

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.61-002.151-022:578.833.29]-036.2(571.63)

Р.А. Слонова¹, Т.В. Кушнарева¹, О.В. Иунихина¹, И.Г. Максема¹, Г.Г. Компанец¹, Е.Л. Кушнарева¹, В.П. Борзов²

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ И ЭПИЗООТОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОЧАГОВ С ГРУППОВОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬЮ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКОЙ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ В ПРИМОРСКОМ КРАЕ

¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» СО РАМН, 690087, Владивосток, ул. Сельская, 1; ²ФКУЗ «Приморская противочумная станция» Роспотребнадзора, 695512, Уссурийск, ул. Дзержинского, 46

Представлены данные о групповых случаях лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) в очагах распространения разных видов мышевидных грызунов – носителей патогенных генотипов хантавирусов. Выявлена связь заболеваемости ГЛПС с периодом острого проявления инфекции у грызунов. Обозначены по данным обнаружения в ОТ-ПЦР специфической РНК на субстратах внешней среды возможные факторы передачи возбудителя.

Ключевые слова: хантавирус, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, эпидемиология

R. A. Slonova¹, T. V. Kushnareva¹, O. V. Iunikhina¹, I. G. Maksema¹, G. G. Kompanets¹, E. L. Kushnareva¹, V. P. Borzov²

EPIDEMIOLOGICAL AND EPIZOOTOLOGICAL CHARACTERIZATION OF FOCI WITH GROUP MORBIDITY OF FEVER WITH RENAL SYNDROME IN PRIMORSKY KRAI

¹Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, 1, Sel'skaya Str., Vladivostok, Russian Federation, 690087; ²Primorsky antiplague station of the Federal Service for the Oversight of Consumer Protection and Welfare, 46, Dzerzhinskogo Str., Ussuriysk, Russian Federation, 692512

There are presented data on group cases of hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) in the foci of distribution of mouse-like rodents - the carriers of pathogenic genotypes of hantaviruses. A relationship between HFRS incidence and the period of acute manifestations of infection in rodents has been revealed. According to detection by RT-PCR specific RNA on substrates of environment there were designated the possible factors of transmission of the agent.

Key words: hantavirus, hemorrhagic fever with renal syndrome epidemiology

К настоящему времени установлено, что циркуляцию патогенных хантавирусов – возбудителей геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) в природных очагах инфекции на Дальнем Востоке России (Приморский, Хабаровский края и Амурская обл.) – обеспечивают два вида мышевидных грызунов: полевая мышь (*Apodemus agrarius*) – носитель геноварианта *Far East* вируса *Hantaan* и восточно-азиатская мышь (*A. peninsulae*) – носитель вируса *Amur*, доминирующих в различных ландшафтных зонах. В городском очаге Владивостока источником хантавируса является серая крыса (*Rattus norvegicus*) [4, 9].

Динамика заболеваемости ГЛПС и ее распространение связаны с активностью эпизоотического процесса в популяциях эпидемически значимых видов мышей рода *Apodemus* [10]. Ежегодно в очагах Приморского края регистрируются спорадические случаи ГЛПС с сезонными подъемами уровня заболеваемости, на фоне которых нередко наблюдаются групповые случаи инфекции. Впервые сведения о

групповых случаях ГЛПС в регионе были представлены в работе Т. И. Астаховой и соавт. [1], в которой отражалось их влияние на уровень эпидемического процесса, а также показан видовой состав инфицированных мышевидных грызунов в местах возникновения заболеваний. Однако до настоящего времени неполно охарактеризованы условия возникновения групповой заболеваемости, не показаны состояние эпизоотий в популяциях конкретных источников хантавируса, а также факторы передачи возбудителя заболевания. Выяснение нерешенных вопросов явилось целью данной работы.

Материалы и методы

Проведен эпидемиологический анализ 96 случаев заболевания ГЛПС в крае за 2009–2011 гг., зарегистрированных в очагах сельского эпидемиологического типа, из них 26 групповых случаев, наблюдавшихся в 8 очагах края. От больных на исследование получено 37 образцов крови. Для оценки активности эпизоотического процесса в 3 очагах возникновения групповых случаев ГЛПС были отловлены мышевидные грызуны ($n = 116$), от которых на исследование взяты образцы органов ($n = 508$), кровь/настой сердец ($n = 116$). Отлов мышевидных грызунов проводили в открытых и за-

Для корреспонденции: Слонова Раиса Александровна, доктор мед. наук, проф., зав. лаб. ГЛПС ФГБУ «НИИЭМ» СО РАМН, e-mail: slonova@inbox.ru

крытых станциях, в местах, где предположительно произошло заражение людей.

В этих же местах отобрано 44 образца субстратов внешней среды (почва с растительной подстилкой, сено, солома, фураж со следами мышиного помета). Антиген хантавируса в 10% суспензии органов мышевидных грызунов выявляли в иммуноферментном анализе (ИФА), используя коммерческий диагностический «Хантагност» производства ИПЭВ РАН им. М. П. Чумакова.

Для выявления РНК хантавируса в органах грызунов и субстратах внешней среды использовали реагенты АмплиСенс® HantavirusEPh. Выявление антигена хантавируса в ИФА, выделение общей РНК из образцов субстрата, проведение обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции, детекцию продуктов амплификации с помощью электрофореза в агарозном геле проводили согласно инструкциям производителей.

Антитела в сыворотках крови больных ГЛПС, в крови и настоях сердец мышевидных грызунов определяли с помощью непрямого метода флюоресцирующих антител (НМФА), используя слайды культуральных антигенов 3 генотипов хантавируса (*Hantaan*, *Seoul*, *Puumala*) и в реакции торможения геммагглютинации (РТГА) для установления этиологической роли хантавирусов при групповых заболеваниях. Геммагглютинирующий диагностический препарат согласно рекомендациям [5], используя штаммы вирусов *Amur* и геноварианта *Far East* вируса *Hantaan*, циркулирующие в регионе, а также эталонные штаммы вируса *Hantaan* 76–118 и *Seoul* 80–39.

Индикатором хантавирусной инфекции у больных ГЛПС и животных являлись данные обнаружения специфических антител в крови, антигена и РНК-вируса в исследуемых образцах органов; о присутствии хантавируса в образцах субстратов из внешней среды свидетельствовало обнаружение специфической РНК.

Результаты и обсуждение

В течение трехлетнего периода (2009–2011 гг.) при показателе заболеваемости ГЛПС в крае не выше 2,5 на 100 тыс. населения ($n = 96$) в очагах сельского эпидемиологического типа групповые случаи ГЛПС составили 27,1%, в них регистрировалось от 2 до 9 случаев заболевания. Из 8 зарегистрированных в крае очагов с групповой заболеваемостью 7 выявлено в лесостепной ландшафтной зоне, 1 – в лесной. Значительная часть заболевших (19) приходилась на июнь, в сентябре зарегистрировано 3 семейных случая, в декабре–январе – 4 больных.

По клиническому проявлению ГЛПС среди групповых случаев заболевания тяжелая форма инфекции отмечалась у 38,5% больных, среднетяжелая – у 50%, легкая – у 11,5%. Летальность ($n = 2$) составила 8,3%.

Эпидемиологический анализ сроков регистрации случаев ГЛПС в лесной и лесостепной ландшафтных зонах, в которых доминируют разные виды мышей *Apodemus* – источников возбудителей, свидетель-

ствует о регистрации заболеваний, связанных сходными условиями проживания и работы заболевших, а также сроками инкубационного периода. Регистрация заболеваний укладывалась в 10–14 дней.

В 2009 г. в структуре заболеваемости ГЛПС в крае 16,2% составили групповые случаи. В очаге лесной экосистемы с 31.05 по 02.06 зарегистрировано 4 случая ГЛПС среди инспекторов, осуществлявших надзор в национальном парке «Зов тигра». Заражение заболевших произошло при использовании для отопления помещения дров из штабеля, который был заселен мышевидными грызунами. В этот же год зарегистрирован семейный очаг – 2 заболевших, которые заразились в июне во время уборки сена и заболели 22.06 и 24.06.09.

В 2010 и 2011 гг. групповая заболеваемость наблюдалась в очагах хантавирусной инфекции на лесостепной территории, где широкое распространение и доминирование в отловах имела полевая мышь. В июне 2010 г. в течение 2 нед в очаге зарегистрировано 9 случаев ГЛПС. Заболевшие военнослужащие были связаны сходными условиями проживания в палаточном городке во время учений и характером выполняемой работы. Важно отметить, что групповая заболеваемость ГЛПС среди контингента военнослужащих во время летних учений в условиях проживания в палатках отмечалась в 1985, 1997 и 2005 гг. [8]. В 2010 г. в прилегающем степном районе в течение 5 дней (29.07 и 02.08.10) выявлен очаг с 2 заболевшими.

В 2011 г. из 33 случаев ГЛПС, зарегистрированных в очаге сельского эпидемиологического типа, групповые случаи заболевания составили 21,3% ($n = 7$). У 2 заболевших заражение произошло в январе 2011 г. в производственных условиях при работе с сеном и фуражом на свиноферме. Заражение в бытовых условиях отмечено в семейных очагах у 2 больных в июне и у 3 в сентябре.

В этиологической структуре групповых случаев ГЛПС в 2009 г. среди работников национального парка «Зов тигра» заболевание было обусловлено вирусом *Amur*. В 2010 и 2011 гг. на территории регистрации групповых случаев отмечалась активизация циркуляции геноварианта *Far East* вируса *Hantaan* в популяциях полевой мыши, который вызвал заболевание у работников свинофермы зимой 2010 г. с одним летальным исходом и осенью 2011 г. в двух семейных очагах у 5 больных.

Как отмечали некоторые исследователи, групповая заболеваемость ГЛПС регистрируется в период увеличения численности популяции носителей хантавируса и активности эпизоотического процесса [10, 11]. В наших наблюдениях при невысоких показателях численности (менее 10 особей на 100 л/с) инфицированность грызунов на локальных участках была высокой (2,5–4,5 особи на 100 л/с), а среди инфицированных грызунов у значительной части отмечалась острая инфекция с активным размножением вируса в экскретирующих органах (антиген/РНК в органах экскреции и антитела низкой avidности) и выделением вируса во внешнюю среду.

Таблица 1

Видовой состав мышевидных грызунов – носителей хантавирусов в очагах групповой заболеваемости ГЛПС

Год, месяц	Район отлова грызунов	Тип очага	Вид мышевидных грызунов						Острая ХВ-инфекция (в %)
			ПМ		ВАМ		КСП		
			n/N	%	n/N	%	n/N	%	
2009, июнь	Ольгинский	Лесной	0/1	–	10/24	41,7	12/45	26,7	ВАМ>80,0
2010, июнь	Ханкайский	Лесостепной	6/39	15,4	1/5	20,0	–	–	ПМ>60,0
2011, февраль	Пограничный	Степной	0/2	–	–	–	–	–	–

Примечание. n – число инфицированных особей; N – общее число обследованных грызунов; ПМ – полевая мышь; ВАМ – восточноазиатская мышь; КСП – красно-серая полевка; ХВ – хантавирусная инфекция.

Таблица 2

Выявление РНК хантавирусов в субстратах внешней среды

Район и время сбора образцов субстратов	Объекты сбора образцов	Количество образцов	Характеристика образцов	Результаты обнаружения РНК
Пограничный район, февраль, 2011 г.	Бытовое помещение	2	Мусор с пылевыми частицами	Отр.
	Помещения для содержания свиней	11	Фураж со следами мышиных фекалий	2+ пробы
	Снопы соломы	5	Солома	2+ пробы
	Хозяйственные постройки	8	Растительный мусор	Отр.
Ханкайский район, полигон учебного центра, июнь, 2010 г.	Место расположения палаток	8	Почва с растительной подстилкой	1+ проба
Ольгинский район, Нац. парк, июнь, 2009 г.	Кедрово-широколиственный лес	10	Почва с растительной подстилкой	2+ пробы
Всего...		44		7+ проб

В очагах с групповой заболеваемостью выявлено присутствие зараженных мышевидных грызунов в острой стадии инфекции. В локализованном очаге лесного типа доминировала восточноазиатская мышь, причем у 80% отловленных особей данного вида отмечены маркеры острой инфекции (антиген хантавируса в органах выделения, антитела низкой avidности). В степной ландшафтной зоне острая инфекция у полевых мышей наблюдалась в 60% случаев (табл. 1).

Примечательно, что случаи заболевания ГЛПС среди военнослужащих, выезжавших на учения, совпали с периодом активного эпизоотического процесса в популяциях полевой мыши. В то же время групповые случаи заболеваемости ГЛПС среди работников национального парка «Зов тигра» наблюдались в лесной зоне в мае–июне при активном эпизоотическом процессе в популяциях восточноазиатской мыши – носителя патогенного хантавируса *Amur*.

Для выявления в местах отлова мышевидных грызунов инфицированных субстратов внешней среды и установления возможных факторов передачи возбудителя человеку в ОТ-ПЦР исследованы образцы бытового мусора, почвы с растительной подстилкой, сена/соломы и фуража (табл. 2). По обнаружению специфической РНК присутствие хантавируса было установлено в образцах почвы ($n = 3$), сена ($n = 2$) и фуража ($n = 2$), взятых в местах возникновения групповых случаев ГЛПС. Специфическая РНК бы-

ла обнаружена в образцах фуража и соломы, собранных на свиноферме через месяц после регистрации случаев ГЛПС. К сожалению, попытка выделения инфекционного вируса из этих образцов оказалась безуспешной.

Данные обнаружения специфической РНК на загрязненных субстратах внешней среды в очагах регистрации случаев заболевания ГЛПС обозначили возможные факторы передачи возбудителя. Учитывая характер выполняемой заболевшими работы (разборка соломы, фуража, штабелей с дровами, наличие инфицированных пылевых частиц в местах расположения палаток для проживания), можно с достоверностью утверждать о воздушно-пылевом пути заражения заболевших.

Важно отметить, что, несмотря на отсутствие в отловах на свиноферме мышевидных грызунов после проведения дератизационных работ, в субстратах внешней среды (солома, фураж) через месяц после заболевания сотрудников была обнаружена РНК хантавируса.

О фактах заражения людей хантавирусом воздушно-пылевым путем при разборке соломы, сена сообщалось неоднократно [2, 6, 7, 12], однако достоверных данных о загрязнении вирусом этих субстратов не имелось. К настоящему времени известно, что хантавирус способен хорошо адсорбироваться на почвообразующих минеральных частицах [3] и может сохранять инфекционность при попадании во внешнюю среду до 2 нед [13, 14].

ЛИТЕРАТУРА

1. Астахова Т.И., Слонова Р.А., Косой М.Е. Эколого-эпидемиологическая характеристика групповых заболеваний геморрагической лихорадкой с почечным синдромом на юге Дальнего Востока. Бюллетень Сибирского отделения РАМН. 1993; 1: 15–9.
2. Духовская Е.М., Шаман В.В. Легкая форма геморрагической лихорадки с почечным синдромом по данным вспышки среди курсантов военного училища. В кн.: Научно-практическая конф. «Хантавирусы, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом». Владивосток; 2003: 13.
3. Иунихина О.В., Компанец Г.Г., Слонова Р.А. Способность хантавируса адсорбироваться на почвообразующих минеральных частицах. Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2008; 3: 134–8.
4. Иванов Л.И., Здановская Н.И., Карива Х., Яшина Л.Н., Ткаченко Е.А. Географическая распространенность хантавирусов и геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Дальневосточном федеральном округе России. В кн.: Научно-практическая конф. «Хантавирусы, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом». Владивосток; 2003: 20–1.
5. Кушнарева Т.В., Слонова Р.А., Компанец Г.Г. Способ получения диагностикума хантавирусов. Патент № 2180754.8.2002.
6. Мочалкин П.А., Рябов С.В., Мочалкин А.П. и др. Неспецифическая профилактика геморрагической лихорадки с почечным синдромом в республике Башкортостан. Проблемы особо опасных инфекций. 2010; 2(104): 35–42.
7. Нафеев А.А., Еремеева Н.Н. Особенности проявления геморрагической лихорадки с почечным синдромом в активном природном очаге болезни. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2011; 2: 40–2.
8. Слонова Р.А., Компанец Г.Г., Образцов Ю.Г. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом среди контингента военнослужащих в Приморском крае. Военно-медицинский журнал. 2005; 9: 20–3.
9. Слонова Р.А., Кушнарева Т.В., Компанец Г.Г. и др. Хантавирусная инфекция в Приморском крае – эпидемическая ситуация в очагах циркуляции разных серотипов вируса. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2006; 3: 74–7.
10. Слонова Р.А., Кушнарева Т.В., Иунихина О.В. и др. Динамика выявления хантавируса в органах выделения мышей рода *Apodemus* и ее связь с эпидемическим проявлением хантавирусной инфекции. Вопросы вирусологии. 2010; 2: 38–42.
11. Ткаченко Е.А., Бернштейн А.Д., Дзагурова Т.К. и др. Сравнительный анализ эпидемических вспышек ГЛПС, вызванных вирусом Пуумала и Добрава-Белград. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2005; 3: 14–9.
12. Фигурнов В.А., Марунич Н.А. Некоторые итоги 35-летнего изучения геморрагической лихорадки с почечным синдромом в регионе верхнего Приамурья. В кн.: Научно-практическая конф. «Хантавирусы, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом». Владивосток; 2003: 88–94.
13. Herdestam J., Karison M., Falk K.I. et al. Puumala hantavirus excretion kinetics in bank voles (*Myodes glareolus*). Emerg. Infect. Dis. 2008; 14(8): 1209–15.
14. Kallio E.R., Klingstrom J., Gustafsson E. et al. Prolonged survival of Puumala hantavirus outside the host evidence for indirect transmission via the environment. J. Gen. Virol. 2006; 87(8): 2127–34.
15. military college. In: Hantaviruses, hemorrhagic fever with renal syndrome: Proc. scientific and practical conference. Vladivostok, 2003; 13 (in Russian).
16. Iunihina O.V., Kompanets G.G., Slonova R.A. Ability of hantavirus to be adsorbed on the soil mineral particles. Dal'nevostochnyi zhurnal infekcionnoi patologii. 2008; 3: 134–8 (in Russian).
17. Ivanov L.I., Zdanovskaya N.I., Kariva H., Yashina L.N., Tkachenko E.A. Geographical prevalence of hantaviruses and hemorrhagic fever with renal syndrome in the Far East Federal district of Russia. In: Hantaviruses, hemorrhagic fever with renal syndrome: Proc. scientific and practical conference. Vladivostok, 2003; 20–1 (in Russian).
18. Kushnareva T.V., Slonova R.A., Kompanets G.G. Method of receiving of hantavirus test-system. Patent №2180754.8.2002.
19. Mochalkin P.A., Ryabov S.V., Mochalkin A.P. Nonspecific prevention of hemorrhagic fever with renal syndrome in the Bashkortostan republic. Problemy osobo opasnyh infekcii. 2010; 2(104): 35–42 (in Russian).
20. Nafeev A.A., Eremeeva N.N. Epidemic manifestations of hemorrhagic fever with renal syndrome in an active natural focus. Epidemiologiya i infekcionnye bolezni. 2011; 2: 40–2 (in Russian).
21. Slonova R.A., Kompanec G.G., Obrazcov Yu.G. Hemorrhagic fever with renal syndrome among the contingent of the military personnel in Primorsky Krai. Voenno-meditsinskii zhurnal. 2005; 9: 20–3 (in Russian).
22. Slonova R.A., Kushnareva T.V., Kompanets G.G. Hantavirus infection in Primorsky Krai – an epidemiological situation in the focus of virus circulation of different serotypes. Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii. 2011; 3: 74–7 (in Russian).
23. Slonova R. A., Kushnareva T. V., Iunikhina O. V., Kompanets G.G., Maksyoma I.G., Kushnarev E.L. Dynamics of hantavirus detection in the excretory organs of Apodemus mice and its relation to epidemic manifestations of hantavirus infection. Voprosy virusologii. 2010; 2: 38–42 (in Russian).
24. Tkachenko E.A., Bernshtein A.D., Dzagurova T.K. The comparative analysis of outbreaks of HFRS caused by a virus of Puumala and Dobrava-Belgrad. Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika. 2005; 3: 14–9 (in Russian).
25. Figurnov V.A., Marunich N.A. Some results of 35 years' studying of hemorrhagic fever with renal syndrome in the region of Upper Priamurye. In: Hantaviruses, hemorrhagic fever with renal syndrome: Proc. scientific and practical conference. Vladivostok, 2003; 88–94 (in Russian).

Поступила 25.10.12

Сведения об авторах:

Кушнарева Татьяна Валерьевна, канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. ГЛПС ФГБУ НИИЭМ СО РАМН, e-mail: tatyana.kushnareva@inbox.ru; **Иунихина Ольга Викторовна**, канд. мед. наук, мл. науч. сотр. лаб. ГЛПС ФГБУ НИИЭМ СО РАМН, e-mail: olga_iun@inbox.ru; **Максема Ирина Геннадьевна**, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. ГЛПС ФГБУ НИИЭМ СО РАМН, e-mail: irinaluna@inbox.ru; **Компанец Галина Геннадьевна**, канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. ГЛПС ФГБУ НИИЭМ СО РАМН, e-mail: galkom@inbox.ru; **Кушнарев Евгений Леонидович**, лаборант-исследователь лаб. ГЛПС ФГБУ НИИЭМ СО РАМН, e-mail: atavalk@inbox.ru; **Борзов Владимир Петрович**, зав. лаб. ФКУЗ «Приморская противочумная станция» Роспотребнадзора.

REFERENCES

1. Astahova T.V., Slonova R.A., Kosoi M.E. The ecological and epidemiological characteristic of group diseases of hemorrhagic fever with renal syndrome in the south of the Far East. Byulleten' Sibirskogo otdeleniya RAMN. 1993; 1: 15-9 (in Russian).
2. Duhovskaya E.M., Shaman V.V. Mild form of hemorrhagic fever with renal syndrome during outbreak among cadets of a