

УДК 547.34:599.323.43+616.61-002.151:578.833.29

## ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ АКТИВНЫХ ЕВРОПЕЙСКИХ ОЧАГОВ ГЛПС. ПРОГНОЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ

© 2013 г. О. А. Жигальский\*, А. Д. Бернштейн\*\*, И. А. Кшнясев\*, Н. С. Апекина\*\*

\*Институт экологии растений и животных УрО РАН  
620144 Екатеринбург, ул. 8 Марта, 202  
e-mail: zjg@ipae.uran.ru

\*\*Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН  
142782 Московская область, Ленинский район, поселок сельского типа, 27-й км Киевского шоссе  
e-mail: centrglps@rambler.ru

Поступила в редакцию 11.03.2012 г.

**Ключевые слова:** вирус Пуумала, хантавирусы, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, эпизоотический процесс, зоонозы, прогностическая модель, рыжая полевка, циклы полевков, заболеваемость, *Myodes glareolus*, динамика популяции, зимнее размножение, зимние корма.

DOI: 10.7868/S0367059713020121

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – вирусный нетрансмиссивный зооноз, широко распространенный в Евразии, а в России он занимает первое место среди природноочаговых инфекций. Возбудители ГЛПС принадлежат к роду *Hantavirus* семейства *Bunyaviridae*, насчитывающему более 30 гено- и серотипов. Природным резервуаром всех патогенных для человека хантавирусов служат некоторые представители семейств мышьиные (Muridae) и хомяковые (Cricetidae), с которыми их связывает длительный путь коэволюции (Plyusnin, Morzunov, 2001). В двучленной паразитарной системе хантавирусных зоонозов основные теплокровные хозяева оказываются непосредственными участниками эстафетной передачи вируса и единственным источником заражения людей.

В России большинство заболеваний (>95%) вызывает хантавирус Пуумала, основной резервуар которого в природе и источник заражения людей – рыжая полевка (*Myodes glareolus*), широко распространенная в лесной и лесостепной зонах Европы, европейской части России и Зауралья. Наиболее активные очаги Пуумала ГЛПС приурочены к оптимуму ареала этого грызуна, расположенному в широколиственных и хвойно-широколиственных лесах с большой долей липы, характерных для Среднего Поволжья и Предуралья (Башенина и др., 1981б; Бернштейн и др., 2010).

Более чем за 30 лет, которые прошли со времени идентификации возбудителя ГЛПС, получено много данных по генетической структуре и распространению различных хантавирусов, их эволюции и филогенетической связи с теплокровны-

ми хозяевами (Plyusnin, Morzunov, 2001; Clement et al., 2006). Однако механизмы функционирования природных хантавирусных очагов в лесных подзонах изучены недостаточно. Поэтому задача разработки опережающего прогноза заболеваемости зоонозными инфекциям во многих случаях остается не решенной (Жигальский, 2012). Цель нашего исследования заключалась в следующем: 1) выявить основные факторы, определяющие активность лесных очагов ГЛПС, ассоциированных с вирусом Пуумала; 2) разработать прогностическую модель функционирования очагов ГЛПС и верифицировать ее прогноз по материалам многолетнего мониторинга очаговой территории Республики Удмуртии.

Основой работы послужили комплексные исследования в очагах ГЛПС Республики Удмуртии: зоологический и эпидемиологический мониторинг проводили в течение 38 лет (1973–2010 гг.), а эпизоотологический – 25 лет в августе 1981–2005 гг. и 15 лет во все сезоны 1981–1995 гг. В нашем распоряжении имеются метеорологические данные и сведения об урожайности семян основных пород деревьев за все годы наблюдений. Учеты численности рыжей полевки ловушко-линиями, определение генеративного состояния и возраста зверьков проводили регулярно 4 раза в год, применяя стандартные методики, описанные ранее (Карасева и др., 2008). О сроках начала размножения в текущем году судили по генеративному состоянию самок и возрастному составу популяции в апреле. Особей с вирусным антигеном в легких (активных вирусоносителей) выявляли иммуноферментным методом (Бернштейн и др., 2010).

Выбор моделей для описания числа случаев заболевания ГЛПС в Удмуртии (1973–2002 гг.),  $\log(N_{\text{ГЛПС}}) = \sum x_i b_i$

Модель	Предикторы			-2LL	LR	k	CAIC	ΔCAIC	w
1	$X_1$	$X_2$	$X_3$	496.6	88.0	4	515.1	0.0	0.995
2	$X_1$	$X_4$	$X_3$	507.4	77.2	4	526.0	10.9	0.004
3	$X_1$	$X_5$	$X_3$	515.5	69.1	4	534.1	19.0	8.E-05
4	$X_2$	$X_3$		521.3	63.3	3	535.2	20.1	4.E-05
5	$X_1$	$X_3$		521.5	63.1	3	535.4	20.3	4.E-05

Примечание.  $X_1$  – переменная оценивает смещение среднемноголетних значений числа случаев ГЛПС после 1985 г. (offset);  $X_2$  – std logit численности в апреле;  $X_3$  – зимнее размножение;  $X_4$  – std logit численности в июне,  $X_5$  – std logit численности в августе; w – “вес” модели, мера ее оптимальности.

Всего на эталонных участках отработано около 20 тыс. ловушко-суток и обследовано свыше 10 тыс. рыжих полевок. Заболеваемость ГЛПС анализировали по абсолютному числу заражений людей за один эпидсезон. Этот показатель служил оценкой активности очаговой территории Удмуртии. Всего за 38 лет зарегистрировано более 23.5 тыс. случаев ГЛПС.

Рыжая полевка доминирует в широколиственных и хвойно-широколиственных лесах Уральского и сопредельного с ним регионов, где ее доля в отловах достигает 70–80% (Башенина и др., 1981а; Жигальский, 2002). В оптимуме ареала численность полевок не подвержена продолжительным спадам и глубоким депрессиям, как на периферии. С 1985 г. средняя многолетняя численность рыжей полевки значимо возросла (Бернштейн и др., 2010).

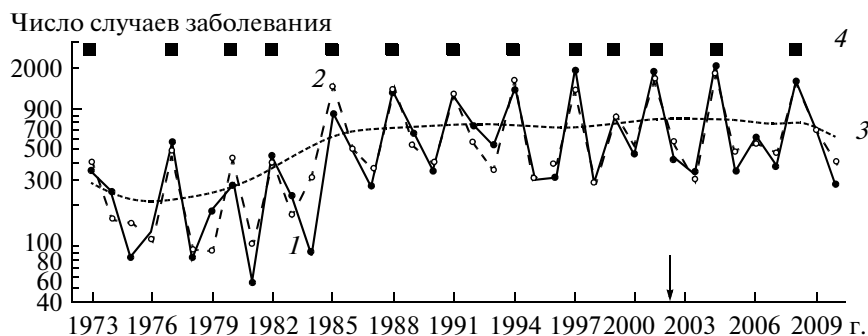
Проведенные экспериментальные и полевые исследования позволили выявить факторы, определяющие динамику эпизоотического и эпидемического процессов, тесно связанных между собой. Среди них главенствующую роль играет состояние популяции резервуарного хозяина. Следует отметить, что геморрагическая лихорадка протекает у рыжих полевок бессимптомно, не снижая темпов размножения и роста численности грызунов (Бернштейн и др., 2001, 2010; Bernshtein et al., 1999).

Для оценки роли различных факторов в динамике очагов ГЛПС было проанализировано более 10 демографических и эпизоотологических характеристик популяции рыжей полевки, 24 среднемесячных метеорологических показателей и урожая липы и ели. На первом этапе были рассчитаны коэффициенты ранговой корреляции Гамма между различными популяционными характеристиками рыжей полевки, урожаем зимних кормов, метеорологическими данными и числом заболевших ГЛПС. Из всего набора исследованных факторов с числом случаев заболевания людей ГЛПС наиболее тесно связано подснежное (“зимнее”) размножение ( $\gamma = 1.0$ ,  $Z = 5.39$ ), урожай ли-

пы прошлого года ( $\gamma = 0.61$ ,  $Z = 4.39$ ), а также численность популяции в апреле ( $\gamma = 0.5$ ,  $Z = 3.75$ ).

С помощью селекции моделей (Burnham, Anderson, 2002) была исследована оптимальность регрессионных моделей для описания динамики заболеваемости и оценена относительная важность предикторов ( $w^+ = \sum w_i$ ) и их коэффициенты (см. таблицу). Весь ряд наблюдений был разделен на две части: первая (1973–2002 гг.) была использована для оценки коэффициентов, вторая (2003–2010 гг.) – для верификации прогноза.

Наиболее важным предиктором для описания/предсказания заболеваемости ГЛПС является “зимнее” размножение рыжей полевки, которое в Удмуртии происходит примерно раз в 2–3 года (Жигальский, 2012). “Вес” других предикторов ниже, и поэтому их роль в формировании активности очага ГЛПС не столь значительна. Регулярно повторяющееся “зимнее” размножение рыжей полевки после лет с обильным урожаем липы – характерная черта ее популяций в оптимальных условиях обитания, в частности в липово-еловых лесах Удмуртии (см. рисунок). В случаях “зимнего” размножения первые выводки появляются еще под снегом, не позднее марта–начала апреля, иногда в январе–феврале (Бернштейн и др., 2010; Hansson et al., 2000). Стимулирующая роль “зимнего” размножения рыжей полевки в активизации очагов ГЛПС связана с особенностями циркуляции вируса в организме и популяции хозяина. Предыдущие исследования (Бернштейн и др., 2010; Bernshtein et al., 1999; Tersago et al., 2012) показали, что основным источником эстафетной передачи инфекции служат полевки в первый месяц после заражения, чаще всего встречающиеся среди недавно созревших особей. Подснежное размножение уже в начале репродуктивного сезона приводит к увеличению частоты контактов разнополых особей старших возрастных групп и быстро созревающих сеголеток, родившихся до мая, что увеличивает вероятность заражения зверьков (Михайлова, 1999; Bernshtein et al., 1999). Вероятность заражения зверьков возрастает по мере удлинения срока их



Число случаев (лог-шкала) заболевания ГЛПС в Республике Удмуртия (1973–2010 гг.).

1 – наблюдаемые, 2 – предсказываемые значения, 3 – тренд, 4 – годы с зимним размножением. Стрелка разделяет годы наблюдений, использованные ( $R_{1973-2002} = 0.88, t_{27} = 9.91$ ) и неиспользованные ( $R_{2003-2010} = 0.99, t_6 = 16.5$ ) для оценки параметров модели.

пребывания в очаге. Это создает условия для сохранения преемственности поколений в эпизоотическом процессе и эстафетной передачи вируса в популяции рыжей полевки. В такой ситуации уже летом эпизоотия достигает своего пика и происходит массовое заражение людей.

В годы более позднего появления молодняка (конец апреля–май) к началу репродуктивного сезона в популяции остается меньше активных вирусоносителей, что препятствует развитию эпизоотического и эпидемического процессов в летне-осенний период (Михайлова, 1999; Бернштейн и др., 2001). Роль раннего начала размножения в возникновении эпидемических вспышек ГЛПС была показана в хвойно-широколиственных и широколиственных лесах Татарстана, Мари-Эл, Самарской, Ульяновской и Тульской областей (Бернштейн и др., 1980; Апекина и др., 2007). Те же закономерности отмечены в функционировании очагов хантавируса АМУР на Дальнем Востоке: эпидемическая ситуация здесь обостряется только в годы с подснежным размножением восточноазиатской мыши (*Apodemus peninsulae*) (Симонова и др., 2006).

Эпизоотический и эпидемический процессы (см. рисунок), как и динамика численности рыжей полевки в Удмуртии, имеют явно выраженный циклический характер (Жигальский, Кшнясев, 2000; Жигальский, 2011). Активизация очагов происходит каждые 2–4 (чаще через 3) года на фоне высокой численности рыжей полевки, но инициируется всегда ранним началом ее размножения после лет с обильным урожаем липы. В последующие 1–3 года после “вспышки” репродуктивный сезон начинается не раньше конца апреля. При этом неизменно наступает заметный спад активности очага, даже если показатели численности полевок равны или превышают пороговые значения, при которых возникали эпидемические вспышки: до 1985 г. – 7.2 в апреле и 22.0 в августе, а с 1985 г. – 22.0 и 35.0 ос/100 л-с соответ-

ственно. Такие значения численности за 38 лет отмечены 22 раза весной и 24 раза в конце лета, тогда как резкие подъемы заболеваемости – только 13 раз. Высокая численность основного хозяина в оптимуме ареала сама по себе не приводит к возникновению вспышек, как это наблюдается в менее продуктивных таежных лесах (Kallio et al., 2010). Поэтому фазы эпизоотической и эпидемической активности очагов не всегда согласуются с популяционными циклами рыжей полевки, выявленными на этой же территории. В некоторых случаях периоды спада активности очагов приходятся на годы популяционных пиков, если им не предшествовало раннее размножение (1974, 1983, 1989 гг.), а годы “вспышек” могут не совпадать с этой фазой (1973, 1988, 1999 гг.).

На основании данных таблицы и описанного механизма функционирования очага ГЛПС была построена статистическая модель. Для прогноза числа случаев заболевания ГЛПС в Удмуртии можно использовать несколько различных уравнений, но мы выбрали простейшую модель экспоненциального роста, которая достаточно хорошо описывает исследуемые процессы:

$$N_{\text{ГЛПС}} = 43 + \exp(5.9 + 0.95X_1 + 0.02X_2),$$

где  $X_1$  – зимнее размножение (1 – да, 0 – нет);  $X_2$  – численность РП в апреле, ос/100 л-с.

Наблюдаемые значения заболеваемости ГЛПС почти идентичны (см. рисунок), а удаление из модели численности рыжей полевки слабо (10%) сказывается на точности прогноза. Ошибка прогноза заболеваемости ГЛПС на эпидсезон 2011 г. (предсказано 1140, зарегистрировано 1078) составила всего 6%.

Таким образом, статистический анализ показал, что в оптимальных для рыжей полевки условиях ежегодная заболеваемость ГЛПС на очаговых территориях может быть предсказана еще весной исключительно по состоянию популяции рыжей полевки (сроки начала размножения и

численность в апреле), даже без информации об активности эпизоотического процесса.

Работа выполнена при финансовой поддержке программы научных исследований УрО РАН (№12-С-4-1012 и №12-П-4-1068).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Апекина Н.С., Бернштейн А.Д., Михайлова Т.В.* и др. Характеристика очагов геморрагической лихорадки с почечным синдромом в разных ландшафтных зонах Тульской области // Мед. вирусол. 2007. Т. XXIV. С. 99–107.
- Башенина Н.В., Бернштейн А.Д., Воронов Г.А.* и др. Динамика численности // Европейская рыжая полевка. М.: Наука, 1981а. Гл. 11. С. 245–268.
- Башенина Н.В., Бернштейн А.Д., Воронов Г.А.* и др. Условия обитания, распределение и биоценологические связи // Европейская рыжая полевка. М: Наука, 1981б. Гл. 4. С. 143–157.
- Бернштейн А.Д., Апекина Н.С., Михайлова Т.В.* и др. Хантавирусная инфекция у рыжих полевок в природном очаге ГЛПС. Сообщ. 2. Зараженность полевок различных возрастных и функциональных групп // Мед. паразитол. 2001. № 4. С. 55–58.
- Бернштейн А.Д., Гавриловская И.Н., Апекина Н.С.* Особенности природной очаговости хантавирусных зоонозов // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2010. № 2. С. 5–13.
- Бернштейн А.Д., Мясников Ю.А., Абашеев В.А.* и др. Активность очагов геморрагической лихорадки с почечным синдромом и динамика популяций основных носителей (попытка эпидемиологического прогнозирования) // Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом в Среднем Поволжье и Предуралье. Л., 1980. С. 58–68.
- Жигальский О.А.* Анализ популяционной динамики мелких млекопитающих // Зоол. журн. 2002. Т. 81. № 9. С. 1078–1106.
- Жигальский О.А.* Структура популяционных циклов рыжей полевки (*Myodes glareolus*) в центре и на периферии ареала // Изв. РАН. Сер. биол. 2011. № 6. С. 733–746.
- Жигальский О.А.* Анализ методов прогнозирования заболеваемости зоонозными инфекциями // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2012. № 3 (64). С. 26–31.
- Жигальский О.А.* Динамика численности и структуры населения рыжей полевки (*Myodes (Clethrionomys) glareolus*) при зимнем и весеннем начале размножения // Зоол. журн. 2012. Т. 91. № 5. С. 619–628.
- Жигальский О.А., Кшняев И.А.* Популяционные циклы европейской рыжей полевки в оптимуме ареала // Экология. 2000. № 5. С. 383–390. / *Zhigalski O.A., Kshnyayev I.A.* Population cycles of the bank vole in the range optimum // Russian J. of Ecology. 2000. Т. 31. № 5. С. 345–352.
- Карасева Е.В., Телицина А.Ю., Жигальский О.А.* Методы изучения грызунов в полевых условиях. М.: ЛКИ, 2008. 416 с.
- Михайлова Т.В.* Динамика популяции рыжей полевки и ее связь с эпизоотическим процессом в очаге геморрагической лихорадки с почечным синдромом: Автореф дис. ... канд. биол. наук. М., 1999. 25 с.
- Симонова Т.Л., Кушнарева Т.В., Симонов С.Б.* и др. Зоогеографическая характеристика популяции мыши *Apodemus peninsulae* и ее роль в поддержании хантавирусной инфекции на юге Приморского края // ЖМЭИ. 2006. № 3. С. 81–84.
- Bernshtein A.D., Apekina N.S., Mikhailova T.V.* et al. Dynamics of Puumala hantavirus infection in natural infected bank voles (*Clethrionomys glareolus*) // Arch. Virol. 1999. V. 144. P. 2415–2428.
- Burnham K.P., Anderson D.R.* Model Selection and Multimodel Inference: A Practical Information-Theoretic Approach. New York: Springer, 2002. 488 p.
- Clement J., Maes P., Van Ranst M.* Hantaviruses in the old and new world emerging viruses in human population // Perspective in medical virology. 2006. V. 16. P. 163–148.
- Hansson L., Jebrzejewska B., Jebrzejewski W.* Regional differences in dynamics of bank vole populations in Europe // Pol. J. Ecol. 2000. V. 48 (Suppl). P. 163–177.
- Plyusnin A., Morzunov S.* Virus evolution and genetic diversity of hantaviruses rodent hosts // Curr. Top. Microbiol. Immunol. 2001. V. 256. P. 47–75.
- Tersago K., Crespin L., Verhagen R., Leirs H.* Impact of Puumala virus infection on maturation and survival in bank voles: a capture-mark-recapture analysis // J. Wildl Dis. 2012. V. 48(1). P. 148–156.