

**Компанец Галина Геннадиевна,**

*канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории экспериментальной вирусологии,*

*ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии*

*имени Г.П. Сомова»;*

*доцент департамента фундаментальной медицины, Школа биомедицины,*

*ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет»,*

*г. Владивосток, Россия*

## **ОСНОВНЫЕ ТЕНДЕНЦИИ МОНИТОРИНГА АКТИВНОСТИ ПРИРОДНЫХ ОЧАГОВ ВИРУСНЫХ ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ЛИХОРАДОК**

В статье представлен обзор современных методик мониторинга природных очагов эпидемически значимых в Российской Федерации вирусных инфекций: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) и крымско-конголезская геморрагическая лихорадка (ККГЛ), а также анализ возможности слежения за такими «экзотическими» для нашей страны инфекциями, как лихорадка Денге и тяжелая лихорадка с тромбоцитопеническим синдромом (ТЛТС).

**Ключевые слова:** мониторинг, природный очаг, вирусная геморрагическая лихорадка

***Galina G. Kompanets,***

*Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher,*

*Laboratory of Experimental Virology,*

*Somov Institute of Epidemiology and Microbiology;*

*Assistant Professor, Department of Basic Medicine,*

*Far-Eastern Federal University,*

*Vladivostok, Russia*

## **MAIN TRENDS OF MONITORING OF VIRAL HEMORRHAGIC FEVERS ACTIVITY IN THE NATURAL FOCI**

This paper includes review of innovative methods of monitoring of activity of natural foci of epidemically important for Russian Federation such viral infections as hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) and Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF), and the analysis of probability to control such «exotic» infections, as Denge fever and severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS).

**Keywords:** monitoring, natural foci, viral hemorrhagic fever.

В последние годы во всем мире наблюдается значительная активизация природно-очаговых инфекций, в том числе, арбовирусных и геморрагических лихорадок, например, лихорадок Денге и Эбола, а также регистрация новых и вновь появляющихся (emerging и re-emerging) инфекций, таких как лихорадки Зика и Чикунгунья, тяжелая лихорадка с тромбоцитопеническим синдромом и др. [10, с. 45]. Отличительной особенностью многих новых и вновь появляющихся природно-очаговых инфекций является отсутствие мер специфической профилактики и лечения, а также диагностических тест-систем, позволяющих оперативно выявлять случаи заболевания и назначать соответствующее лечение.

Природно-очаговые инфекции – это заболевания, распространенные в очаге, на территории которого возбудитель постоянно циркулирует среди определенных видов диких животных, распространяясь, как правило, членистоногими переносчиками. Основными эпидемиологическими закономерностями природно-очаговых инфекций является их неравномерное распространение по очаговой территории; регулярная регистрация спорадических случаев и периодическое возникновение вспышек разного масштаба; непосредственная связь заболевания с пребыванием людей в очаге инфекции, а также различный уровень заболеваемости среди разных групп населения.

На территории Российской Федерации среди вирусных геморрагических лихорадок наибольшую эпидемическую значимость представляет **геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС)**, острая вирусная природно-очаговая инфекция человека, возбудителем которой является РНК-содержащий вирус рода *Orthohantavirus* семейства *Hantaviridae*. Основные источники и природные хозяева ортохантавирусов – это мелкие млекопитающие отрядов *Rodentia* и *Soricomorpha*, у которых вызывают хроническую, бессимптомную инфекцию с выделением вируса в окружающую

среду с экскретами [9, с. 590]. Преимущественный механизм передачи при ГЛПС – аэрогенный, который реализуется воздушно-капельным и воздушно-пылевым путями. В России ГЛПС регистрируется в 55 из 83 субъектов семи из восьми Федеральных округов.

ГЛПС – это единственная из рассматриваемых в данном обзоре геморрагических лихорадок, для которой отсутствует насекомое – переносчик возбудителя (клещ или комар) и доказана непосредственная связь подъемов заболеваемости ГЛПС с подъемами численности/инфицированности грызунов [5, с. 39; 13, с. 717]. В настоящее время в Российской Федерации и во всем мире единственной мерой контроля и предотвращения вспышек ГЛПС является мониторинг эпизоотической ситуации в популяциях грызунов – основных носителей ортохантавирусов, который должен проводиться постоянно, с учетом региональных и локальных особенностей развития эпизоотического процесса в отдельных природных и городских биотопах. Важное значение имеет оценка маркеров активности инфекционного процесса в популяциях грызунов, позволяющая прогнозировать подъем заболеваемости и своевременно провести комплекс мер неспецифической профилактики ГЛПС, то есть, дератизацию. Однако дератизационные мероприятия обходятся довольно дорого, а их применение обеспечивает лишь кратковременное снижение численности грызунов на обработанных территориях и не решает проблемы ликвидации природного резервуара ортохантавируса. В то же время в синантропных очагах инфекции плановое проведение дератизации позволяет существенно снизить заболеваемость ГЛПС [2, с. 144].

Для оценки активности ортохантавирусной инфекции в популяциях грызунов используют как стандартные системы для иммуноферментного анализа, позволяющие обнаружить антиген ортохантавируса в образцах тканей/органов животных, так и методы молекулярно-генетического анализа: ОТ-ПЦР, количественная ПЦР (в том числе мультиплексный анализ и секвенирование, включая метагеномный анализ и секвенирование нового

поколения (high-throughput), а также флуоресцентная *in situ* гибридизация (FISH) [1, с. 80; 7, с. 250; 8, с. 205].

С целью создания краткосрочных и длительных прогнозов заболеваемости ГЛПС применяются ГИС-технологии, математическое моделирование возможных вариантов развития эпидемической ситуации с картированием пространственно-временных показателей, которое основано на совокупности биотических (динамики популяций грызунов-носителей ортохантавирусов и оценка их кормовой базы) и абиотических (климатические изменения, географические/ландшафтные особенности) факторов.

**Крым-Конго геморрагическая лихорадка** (ККГЛ) – это еще одно актуальное для России трансмиссивное, вирусное природно-очаговое заболевание, очаги которой приурочены, преимущественно, к полупустынным, степным, лесостепным зонам с теплым климатом. В России случаи ККГЛ регистрируются в Астраханской и Ростовской областях, в Крыму, с 2000 г. – на территории Волгоградской области. Активизация в последние годы «дремлющих» очагов ККГЛ в России может объясняться благоприятными (для клещей) погодными условиями и проведением в соседних регионах массовых дезинсекционных мероприятий, что «заставило» клещей искать новые территории обитания.

Возбудителем является РНК-содержащий вирус, относящийся к группе арбовирусов, роду *Orthonairovirus* семейству *Nairoviridae* порядка *Bunyavirales*. Основным резервуаром вируса и источником инфекции являются многие виды пастбищных клещей, передающие вирус своему потомству трансвариальным и трансфазным путями. Животные (коровы, козы, овцы, зайцы, ежи, грызуны и др.), на которых паразитируют клещи, служат лишь временным резервуаром вируса и в период вирусемии заражают свежие партии клещей. В клещах вирус обитает практически постоянно, в том числе и в межсезонный период. Весенне-летняя сезонность ККГЛ (преимущественно май-август), обусловлена подъемом численности клещей-переносчиков вируса именно в этот период.

Отличительным признаком ККГЛ является регистрация частых случаев контактного (через кровь) заражения лиц, находившихся в близком контакте (при уходе или при оказании медицинской помощи. Возможен аспирационный механизм заражения с воздушно-капельным и воздушно-пылевым путями передачи возбудителя при авариях в условиях лабораторий и при оказании помощи больным ККГЛ с поражением лёгких.

Мониторинг за очагами ККГЛ включает выявление участков повышенного эпидемиологического риска (активные природные очаги), на территории которых регистрируются случаи заболевания людей, и проведение зоолого-паразитологического обследования территории с целью слежения за циркуляцией возбудителя, переносчиками вируса ККГЛ и источниками инфекции – выявление антигена или РНК от клещей, птиц, грызунов, диких и домашних животных. С учетом вероятности контактного заражения очень важно своевременное выявление больных ККГЛ со всесторонним лабораторным обследованием. Для диагностики используют общепринятые серологические и генетические методы, перспективным является разработка не зависящей от вида исследуемого объекта (люди, животные) система для ИФА-анализа на основе анти-ККГЛ-нуклеопротеиновых антител и мультиплекс-ПЦР [11, с. 25; 12, с.39]. С целью прогнозирования потенциального сценария развития популяций клещей-переносчиков вируса разрабатываются различные математические модели (например, SIR-модель) для эпидемиологического анализа, включающая анализ, как биотических, так и абиотические факторов [6, с. 33].

*Лихорадка Денге* – это передаваемая комарами вирусная инфекция, которая в последние годы быстро распространяется во всех регионах мира. Это заболевание не является эндемичным для Российской Федерации, и, как правило, связано с путешествиями россиян в эндемичные страны, то есть, является завозным. Так, в 2015-2016 годах зарегистрировано 256 случаев завоза лихорадки Денге в 22 и 27 субъектах Российской Федерации, соответственно.

107 случаев (41,8%) завезены из Таиланда, 54 – из Вьетнама, 44 – из Индонезии, 9 случаев завезены с Филиппин. В настоящее время самый высокий уровень заболеваемости Денге регистрируется в Американском регионе, Юго-Восточной Азии и Западной части Тихого океана. Однако в настоящее время угроза возможной вспышки Денге существует и в Европе.

Переносчиками вируса Денге являются женские особи комаров, в основном вида *Aedes aegypti*, и, в меньшей степени, *Ae. albopictus*. Этот комар передает также возбудителей Чикунгунья, желтой лихорадки и инфекции Зика. Инфицированные люди, обезьяны и летучие мыши являются основными носителями вирусов и способствуют их размножению, являясь источником вирусов для неинфицированных комаров. Комары *Ae. aegypti* живут в городских условиях и размножаются, главным образом, в искусственных емкостях, и, в отличие от других комаров, питаются днем. *Ae. albopictus*, второй по значимости переносчик Денге в Азии, распространился в Северную Америку и более чем 25 стран Европейского региона, в значительной мере в результате международной торговли старыми шинами (которые являются средой размножения) и движения товаров (например, декоративного бамбука). Этот вид комаров легко адаптируется к новой среде и поэтому может выживать в более холодных районах Европы. Причинами их распространения являются толерантность к температурам ниже нуля, гибернация и способность укрываться в микросредах.

Существует 4 разных, но тесно связанных между собой серотипов вируса Денге (DEN-1, DEN-2, DEN-3 и DEN-4). После выздоровления от инфекции, вызванной одним из этих серотипов, возникает пожизненный иммунитет к этому конкретному серотипу. Однако перекрестный иммунитет к другим серотипам после выздоровления бывает лишь частичным и временным. Последующие случаи инфицирования другими серотипами повышают риск развития тяжелой геморрагической формы лихорадки Денге.

Мониторинг очагов лихорадки Денге включает противокомариные мероприятия (включая энтомологические наблюдения), учет численности комаров и определение инфицированности; наблюдение за местами выплода комаров, предупреждение образования анофелогенных водоемов и сокращение площадей существующих; обработка водоемов (химические, биологические и технологические методы); предупреждение от укусов комаров; обработки подвальных помещений инсектицидами с оценкой их эффективности; а также снижение популяции синантропных птиц-прокормителей комаров-переносчиков в населённых пунктах, за счёт уничтожения их кормовых баз (ликвидация стихийных свалок мусора), разрушение мест гнездования и т.п.

Как и при многих вирусных природно-очаговых инфекциях, для прогнозирования активности этой инфекции используют различные математические модельные подходы.

**Тяжелая лихорадка с тромбоцитопеническим синдромом (ТЛТС)** вызывается вирусом, относящимся к роду *Phlebovirus* семейства *Phenuiviridae*, порядка *Bunyavirales*. Этот возбудитель был выделен от больных людей и клещей видов *Haemaphysalis longicornis* и *Rhipicephalus microplus*. Случаи заболевания зарегистрированы в КНДР, Южной Корее, Японии, Европе (страны Средиземноморья) и США. В Южной Корее из 36 зарегистрированных в 2013 г. случаев 17 (47%) завершились летальным исходом.

Считается, что немаловажную роль в перемещении клещей на большие расстояния играют перелетные птицы, тогда как другие животные, в том числе, грызуны, являются прокормителями, на которых паразитируют клещи. Анализ данных о заболеваемости ТЛТС указывает на наличие серьезной потенциальной опасности для здравоохранения Российской Федерации, поскольку эпидемические очаги ТЛТС располагаются в сопредельных с дальневосточным регионом территориях, где распространены клещи видов *Haemaphysalis longicornis* и *Rhipicephalus microplus*, являющиеся вектором передачи инфекции, а также ее возможным резервуаром. Болезнь,

характеризующаяся высокой летальностью, сложно идентифицировать только по ее клинической картине, в этой связи важное значение приобретает разработка методов специфической лабораторной диагностики ТЛТС и, в первую очередь, разработка молекулярно-биологических методов выявления и идентификации возбудителя, в частности, различных модификаций ОТ-ПЦР [4, с. 23]. Кроме того, как и при ККГЛ, для ТЛТС зарегистрированы случаи передачи инфекции от человека к человеку, что ставит ее в ряд с другими опасными природно-очаговыми инфекциями [3, с. 29].

Мониторинг за очагами ТЛТС аналогичен мониторингу за всеми клещевыми инфекциями и включает выявление участков повышенного эпидемиологического риска (активные природные очаги), на территории которых регистрируются случаи заболевания людей, и проведение зоолого-паразитологического обследования территории с целью слежения за циркуляцией возбудителя, переносчиками вируса и источниками.

### *Заключение*

В конце прошлого века в различных частях земного шара стали возникать необычные проявления инфекционных болезней, зачастую имеющие серьезные социально-экономические последствия, а в ряде случаев повлекшие за собой возникновение чрезвычайных ситуаций. Появились новые возбудители, ранее не отмечавшиеся среди населения, а некоторые давно известные болезни начали проявлять неожиданный рост заболеваемости и обнаруживать тенденцию к расширению нозоареалов. Такие новые и вновь возвращающиеся болезни получили название эмерджентных (англ. emerging and re-emerging) инфекций. Их определяют как «болезни, которые недавно возникли среди населения, либо существовали ранее, но существенно увеличили количество случаев, либо распространились в новом для них географическом регионе» [10, с. 45]. В настоящее время проблема новых и возвращающихся инфекций рассматривается как одна из угроз человечеству, что привлекает к ним



постоянное внимание санитарных служб и органов здравоохранения, как на национальных уровнях, так и в глобальном масштабе [3, с. 23].

Многие новые и возвращающиеся болезни являются природноочаговыми инфекциями, которые длительное время существовали в природной среде среди носителей и переносчиков, но в силу разных причин появились среди людей, в частности, в связи с улучшением диагностики и с различными аспектами человеческой деятельности – миграциями, туризмом.

Специфического лечения для представленных в данном обзоре инфекций не существует, специфическая профилактика также находится на стадии разработки, единственным, хотя и спорным, препаратом для лечения тяжелых форм геморрагических вирусных лихорадок является рибавирин.

Для всех этих инфекций, как эпидемиологический надзор, так и контроль над переносчиками заболевания – элементы стратегии по профилактике заболеваний, вызываемых насекомыми-переносчиками, – достаточно ограничены из-за отсутствия доступных средств диагностики. Кроме того, арсенал безопасных, эффективных и экономичных инсектицидов, которые можно использовать против взрослых особей комаров и клещей, ограничен. В основном это связано с устойчивостью данных видов насекомых к распространенным инсектицидам, а также с отказом от определенных пестицидов или их отзывом по причинам безопасности.

Перед органами здравоохранения Российской Федерации сегодня остро встали вопросы стратегии и тактики борьбы с этими природно-очаговыми инфекциями. Результаты многолетних исследований показывают, что эффективный контроль природных очагов арбовирусных и геморрагических лихорадок должен включать в себя: мониторинг плотности популяции и динамики инфицирования основных резервуарных хозяев и переносчиков возбудителей; серологические исследования позвоночных и населения, проживающих в очагах инфекции и на сопредельных территориях; своевременную клинико-лабораторную диагностику при подозрении на

природно-очаговые инфекции; выявление природных и социально-экономических предпосылок их распространения, определение границ нозоареалов и прогнозирование возможных изменений в связи с действием факторов окружающей среды, а также совершенствование методов диагностики инфекций и мониторинга природных очагов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дедков В.Г. Разработка набора реагентов в формате ОТ-ПЦР в реальном времени для выявления генетических маркеров вирусов Добrava и Пуумала – возбудителей геморрагической лихорадки с почечным синдромом / Дедков В.Г., Дзагурова Т.К., Сафонова М.В., Блинова Е.А., Курашова С.С., Мутных Е.С., Шипулин Г.А. // *Инфекционные болезни*. – 2017. – том 15, № S1. – С. 79-80.
2. Компанец Г.Г. Основные тенденции развития эпидемического процесса геморрагической лихорадки с почечным синдромом на юге Дальнего востока России / Компанец Г.Г., Иунихина О.В., Кузнецова Н.А., Потт А.Б., Гуськова Е.В. // *Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке»*. – 2017. – том 19, № 11. – С. 140-145.
3. Малхазова С.М., Миронова В.А. Проблема новых и возвращающихся инфекций: задачи медико-географического изучения // *Вестник ВГУ, серия: география, геоэкология*. – 2017. – № 1. – С. 21-31
4. Сизикова Т.Е. Диагностика острой лихорадки с тромбоцитопеническим синдромом – болезни, вызываемой новым флебовирусом / Сизикова Т.Е., Лебедев В.Н., Боярская Н.В., Борисевич С.В. // *Проблемы особо опасных инфекций*. – 2016. – № 3. – С. 21-26.
5. Транквилевский Д.В. Вопросы организации мониторинга природных очагов инфекций опасных для человека: планирование, проведение и анализ результатов полевых наблюдений / Транквилевский Д.В., Квасов Д.А., Мещерякова И.С., Михайлова Т.В., Кормилицына М.И., Демидова Т.Н. // *Здоровье населения и среда обитания*. – 2014. – том 257, № 8. – С. 38-43.
6. Hoch T., Breton E., Vatansever Z. Dynamic Modeling of Crimean Congo Hemorrhagic Fever Virus (CCHFV) Spread to Test Control Strategies // *J. Med. Entomol.* – 2018. – N 3. – P. 29-39.
7. Kim W.K. Multiplex PCR-Based Next-Generation Sequencing and Global Diversity of Seoul Virus in Humans and Rats / Kim W.K., No J.S., Lee S.H., Song D.H., Lee D., Kim J.A., Gu S.H., Park S., Jeong S.T., Kim H.C., Klein T.A., Wiley M.R., Palacios G., Song J.W. // *Emerg. Infect. Dis.* – 2018. – Vol. 24, N 2. – P. 249-257.
8. Lindquist M.E., Schmaljohn C.S. Intracellular Detection of Viral Transcription and Replication Using RNA FISH // *Methods Mol. Biol.* – 2018. – Vol. 1604. – P. 201-207.

9. McCaughey C., Hart C.A. Hantaviruses // *J. Med. Microbiol.* – 2000. – Vol.49, N 7. – P. 587-99
10. Morens D. M., Fauci D. M. *Emerging Infectious Diseases: Threats to Human Health and Global Stability* // *PLoS Pathogens.* – 2013. – Vol. 9, N. 7. – 35-55.
11. Sas M.A. A novel double-antigen sandwich ELISA for the species-independent detection of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus-specific antibodies / Sas M.A., Comtet L., Donnet F., Mertens M., Vatansever Z., Tordo N., Pourquier P., Groschup M.H. // *Antiviral Res.* – 2018 –. Vol. 151. – P. 24-26.
12. Sas M.A. A one-step multiplex real-time RT-PCR for the universal detection of all currently known CCHFV genotypes / Sas M.A., Vina-Rodriguez A., Mertens M., Eiden M., Emmerich P., Chaintoutis S.C., Mirazimi A., Groschup M.H. // *J. Virol. Methods.* – 2018. – Vol. 255. – P. 38-43.
13. Tersago K., Verhagen R., Leirs H. Temporal variation in individual factors associated with hantavirus infection in bank voles during an epizootic: implications for Puumala virus transmission dynamics // *Vector Borne Zoonotic Dis.* – 2011. – Vol. 11. – P. 715-721.