

Ф. И. Ларин¹, Л. И. Жукова¹, В. В. Лебедев¹, Г. К. Рафеев²

ИНТЕРФЕРИРУЮЩЕЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ВИРУСОВ В РЕГУЛЯЦИИ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА

¹ГБОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития РФ, 350063, Краснодар, ул. Седина, 4; ²ФГУЗ Центр гигиены и эпидемиологии в Краснодарском крае, 350000, Краснодар, ул. Рашилевская, 61

Проанализирована многолетняя динамика заболеваемости вирусным гепатитом А (ВГА) в Краснодарском крае в соотношении с вакцинопрофилактикой этого заболевания и полиомиелита. Установлено снижение заболеваемости ВГА, которое совпало с периодом дополнительной массовой иммунизации детей против полиомиелита. Сопоставление частоты вакцинопрофилактики полиомиелита и динамики заболеваемости ВГА позволяет предполагать наличие в регуляции его эпидемического процесса феномена интерференции вирусов, в результате которого происходит подавление естественно циркулирующего вируса гепатита А вакцинным вирусом полиомиелита.

Ключевые слова: Краснодарский край, вирусный гепатит А, полиомиелит, интерференция вирусов

V. F. Larin¹, L. I. Zhukova¹, V. V. Lebedev¹, G. K. Rafeyenko²

INTERFERENCE INTERACTION OF VIRUSES IN THE REGULATION OF AN EPIDEMIC PROCESS

¹Kuban State Medical University, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, 4 Sezin St., Krasnodar 350063; ²Center for Hygiene and Epidemiology in the Krasnodar Territory, 61 Rashpilevskaya St., Krasnodar 350000

A long-term trend in the incidence of viral hepatitis A (VHA) in relation to vaccine prevention of this disease and poliomyelitis were analyzed in the Krasnodar Territory. There were lower VHA morbidity rates, which coincided with the period of additional mass immunization of children against poliomyelitis. Comparison of the frequency of polio vaccination and the trend in VHA incidence suggests that the viral interference phenomenon is involved in the regulation of its epidemic process, as a result of which vaccine poliomyelitis virus suppresses naturally circulating hepatitis virus A.

Key words: Krasnodar Territory, viral hepatitis A, poliomyelitis, viral interference

В середине 30-х годов XX века американские исследователи Г. Финдлей и Ф. Маккаллум открыли свойство интерференции вирусов, которое на протяжении десятилетий объясняли простой конкуренцией между двумя вирусами-соперниками. В последующем, в 1957 г., английский ученый А. Айзекс предположил другую причину интерференции, связав ее с выработкой зараженными клетками белка интерферона, подавляющее действие которого затем распространялось на другие вирусы еще до выработки специфических антител. Как известно, данное свойство интерферонов в настоящее время широко используют в медикаментозной терапии вирусных инфекций.

Позднее было установлено, что интерференция вирусов явление многофакторное и не ограничивается выработкой интерферона. Оно связано с тем, что один вирус образует в клетке специфические продукты, препятствующие размножению в той же клетке другого вируса. Вероятнее всего, интерференция обусловлена блокадой трансляции мРНК второго вируса либо потерей способности второго вируса надлежащим образом проникать через плазматическую мембрану клетки, либо повреждением рецепторного аппарата или метаболизма клетки пер-

вым вирусом, что исключает репродукцию второго [5]. Это явление возникает не при всякой комбинации возбудителей, иногда два разных вируса могут репродуцироваться одновременно, например вирусы кори и полиомиелита.

В отличие от интерферонов свойство интерференции в медицине практически не применяется. Имеются единичные публикации по результатам экспериментальных исследований об использовании методов РНК-интерференции в терапии дегенерации сетчатки, респираторно-синцитиальной инфекции [15, 17]. В то же время у РНК-интерференции большие перспективы, например в лечении герпетической инфекции, в ингибировании экспрессии генов вирусов в опухолевых клетках, в нокдауне (подавлении) рецепторов хозяина к вирусу иммунодефицита человека, сайленсинге (снижении транскрипции) генов вирусов гепатита А, В, гриппа, в ингибировании репликации вируса кори, в лечении нейродегенеративных заболеваний [7–14, 16].

Нас заинтересовала возможность интерференции вирусов полиомиелита и гепатита А в качестве возможного регулятора эпидемического процесса вирусного гепатита А (ВГА). Известно, что вирусы полиомиелита и гепатита А сходны по эпидемиологическим и биологическим характеристикам [2]. Оба вируса в естественных условиях внедряются в желудочно-кишечный тракт человека с первичной репликацией в эндотелии

Для корреспонденции: Ларин Федор Иванович, канд. мед. наук, доц. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии ФПК и ППС, e-mail: Larin1960@mail.ru

Количество вакцинаций против ВГА и заболеваемость ВГА в Краснодарском крае в многолетней динамике

| Показатель | Год наблюдения | | | | | | | |
|-------------------------------------|----------------|--------|------|-------|------|--------|--------|--------|
| | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 |
| Количество вакцинаций, абс. | 22 154 | 15 148 | 1617 | 708 | 9608 | 12 451 | 33 730 | 13 958 |
| Заболеваемость на 100 000 населения | 25,76 | 10,33 | 8,38 | 17,86 | 4,42 | 2,93 | 2,26 | 2,26 |

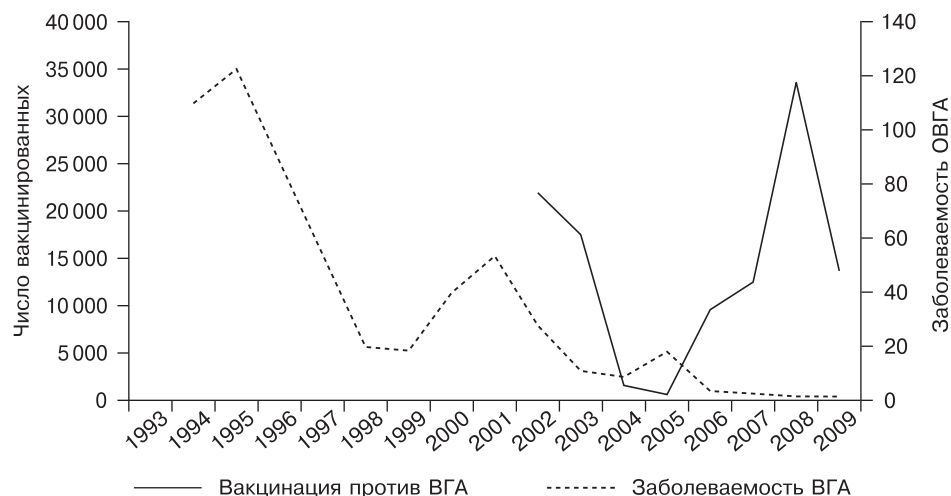


Рис. 1. Соотношение числа вакцинаций против ВГА с показателями суммарной (детской и взрослой) заболеваемости ВГА на 100 000 населения Краснодарского края в многолетней динамике. Здесь и на рис. 3 ОВГА – острый ВГА.

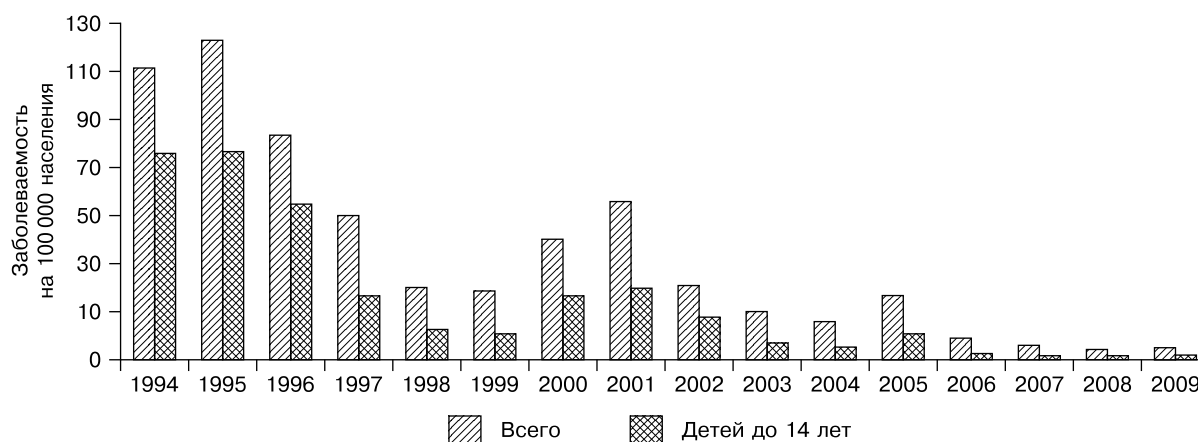


Рис. 2. Динамика многолетней заболеваемости ВГА (на 100 000 населения) всех жителей Краснодарского края и детей до 14 лет.

тонкого кишечника и в мезентериальных лимфатических узлах [4].

Вакцинация против полиомиелита в России осуществляется преимущественно пероральной живой трехвалентной вакциной, ослабленный вирус которой имеет аналогичный естественному циклу репликации [6]. Возможно ли, что снижение заболеваемости острым ВГА в Краснодарском крае является следствием интерференции его природного циркулирующего

возбудителя и вакцинных штаммов вируса полиомиелита? Подобной интерпретации эпидемического процесса ВГА в доступной литературе мы не встретили.

В связи с этим целью нашего исследования явилось установление вероятности интерферентного регулирования эпидемического процесса на примере анализа взаимосвязи многолетней динамики заболеваемости ВГА и частоты вакцинопрофилактики полиомиелита в Краснодарском крае.

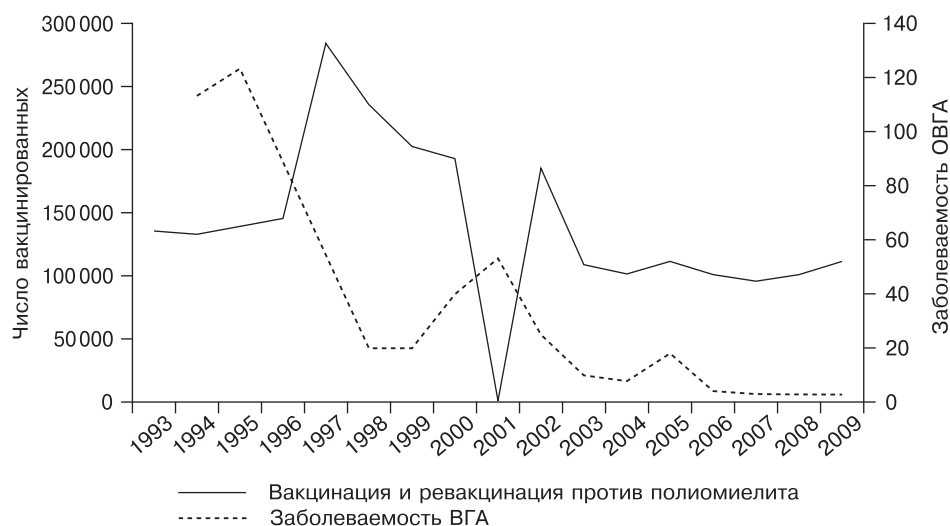


Рис. 3. Соотношение числа вакцинаций и ревакцинаций против полиомиелита с показателями суммарной заболеваемости (детской и взрослой) ВГА на 100 000 населения Краснодарского края в многолетней динамике.

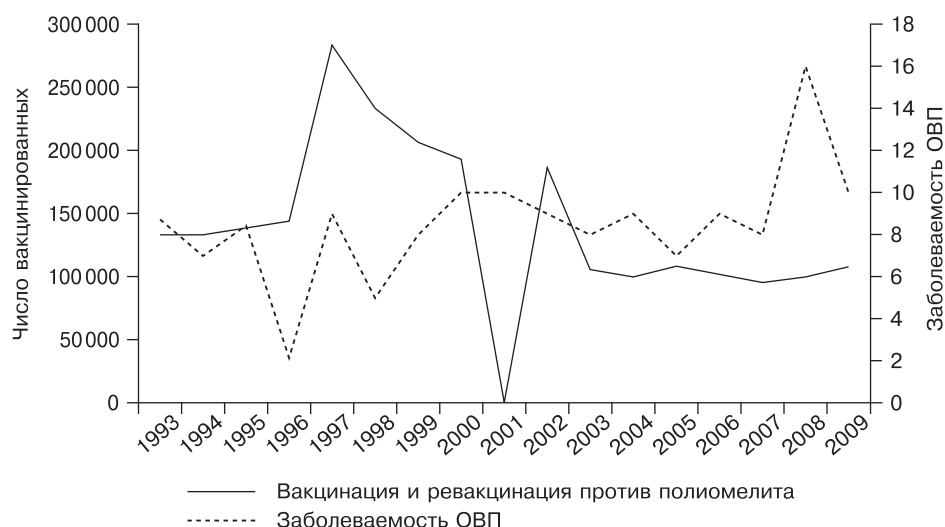


Рис. 4. Соотношение числа вакцинаций и ревакцинаций против полиомиелита с показателями заболеваемости острыми вялыми параличами на 100 000 населения Краснодарского края в многолетней динамике.

Здесь и на рис. 5: ОВП – острый вялый паралич.

Материалы и методы

Использованы методы эпидемиологического анализа, данные ФГУЗ Центр гигиены и эпидемиологии в Краснодарском крае о заболеваемости острыми ВГА, острыми вялыми параличами, о вакцинации против полиомиелита и гепатита А; статистическая обработка данных с помощью компьютерной программы Microsoft Excel 3.

Результаты и обсуждение

Анализируя многолетнюю динамику суммарной (детской и взрослой) заболеваемости острыми ВГА в Краснодарском крае можно отметить ее выраженную цикличность с трехлетними периодами подъема и аналогичными по продолжительности периодами спада (рис. 1). Интервалы между “волнами” были,

как правило, равны 4–6 годам. Наиболее выраженный подъем показателей заболеваемости отмечен в 1995 г. ($123,2\text{‰}$), менее выраженные – в 2001 ($52,5\text{‰}$) и в 2005 г. ($17,9\text{‰}$). Каждая из последующих волн по амплитуде была меньше предыдущей. Установленная закономерность динамики эпидемического процесса не ассоциируется с вакцинацией против вирусного гепатита. Таким образом, прослеживается выраженная тенденция к снижению уровня заболеваемости за 17-летний период наблюдения, что соотносится с общероссийскими показателями и их динамикой [4].

Наиболее низкие показатели заболеваемости ВГА в Краснодарском крае стали отмечать в последние 10 лет ($2,3\text{--}25,8\text{‰}$). Следует заметить, что в эти же сроки, а именно с 2002 г., в регионе начали проводить вакцинацию населения против ВГА преимущественно детей.

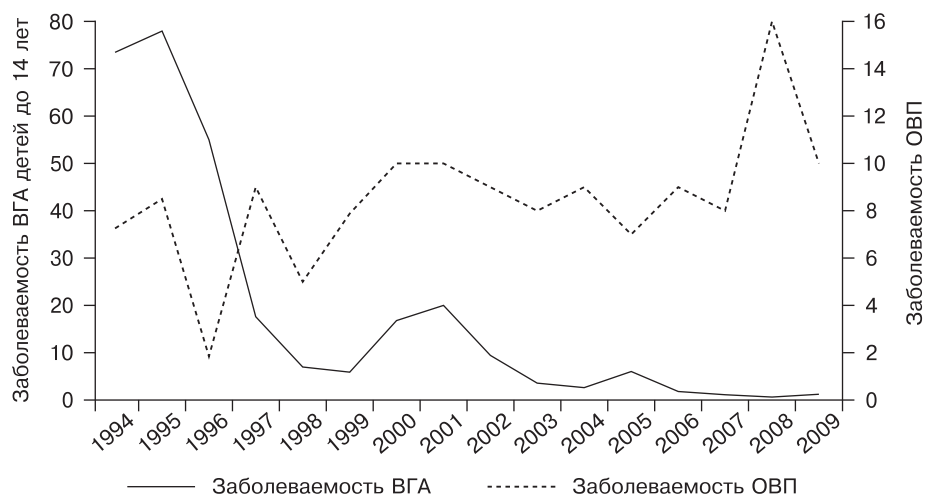


Рис. 5. Соотношение заболеваемости острым ВГА и острыми вялыми параличами детей до 14 лет (на 100 000 населения) Краснодарского края в многолетней динамике.

ВГА – острый вирусный гепатит А.

В структуре заболевших ВГА до 1996 г. преобладали дети до 14 лет (рис. 2). С 1997 г. и по настоящее время число пациентов в возрасте до 14 лет составляет менее половины от общего количества больных, что также соотносится с общероссийскими тенденциями “повзросления” этой инфекции.

Как уже отмечалось, наиболее значимое снижение показателей заболеваемости ВГА в Краснодарском крае наблюдалось с 2003 г. С одной стороны, это можно объяснить увеличением числа лиц с наличием антител к ВГА, обусловленным вакцинопрофилактикой. С другой стороны, стремительное снижение заболеваемости ВГА началось с 1996 г., т. е. задолго до введения специфической профилактики этой инфекции. Кроме того, количество вакцинаций и показатели заболеваемости мало сопоставимы между собой. Корреляционная зависимость между показателями определяется как незначительная с отрицательным значением ($r = -0,11$). Так, например, в годы, когда частота вакцинации была наибольшей, оставалась высокой заболеваемость, а в 2006 г., когда было проведено лишь 9602 прививки против ВГА, уровень заболеваемости данной инфекцией был одним из самых низких (см. таблицу). Помимо этого, вакцинопрофилактика, которая проводится преимущественно в детском возрасте, неизбежно привела бы к более выраженному сдвигу заболеваемости в сторону взрослого населения. Однако данная тенденция, как уже указывалось, наметилась ранее, и более существенного сдвига не произошло. И самое важное то, что количество проведенных в Краснодарском крае прививок против ВГА, не входящих, как известно, в Национальный прививочный календарь, не столь велико, чтобы оказывать существенное влияние на эпидемический процесс ВГА.

В то же время необходимо отметить, что заметное снижение заболеваемости ВГА, начавшееся в 1996 г., совпало с проводимыми в России мероприятиями по дополнительной массовой иммунизации детей против полиомиелита [3]. Так, с 1996 по 1999 г. прово-

дились Национальные дни иммунизации против полиомиелита, во время которых прививку получили все дети Российской Федерации в возрасте до 3 лет. В 1999 г. охват детского населения (до 16 лет) прививками против полиомиелита составил 99%. Следующее снижение заболеваемости ВГА началось в 2002 г. к моменту завершения Субнациональных дней иммунизации против полиомиелита на территории Северо-Кавказского региона и “операций подчистки” в ряде городов и регионов России. В результате мероприятий по иммунизации в стране была создана высокоиммунная к полиомиелиту прослойка детского населения, а в июне 2002 г. Российская Федерация была сертифицирована Всемирной организацией здравоохранения как страна, свободная от полиомиелита [3].

При исследовании соотношения между числом вакцинаций и ревакцинаций против полиомиелита и показателем заболеваемости вирусными гепатитами заметно, что линии, отражающие динамику перечисленных показателей, имеют сходную конфигурацию с “запаздыванием” заболеваемости по отношению к вакцинации (рис. 3). Исключение составляет 2001 г., когда вакцинопрофилактика полиомиелита не проводилась, а заболеваемость ВГА достигла пика в волне очередного циклического подъема. Корреляционный анализ выявил высокую степень обратной зависимости показателей заболеваемости ВГА и вакцинацией против полиомиелита за период с 1994 по 2000 г., когда охват прививками против полиомиелита был максимальным ($r = -0,77$). Заметим, что аналогичное соотношение имеет динамика показателей числа вакцинаций и ревакцинаций против полиомиелита и заболеваемости острыми вялыми параличами (рис. 4). Примечательно также, что прослеживается сходная динамика заболеваемости острым ВГА и острыми вялыми параличами у детей до 14 лет (рис. 5).

Проведенный анализ позволил установить выраженную многолетнюю тенденцию к снижению за-

болеваемости острым ВГА в Краснодарском крае, которую нельзя объяснить ни введением специфической вакцинопрофилактики, ни кардинальным улучшением санитарно-коммунального благоустройства [4]. В то же время известно, что цикличность многолетней динамики заболеваемости ВГА обусловлена инфекционно-иммунологическими взаимоотношениями, лежащими в основе развития эпидемического процесса [1, 2, 4]. На инфекционной “чаше весов” этих взаимоотношений находится вирус гепатита А, активность которого в настоящее время подавлена.

Мы предполагаем, что одной из возможных причин низкой активности естественно циркулирующего вируса гепатита А является его интерференция с вакцинным штаммом вируса полиомиелита. Сопоставляя динамику заболеваемости ВГА с частотой вакцинопрофилактики полиомиелита и с заболеваемостью острыми вялыми параличами, можно с большой долей вероятности утверждать, что именно вирус полиомиелита подавляет вирус гепатита А. Такая интерференция вирусов, изменяя естественное течение эпидемического процесса, способствует снижению заболеваемости ВГА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беляков В. Д., Яфаев Р. Х. Эпидемиология. – М., 1989.
2. Зуева Л. П., Яфаев Р. Х. Эпидемиология. – СПб., 2008. – С. 234–238.
3. Лецинская Е. В., Иванова О. Е., Еремеева Т. П., Садовникова В. Н. // Рос. мед. журн. – 2004. – № 3. – С 19–24.
4. Михайлов М. И., Шахгильдян И. В., Онищенко Г. Н. Энтеральные гепатиты (этиология, эпидемиология, диагностика, профилактика). – М., 1982.
5. Фирсов Н. Н. Микробиология: словарь терминов. – М., 2006.
6. Чумаков К. М. // Эпидемиол. и вакцинопрофил. – 2010. – № 4. – С. 68–74.
7. Crowe S. // AIDS. – 2003. – Vol. 17, N 4. – P. 103–105.
8. Hu L., Wang Z., Hu C. et al. // Acta Virol. – 2005. – Vol. 49, N 4. – P. 227–234.
9. Izquierdo M. // Cancer Gene Ther. – 2005. – Vol. 12, N 3. – P. 217–227.
10. Jia F., Zhang Y., Liu C. // Biotechnol. Lett. – 2006. – Vol. 28, N 20. – P. 1679–1685.
11. Jiang M., Milner J. // Oncogene. – 2002. – Vol. 21, № 39. – P. 6041–6048.
12. Kusov Y., Kanda T., Palmenberg A. et al. // J. Virol. – 2006. – Vol. 80, N 11. – P. 5599–5610.
13. Li Y., Kong L., Cheng B., Li K. // Avian Dis. – 2005. – Vol. 49, N 4. – P. 562–573.
14. Raoul C., Barker S., Aebischer P. // Gene Ther. – 2006. – Vol. 13, N 6. – P. 487–495.
15. Sah D. // Life Sci. – 2006. – Vol. 79, N 19. – P. 1773–1780.
16. Takeshita F., Ochiya T. // Cancer Sci. – 2006. – Vol. 97, N 28. – P. 689–696.
17. Zender L., Hutker S., Liedtke C. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2003. – Vol. 100, N 13. – P. 7797–7802.

Поступила 08.11.11

Сведения об авторах:

Жукова Лариса Ивановна, д-р мед. наук, проф. каф. инфекционных болезней ФПК и ППС; **Лебедев Василий Васильевич**, д-р мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней ФПК и ППС; **Рафеенко Галина Кузьминична**, зам. руководителя ФБУ здравоохранения “Центр гигиены и эпидемиологии в Краснодарском крае”