

## ХРОНИКА

© БУТЕНКО А.М., 2014

### **НАУЧНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПРОБЛЕМНОЙ КОМИССИИ «АРБОВИРУСЫ И ДРУГИЕ ВИРУСЫ ЗООНОЗОВ»: АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ИЗУЧЕНИЯ ЛИХОРАДКИ ЗАПАДНОГО НИЛА, ЛИХОРАДКИ ДЕНГЕ И ДРУГИХ ЗАВОЗНЫХ ТРОПИЧЕСКИХ АРБОВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (МОСКВА, НИИ ВИРУСОЛОГИИ ИМ. Д.И. ИВАНОВСКОГО МЗ РФ, 16 МАРТА 2014 ГОДА)**

ФГБУ «НИИ вирусологии им. Д.И.Ивановского» Минздрава России, 123098, Москва, ул. Гамалеи, 16

*В статье приводятся краткая информация о материалах научной конференции Проблемной комиссии РАМН «Арбовирусы и другие вирусы зоонозов» на тему: «Актуальные вопросы изучения лихорадки Западного Нила, лихорадки денге и других завозных тропических арбовирусных инфекций в Российской Федерации», которая состоялась 16 марта 2014 года в ФГБУ «НИИ вирусологии им. Д.И.Ивановского» Минздрава России, Москва.*

**Ключевые слова:** лихорадка Западного Нила; арбовирусы.

*Butenko A. M.*

SCIENTIFIC CONFERENCE OF THE PROBLEM COMMISSION "ARBOVIRUSES AND OTHER ZOOZOSES VIRUSES: TOPICAL ISSUES OF THE STUDY OF WEST NILE FEVER, DENGUE FEVER AND OTHER TROPICAL IMPORTED ARBOVIRAL INFECTIONS IN THE RUSSIAN FEDERATION" (MOSCOW; MARCH 16, 2014)

*D. I. Ivanovsky Institute of Virology, 16, Gamalei Str., Moscow, Russian Federation, 123098*

*In the article there is presented a brief overview concerning proceedings of RAMS Problem Commission "Arboviruses and other zoonoses viruses" on the theme: "Actual issues of studying of West Nile fever, dengue fever and other tropical imported arboviral infections in the Russian Federation", which was held in Federal State Budgetary Institution "D. I. Ivanovsky Institute of Virology (Russian Federation, Moscow) on 16th of March, 2014.*

**Key words:** arboviruses; West Nile fever.

В конференции приняли участие представители десяти научных и практических учреждений: НИИ вирусологии им. Д.И.Ивановского, НИИ полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова, Центрального НИИ эпидемиологии, НИИ дезинфектологии, НИИ биологического приборостроения, НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи, НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, ЗАО «Биосервис», Инфекционной клинической больницы № 1 (г. Москва); Вирусологического центра Министерства обороны (г. Сергиев-Посад); ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). Список участников включал 13 докторов наук (в том числе 1 академик РАН, 7 профессоров, 3 лауреата Государственной премии РФ по науке и технике) и 22 кандидата наук. Во вступительном слове директор НИИ вирусологии академик РАН Д.К. Львов отметил актуальность тематики конференции, сообщил о современных достижениях Института в области таксономии большой группы малоизученных арбовирусов, достигнутых с использованием метагеномного экспресс-анализа, позволяющего определить их молекулярно-генетические характеристики и таксономический статус. Д.К. Львов информировал также о выходе в свет под его редакцией фундаментального Руководства по вирусологии, «Вирусы

и вирусные инфекции человека и животных», Москва: МИА, 2013, 1200 с.

Доклад А.М. Бутенко (НИИ вирусологии им. Д.И.Ивановского) был посвящен анализу материалов Роспотребнадзора «Об итогах надзора за лихорадкой Западного Нила (ЛЗН) в эпидсезон 2013 года». Соответствующее информационное письмо (№ ц01/14340-13-32 от 16.12.13) содержит данные о заболеваемости ЛЗН в 2012 и 2013 гг. в Европе, США и Российской Федерации. В 2012 г. в 11 странах Евросоюза и окружающих государствах было зарегистрировано 411 случаев ЛЗН, в 2013 г. — 492 со средним показателем летальности 7,5%. Наибольшее число случаев, выявленных в эти годы, приходится на Сербию (соответственно 67 и 238), Грецию (161 и 83), Израиль (59 и 57) и Италию (50 и 59).

В США в 2012 г. было верифицировано 5000 случаев ЛЗН (70% из них в штатах Техас, Миссисипи, Луизиана, Южная Дакота, Оклахома, Мичиган и Калифорния), в том числе 229 (4,5%) с летальным исходом; в 2013 г. — 1145 случаев с 44 смертельными исходами (3,8%).

По данным Роспотребнадзора, в Российской Федерации в 2012 и 2013 гг. было зарегистрировано, соответственно, 455 и 207 случаев ЛЗН, в 2013 г. единичные завозные случаи этой инфекции (из Астраханской, Волгоградской областей и Краснодарского края) были впервые диагностированы в Пензенской, Калужской, Оренбургской областях и Республике Карелия (см. таблицу).

**Для корреспонденции:** Бутенко Александр Михайлович, доктор биол. наук, проф., зав. отделом арбовирусов и лаборатории биологии и идентификации арбовирусов ФГБУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского» МЗ РФ, e-mail: arboelisa@mail.ru

**Заболееваемость ЛЗН в Российской Федерации (2012—2013 гг.)**

Административная территория	2012	2013
Астраханская область	72	88
Волгоградская область	210	49
Ростовская область	48	10
Воронежская область	38	6
Липецкая область	35	3
Самарская область	9	9
Саратовская область	9	30
Белгородская область	5	3
Новосибирская область	2	2*
Омская область		1**
Оренбургская область		1**
Пензенская область		1**
Челябинская область		1*
Калужская область	2	2**
Республика Карелия		1**
Всего ...	455	207

Примечание. \* — завозные случаи из Таиланда, \*\* — по одному завозному случаю из эндемичных регионов России и Украины.

В 2013 г. на фоне снижения общего числа случаев ЛЗН в Российской Федерации более чем в 2 раза (по сравнению с 2012 г.), возросла заболеваемость в Саратовской и Астраханской областях, произошло смещение пика заболеваемости с августа—сентября на июль—август. Отмечалось также более раннее, чем в предыдущее годы, окончание эпидсезона ЛЗН, что объясняется климатическими особенностями весеннего и летнего периодов. Генотипирование изолятов РНК вируса ЗН, выделенных в 2013 г. из клинических материалов в Волгоградской и Саратовской областях, показало их принадлежность ко второму генотипу ВЗН и высокую степень гомологии с Волгоградскими изолятами 2007, 2010—2012 гг. В 2013 г. методом ИФА IgG-антитела к вирусу Западного Нила (ЗН) были обнаружены у населения Астраханской, Волгоградской, Ивановской\*, Кемеровской\*, Курской, Мурманской, Нижегородской\*, Новосибирской\*, Омской\*, Орловской, Ростовской, Самарской, Смоленской\*, Тверской\*, Тюменской\*, Ульяновской\*, Челябинской областей\*, Красноярского края\*, Республик Адыгея, Бурятия\*, Дагестан, Калмыкия, Коми\* и Удмуртии\* (\* отмечены административные территории, эндемичные по клещевому энцефалиту). Информация Роспотребнадзора о заболеваемости ЛЗН в странах Евросоюза и Российской Федерации свидетельствует о расширении ареала этой инфекции. Статистические данные о заболеваемости в России в 2012 и 2013 гг. в значительной степени были обоснованы на результатах применения ИФА-IgM тест-систем фирмы «Евроиммун» (Германия), которые по отзывам ряда специалистов не отвечают нужным требованиям специфичности. В связи с этим возникает вопрос о возможной гипердиагностике ЛЗН в эти годы. Три случая ЛЗН у российских граждан, вернувшихся в 2013 г. из поездки в Таиланд (1) и в Новосибирск (2), скорее всего, были случаями лихорадки денге. Дифференциальная серологическая диагностика этих этиологически родственных инфекций

представляет определенные трудности и может быть выполнена только в условиях специализированной лаборатории. Комментируя данные Роспотребнадзора по выявлению IgG-антител к вирусу ЗН на территориях 24 субъектов России, следует сказать, что IgG-антитела к вирусу клещевого энцефалита при постановке методом ИФА могут реагировать с антигеном вируса ЗН. По этой причине сыворотки жителей регионов, эндемичных по клещевому энцефалиту, в обязательном порядке надо параллельно обследовать на антитела к этим антигенно родственным вирусам как в ИФА-IgG, так и в реакции нейтрализации. В южных районах России целесообразно одновременно обследовать сыворотки доноров на антитела к вирусу ЗН и флавивирусу Усугу, циркуляция которого недавно обнаружена в странах Южной и Центральной Европы. При проведении серодиагностики заболеваний с подозрением на арбовирусную этиологию можно рекомендовать комплексное обследование больных на ЛЗН и другие эндемичные для южных регионов страны трансмиссивные вирусные инфекции, имеющие сходную симптоматику: лихорадки Тягиня, Инко, Батаи, Укуниими, Бханджа, Синдбис, Дхори, неаполитанскую и сицилийскую москитные лихорадки. Можно поставить также вопрос о нецелесообразности использования ИФА для обследования полевых материалов с целью выявления циркуляции вируса ЗН на территориях в связи недостаточной чувствительностью этого метода (по сравнению с методами заражения новорожденных белых мышей, клеточных культур и ПЦР), а также по причине возможной регистрации ложноположительных результатов при нарушении технологии постановки реакции. Мелких млекопитающих следует исключить из объектов мониторинга, так как они не участвуют в качестве эффективных резервуаров и источников вируса ЗН.

Основное внимание при проведении этой работы должно быть уделено обследованию птиц, кровососущих комаров и преимаго иксодовых клещей, питающихся на птицах.

В докладе А.Р. Азарян, А.П. Гришановой, Е.Н. Иващенко, Г.Л. Шендо, А.И. Ковтунова, С.Ж. Неталиевой, М.А. Бабаевой, А.В. Буркина, Т.Е. Аршба, В.Ф. Ларичева, А.М. Бутенко (Астрахань, Москва) были представлены данные по сравнительному изучению специфичности и чувствительности ИФА-IgM тест-систем «Anti-West Nile virus (IgM)» фирмы Euroimmun AG (Германия) и «Биоскрин-ВЗН», производства ЗАО «Биосервис» (Москва). Материалы этого доклада опубликованы в журнале «Эпидемиология и инфекционные заболевания», 2014, № 2. На основании полученных данных авторами сделано заключение о том, что тест-системы «Anti-West Nile virus (IgM)» не отвечают требованиям специфичности и не могут использоваться для диагностики ЛЗН.

Сообщение А.М. Бутенко, А.А. Козловой, В.Ф. Ларичева, Т.К. Дзагуровой, Р.А. Пантюховой, Н.С. Важненко. В.М. Карловой, О.И. Василь-

ковой (Москва, Тула) «Лихорадка Западного Нила в Тульской области» основано на результатах серологического обследования (в ИФА-IgM, ИФА-IgG и реакции нейтрализации) 143 сывороток крови 132 больных острыми лихорадочными заболеваниями неясной этиологии. В результате проведенной работы в 2012 г. в Туле и Тульской области были впервые диагностированы 4 случая ЛЗН, что указывает на продолжающееся расширение ареала этой инфекции. Наличие анamnестических и нейтрализующих антител к вирусу ЗН (при отсутствии IgM) у 3 других местных жителей подтверждают факт циркуляции вируса ЗН в этом регионе. Возраст 4 больных ЛЗН составлял 42, 60, 62 и 64 года. Все они заболели в августе 2012 г. Температура достигала 39—40°C. Продолжительность болезни от 13 до 20 дней, продолжительность госпитализации 8—17 дней. Неврологическая симптоматика наблюдалась у двух пациентов: у одного в виде менингеального синдрома и энцефалопатии с астенической симптоматикой, у другого в виде слабовыраженного менингеального синдрома.

В докладе А.А. Козловой (Москва) были приведены результаты изучения иммуноструктуры населения Европейской части России на антитела к вирусу ЗН. Для обследования сывороток крови были использованы тест-системы ИФА-IgM и ИФА-IgG производства ЗАО «Биосервис» (Москва) и реакция нейтрализации в культуре клеток Vero E6. Пробы, положительные на антитела к вирусу ЗН, для подтверждения специфичности результатов тестировали на антитела к родственным флавивирусам — клещевого энцефалита (в ИФА-IgG) и в некоторых случаях Усуту, циркуляция которого недавно установлена в Испании, Венгрии и Австрии. В течение 2011—2013 гг. автором было обследовано 4659 сывороток крови жителей 3 регионов. Специфические и нейтрализующие антитела к вирусу ЗН были обнаружены у жителей Астраханской области (17%), Ставропольского края (5,4%), Краснодарского края (4,5%), Тульской (2,3%), Воронежской (1,6%), Саратовской (0,9%), Тамбовской (0,8%), Липецкой (0,7%), Московской областей (0,6%) и Москвы (0,2%). Единичные положительные находки в некоторых областях могли быть связаны с инфицированием серопозитивных лиц во время пребывания в эндемичных районах. Результаты обследования жителей Татарстана, Тверской, Рязанской и Вологодской областей оказались отрицательными.

Доклад Л.С. Карань, М.В. Федоровой, К.А. Гридневой, Н.В. Русаковой, Л.В. Шишкиной, А.Н. Чайка, Е.И. Романовой (Москва, Волгоград) был посвящен двум основным вопросам: персистенция специфических IgM-антител у реконвалесцентов, перенесших ЛЗН; контроль за безопасностью крови доноров, взятой у жителей регионов, эндемичных по ЛЗН. По данным авторов, IgM антитела к вирусу ЗН были обнаружены в 57,5% случаев (у 50 из 87 обследованных) через 264—383 дня после начала

заболевания, причем у 22 из 87 реконвалесцентов (25,3%) в титрах  $\geq 1:800$  (при отсутствии специфической РНК). Методом ИФА антитела к вирусу ЗН были обнаружены в сыворотках крови 70 из 432 доноров (16,2%), обследованных в августе и сентябре 2012 г. в городах Волгограде и Волжском на фоне значительной вспышки ЛЗН (210 случаев). В 38 пробах (8,8%) были обнаружены только антитела IgG, в 4 пробах (0,9%) — только IgM, в 28 пробах (6,5%) — IgM и IgG. В одной сыворотке, содержащей антитела классов М и G, обнаружена также РНК вируса ЗН. На основании полученных данных авторы рекомендуют проводить контроль образцов донорской крови, взятой в эндемичных регионах, методами ПЦР и ИФА-IgM. Комментируя сообщение Л.С. Карань и соавт., следует сказать, что сведения о длительной персистенции специфических IgM-антител у реконвалесцентов, перенесших ЛЗН, достаточно противоречивы. По опубликованным данным В.Ф. Ларичева и соавт. (2002 г.), антитела класса М не обнаруживались в сыворотках крови переболевших в Волгоградской области уже через 6—7 месяцев после начала заболевания (даже при разведении сывороток 1:50). В статье G. Tardei и соавт., опубликованной по результатам обследования вспышки ЛЗН в Румынии, говорится о том, что IgM-антитела через 2 месяца после заболевания выявлялись только у 50% реконвалесцентов. По данным Н. Prince и соавт., в США у доноров крови с установленным присутствием вируса ЗН IgM антитела в редких случаях выявлялись в течение примерно 200 дней и в этот период реконвалесценции (примерно до 360 дней) — в предельно низкой концентрации. На этом основании авторы приходят к выводу, что детекция IgM к вирусу ЗН остается полезным диагностическим приемом для идентификации недавней инфекции ЗН. Существуют и другие публикации зарубежных авторов на эту тему. Однако, руководствуясь строгим подходом к интерпретации представленных ими данных, можно оценить реальную продолжительность персистенции специфических IgM у незначительной части реконвалесцентов примерно в 200 дней (Roehrig et al., 2003) и не более 250 дней (Tilley et al., 2005). Существующая в России практика применения метода MAC-ELISA для обследования больных с подозрением на ЛЗН прекрасно зарекомендовала себя на протяжении примерно 15 последних лет. Поэтому, прежде чем менять критерии и подходы к сложившейся схеме серологической диагностики, требуется проведение более широких исследований.

А.С. Климентов и А.П. Гмыль (Москва) представили данные по изучению последовательности генома штамма Аст 212 вируса ЗН (с 35 по 10 343 н.т.), выделенного в 2013 г. в НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского из крови больного человека — жителя Астраханской области. Авторами установлено, что гомология штамма Аст 212 с двумя другими

астраханскими изолятами — Аст 901 (1999) и Аст 986 (2001) составляет 99%. Все они относятся к генотипу 1a вируса ЗН. Для построения филогенетических деревьев использовали: а) участок 5' нетранслируемой области РНК и фрагмент, кодирующий часть нуклеокапсидного белка (217 нуклеотидов), б) фрагмент генома, кодирующего гликопротеин Е (973 нуклеотида). У штамма Аст 212 по сравнению со штаммом Аст 901 обнаружено 51 нуклеотидное отличие и 6 аминокислотных замен. Скорость фиксации мутаций в геноме вируса ЗН, циркулирующего на территории Астраханской области, составляет  $3,5 \cdot 10^{-4}$  замен в год.

М.А. Сайфуллин, В.Ф. Ларичев, А.М. Бутенко, С.Г. Чешик (Москва) представили информацию о 143 лабораторно верифицированных случаях арбовирусных инфекций у пациентов, госпитализированных после посещения тропических и субтропических стран. В течение 5 лет (2009—2013) было выявлено 125 случаев лихорадки денге, 10 случаев лихорадки Чикунгунья, 4 случая ЛЗН, 3 случая неаполитанской москитной лихорадки и 1 случай японского энцефалита. Заболевания лихорадкой денге были связаны с посещением главным образом Таиланда и Индонезии, а также Вьетнама, Индии, других стран Южной и Юго-Восточной Азии, Коста-Рики, Доминиканской Республики и Анголы. Больные лихорадкой Чикунгунья возвратились из поездок на Мальдивские острова, остров Реюньон, в Индию, Индонезию и Сингапур. Заражение ЛЗН было связано с пребыванием в Индии, Индонезии, Коста-Рике и Венесуэле, а москитной лихорадкой — на Мальте, Кипре и в Испании (о. Майорка). Наибольшее число диагностированных случаев приходилось на зимние месяцы. Среди больных преобладали лица в возрасте 18—40 лет. Примерно у половины пациентов заболевание начиналось во время пребывания в эндемичных регионах, у других — после возвращения в Россию. Максимальный срок начала болезни после возвращения составлял 9 дней. Госпитализация в стационар наиболее часто приходилась на 2—7-е сутки заболевания. Направительными диагнозами были: лихорадка неясной этиологии (40,8%), лихорадка денге (10,2%), а также ОРВИ, грипп, менингит, гепатит А, туляремия, ангина, васкулит и др. При постановке диагноза основное значение имели результаты серологического обследования с учетом эпидемиологического анамнеза.

В.Ф. Ларичев и Ю.А. Акиншина (Москва, Электрогорск) на основании результатов обследования сывороток больных лихорадками денге, ЗН и японского энцефалита методом МАС-ELISA (ИФА-IgM) продемонстрировали возможность четкой этиологической дифференциации этих заболеваний (а также клещевого энцефалита и желтой лихорадки), вызываемых родственными флавивирусами.

Доклад М.В. Федоровой (Москва) был посвящен вопросам проведения контроля за активностью природных очагов вируса ЗН, основанного на определении видового состава, численности и зараженности кровососущих комаров. Среди многочисленных видов, участвующих в передаче вируса ЗН человеку, основное значение имеют представители рода *Culex*. Автор, цитируя положение действующих Методических указаний Роспотребнадзора МУ 3.1.3.2600-10 («...для тестирования уровня инфицированности комаров Центры гигиены и эпидемиологии проводят регулярный отлов комаров в количестве 200 экземпляров»), указывает на значительную заниженность этого числа, так как в различных эндемичных по ЛЗН регионах зараженность комаров варьирует в пределах 1:1000 до 1:15 000 обследованных. Согласно тем же Указаниям, комаров следует собирать «...в подвалах и подъездах домов, на территориях дачных участков, частных домовладений, вблизи водоемов с помощью эксгаустеров («на себе») и сачком. По мнению М.В. Федоровой, эти рекомендации являются малоприменимыми для сбора комаров р. *Culex*, а процесс отлова эксгаустерами опасен по причине возможного заражения ЛЗН.

А.Е. Платонов (Москва) — участник ряда международных научных проектов — представил информацию о результатах изучения ЛЗН в странах Европы по таким направлениям, как этиология (вирусологические и молекулярно-генетические аспекты), эпидемиология, клиника, лечение, патогенез, специфическая диагностика, экология вируса, разработка лабораторных моделей, профилактические вакцины. В 2013—2014 гг. данные по проблеме ЛЗН были отражены в 89 публикациях европейских авторов и 126 публикациях авторов других стран (главным образом, США).

В дискуссии приняли участие: председатель проблемной комиссии «Клещевой энцефалит и другие вирусные энцефалиты» Г.Г. Карганова, председатель проблемной комиссии «Природно-очаговые инфекции человека» Э.И. Коренберг, председатель проблемной комиссии «Арбовирусы и другие вирусы зоонозов» А.М. Бутенко, генеральный директор ЗАО «Биосервис» А.С. Оксанич, представители ЦНИИ эпидемиологии А.Е. Платонов и Л.С. Карань, представитель Вирусологического центра Минобороны Е.П. Лукин. В их выступлениях содержалась положительная оценка представленных материалов, акцентировано внимание на наиболее актуальных аспектах изучения ЛЗН. Высказано также мнение о крайне недостаточном взаимодействии учреждений Роспотребнадзора и научно-исследовательских институтов, относящихся к другим ведомствам (Минздрава России и РАН, ранее РАМН) и занятых решением общей проблемы ЛЗН и других арбовирусных инфекций.

*Проф. А.М. Бутенко*