогутун О.А. Клинико-эпидемиологические особенности хантавирусной инфекции в Приморском крае .....	43
--	----

Яшина Л.Н., Иванов Л.И., Слонова Р.А., Компанец Г.Г., Гуторов В.В., Кушнарева Т.В., Высочина Н.П., Абрамов С.А., Дупал Т.А., Пуховская Н.М., Здановская Н.И. Хантавирусы, циркулирующие в полевках <i>Microtus Fortis</i> и <i>Microtus Maximowiczii</i> .....	47
--	----

## Кушнарева Т.В.

Эпизоотологический потенциал мышевидных грызунов в природных очагах хантавирусной инфекции и его эпидемиологическое значение .....	50
--	----

Симонов С.Б., Слонова Р.А., Симонов П.С., Симонова Т.Л. Формирование очагов хантавирусной инфекции под влиянием природно-антропогенной трансформации лесов в Приморском крае .....	53
---	----

## Кушнарева Т.В., Слонова Р.А.

Роль прямого пути передачи хантавирусов – возбудителей геморрагической лихорадки с почечным синдромом среди мышей рода <i>Apodemus</i> .....	57
--	----

## Компанец Г.Г.

Биологические свойства хантавирусов, циркулирующих в Приморском крае .....	61
---	----

## Зайцева Е.А., Ермолаева С.А., Сомов Г.П.

Распространение <i>Listeria monocytogenes</i> среди мышевидных грызунов на территории Приморского края .....	65
---	----

## Образцов Ю.Г., Попов А.Ф., Иванис В.А., Кушнарева Т.В.

Этиотропная терапия геморрагической лихорадки с почечным синдромом .....	69
---	----

Сомова Л.М., Слонова Р.А., Фигурнов В.А.,  
Марунич Н.А., Плехова Н.Г., Гаврилов А.В.,  
Дробот Е.И., Фигурнова Е.В.

Патоморфогенетические особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом в дальневосточном регионе .....	72
--	----

## Фигурнов В.А., Марунич Н.А.,

Гаврилов А.В., Фигурнова Е.В. Особенности клинического проявления и некоторые закономерности патогенеза при тяжелом течении геморрагической лихорадки с почечным синдромом .....	76
---	----

## Максема И.Г., Компанец Г.Г.,

Кушнарева Т.В., Слонова Р.А. Гуморальные факторы иммунного ответа у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в Приморском крае .....	79
--	----

## Иунихина О.В., Компанец Г.Г., Слонова Р.А.

Клинико-эпидемиологические особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом при разных условиях заражения хантавирусами .....	82
---	----

## Максема И.Г., Макаренкова И.Д.

Противовирусная активность фукоиданов природного происхождения при экспериментальной инфекции, вызванной хантавирусом .....	86
---	----

## Методика

## Мухаметханов Н.Х., Баймиев А.Х.

Получение рекомбинантного белка G2 хантавируса серотипа <i>Puumala</i> .....	89
---	----

## Педагогика

## Чжан Лили, Ли Ливэй

Методические приемы в обучении русскому языку в Китае .....	92
--	----

## Чертков Д.В., Чертков В.М.

Парки и их роль в создании инновационного потенциала вузовской науки .....	95
---	----

## Шуматов В.Б., Крукович Е.В., Осин А.Я., Садова Н.Г.

Внедрение результатов научно-исследовательской работы в педагогическую деятельность преподавателей медицинского вуза .....	98
--	----

## Editorials

<i>Slonova R.A., Kushnareva T.V., Kompanets G.G.</i> Modern aspects of the natural reservoir of the hantaviral infection in Primorsky Krai.....	5
---	---

## Lectures

<i>Tkachenko E.A., Dzagurova T.K., Morozov V.G., Junicheva Yu.V., Slyusareva G.P., Sedova N.S., Smirnov A.A., Korotina N.A., Klempa B., Kryuger D.</i> Specific features of the hemorrhagic fever with nephritic syndrome, caused by genetic subtypes of virus Dobrava/Belgrad in Russia .....	10
---	----

*Ivanis V.A.*

Modern representations about the pathogenesis of the hantaviral infection .....	15
--	----

<i>Jakimenko V.V., Garanina S.B., Malkova M.G., Valitskaya A.V., Konstantinova G.A., Tantsev A.K., Luchko S.V., Matushchenko A.A., Irbaev D.O., Platonov A.E., Shipulin G.A.</i> Results of Hantavirus studying in Western Siberia.....	20
--	----

*Tyulko Z.S., Jakimenko V.V.*

To a question on evolution of the <i>Hantavirus</i> genotype <i>Puumala</i> .....	27
---	----

## Reviews

<i>Plehova N.G., Somova L.M., Kompanets G.G., Slonova R.A.</i> Role of monocyte cells in pathogenesis of the hantaviral infection .....	32
---	----

*Chubukova O.V., Nikonorov Yu.M.*

Prospects of application of DNA-vaccines in preventive maintenance of the hantaviral infection .....	37
---	----

<i>Allenov A.V., Borzov V.P., Krasnoshchekov V.N., Borovskaja N.A., Kushnareva T.V., Kiryakov V.Yu.</i> Coincidence of the natural reservoirs of the tularemia, leptospirosis and the hantaviral infection in the ecologic systems of the Primorsky Krai.....	40
--	----

## Original researches

<i>Sokotun S.A., Zaharina I.V., Afanas'eva V.I., Ivanis V.A., Sokotun O.A.</i> Clinic and epidemiological features of the hantaviral infection in Primorsky Krai.....	43
---	----

<i>Yashina L.N., Ivanov L.I., Slonova R.A., Kompanets G.G., Gutorov V.V., Kushnareva T.V., Vysochina N.P., Abramov S.A., Dupal T.A., Puhovska'a N.M., Zdanovska'a N.I.</i> Hanta viruses, circulating in mice <i>Microtus Fortis</i> and <i>Microtus Maximowiczii</i> .....	47
---	----

*Kushnareva T.V.*

Epyzootologic potential of the mice in the natural reservoirs of the hantaviral infection and its epidemiological value .....	50
---	----

<i>Simonov S.B., Slonova R.A., Simonov P.S., Simonova T.L.</i> Formation of the reservoirs of the hantaviral infection under the influence of the natural-anthropogenous transformation of woods in Primorsky Krai .....	53
---	----

*Kushnareva T.V., Slonova R.A.*

Role of a direct way of transfer of the hantaviral infection as an activators of the hemorrhagic fever with nephritic syndrome among mice <i>Apodemus</i> .....	57
---	----

*Kompanets G.G.*

Biological properties of the hantavirus, circulating in Primorsky Krai.....	61
--	----

*Zaitseva E.A., Ermolaeva S.A., Somov G.P.*

Distribution of the <i>Listeria monocytogenes</i> in mice in territory of Primorsky Krai.....	65
--	----

*Obraztsov Yu.G., Popov A.F., Ivanis V.A.*

Etiologic therapy of the hemorrhagic fever with nephritic syndrome .....	69
---	----

*Somova L.M., Slonova R.A., Figurnov V.A., Marunich N.A.,*

<i>Plehova N.G., Gavrilov A.V., Drobot E.I., Figurnova E.V.</i> Pathomorphogenetic features of the hemorrhagic fever with nephritic syndrome in Far East region .....	72
---	----

*Figurnov V.A., Marunich N.A., Gavrilov A.V., Figurnova E.V.*

Features of clinical signs and pathogenesis at severe hemorrhagic fever with nephritic syndrome.....	76
---	----

*Maksema I.G., Kompanets G.G., Kushnareva T.V., Slonova R.A.*

Humoral factors of the immune answer at patients with hemorrhagic fever with nephritic syndrome in Primorsky Krai .....	79
---	----

*Iunihina O.V., Kompanets G.G., Slonova R.A.*

Clinical and epidemiological features of the hemorrhagic fever with nephritic syndrome under different conditions of infection by hantaviruses.....	82
---	----

*Maksema I.G., Makarenkova I.D.*

Antiviral activity of fukoidans of natural origin at the experimental infection caused by Hantavirus .....	86
---	----

## Technique

<i>Muhamethanov N.H., Bajmiev A.H.</i> Synthesis of the recombinant protein G2 of the Hantavirus serotype <i>Puumala</i> .....	89
--	----

## Pedagogics

<i>Zhan Lili, Li Liway</i> Methodical tactics in training Russian in China .....	92
---	----

*Chertok D.V., Chertok V.M.*

Parks and their role in creation of innovative potential of a high school science.....	95
---	----

*Shumatov V.B., Krukovich E.V., Osin A.Ya., Sadova N.G.*

Introduction of results of research work in pedagogical activity of teachers of medical high school.....	98
---	----

УДК 616.98:578.883.29]-06:616.61-002.151-022-036.22(571.63)

Р.А. Слонова, Т.В. Кушнарева, Г.Г. Компанец

НИИ эпидемиологии и микробиологии СО РАМН (г. Владивосток)

## СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПРИРОДНОЙ ОЧАГОВОСТИ ХАНТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В ПРИМОРСКОМ КРАЕ

*Ключевые слова:* хантавирусы, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, эпизоотический процесс, природная очаговость.

В результате многолетних наблюдений в очагах хантавирусной инфекции с использованием современных методов исследования обоснованы важные аспекты природной очаговости геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Представлена характеристика структурных компонентов в очагах разных ландшафтных зон и данные о генетическом составе хантавирусов и мышевидных грызунов – носителей вирусов. Обозначены факторы, влияющие на состояние и активность функционирования природного очага. Определены условия и периоды наиболее активного размножения хантавирусов у мышевидных грызунов и выделения его во внешнюю среду.

Начало изучения хантавирусной инфекции в нашей стране было положено в 30-е годы прошлого столетия после описания В.А. Тарганской случаев своеобразного заболевания почек у больных в Хабаровске [10], а также у военнослужащих в Приморском крае [2]. Доказательства нозологической самостоятельности заболевания, первоначально названного «геморрагический нефрозо-нефрит» и известного в настоящее время как геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС), впервые были представлены в 1935 г. В.П. Чуриловым [11].

В эти же годы, на основании зоолого-эпидемиологических наблюдений, возникло предположение о возможной роли диких мышевидных грызунов в качестве источников инфекции. Однако получение прямых доказательств принадлежности ГЛПС к болезням с природной очаговостью стало возможным только после сообщения Н.В. Lee et al. [21] о выделении вируса *Hantaan*, представляющего в настоящее время самостоятельный род *Hantavirus* в семействе *Bunyaviridae*, а также после разработки специфических методов диагностики инфекции [27].

На территории Приморского края с использованием специфических методов исследования в течение 1980–2006 гг. были проведены исследования по изучению экологии хантавируса, его распространения в разных ландшафтных зонах региона, по выявлению структурных компонентов очагов, а также раскрытию закономерностей их функционирования и эпидемиологического проявления инфекции. Результаты, касающиеся некоторых аспектов природной очаговости хантавирусной инфекции, полученные в течение многолетних исследований с использованием новейших методических подходов, отражены в данной статье.

Представления о сущности природной очаговости хантавирусной инфекции были получены при

исследовании материала от 33478 особей мелких млекопитающих и 283 птиц, отловленных при многолетних стационарных и разовых обследованиях участков очаговой территории с охватом всех административных районов Приморского края. Материал от мышевидных грызунов собирали на всех фазах (депрессия, нарастание, пик и спад) их популяционных циклов. Для подтверждения зараженности животных хантавирусами выявляли антиген вируса в органах, используя твердофазный иммуноферментный анализ, а также антитела с помощью непрямого метода флюоресцирующих антител. Генотипирование и установление степени родства между хантавирусами, циркулирующими в регионе, осуществляли с помощью анализа нуклеотидных и аминокислотных последовательностей участков трех сегментов вирусной РНК.

К настоящему времени спонтанное заражение хантавирусом на территории края выявлено у млекопитающих – представителей 5 отрядов, 9 семейств, 17 видов. Установлено, что основным структурным компонентом природных очагов хантавирусной инфекции в регионе является широко распространенная группа мышевидных грызунов 5 видов: полевая мышь (*Apodemus agrarius* Pall.), восточно-азиатская мышь (*Apodemus peninsulae* Pall.), красно-серая (*Myodes rufocanus*), красная (*Myodes rutilus*) и дальневосточная (*Microtus fortis*) полевки [8]. Первые три вида имеют широкое распространение на равнинной и лесопокрытой территории региона, в то время как красная и дальневосточная полевки территориально ограничены. О значении других серопозитивных видов млекопитающих как резервуаров хантавирусов (хищников, парнокопытных, зайцеобразных) и птиц как структурных компонентов хантавирусных очагов из-за единичных находок, а также отсутствия данных о размножении хантавируса в их организме пока говорить сложно.

Инфицированные мышевидные грызуны были обнаружены на 376 участках очаговой территории, что свидетельствовало о повсеместном распространении хантавирусов в Приморском крае. Для удобства анализа структуры природных очагов инфекции на территории края, с учетом комплекса ландшафтных характеристик, выделено три типа местообитания грызунов: очаги лугополевого, горно-таежного типов, долинных и предгорных лесов. Типирование очагов хантавирусной инфекции на ландшафтной



основе с учетом состава родентосообществ, обитающих в разных типах очагов, имеет теоретическое и практическое значение, в частности, для более дифференцированного эпизоотологического прогнозирования и проведения профилактических мероприятий.

В указанных типах очагов установлены качественные различия в составе родентосообществ. В очагах лугополевого типа роль основных резервуаров хантавируса играет полевая мышь, содоминирующим ей видом является дальневосточная полевка. В очагах долинных и предгорных лесов, а также в местообитаниях горно-таежного типа доминирует восточно-азиатская мышь, содоминантом выступают красно-серая и красная полевки [3]. Безусловно, очаги не являются изолированной системой для определенных видов грызунов и представители лугополевого комплекса при массовом размножении могут встречаться на лесопокрытой территории, так же как и грызуны очагов лесного типа — в лугополевых очагах. Однако численность и инфицированность грызунов в несвойственных для видов очагах остается намного ниже, чем в оптимальных.

На основании молекулярно-генетического анализа фрагментов вирусной РНК, изолированной непосредственно из органов инфицированных грызунов и сгустков крови больных ГЛПС, на территории региона выявлена циркуляция генетически гетерогенной популяции вируса. К настоящему времени ее структура представлена генотипом вируса *Amur* и дальневосточными геновариантами известных генотипов: геновариант *Far East* вируса *Hantaan*, *Shkotovo* вируса *Puumala*, *Gorodechnoe* вируса *Khabarovsk* и *VDV* вируса *Seoul* [12, 29]. Для каждого генотипа и геноварианта установлена специфическая гостальность — связь их с определенным видом грызуна. Природным носителем вируса *Amur* является восточно-азиатская мышь, геноварианта *Far East* — полевая мышь, *Shkotovo* — красно-серая полевка, *Gorodechnoe* — дальневосточная полевка, *VDV* — серая крыса. Ареал генотипов и геновариантов хантавирусов, с учетом их специфической гостальности, совпадает с распространением мышевидных грызунов — носителей вируса.

При сравнении степени гомологии нуклеотидных и аминокислотных последовательностей фрагментов М и S сегментов вирусной РНК, выделенной из органов грызунов и крови больных ГЛПС, было установлено значение в этиологии заболевания генотипа *Amur* и геновариантов *Far East* и *VDV* [8, 29]. Случаев заболевания, обусловленных геновариантами *Gorodechnoe* и *Shkotovo*, на территории Приморского края до настоящего времени не выявлено.

В характере проявления эпизоотического процесса при хантавирусной инфекции в популяциях мышевидных грызунов отмечается цикличность — чередование подъемов и спадов его активности. Как правило, активизация эпизоотии в популяциях грызунов

совпадает с подъемом их численности и достигает высокой активности в годы массового размножения вида — носителя вируса. Эта закономерность отмечается не только в дальневосточных очагах хантавирусной инфекции, но и на европейской территории [5, 13, 15]. В популяциях эпидемически значимых для Приморского края мышей рода *Apodemus* нарастание активности эпизоотического процесса, который отражается на повышении уровня заболеваемости, чаще отмечается асинхронно в разные временные периоды: для полевой мыши с интервалом в 2–3 года, для восточно-азиатской мыши — 4–5 лет [3, 8]. В то же время в отдельные годы может отмечаться синхронное проявление активности эпизоотического процесса в популяциях полевой и восточно-азиатской мышей. В таких ситуациях заболеваемость ГЛПС в регионе регистрируется в очагах разных типов во многих районах края.

Выявлены некоторые особенности пространственной организации очаговых систем хантавирусной инфекции. В частности, концентрация инфицированных мышевидных грызунов на небольших локальных участках при единичных находках или отсутствие таковых на других. При обследовании такого участка очаговой территории площадью более 2 км<sup>2</sup> из отловленных 6 грызунов антиген хантавируса был обнаружен у 5 зверьков. В то же время у 71 грызуна, добытого на прилегающей площади 2 км<sup>2</sup>, спонтанно инфицированных особей не обнаружено. Показано, что на дистанции протяженностью 5 км, где проводился отлов грызунов, расстояние между двумя локальными участками с концентрацией до 82% инфицированных особей не превышало 2,5 км. Места концентрации инфицированных грызунов совпадали с участками как высокой — 25 и более особей на 100 л/с\*, так и средней — не более 12 особей на 100 л/с численности [3, 4]. В известной мере эти данные объясняют факт случайности заражения во время пребывания человека в очагах инфекции и свидетельствуют о возможности концентрации хантавируса во внешней среде в период выделения его грызунами с экскретами (фекалии, моча).

Наблюдения в течение ряда лет за участками концентрации инфицированных грызунов показали, что элементы пространственной структуры очагов сохраняют свою устойчивость в относительно узких временных рамках. В то же время даже в условиях депрессии численности грызунов остаются участки, где попадаемость и инфицированность зверьков, то есть эпизоотический потенциал вида — носителя хантавируса, довольно высоки.

Среднегодовые показатели численности в год пика у полевой мыши достигали 20,2 особей на 100 л/с, инфицированность 1,3 особи на 100 л/с. Для восточно-азиатской мыши эти показатели колебались в диапазоне 29 особей и 18,4 на 100 л/с. В годы депрессии

\* Ловушко/суток.

попадаемость не превышала 5–7 особей на 100 л/с, а инфицированность у обоих видов в среднем составляла 0,3–0,5 особей на 100 л/с [3, 6].

Установлено, что при практически сходных среднегодовых процентах инфицированности грызунов показатели в пересчете на 100 л/с имели существенные различия. В связи с этим для обоснования эпизоотологического и эпидемиологического прогнозов в условиях распространения на очаговой территории двух видов грызунов – носителей патогенных штаммов хантавируса – целесообразно учитывать показатели уловистости обоих видов и инфицированности особей на 100 л/с.

Многолетние данные позволили отметить, что спад эпизоотического процесса в оптимальных биотопах наблюдается при показателях уловистости грызунов – носителей хантавируса – менее 7 особей на 100 л/с, а инфицированности – менее 1 особи на 100 л/с. Показатели заболеваемости ГЛПС в очагах сельского эпидемиологического типа в этот период не превышали 2,2 на 100 тыс. населения. Подъем уровня заболеваемости в 2005 г. до 7,2 на 100 тыс. населения наблюдался на фоне активного эпизоотического процесса в популяциях восточно-азиатской мыши при показателях среднегодовой численности до 20,5 особи на 100 л/с, инфицированности – 5,6 особи на 100 л/с.

Выявлены некоторые факторы, влияющие на активность эпизоотического процесса в популяции мышевидных грызунов. В частности, отмечена зависимость показателей их инфицированности от возраста и времени рождения [3, 6]. В годы подъема численности полевой мыши доля в отловах особей первых 2 месяцев жизни в летний период составляла от 40,5 до 86%, в год спада численности – 36,8%. Аналогичная картина отмечалась и у восточно-азиатской мыши: 63,5% в год нарастания и 33,8% в год спада. Среди грызунов в возрасте старше 4 месяцев носительство хантавируса наблюдалось в 5,4 раза чаще по сравнению с грызунами, не достигшими этого возраста.

Доля инфицированных грызунов в структуре популяции носителей хантавируса зависела также от сроков рождения зверьков. Специфический антиген в легких грызунов присутствовал в 2,1 раза чаще ( $p < 0,001$ ) у грызунов, родившихся весной и в начале лета, по сравнению с родившимися с июля по сентябрь. Характерно, что в годы пика численности количество молодых особей к началу лета возрастало быстро, а в условиях выхода из депрессии доля в отловах молодых особей достигала максимума к осени. Сходные данные о влиянии демографических факторов на проявление хантавирусной эпизоотии в популяциях рыжей полевки (*Myodes glareolus*) были получены А.Д. Бернштейн и др. (2001) в европейских очагах ГЛПС [1, 13].

Наблюдается зависимость спонтанной инфицированности мышевидных грызунов от репродуктивного состояния. Частота инфицированных самцов,

достигших половозрелости, у полевой мыши, была в 12,1, а у восточно-азиатской мыши в 3,6 раза выше, чем среди неполовозрелых особей. При сравнении соотношения числа инфицированных самцов и самок в популяциях полевой и восточно-азиатской мышей установлено, что в весенне-летний период в структуре инфицированных грызунов преобладали самцы, в то же время доля антиген-носителей среди самок заметно возросла (в 2,8 раза) осенью.

Инфекционный процесс у экспериментально и естественно зараженных мышевидных грызунов при хантавирусной инфекции, как показано в некоторых работах, характеризуется накоплением вирусного антигена в легких, печени, почках, селезенке, буром жире, слюнных железах, кишечнике, мочевом пузыре и выработкой антител в крови [1, 14, 15, 17, 21, 28].

На территории Приморского края присутствие специфического антигена и инфекционного вируса в органах выделения (почках, слюнных железах, кишечнике) и экскретах у грызунов природной популяции было подтверждено при находках в пробах антигена при иммуноферментном анализе, выделением вируса из слюнных желез на культуре клеток Vero E 6, а также обнаружением геномной РНК в образцах слюнных желез [7, 9].

Учитывая данные ряда авторов об успешной изоляции хантавируса от экспериментально инфицированных грызунов и о наличии высокой вирусной нагрузки в первый месяц после заражения [14, 17, 20, 21, 24], можно полагать, что находки специфического антигена и геномной РНК в органах экскреции грызунов природной популяции могут свидетельствовать об острой стадии инфекции на момент исследования с активной диссеминацией вируса в окружающую среду. Важно отметить, что выделение вируса в острый период со слюной, как показали R. Yanagihara et al. (1985), совпадало при экспериментальных наблюдениях с горизонтальной передачей вируса при подсадке в клетки с инфицированными животными здоровых мышей [28]. Следовательно, в период острого проявления хантавирусной инфекции наиболее вероятно распространение вируса среди грызунов при контактах.

На фоне высокой численности полевой мыши в очагах Приморского края при среднегодовой зараженности хантавирусом 16,6% доля с антигеном вируса в органах выделения среди обследованных животных достигала 10,3%. Число грызунов, выделяющих хантавирус во внешнюю среду, весной составило 4,4%, летом – 7,9%, а в осенне-зимний период достигало 19,3%.

В годовой динамике хантавирусной эпизоотии в год пика численности полевой мыши активность выделения вируса во внешнюю среду нарастала от весны к осени. На следующий год на фоне снижения численности грызунов отмечался рост доли особей со специфическими антителами.

В возрастной структуре грызунов, выделяющих хантавирус в окружающую среду, преобладали особи ранне-весенних и ранне-летних пометов, достигающие у восточно-азиатской мыши высокой плотности к июню-августу, у полевой к августу-сентябрю. Активная стадия инфекционного процесса с выделением хантавируса во внешнюю среду отмечалась у 53,1% среди серопозитивных сеголеток и у 19,2% перезимовавших особей.

Возможная диссеминация хантавируса во внешнюю среду, на что указывают данные обнаружения специфического антигена и вирусной РНК в органах выделения, отмечалась среди грызунов определенных возрастных групп. В год подъема популяционного цикла находки антигена хантавируса в органах выделения среди инфицированных животных в возрастной группе 3–4 месяца достигали 60%.

Данные о ходе развития эпизоотического процесса, полученные при исследовании двух видов грызунов: полевой и восточно-азиатской мышей — носителей патогенных для человека генотипов хантавируса в условиях Приморского края, свидетельствуют о том, что в активной его стадии отмечается рост доли зверьков с антигеном в легких и других органах, в том числе экскретирующих вирус во внешнюю среду, а также присутствие у значительной части грызунов антител низкой avidности [9, 23], что отражает факт недавнего инфицирования. В фазу затухания хантавирусной эпизоотии в популяциях грызунов преобладает число особей с антигеном только в легких и наличием в крови антител высокой avidности, что с большей долей вероятности отражает переход к хронической стадии бессимптомной персистенции вируса и ограничению выделения его в окружающую среду.

На наш взгляд, при проведении мониторинга в природных очагах на основании данных обнаружения антигена хантавируса в легких и специфических антител в крови оценка состояния эпизоотии не дает необходимой информации о сроках и активности выделения хантавируса во внешнюю среду. В то же время этой информацией необходимо располагать для прогноза времени повышенного риска заражения хантавирусом и трансмиссии его среди грызунов.

Полученные данные позволяют сделать вывод, что популяция хантавируса в природных очагах может быть представлена двумя составляющими: «организменной» (эволюционно ассоциированной с мышевидными грызунами) и «внеорганизменной», которая от инфицированных грызунов с мочой, фекалиями и слюной попадает во внешнюю среду. Надо отметить, что в последние годы вопросу выявления хантавируса в экскретирующих органах уделяется повышенное внимание, появились сообщения о находках хантавируса во внешней среде и даже его сохранении при определенных условиях на некоторых зараженных субстратах [14, 16, 17, 18, 25, 26].

Именно вторая составляющая природной популяции хантавируса имеет основное значение в эпидемиологии ГЛПС, поскольку ведущим путем заражения, что признано в настоящее время, является воздушно-пылевой. Воздушно-пылевому пути придается важное значение также в передаче хантавируса в популяциях мышевидных грызунов при контактах [18, 26].

Подтверждение реализации воздушно-пылевого пути заражения хантавирусом в очагах Приморского края было получено при обнаружении РНК хантавируса в 3 из 27 проб воздуха, отобранных весной с помощью воздухозаборника, содержащего 10 мл среды МЭМ с 2% сыворотки эмбрионов коров. Специфическая РНК была обнаружена в пробах воздуха, взятых в подвальных помещениях и надворной постройке в сельской местности [19]. В зимний период в этих помещениях отмечалось присутствие грызунов, которые обычно в холодное время года мигрируют в жилище человека [13].

Ранее о присутствии хантавируса в воздухе помещений, где содержались экспериментально зараженные хантавирусом грызуны, сообщали L. Luo et al. (1993), которым удалось из проб воздуха, собранных в помещении, выделить вирус на клеточной культуре [22]. Данные о возможности связывания вируса с пылевыми частицами воздуха были подтверждены в наших экспериментальных исследованиях по способности хантавируса адсорбироваться на мелких частицах бентонита и цеолита, которые являются составляющими многих пород почв, а также непосредственно на пробах почв. Исследования по изучению присутствия и сроков выживания хантавирусов в абиотических компонентах внешней среды важны для ответа на многие вопросы об эпидемиологии этой инфекции и влиянии на биологические свойства возбудителя условий его существования вне организма хозяина.

Таким образом, приведенные данные позволяют в настоящее время с позиции учения о природной очаговости болезней считать природным очагом хантавирусной инфекции географический ландшафт с популяцией хантавируса и в комплексе с поддерживающими ее существование позвоночными хозяевами наземных экосистем. Структурно природный очаг хантавирусной инфекции представлен популяцией разнообразных генотипов хантавирусов и разными видами мышевидных грызунов, эволюционно ассоциированных со свойственным каждому виду вирусом.

Механизм существования хантавируса в двухчленной паразитарной системе обеспечивается природой взаимодействия его с грызуном-хозяином, характеризующийся бессимптомной персистенцией инфекции, которая в определенных условиях переходит из острого периода в фазу хронической персистенции. Внешняя среда, куда хантавирус попадает от грызунов с инфицированными экскретами и секретами, по всей



вероятности, на какой-то период становится местом резервации хантавируса, сохраняя его при глубоких депрессиях численности грызунов. Не исключено, что за счет сохранения вируса во внешней среде естественных убежищ поддерживается его трансмиссия в популяциях грызунов. F. Sauvage et al. (2003), основываясь на данных математического моделирования, считают, что в условиях резкого снижения численности грызунов непрямая передача хантавируса грызунам через загрязненную внешнюю среду является важным условием сохранения вируса для поддержания его циркуляции в очагах [26]. Вопрос, как долго вирус сохраняется вне организма основного хозяина, остается пока открытым.

На настоящем этапе изучения хантавирусов значительное внимание уделяется раскрытию механизмов взаимодействия возбудителя с грызуном – его хозяином, что позволит, при условии подключения генно-инженерных методов исследования, выявить критерии развития и оценки активности эпизоотического процесса на разных фазах динамики популяций.

#### Литература

1. Бернштейн А.Д., Апекина Н.С., Михайлова Т.В. // *Мед. паразитол. и параз. болезни.* – 2001. – № 4. – С. 55–58.
2. Бирюков Л.В. // *Труды Владивостокского воен. госпитала.* – 1941. – С. 101–107.
3. Косой М.Е. Эколого-эпидемиологическая характеристика природных очагов геморрагической лихорадки с почечным синдромом : автореф. дис. ... канд. биол. наук. – М., 1987.
4. Кушнарев Е.Л., Косой М.Е., Слонова Р.А. // *Природно-очаговые болезни.* – Омск, 1989. – С. 124–128.
5. Рыльцева Е.В., Ткаченко Е.А., Степаненко А.Г., Мустафин Н.М. // *Тезисы Международного симпозиума по ГЛПС.* – Ленинград, 1991. – С. 4.
6. Симонова Т.Л., Кушнарева Т.В., Симонов С.Б. и др. // *Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.* – 2006. – № 3, прил. – С. 81.
7. Слонова Р.А. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом на юге Дальнего Востока России (вирусологические и эколого-эпидемиологические аспекты) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1993.
8. Слонова Р.А., Астахова Т.И., Компанец Г.Г. // *Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.* – 1997. – № 5, прил. – С. 97–101.
9. Слонова Р.А., Кушнарев Е.Л., Косой М.Е. и др. // *Вопр. вирусол.* – 1990. – № 3. – С. 250–253.
10. Тарганская В.А. // *Тр. Дальневосточного мед. института.* – 1935. – Т. 2. – С. 156–161.
11. Чурилов А.В. // *Клиническая медицина.* – 1941. – № 19. – С. 7–8.
12. Яшина Л.Н. // *Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.* – 2006. – № 3. – С. 78–81.
13. Bernstein A.D., Apekina N.S., Mikhailova T.V. et al. // *Arch. Virol.* – 1999. – Vol. 44, iss. 12. – P. 2415–2428.
14. Botten J., Mirowsky K., Kusewitt D. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2000. – Vol. 12, No. 19. – P. 10578–10583.
15. Gavrilovskaya I.N., Apekina N.S., Bernstein A.D. et al. // *Arch. Virol.* – 1990. – No. 1, suppl. – P. 57–62.
16. Hardestam J., Simon M., Hedlund K.O. et al. // *Appl. Environ. Microbiol.* – 2007. – Vol. 73, No. 8. – P. 2547–2551.
17. Hutchinson R.L., Rollin P.E., Peters C.J. // *J. Trop. Med. Hyg.* – 1998. – Vol. 59, No. 1. – P. 58–65.
18. Kallio E.R., Klingstrom J., Gustafsson E. et al. // *J. Gen. Virol.* – 2006. – Vol. 87. – P. 2127–2134.
19. Kushnareva T.V., Iunikhina O.V., Slonova R.A. // *X Int. Symp. Control Epidemic of illness transmit by vectors : abstracts.* – Buenos Aires (Argentina), 2007. – P. 47.
20. Lee H.W., Lee P.W., Baek L.J. et al. // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 1981. – Vol. 30, No. 5. – P. 1106–1112.
21. Lee H.W., Lee P.W., Johnson K. // *J. Infect. Dis.* – 1978. – Vol. 137. – P. 298–308.
22. Luo Z.Z., Liu Y.F. // *Proceedings of Int. symp. on Hemorrhagic Fever with renal syndrome.* – Hubei (China), 1988. – P. 34.
23. Maksyoma I., Kushnareva T., Slonova R.A. // *X International Symp. Control Epidemic of illness transmit by vectors : abstracts.* – Buenos Aires (Argentina), 2007. – P. 50.
24. Mayer B., Schmaljohn C.S. // *Trends in Microbiol.* – 2000. – Vol. 8, No. 2. – P. 61–67.
25. Safronetz D., Lindsay R., Dibbernardo A. et al. // *Vector Borne Zoonotic Diseases.* – 2005. – Vol. 5, No. 2. – P. 127–132.
26. Sauvage F., Langlain M., Yoccoz G., Pontier D. // *Animal Ecol.* – 2003. – Vol. 72. – P. 1–13.
27. Schmaljohn C., Hjelle B. // *Emerg. Infect. Dis.* – 1997. – Vol. 3, No. 2. – P. 95–104.
28. Yanagihara R., Amyx H.L., Gajdusek D.C. // *J. Virol.* – 1985. – Vol. 55, No. 1. – P. 34–38.
29. Yashina L., Patrushev N., Ivanov L. et al. // *Arch. Virol.* – 2000. – Vol. 70, iss. 1–2. – P. 31–44.

Поступила в редакцию 14.05.2008.

MODERN ASPECTS OF THE NATURAL RESERVOIR OF THE HANTAVIRAL INFECTION IN PRIMORSKI KRAI  
R.A. Slonova, T.V. Kushnareva, G.G. Kompanets  
Scientific research institute of epidemiology and microbiology of the Siberian branch of the Russian Academy of Medical Science (Vladivostok)

Summary – As a result of long-term supervision in the centers of the Hantavirus infection with use of modern methods of research the prominent aspects of the natural reservoir of the hemorrhagic fever with nephritic syndrome are proved. The characteristic of structural components in the centers of different landscape zones and the data on genetic structure Hantavirus and rodents – carriers of viruses is submitted. The factors influencing a condition and activity of functioning of the natural center are designated. Conditions and the periods of the most active duplication Hantavirus infection at rodents and its allocation in an environment are determined.

**Key words:** Hantavirus, hemorrhagic fever with nephritic syndrome, epizootic process, natural reservoir.

Pacific Medical Journal, 2008, No. 2, p. 5–9.

УДК 616.98:578.833.29]:616.61-008.6-07(572.62)

Е.А. Ткаченко<sup>1</sup>, Т.К. Дзагузова<sup>1</sup>, В.Г. Морозов<sup>2</sup>, Ю.В. Юничева<sup>3</sup>, Г.П. Слюсарева<sup>4</sup>, Н.С. Седова<sup>1</sup>, А.А. Смирнов<sup>1</sup>,  
Н.А. Коротина<sup>1</sup>, Б. Клемпа<sup>5</sup>, Д. Крюгер<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН (Московская обл.),

<sup>2</sup> Самарский военно-медицинский институт, <sup>3</sup> Сочинское противочумное отделение Причерноморской ПЧС  
Роспотребнадзора, <sup>4</sup> Липецкая городская клиническая больница, <sup>5</sup> Институт вирусологии (Берлин, Германия)

## ОСОБЕННОСТИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ, ВЫЗЫВАЕМОЙ ГЕНЕТИЧЕСКИМИ ПОДТИПАМИ ВИРУСА ДОБРАВА/БЕЛГРАД В РОССИИ

**Ключевые слова:** геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, вирус Добрава, Сочи, Липецкая область.

В результате комплексных клинико-эпидемиологических, иммунологических и молекулярно-генетических исследований была установлена циркуляция в районе Сочи нового подвида вируса Добрава DOBV-Ар, основным хозяином которого и источником заражения людей является кавказская лесная мышь *Apodemus ponticus*. Вызванные этим вирусом заболевания у людей имели определенные отличия клинических проявлений и характеризовались более тяжелым течением, чем заболевания геморрагической лихорадкой с почечным синдромом у жителей центральных областей России, этиологически обусловленные подвидом DOBV-Aa.

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) — острая вирусная природно-очаговая зоонозная инфекция человека, представляющая серьезную проблему в связи с широким распространением, тяжестью болезни, отсутствием эффективных средств этиотропной терапии и специфической профилактики. Заболевание характеризуется циклическим течением, синдромом интоксикации, системным поражением мелких сосудов, своеобразным поражением почек (интерстициальный нефрит) с развитием острой почечной недостаточности.

Подавляющее число случаев ГЛПС в европейских регионах России обусловлено заражением вирусом Пуумала и около 3% — вирусом Добрава/Белград (Добрава). Вирус Добрава до 1997 г. ассоциировали лишь с заболеванием людей ГЛПС на территории бывшей Югославии [8], где основным хозяином этого вируса и источником заражения является желтогорлая мышь, *Apodemus flavicollis*. Эпидемиологическая значимость вируса Добрава на территории европейской части России была впервые установлена в 1997 г. в результате ретроспективного обследования крови реконвалесцентов, заразившихся в 1991–1992 гг. в Рязанской и Тульской областях [2, 14]. Впоследствии ассоциированные с вирусом Добрава спорадические случаи заболевания были выявлены нами при ретроспективном серологическом исследовании сывороток крови больных и на других административных территориях России. Зимой 2001–2002 и 2006–2007 гг. в центральных областях России (Воронежская, Липецкая, Орловская, Тамбовская, Рязанская, Курская) были зарегистрированы крупные вспышки ГЛПС (всего около 800 случаев), этиологически обусловленные в подавляющем большинстве наблюдений вирусом Добрава. Основным хозяином вируса и ис-

точником заражения людей на вышеуказанных территориях оказалась полевая мышь *Apodemus agrarius*.

Подобные природные очаги ГЛПС, ассоциированные с теми же вирусом и видом грызуна, были выявлены в странах Центральной Европы [12]. При этом клиническое течение инфекции, вызванной геновариантом Добрава — *A. agrarius* (ДОБ-Aa), было более легким и практически не сопровождалось летальными исходами в отличие от заболевания, вызываемого геновариантом Добрава — *A. flavicollis*, (ДОБ-Af) у жителей Балканских стран и сопровождающегося довольно высокой летальностью [18, 19].

Еще один геновариант вируса Добрава (Саарема) был выделен от полевой мыши *A. agrarius* в Эстонии [15, 16]. Этиологическая роль этого вируса еще не установлена. В результате филогенетического анализа было показано, что штаммы, изолированные в Центральной Европе от желтогорлой мыши, образуют отдельную эволюционную ветвь ДОБ-Af, в то время как штаммы, выделенные от полевой мыши, не так однородны. При этом штаммы из Центральной Европы и Центральной России образуют ветвь ДОБ-Aa, отличающуюся от штаммов вируса Саарема из Северо-Восточной Европы [9, 10]. Эти генетические отличия, по-видимому, коррелируют с вирулентностью штаммов и степенью патогенности для человека, которая варьирует от высокой (ДОБ-Af) до средней (ДОБ-Aa) или вовсе отсутствует (вирус Саарема). Еще более усложнилась картина эволюции и экологии вируса Добрава, когда был обнаружен его новый хозяин — кавказская лесная мышь *Apodemus ponticus*, обитающая в субтропической зоне Краснодарского края [7].

В настоящем сообщении представлены результаты сравнительного анализа клинического течения ГЛПС у больных, инфицированных вирусом Добрава в центральном и южном регионах Европейской части России, а также результаты исследования филогенетических и иммунологических взаимоотношений между генетическими вариантами этого вируса.

**Серологические исследования.** Первичный скрининг сывороток крови больных проводили непрямой методом иммунофлюоресценции с использованием коммерческого диагностикума «Культуральный поливалентный диагностикум ГЛПС для непрямого МФА» производства ПИПВЭ им. М.П. Чумакова РАМН. Положительные на присутствие хантавирус-