

УДК 616.986.7-036.22:599.323(571.63)

Е.А.Зайцева¹, С.А. Ермолаева², Г.П.Сомов¹

¹ НИИ эпидемиологии и микробиологии СО РАМН (г. Владивосток), ² НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН (г. Москва)

РАСПРОСТРАНЕНИЕ *LISTERIA MONOCYTOGENES* СРЕДИ МЫШЕВИДНЫХ ГРЫЗУНОВ НА ТЕРРИТОРИИ ПРИМОРСКОГО КРАЯ

Ключевые слова: листерии, мышевидные грызуны, факторы патогенности, интернарины.

Изучено распространение бактерий рода *Listeria* среди мышевидных грызунов, отловленных на территории Приморского края, и выявлены отдельные факторы патогенности возбудителя, необходимые на определенных этапах инфекции и приводящие к персистенции его в организме грызунов. Отмечено, что среди обследованных особей листерии были обнаружены у полевой мыши, красно-серой полевки, восточно-азиатской мыши, красной полевки. В группе животных по показателю инфицированности листериями доминировала полевая мышь (*Apodemus agrarius*), обитающая на равнинной территории Приморского края, от которой чаще всего выделялся патогенный для человека и животных вид *L. monocytogenes*. Исследования показали существование эпизоотического процесса листериоза в популяции мышевидных грызунов на территории Приморского края, которые при определенных условиях могут явиться источником инфекции.

Грамположительная бактерия *Listeria monocytogenes*, возбудитель листериоза, широко распространена в окружающей среде и выделена более чем у 100 видов различных животных (сельскохозяйственных, домашних, диких). В настоящее время доказано, что одним из источников листериозной инфекции для человека служат дикие грызуны и сельскохозяйственные животные. При попадании в макроорганизм эти бактерии вызывают развитие заболевания, которое обусловлено продукцией ими белковых факторов патогенности, позволяющих листериям проникать и паразитировать в эукариотических клетках (белки-интернарины InlA, InlB, Auto, ActA, листериолизин и др.) [12, 14].

Многие ученые проводят исследования на зараженность листериями грызунов и других диких животных, которым отводится важная роль в инфицировании окружающей среды и формировании природных очагов инфекции [2, 3, 7, 8, 11]. Известно, что как у людей, так и у животных может иметь место бессимптомное листериозное носительство [12, 13, 14]. При исследовании мышевидных грызунов, отловленных на Европейской территории России (домовые мыши, серые крысы, полевые мыши, рыжие полевки), были получены положительные результаты на листериоз в 0,14% случаях, а пробы, взятые на плодовоовощных базах (смывы, погрызенные овощи), были положительными в 3,3% случаях [8]. В Читинской области в естественных условиях заражение листериями найдено у многих видов мелких млекопитающих (тарбаган, суслик даурский, полевки разных видов — Брандта, стадная, восточная, красно-серая, унгульская и монгольская, мышь домовая) и

насекомых (блохи), а также субстрата и почвы гнезд грызунов, погадок хищных птиц [11]. Общая инфицированность *L. monocytogenes* грызунов колеблется, по данным этих авторов, от 0,001 до 0,1%. Отмечено, что чаще эпизоотии протекают среди полевков [11]. Имеются сообщения о выделении *L. monocytogenes* от грызунов в г. Новороссийске [2].

Вопрос о циркуляции этого возбудителя среди грызунов на Дальнем Востоке до сих пор изучен недостаточно. В то же время известно, что территория Приморского края является эндемичной по ряду природно-очаговых инфекций, в том числе по геморрагической лихорадке с почечным синдромом, туляремии, лептоспирозу, а основными носителями этих патогенов являются мышевидные грызуны [1,9].

Цель исследования — изучить распространение бактерий рода *Listeria* среди мышевидных грызунов на территории Приморского края и выявить отдельные факторы патогенности, необходимые на определенных этапах инфекции и приводящие к персистенции возбудителя в организме у грызунов.

Исследованы пробы органов (печень, селезенка, лимфатические узлы, кишечник) от 654 грызунов, которые были отловлены в течение 2004—2005 гг. в различных биотопах (хвойно-широколиственных и смешанных лесах в долинах ручьев и рек, прирусловых комплексах, вейнико-полюнных разнотравных лугах и т.д.) на территории трех районов (Спасского, Надеждинского и Шкотовского) Приморского края. Микробиологические исследования проводились на средах с использованием методов, рекомендованных ГОСТ Р 51921-2002 и МУК 4.2.1122-02 для выявления листерий, а также с использованием питательных сред в авторской разработке [5].

Антигенные свойства культур определяли в линейной реакции агглютинации с помощью типовой поливалентной и моновалентных (I и IV серотипов) листериозных сывороток, изготовленных во ВНИИВВиМ (г. Покров). Для фаготипирования *L. monocytogenes* использовали набор бактериофагов, включающий фаги Ы-2Аи L-4А (ВНИИВВиМ, г. Покров).

Антибиотикорезистентность штаммов определяли методом дискодиффузии в агар с применением стандартных бумажных дисков с антибиотиками, производства Научно-исследовательского центра фармакотерапии (г. Санкт-Петербург), согласно МУК 4.2.1890-04. В качестве питательной среды для определения чувствительности микроорганизмов

Таблица 1

Виды грызунов — носителей бактерий рода *Listeria* на территории Приморского края

№ штамма	Вид листерий	Год выделения	Вид грызуна	Латинское название	Место выделения
VIMVR062	<i>L. monocytogenes</i>	2004	Полевая мышь	<i>Apodemus agrarius</i>	Спасский р-н
VIMVR063	<i>L. monocytogenes</i>	2004	Полевая мышь	<i>Apodemus agrarius</i>	Спасский р-н
VIMVR079	<i>L. innocua</i>	2004	Полевая мышь	<i>Apodemus agrarius</i>	Надеждинский р-н
VIMVR081	<i>L. monocytogenes</i>	2005	Красно-серая полевка	<i>Myodes rufocanus</i>	Шкотовский р-н
VIMVR082	<i>L. monocytogenes</i>	2005	Красно-серая полевка	<i>Myodes rufocanus</i>	Шкотовский р-н
VIMVR083	<i>L. monocytogenes</i>	2005	Красно-серая полевка	<i>Myodes rufocanus</i>	Шкотовский р-н
VIMVR084	<i>L. monocytogenes</i>	2005	Полевая мышь	<i>Apodemus agrarius</i>	Шкотовский р-н
VIMVR085	<i>L. monocytogenes</i>	2005	Полевая мышь	<i>Apodemus agrarius</i>	Шкотовский р-н
VIMVR086	<i>L. monocytogenes</i>	2005	Полевая мышь	<i>Apodemus agrarius</i>	Шкотовский р-н
VIMVR087	<i>L. monocytogenes</i>	2005	Полевая мышь	<i>Apodemus agrarius</i>	Шкотовский р-н
VIMVR088	<i>L. monocytogenes</i>	2005	Красно-серая полевка	<i>Myodes rufocanus</i>	Шкотовский р-н
VIMVR089	<i>L. monocytogenes</i>	2005	Красно-серая полевка	<i>Myodes rufocanus</i>	Шкотовский р-н
VIMVR090	<i>L. monocytogenes</i>	2005	Полевая мышь	<i>Apodemus agrarius</i>	Шкотовский р-н
VIMVR091	<i>L. monocytogenes</i>	2005	Полевая мышь	<i>Apodemus agrarius</i>	Шкотовский р-н
VIMVR092	<i>L. monocytogenes</i>	2005	Восточно-азиатская мышь	<i>Apodemus peninsulae</i>	Шкотовский р-н
VIMVR093	<i>L. monocytogenes</i>	2005	Восточно-азиатская мышь	<i>Apodemus peninsulae</i>	Шкотовский р-н
VIMVR094	<i>L. monocytogenes</i>	2005	Красно-серая полевка	<i>Myodes rufocanus</i>	Шкотовский р-н
VIMVR095	<i>L. monocytogenes</i>	2005	Красно-серая полевка	<i>Myodes rufocanus</i>	Шкотовский р-н
VIMVR096	<i>L. monocytogenes</i>	2005	Красно-серая полевка	<i>Myodes rufocanus</i>	Шкотовский р-н
VIMVR097	<i>L. monocytogenes</i>	2005	Красно-серая полевка	<i>Myodes rufocanus</i>	Шкотовский р-н
VIMVR172	<i>L. ivanovii</i>	2006	Красная полевка	<i>Myodes rutilus</i>	Спасский р-н

к антибиотикам использовали агар Мюллера-Хинтон (BioMerieux, Франция).

При проведении работ с экспериментальными животными выполнялись все правила, предусмотренные приказом МЗ СССР № 755 от 12.08.1977 г.

Для постановки полимеразной цепной реакции (ПЦР) использовали бактериальные лизаты, приготовленные, как описано Е.А. Зайцевой и др. [6]. Молекулярно-генетическое типирование штаммов проводили с помощью тест-системы Ампли-Сенс *Listeria monocytogenes* (г. Москва) по программе фирмы-изготовителя. Определение генов, кодирующих белки-интерналы А, В и С, осуществляли с использованием праймеров, указанных Е.А. Зайцевой и др. [4], а гена *auto* — с праймерами *autoF*-5'-AAGTTGCGCGTGAAGAAATGC; *autoR*-5'-GTGTTGACGTACCTACCTGTT; гена *actA* - с праймерами *actAF*-5'-AGGAAGGCGACTGGGGCGGAG, *actAR*-5'-TGGAATTTCGAATGAGCTCGG. Нуклеотидные последовательности открытых рамок считывания генов, кодирующих интерналы, а также белки ActA, Auto были получены из базы данных ListiList (<http://www.pasteur.fr>), содержащей последовательность генома штамма EGDe, который был использован в данной работе как положительный контроль. Праймеры были выбраны в 5' и 3' областях открытых рамок считывания с помощью программы Oligo 38. ПЦР осуществляли на амплификаторе «Терцик» (ДНК-технология, Москва) по следующей программе:

1) для пар праймеров *inlAF*—*inlAR*, *inlBF*—*inlBR*, *inlCF*—*inlCR*, как указано Е.А. Зайцевой и др. [4];
2) для пары праймеров *autoF*—*autoR*— 1-й цикл — 94°C, 2 мин; 5 циклов - 94°C, 20 с, 50°C, 20 с, 72°C, 20 с; 25 циклов — 94°C, 5 с, 50°C, 5 с, 72°C, 5 с;

3) для пары праймеров *actAF*—*actAR*— 1-й цикл — 94°C, 2 мин; 5 циклов - 94°C, 20 с, 55°C, 20 с, 72°C, 20 с; 25 циклов — 94°C, 5 с, 55°C, 5 с, 72°C, 5 с.

Продукты реакции разделяли на 1% агарозном геле в буфере TAE и окрашивали бромистым этидием.

Микробиологическим методом была выделена 21 культура бактерий, относящихся к роду *Listeria*, 19 из которых были идентифицированы как *L. monocytogenes* и по одной культуре — как *L. innocua* и *L. ivanovii* (табл. 1). Среди обследованных грызунов, отловленных на территории Приморского края, листерии были обнаружены у полевой мыши, красно-серой полевки, восточно-азиатской мыши, красной полевки. От полевой мыши выделено два вида листерий — *L. monocytogenes* и *L. innocua*, от красной полевки — только один вид *L. ivanovii*. Носителями патогенного вида *L. monocytogenes* оказались мышевидные грызуны рода *Apodemus* (полевая и восточно-азиатская мыши) и лесные полевки рода *Myodes* (красно-серые полевки).

Известно, что существование микроба в определенной экологической нише (хозяине) и при определенной температуре влияет на его биологические свойства, что может сказываться на морфологии колоний, особенностях роста, активности ряда ферментов, антигенной структуре и вирулентности возбудителя [10]. С этой целью у всех штаммов *L. monocytogenes*, выделенных из органов грызунов, изучались биологические свойства. По морфологии среди культур чаще встречались кокки, палочки и реже — овоидные формы бактерий, которые окрашивались по Граму положительно. Все штаммы *L. monocytogenes*, изолированные от грызунов, были подвижны при 20—22°C, а 42% культур — неподвижны при 37°C. Все изоляты *L. monocytogenes* были оксидазоотрицательными. На

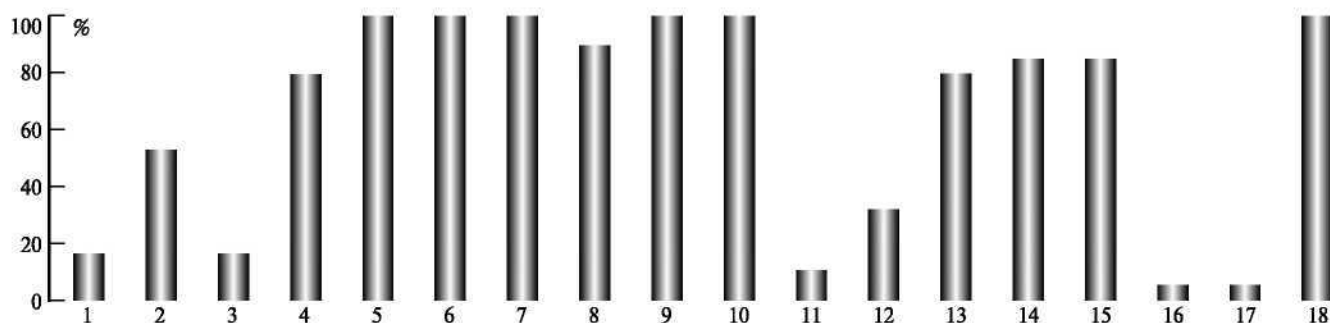


Рис. Резистентность к антимикробным препаратам штаммов *L. monocytogenes*, изолированных от грызунов в Приморском крае. 1 — эритромицин, 2 — азитромицин, 3 — амикацин, 4 — цефалексин, 5 — цефуроксим, 6 — цефотаксим, 7 — цефтазидим, 8 — цефаперазон, 9 — цефтриаксон, 10 — налидиксовая кислота, 11 — офлоксацин, 12 — норфлоксацин, 13 — пемфлоксацин, 14 — ципрофлоксацин, 15 — ломефлоксацин, 16 — левофлоксацин, 17 — хлорамфеникол, 18 — полимиксин.

кровяном агаре у 94,7% культур *L. monocytogenes* отмечалась зона (3-гемолиза).

При изучении биохимических свойств 100% культур *L. monocytogenes* разлагали до кислоты без газа эскулин, глюкозу, фруктозу, рамнозу, маннозу, лактозу, мальтозу, галактозу, салицин, мелецитозу и не разлагали ксилозу, маннит, мелибиозу, раффинозу, мочевины, дульцит, адонит и крахмал. По отношению к двум сахарам (арабинозе и сахарозе) они показали переменные результаты: 10,5% культур ферментировали арабинозу, 52,6% — сахарозу. У всех изучаемых культур листерий отмечалась отрицательная метил-рот-реакция и реакция Фогес-Проскауэра на полужидком агаре (0,3%).

Таким образом, анализ ферментации углеводов и спиртов у штаммов *L. monocytogenes*, изолированных из органов грызунов, подтвердил относительную стабильность и однородность биохимических свойств этих бактерий, что, возможно, объясняется их хорошо выраженной адаптационной способностью к существованию в данных видах макроорганизмов.

Для более четкой идентификации и биологической характеристики выделенных из органов грызунов культур проведено фаготипирование штаммов *L. monocytogenes*. Чувствительными к бактериофагам L-2A и L-4A оказались 78,9% штаммов, из них 21% культур типировались фагом L-2A, а 57,9% — фагом L-4A.

L. monocytogenes в 100% случаев агглютинировались поливалентной листериозной сывороткой. Все штаммы типировались моноспецифическими листериозными сыворотками и по антигенной структуре 40,7% из них относились к серотипу I и 59,3% — к серотипу IV.

В процессе адаптации бактерий к определенным условиям существования немаловажное значение отводится их резистентности к антибиотикам [3]. В настоящее время установлено, что в связи с усилением генетического обмена плазмидами полиантибиотикорезистентности между циркулирующими штаммами различные виды бактерий могут приобретать и новые признаки, ранее не характерные для той или иной таксономической группы. Используя дискодиффузионный метод, нами был проведен анализ антибиотикорезистентности изолятов *L. monocytogenes*, который показал, что все штаммы оказались резистентными к

цефалоспорином II и III поколения (цефуроксиму и цефтазидиму, цефотаксиму, цефтриаксону соответственно), налидиксовой кислоте и полимиксину. Высокий уровень резистентности *L. monocytogenes* был обнаружен к цефалоспорином I (цефалексину) и III поколений (цефаперазон), а также фторхинолонам — пемфлоксацину, ломефлоксацину, ципрофлоксацину (рис.). Все исследуемые культуры обладали полиантибиотикорезистентностью: 26,3% изолятов были резистентны к 10, 26,3% — к 11, 21% — к 9, 10,5% — к 13 препаратам, по 5,3% изолятов листерий — к 8, 12 и 15 антимикробным препаратам соответственно.

В последние годы достигнут существенный прогресс в изучении факторов патогенности листерий, их роли на различных этапах инфекционного процесса, наличия генов, определяющих их синтез, а также механизмов регуляции их экспрессии [12, 14].

У всех культур *in vitro* изучен ряд ферментов, которые могут участвовать в развитии инфекционного процесса — каталаза, гиалуронидаза, ДНКаза, лецитиназа, липолитическая активность (табл. 2). Все штаммы *L. monocytogenes* были каталазоположительными, показали липолитическую активность на средах, содержащих твин 20, 60, 80, лецитиназу на среде ГРМ № 1 с активированным углем, ДНКазу. Гиалуронидаза была отмечена у 89,5% культур.

Выделенные из органов грызунов культуры *L. monocytogenes* были проанализированы с помощью полимеразной цепной реакции на присутствие генов, кодирующих факторы адгезии и инвазии, относящиеся к семейству интерналинов, а также генов actA и auto. На ДНК всех исследованных штаммов *L. monocytogenes* был получен продукт предсказанного размера. Сравнительный анализ по выявлению генов inlA, inlB, inlC у *L. monocytogenes* от грызунов, циркулирующих в данном географическом регионе, показал, что все изучаемые культуры обладали этими генами. Интересные результаты получены при выявлении генов, кодирующих белки ActA и Auto. У всех без исключения штаммов *L. monocytogenes* был обнаружен ген, кодирующий белок ActA, тогда как ген, кодирующий белок Auto, не выявлялся.

У штаммов, выделенных из органов грызунов на территории Приморского края, исследовалась *in vivo*

Таблица 2

Факторы патогенности у культур *L. monocytogenes*, изолированных от грызунов в Приморском крае

№ штамма	Ферменты								Гемолиз	Гены, кодирующие белки					Вирулентность для животных	
	Каталаза	ДНКаза	Гиалуронидаза	Липаза			Лецитиназа (на среде ГРМ № 1)			InlA	InlB	InlC	ActA	Auto	LD ₅₀ , /мл	к/к проба, дни
				ТВИН 20	ТВИН 60	ТВИН 80	без углем	с углем								
VIMVR062	+	+	+	+	+	+	-	+	го	+	+	+	+	-	6,3×10 ⁶	+(10)
VIMVR063	+	+	+	+	+	+	-	+	р	+	+	+	+	-	1,0×10 ⁴	+
VIMVR081	+	+	+	+	+	+	-	+	р	+	+	+	+	-	НО	но
VIMVR082	+	+	+	+	+	+	-	+	р	+	+	+	+	-	1,58×10 ⁷	+(11)
VIMVR083	+	+	+	+	+	+	-	+	го	+	+	+	+	-	НО	но
VIMVR084	+	+	+	+	+	+	-	+	го	+	+	+	+	-	НО	но
VIMVR085	+	+	+	+	+	+	-	+	р	+	+	+	+	-	6,3×10 ⁶	-
VIMVR086	+	+	+	+	+	+	-	+	р	+	+	+	+	-	НО	но
VIMVR087	+	+	+	+	+	+	-	+	р	+	+	+	+	-	3,98×10 ⁵	+(9)
VIMVR088	+	+	+	+	+	+	-	+	го	+	+	+	+	-	НО	но
VIMVR089	+	+	+	+	+	+	-	+	р	+	+	+	+	-	1,58×10 ⁷	но
VIMVR090	+	+	+	+	+	+	-	+	р	+	+	+	+	-	6,3×10 ⁶	но
VIMVR091	+	+	+	+	+	+	-	+	р	+	+	+	+	-	НО	но
VIMVR092	+	+	+	+	+	+	-	+	р	+	+	+	+	-	2,51×10 ⁴	но
VIMVR093	+	+	+	+	+	+	-	+	го	+	+	+	+	-	НО	но
VIMVR094	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+	+	+	+	-	НО	но
VIMVR095	+	+	-	+	+	+	-	+	р	+	+	+	+	-	НО	но
VIMVR096	+	+	-	+	+	+	-	+	р	+	+	+	+	-	НО	но
VIMVR097	+	+	+	+	+	+	-	+	р	+	+	+	+	-	НО	но

Примечание: к/к — кератоконъюнктивальная проба; но — не определяли.

вирулентность с определением LD₅₀ в биопробах на неинбредных белых мышах и проводилась кератоконъюнктивальная проба на морских свинках (табл. 2). Отмечено, что исследуемые штаммы *L. monocytogenes* обладали довольно высокой вирулентностью по отношению к белым мышам, вызывая их гибель или развитие параличей. У морских свинок при инфицировании конъюнктивы глаз наблюдалось развитие гнойного кератоконъюнктивита или кератита.

Таким образом, в группе животных, отловленных в естественных биотопах, по числу инфицированных доминировала полевая мышь (*Apodemus agrarius*), обитающая на равнинной территории Приморского края, от которой чаще всего выделялся патогенный для человека и животных вид *L. monocytogenes*.

Результаты, полученные при изучении биологических свойств и молекулярно-генетических особенностей штаммов *L. monocytogenes*, показывают, что наличие или отсутствие факторов адгезии и инвазии является необходимым условием для персистенции этих бактерий внутри организма диких грызунов. В то же время результаты исследований предполагают существование постоянного эпизоотического процесса листериоза в популяции грызунов, которые при определенных условиях могут явиться источником инфекции. Поэтому с целью мониторинга за листериями необходимы дальнейшие наблюдения, направленные на обследование природных очагов

в разные фазы популяционной численности грызунов — носителей патогенных микроорганизмов.

Литература

1. Боровская Н.А. Иммунологическая характеристика природных и антропогенных очагов лептоспироза на территории Приморского края в современный период: дис. канд. мед. наук. — Владивосток, 2002.
2. Джупина С.И., Фомин В.М. // Науч.-производств. конф. «Медико-ветеринарные аспекты листериоза». — Покров, 1993. — С. 15-16.
3. Домарадский И.В. // Журн. микробиол. — 1997. — № 4. — С. 31-35.
4. Зайцева Е.А., Ермолаева С.А., Сомов Г.П. // Журн. микробиол., эпидемиол и иммунобиол. — 2006. — № 4. — С. 42-45.
5. Зайцева Е.А., Сомов Г.П. // Журн. микробиол., эпидемиол и иммунобиол. — 2006. — № 2. — С. 3—6.
6. Зайцева Е.А., Пуховская Н.М., Мусатов Ю.С. и др. // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. — 2007. — Т. 9, № 1. — С. 81-89.
7. Котляров В.М. // Листериоз на рубеже тысячелетий: мат. симп. — Покров, 1999. — С. 48—52.
8. Маненкова Г.М., Цвиль Л.А. // Мед.-ветеринарн. асп. листериоза: мат. конф. — Покров, 1993. — С. 19—20.
9. Слонова Р.А., Астахова Т.И., Компанец Г.Г. // Журн. микробиол., эпидемиол и иммунобиол. — 1997. — № 5. — С. 97-101.

10. Сомов Г.П., Покровский В.И., Беседнова Н.Н. Псевдотуберкулез. — М.: Медицина, 1990.
11. Юзвик Л.Н., Агапов В.А., Ежинов И.П. // Науч.-производств. конф. «Медико-ветеринарные аспекты листериоза». — Покров, 1993. — С. 23—25.
12. Тартаковский И.С., Малеев В.В., Ермолаева С.А. Листерии: роль в инфекционной патологии человека и лабораторная диагностика. — М.: Медицина, 2002.
13. Farber J.M., Peterkin P.I. // *Microbiol. Rev.* - 1991. - Vol. 55, No. 3. - P. 476-511.
14. Vazquez-Boland J.A., Kuhn M., Berche P. et al. // *Clin. Microbiol. Rev.* - 2001. - Vol. 14. - P. 584-640.

Поступила в редакцию 14.05.2008.

DISTRIBUTION OF THE LISTERIA MONOCYTOGENES IN MICE IN TERRITORY OF PRIMORSKI KRAI

E.A. Zajitseva¹, S.A. Ermolaeva², G.P. Somov¹

¹ Scientific research institute of epidemiology and microbiology of the Siberian branch of the Russian Academy of Medical Science (Vladivostok), ² Scientific research institute of epidemiology and microbiology named by N.F. Gamalei, RAMS (Moscow)

Summary — Distribution of bacteria *Listeria* among mice rodents caught in territory of Primorsky Krai is investigated, and separate factors of pathogenicity of the activator, necessary infections at the certain stages and resulting in persisting it in an organism of rodents are revealed. It is marked, that among the surveyed rodents *Listeria* have been found out in the field mouse, it is East-Asian mice, red mice. Over the group of animals on a parameter of *Listeria* infection was dominated with the field mouse (*Apodemus agrarius*), living on flat territory of Primorsky Krai and among it — *L. monocytogenes* which is pathogenic for the human and animals was allocated. Researches have shown existence of epizootic process of *Listeria* in a population of mice rodents in territory of Primorsky Krai which under certain conditions can be a source of an infection.

Keywords: *Listeria*, rodents, factors of pathogenicity, internalin.

Pacific Medical Journal, 2008, No. 2, p. 65-69.

УДК616.61-008.6-085:[616.98:578.833.29

Ю.Г. Образцов¹, А.Ф. Попов², В.А. Иванис², Т.В. Кушнарёва³

¹ Военно-морской клинический госпиталь ТОФ (г. Владивосток), ² Владивостокский государственный медицинский университет, ³ НИИ эпидемиологии и микробиологии СО РАМН (г. Владивосток)

ЭТИОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, рибавирин, лечение.

У 20 больных с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом применена ступенчатая методика терапии виразолом (внутривенное введение 16 мг/кг 4 раза в сутки) в течение 3 дней с последующим приемом верорибавирина внутрь (1000 мг в сутки — 5 дней). Начало терапии у всех больных приходилось на 4—5-й дни болезни. У пациентов, получавших виразол, быстрее нормализовалась температура тела, исчезали боли в животе и области поясницы, меньше была продолжительность олигурии, отсутствовал геморрагический синдром. Продолжительность обнаружения РНК хантавируса в крови 20 пациентов, получавших виразол и рибавирин, была меньше, чем у пациентов, не получавших противовирусные препараты. Установлено положительное влияние виразола на иммунопатогенез инфекции, что подтверждено данными уровня цитокинов.

В последние годы все большее признание завоевывает этиотропная терапия вирусных инфекций. Известный противовирусный препарат рибавирин, обладающий широким спектром активности против РНК- и ДНК-содержащих вирусов, используется в терапии острых и хронических рецидивирующих инфекций. Опыт применения рибавирина и его аналогов (виразол, рибамидил) у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (ГЛПС), ассоциированной с серотипами Хантаан в Китае (1991—1994), Пуумала — в России (1991, 1993, 2000), и хантавирусным легочным синдромом, вызванным вирусом Син Номбре в США (1994), показал его эффективность в ранние сроки болезни. Высокую оценку получили рандомизированное плацебоконтролируемое лечение ГЛПС рибавирином в Китае в 1988—1994 гг., когда впервые было установлено быстрое снижение

вирусной нагрузки у 242 больных. Главным показателем эффективности в этом исследовании было статистически значимое снижение летальности (в 7 раз по сравнению с плацебо). Изучена клиническая эффективность препарата: на фоне приема рибавирина отмечалось уменьшение продолжительности лихорадки, олигурии, снижение риска развития геморрагического синдрома. Авторы показали более высокую эффективность при парентеральном введении рибавирина. J.W. Huggins et al. (1988), Y. Zhang et al. (1992), Z.O. Yang et al. (1992), участвуя в этой серии клинических испытаний, проанализировали динамику виремии методами изоляции вируса и определения иммуноглобулин М в непрямом методе флюоресцирующих антител и ELISA [4, 6, 7]. Терапевтический эффект рибавирина заключался в быстром прерывании репликации хантавируса при достижении нагрузочной дозы препарата (33 мг/кг). Подтверждение противовирусной эффективности рибавирина нашло отражение и в результатах недавних исследований W. Severson et al. [5], изучавших механизмы прекращения репликации хантавируса.

В отечественной клинической практике этиотропная терапия ГЛПС не укрепилась, учитывая неэффективность противовирусных препаратов в более поздние сроки болезни, когда госпитализируется большая часть пациентов с тяжелыми формами инфекции и ее исход определяет не вирусная нагрузка, а полиорганная недостаточность и неотложные состояния. Отрицательное отношение к этиотропной терапии подкреплялось мнением о коротком периоде виремии