

ТЕНДЕНЦИИ РАЗВИТИЯ ЭПИДЕМИОЛОГИИ В XXI ВЕКЕ

ЗАМЕСТИТЕЛЬ
РУКОВОДИТЕЛЯ ОТДЕЛА
ЭПИДЕМИОЛОГИИ ГУ НИИЭМ
ИМ. Н.Ф. ГАМАЛЕИ РАМН,
Д. М. Н.

Игорь Андроникович
Шагинян



XX век в борьбе с инфекционными заболеваниями оказался неоднозначным. С одной стороны, успехи в лечении и специфической профилактике инфекционных заболеваний позволили значительно снизить показатели заболеваемости и смертности от многих нозологических форм. Вместе с тем появление в последней четверти века новых инфекционных заболеваний (СПИД, легионеллез, Лайм-боррелиоз, геморрагические лихорадки, ТОРС или SARS) и возврат, казалось бы, ликвидированных инфекций (малярия, туберкулез и др.) показывает, что человечеству предстоит пройти еще значительный путь к победе над инфекционными и паразитарными заболеваниями.

Более половины всех случаев заболеваний в современном мире составляют инфекционные заболевания, от которых в настоящее время на планете ежегодно умирают около 17 млн. человек, то есть около 1/3 от числа умерших от всех заболеваний.

Мечта о полном искоренении инфекционных заболеваний, особенно сильно звучавшая в 50–60-е годы XX столетия, остается невыполнимой и вряд ли когда-либо будет осуществлена.

На протяжении тысячелетий существования современного человечества в развитии инфекционных заболеваний отмечают четыре периода.

Первый период – около 5000 лет назад, когда древние цивилизации Восточного Средиземноморья

и Южной Азии вступили в контакт друг с другом, – был отмечен эпидемиями инфекционных заболеваний. Доказательством существования эпидемий инфекционных заболеваний в том периоде являются археологические и библейские свидетельства, хотя и отсутствуют описания конкретных специфических заболеваний.

Полагают, что в этот период от животных на ранних стадиях развития сельского хозяйства люди приобрели ряд инфекционных заболеваний, которые в настоящее время считаются истинно человеческими (антропонозами), – туберкулез, лепру, холеру, оспу, корь, грипп и сифилис. Подобный механизм осуществляется и в настоящее время, когда от животных приобретены HIV-1 и AIDS, вирус Эбола, бычья губчатая энцефалопатия, вызывающая вариант болезни Крейцфельда-Якобса у людей, «тяжелый острый респираторный синдром» (ТОРС).

Второй период проходил около 2000 лет назад на границе старой и новой эры во времена существования двух сильных государств – Римской империи и Китая. В этот период между оконечностями Азиатского и Европейского континентов Евразийского суперконтинента распространились такие эпидемические инфекционные заболевания, как оспа и бубонная чума.

Третий период начался около 500 лет назад. В это время Европа начала эксплуатировать и пересекать океаны. Началось взаимное проникновение заболеваний между Европой и Америкой, Европой и Тихоокеанским и Австралийским регионами. Большинство из таких межконтинентальных взаимных проникновений инфекционных заболеваний приводило к разрушительным последствиям, прежде всего после появления европейских инфекций в чувствительных местных популяциях Нового света и Австралии. Типичными инфекционными заболеваниями этого периода были оспа, корь, тиф, грипп. Последствием трансатлантической перевозки рабов в Центральную и Южную Америку из Африки стало появление на этих территориях малярии и желтой лихорадки.

В настоящее время наблюдается четвертый период распространения инфекционных заболеваний на глобальном уровне. Характерными признаками этого периода являются необычная персистентная форма пандемии холеры, пандемия HIV/AIDS, широкое распространение туберкулеза, вызванного множественноустойчивым возбудителем, распространение малярии и лихорадки денге в тропических и субтропических регионах.

Современный период характеризуется совокупностью социальных и экономических изменений, ростом городов, индустриализацией, интенсивной миграцией населения. Эти процессы изменили в XX веке одну из основных характеристик многих инфекций как заболеваний, ограниченных определенной территорией, частью суши, материка, и привели к тому, что инфекционные заболевания распространились на значительные расстояния, стали межконтинентальными и глобальными.

Изменение экологической ситуации в мире, изменение возрастной структуры населения в развитых странах, а также изменение инфекционной структуры заболеваемости привели к следующему: эпидемиология как «наука, изучающая причины, условия и механизм формирования заболеваемости...» вынуждена расширить область познания за пределы эпидемиологического процесса и требует для решения актуальных вопросов инфекционной патологии использования в качестве методического и методологического приемов интегративного подхода, включающего достижения микробиологии (физиология возбудителя), молекулярной генетики и биохимии (свойства генома возбудителя и макроорганизма), иммунологии (иммунологическая структура населения), экологии (жизнедеятельность возбудителей инфекционных заболеваний в экосистемах), демографии (возрастная структура и динамика численности населения), математики (моделирование и прогнозирование массовых инфекционных заболеваний).

Для получения объективных и полных характеристик возбудителя и хозяина оптимальным вариантом в изучении эпидемиологии каждого инфекционного заболевания является использование всех научных дисциплин, упомянутых выше. Знание всех особенностей возбудителя и хозяина позволит создать систему эффективных противоэпидемических мероприятий, осуществлять прогноз неблагоприятных эпидемических ситуаций и проводить долгосрочную профилактику массовых инфекционных заболеваний.

К наиболее актуальным проблемам эпидемиологии относятся:

1. Природно-очаговые инфекции – как модель для изучения механизмов циркуляции возбудителей в природных и техногенных экосистемах и их эпидемического проявления.
2. Проблема появления новых и возврата «старых» инфекционных заболеваний.

3. Проблема контролируемых инфекций – осознание обоснованности использования вакцин для профилактики инфекционных заболеваний.
4. Проблема разработки средств и методов индикации агентов биотерроризма и противоэпидемических мероприятий и оценка возможности их использования с моделированием возможных последствий.
5. Проблема распространения условно-патогенных микроорганизмов в больничных стационарах как вероятностная модель распространения массовых инфекционных заболеваний в обществе в недалеком будущем.
6. Проблема биоразнообразия возбудителей инфекционных заболеваний как модель трудности идентификации и выявления возбудителя и источника инфекции.
7. Проблема смешанных инфекций – как модель сложности диагностики, лечения и эпидемиологии инфекций, одновременно вызываемых возбудителями различных видов.
8. Получение доказательств инфекционной природы ряда заболеваний с неустановленной этиологией.

1. *Природно-очаговые инфекции* – как модель для изучения непрерывности эпизоотического процесса в природных и техногенных экосистемах, отражающая непрерывно происходящие изменения вследствие воздействия на них человеческой популяции. Это неизбежно приводит к изменчивости циркулирующего в этой экосистеме возбудителя, а также паразитарной системы, в которой циркулирует популяция возбудителя. Природный очаг, в который входит паразитарная система, также подвержен значительным изменениям. Эти изменения, как правило, обусловлены отрицательными воздействиями на него экономической и социальной деятельности человека. И если внутренние механизмы регуляции паразитарной системы (соотношение численности возбудителя и переносчика, временные параметры) осуществляются посредством саморегуляции, то влияние внешних факторов (разнообразные воздействия человека и изменение климата) может быть чрезвычайным и приводить к существенным изменениям, кардинально изменяя эпидемический процесс. При этом могут меняться сезонные пики активности конкретной природно-очаговой болезни, ее клинические проявления, изменяться количество восприимчивого к данному инфекционному заболеванию населения, которое проживает в природном очаге данного заболевания.

Воздействие человека на природные экосистемы, а через последние и на паразитарные системы может существенно изменять численность гостальной (совокупность возбудителей в теплокровных), векторной (возбудитель в организмах переносчиков) и «внеорганизменной» частей популяции возбудителя. Такое изменение численности различных частей популяции может приводить к ситуации, когда подавляющая доля популяции возбудителя будет вступать



в фазу резервации, во время которой длительное время в природном очаге будут отсутствовать «маркеры» типичного для данного очага заболевания. Инфекция скрывается на определенное время, а затем при изменении условий происходит реверсия резервированной (покоящейся) формы в вегетативную с активной циркуляцией и проявлением (re-emerging) в виде резкого увеличения клинических случаев заболевания. Современные молекулярно-генетические технологии позволяют обнаруживать любой (экспрессирующийся и не экспрессирующийся) ген возбудителя и выявлять его эпидемиологическую значимость, в связи с чем одной из основных задач эпидемиологии в ближайшее время должен быть постоянный мониторинг природных очагов инфекционных заболеваний с целью предупреждения вспышек и пандемий, а также своевременного выявления новых (emerging) и возвращающихся (re-emerging) инфекционных заболеваний.

Зоонозы бактериальной, вирусной и протозойной природы занимают особое место в структуре инфекционной патологии человека. Убиквитарное распространение природных очагов, равно как и разнообразный видовой спектр резервуарных хозяев и переносчиков, исключает возможность не только их полного искоренения, но и локальной ликвидации. Зоонозами представлены около 90% всех инфекционных болезней, относящихся к категориям «новых» (emerging), то есть вызываемых ранее неизвестными патогенами, и «возвращающихся» (re-emerging), заболеваемость которыми резко возросла в течение двух последних десятилетий. По данным ВОЗ, за последние два года в мире зарегистрированы более 70 крупных вспышек инфекционных болезней, охвативших десятки тысяч людей, из которых более половины приходится на опасные и особо опасные зоонозы: чума, сибирская язва, туляремия, риккетсиозы и лептоспирозы.

Природные очаги зоонозов имеют широкое распространение как на территории Российской Федерации, так и многих других стран, представляя собой естественные «биореакторы» для возникновения новых видов возбудителей инфекционных заболеваний. В течение двух последних десятилетий круг природно-очаговых инфекций бактериального происхождения значительно расширился за счет установления циркуляции на ее территории ранее неизвестных этиологических агентов: эндемического риккетсиоза – астраханской пятнистой лихорадки, бартонеллезов (болезнь кошачьей царапины), иксодовых клещевых боррелиозов и моноцитарного эрлихиоза.

В недавнем прошлом заболевания зоонозами у людей регистрировались преимущественно в сельской местности, где их основными источниками служили сельскохозяйственные животные, а также многие виды диких животных, обитающих в природных очагах инфекции.

В современный период в большинстве регионов России отмечается устойчивая тенденция к урбанизации некоторых зоонозов – на долю городского населения приходится до 70–80% от числа зарегистрированных больных туляремией, лептоспирозами, ИКБ.

Процесс урбанизации зоонозов обусловлен как отдельными факторами, так и их комбинацией. В числе основных причин этой тенденции: увеличение темпов прироста численности городского населения (доля которого в России сейчас составляет 75%), более высокий уровень клинической и лабораторной диагностики в городских условиях, расширение границ городов с освоением природно-очаговых территорий (под лесопарки, садово-огороднические товарищества и т.д.).

Внедрение новейших технологий в области исследования бактериального генома (секвенирование ДНК, технология микрочипов, дающая возможность массового биологического тестирования и др.) открывает новые перспективы для изучения популяционной структуры естественных микробных популяций, механизмов их взаимодействия, мониторинга циркуляции возбудителей зоонозов в природных и техногенных очагах, в том числе и с целью исключения завоза на территорию страны новых и возвращения «старых» патогенов.

2. Проблема появления новых и возврата «старых» инфекционных заболеваний.

В 70–90-е годы XX века были открыты около 30 новых возбудителей инфекционных заболеваний, а ряд «старых», казалось бы, успешно ликвидированных инфекционных заболеваний возвратились в структуру инфекционной заболеваемости человека, причем со значимыми показателями. При этом одним из новых возбудителей – вирусом СПИДа – в настоящее время поражены миллионы людей на всех континентах планеты.

Появление новых инфекционных заболеваний связывают с изменением условий жизни общества, экологии и климата планеты. Интенсификация миграции населения, туризма, перевозка животных и продуктов животного происхождения способствуют переносу возбудителей в другие регионы, а создаваемые человеком в этих регионах изменения создают условия для укоренения возбудителей на новых территориях.

За тысячи лет существования современного человека многие инфекционные болезни были приобретены человеком от животных. Не является исключением и современный период. Ряд новых заболеваний – хантавирусная инфекция, геморрагические лихорадки – вызываются возбудителями, носителями которых являются животные. В России примером новой инфекционной болезни является омская геморрагическая лихорадка, вызываемая видоизмененным вирусом клещевого энцефалита, носителем которого является водяная крыса ондатра, ввезенная в Сибирь из Канады. Следует отметить, что с ондатрой из Канады было ввезено также 35 видов микроорганизмов, до той поры не циркулировавших в Сибири.



В течение последних 15 лет идентифицировано по меньшей мере 6 новых видов патогенных для человека риккетсий из 14 известных в мире. В числе новых риккетсиозов – астраханская пятнистая лихорадка, этиология которой была установлена после выделения *Rickettsia* sp. nov. (Conorii complex) из крови больных и клещей *Rhipicephalus pumilio* в начале 90-х годов. К настоящему моменту диагностировано более 2 тыс. случаев этого заболевания среди людей, в том числе и вне эндемичных территорий. В результате генетического анализа штаммов риккетсий, выделенных от клещей *Rhipicephalus pumilio* в Астраханской области, *Dermacentor nutallii* – в Сибири и *Rhipicephalus sanguineus* – в Крыму, идентифицированы три новых, ранее неизвестных геномных вида в геногруппе *Rickettsiae massiliae*.

К новым инфекциям относятся также иксодовые клещевые боррелиозы (ИКБ), вызываемые возбудителями *Borrelia burgdorferi sensu lato* group. В США они являются наиболее распространенными болезнями, передающимися клещами. В этой стране только за период между 1982 и 1996 годом зарегистрировано более 100 000 случаев Лайм-боррелиоза. Ежегодно в Европе диагностируются более 50 000 случаев ИКБ, главным образом в Германии, где у 7% населения обнаруживаются антитела к *Borrelia burgdorferi sensu lato*. В России ИКБ по уровню заболеваемости занимают первое место в ряду природно-очаговых бактериальных зоонозов: ежегодно в среднем диагностируется до 8000 случаев.

Установлена широкая распространенность природных очагов ИКБ на территории России от западных границ (Калининградская область) до восточных (Дальний Восток). Определен видовой спектр природных резервуаров и возбудителей, представленный 5 геномными видами боррелий из 9 известных в мире. Возбудители двух геномных видов *B. garinii* и *B. afzelii* – основные этиологические агенты ИКБ на территории европейской и азиатской части страны. Ареалы *B. lusitaniae* и *B. valaisiana* ограничены западными и юго-западными регионами европейской части России, причем их патогенный потенциал требует дополнительного изучения.

Наиболее значимым возбудителем, открытым уже в XXI веке, стал коронавирус CoV, ранее циркулировавший только среди животных. Этот вирус впервые был выделен от людей в Южном Китае в конце 2002 года и затем в течение нескольких месяцев быстро распространился по миру. Этот коронавирус вызывает инфекционное заболевание дыхательного тракта – «тяжелый острый респираторный синдром» (ТОРС) с летальностью у заболевших около 10%. Считают, что вспышка этой инфекции, быстро распространившаяся между континентами и поразившая более 8098 человек, из которых 774 умерли, является первой пандемией XXI века.

Секвенирование генома коронавируса CoV, выделенного от разных больных, показало, что боль-

шинство из нуклеотидных последовательностей идентично и имеются только незначительные вариации. Молекулярный эпидемиологический анализ показал, что возбудителем тайваньской эпидемии ТОРС является клон из Гонконга или Гуангдонга, но не из Пекина. Принципиальным является факт, что для предупреждения дальнейших вспышек необходимо тщательно обследовать людей, путешествовавших в области и регионы, пораженные SARS.

Данные секвенирования показали, что ТОРС-вирус, вызвавший «тяжелый острый респираторный синдром», ранее среди людей не циркулировал. Установлено, что уровень геномных мутаций у CoV вируса является самым низким показателем среди известных РНК-вирусов, в связи с чем не исключается возможность создания эффективной вакцины против этого заболевания.

В 90-х годах XX века у эпидемиологов возникла еще одна новая проблема – резко возросла заболеваемость хорошо известными инфекционными заболеваниями и в литературе появился термин «вновь появляющиеся инфекции» (re-emerging infections). Причинами резкого увеличения количества хорошо известных заболеваний явились, с одной стороны, недооценка необходимости осуществления постоянного мониторинга за этими инфекциями и проведения комплекса профилактических и противоэпидемических мероприятий, а с другой – возрастание среди населения планеты лиц с недостатками защитной иммунной системы. Наиболее ярким примером возвращающейся инфекции является туберкулез. Значительные успехи, которые были связаны с постоянным уменьшением заболеваемости туберкулезом, особенно в экономически развитых странах, с 20-х годов до начала 80-х годов прошлого столетия сменились значительным ухудшением эпидемиологической ситуации. При этом в России только за период с 1991 по 1996 год заболеваемость туберкулезом активными формами возросла в 1,5 раза. Если раньше высокую заболеваемость объясняли низким социальным уровнем жизни населения и считали это заболевание прежде всего социальным, то в настоящее время существующие данные о росте заболеваемости туберкулезом в экономически развитых странах свидетельствуют о том, что рост туберкулеза связан не только с такими несомненно значимыми факторами, как неполноценное питание, рост алкоголизма и наркомании, неконтролируемые миграционные процессы, большое число лиц без определенного места жительства (БОМЖИ), неудовлетворительное содержание заключенных, но и, вероятно, с другими причинами, а именно увеличением количества незащищенных от данного заболевания лиц как вследствие отсутствия плановых иммунизаций вакциной BCG, так и роста лиц, характеризующихся недостаточной защитной иммунной системой и, следовательно, высокой восприимчивостью к заболеванию.



Одной из актуальных проблем, осложняющих борьбу с туберкулезом, является появление в популяции *M. tuberculosis* значительного числа множественноустойчивых штаммов, при инфицировании которыми чувствительного организма течение заболевания часто становится чрезвычайно тяжелым, а лечение заболевания безуспешным.

В связи с отмеченными проявлениями современного туберкулеза одним из актуальных направлений в изучении эпидемиологии этого заболевания должен стать мониторинг циркуляции возбудителя в обществе с выяснением основных путей передачи возбудителя и основных механизмов формирования и распространения множественноустойчивых штаммов *M. tuberculosis*. Несомненно, актуальными должны стать исследования, направленные на выяснение доли восприимчивого населения к возбудителю, а также разработку более эффективной вакцины против этого заболевания.

Другим примером «возвращающихся» инфекционных заболеваний являются болезни, передающиеся половым путем. Основной причиной подъема этих заболеваний в России является переход от плановой к рыночной экономике. В результате снятия ряда ограничений и даже пропаганды проституции, бесконтрольного производства и продажи порнографической продукции, фактического отсутствия нравственного и полового воспитания детей и подростков в учебных заведениях и семьях зафиксирован значительный рост заболеваемости сифилисом и гонореей. С ростом заболеваний, передаваемых половым путем, в последние годы пропорционально отмечался рост наркомании и алкоголизма. Основной проблемой в изучении эпидемиологии инфекционных заболеваний, передаваемых половым путем, является получение показателей истинной заболеваемости, так как в настоящее время при доступности лекарственных средств и лечебных хозяйственных учреждений имеет место несомненный недоучет заболеваемости. Возможно, истинные показатели заболеваемости привлекут внимание государства к данной проблеме и с помощью законодательных актов позволят отрегулировать порно-, наркотики, проституцию и продажу алкогольной продукции. Только комплекс законодательных мер в совокупности с усилением мероприятий по более раннему выявлению больных и контактных с ними лиц, с увеличением сети кабинетов анонимного обследования, осуществленных органами здравоохранения, нравственное и половое воспитание подростков в семьях и учебных заведениях создадут условия значимого снижения количества венерических заболеваний в обществе.

3. Проблема контролируемых инфекционных заболеваний.

Под контролируемые инфекционные заболеваниями обычно понимают ряд болезней, заболеваемость, смертность и экономический ущерб от ко-

торых возможно предотвратить с помощью вакцинации. Иммунизация является одним из значительных достижений здравоохранения в XX веке, оставив в прошлом такие заболевания, как дифтерия, корь, коклюш и эпидемический паротит. Вакцины в настоящее время защищают детей и взрослых от 15 угрожающих жизни заболеваний. Они позволили уменьшить уровень заболеваний, существовавший до использования вакцин, более чем на 97%, сохраняя при этом жизни, значительно сократив стоимость лечения и госпитализации.

Несмотря на значительные успехи, остаются нерешенными ряд проблем, заключающиеся в том, что определенная часть популяции остается не охваченной иммунизацией, сохраняя вероятность возникновения вспышек заболеваний в обществе. Оптимальным считается охват 95–97% вакцинируемой группы населения, при котором создается оптимальный иммунитет и вероятность вспышек данной инфекционной болезни ничтожна. Вместе с тем для предупреждения подобных вспышек необходим постоянный иммунологический мониторинг населения, в котором определяется соотношение защищенного и восприимчивого населения к заболеванию, профилактика которого осуществляется иммунизацией. При введении такого мониторинга органы здравоохранения, основываясь на объективных показателях, могут вести планомерную работу по вакцинации населения и прогнозировать развитие эпидемиологической ситуации на длительный период.

Существенным моментом в работе по данному направлению является и мониторинг возбудителей заболеваний, против которых проводится иммунизация. Несмотря на искоренение оспы, человечество остается внимательным к данной проблеме, так как в природе существуют близкородственные вирусы оспы животных, которые с определенной долей вероятности способны ревертировать в патогенные для человека варианты. При возникновении такой ситуации человечество окажется беззащитным, так как профилактическая вакцинация в связи с ликвидацией оспы прекращена уже много лет назад. Предупредительным звонком, который обосновывает обсуждение вопроса о возобновлении вакцинации против оспы может служить вспышка оспы обезьян в Заире, вызванная измененным вирусом, который может передаваться человеку.

Таким образом, полученные в последнее десятилетие данные, свидетельствующие о том, что возбудители инфекционных заболеваний, против которых проводится профилактическая иммунизация, способны изменяться (мутировать) и следствием этого может быть отсутствие иммунитета как у вакцинированной, так и у невакцинированной частей населения, заставляют коренным образом изменить тактику эпидемиологического надзора в отношении управляемых инфекций. Основные усилия в эпидемиологических исследованиях, касающиеся управляемых инфекций,



должны быть направлены на постоянный мониторинг молекулярно-генетических характеристик, циркулирующих в различных экосистемах возбудителей этих инфекций, а также мониторинг иммунитета населения к изучаемым управляемым инфекциям. Ослабление контроля за иммунитетом населения к дифтерии в России в середине 90-х годов привело к значительному подъему заболеваемости этой инфекцией в ряде регионов Российской Федерации, включая и ее столицу.

Мониторинг молекулярно-генетических свойств возбудителей заболеваний, профилактируемых вакцинацией, должен проводиться по скоординированному плану в референс-лабораториях всех континентов. С определенной периодичностью должны изолироваться штаммы, выделяемые из внешней среды, от носителей и переносчиков и с помощью современных методов геномики тестироваться на варибельность нуклеотидных последовательностей, и прежде всего генов, на продукты которых (антигены) сконструированы вакцины. Такая работа позволит отслеживать как изменчивость возбудителя, так и прогнозировать эффективность вакцины.

4. Проблема разработки средств и методов индикации агентов биотерроризма и противэпидемических мероприятий и оценка возможности их использования с моделированием возможных последствий стала особенно актуальной в 2001 году после атаки неизвестных террористов, рассылавших в письмах неизвестный порошок. В течение трех месяцев – с октября по декабрь 2001 года, в Нью-Йоркской городской лаборатории исследований биотерроризма было испытано 3200 образцов. Через два месяца после выявления возбудителя сибирской язвы в Трентоне, Нью-Джерси, государственной полицией было зафиксировано более 3500 сигналов ложной тревоги, включивших подозрение на сибирскую язву. Затраты серии исследований, касающихся выявления возможного акта биотерроризма и тестирования угроз сибирской язвы, составили 10 млн. долларов.

Проведенная серия исследований во время угрозы биотерроризма возбудителем сибирской язвы позволила установить основные задачи, которые необходимо выполнять эпидемиологам при решении этой проблемы. Прежде всего стало ясно, что в каждой стране должна быть разработана унифицированная система индикации возможных агентов биотерроризма, организованы референс-лаборатории, укомплектованные тест-системами для индикации возбудителей трех основных категорий: категории А – сибирской язвы, ботулизма, чумы, оспы, туляремии, вирусных геморрагических лихорадок; категории Б – бруцеллеза, возбудителей пищевых инфекций (видов сальмонелл, кишечной палочки O157:H7, шигелл), сапа, мелиоидоза, пситтаккоза, Q-лихорадки, вирусных энцефалитов, сыпного тифа, энтеротоксина В *S. aureus*, рицина – токсина *Ricinus communis*

и категории С – возбудителей появившихся инфекционных заболеваний – вирусов Нипах и хантавирусов. Если возбудители групп А и Б достаточно хорошо известны санитарно-эпидемиологическим службам, прежде всего противочумным учреждениям, то в группу С отнесены появляющиеся патогены, которые могут быть сконструированы для массового распространения в будущем. Предполагается, что их будет легко получать, они будут распространяться с помощью любых механизмов (вода, воздух, пища, почва) и иметь патогенный потенциал, чтобы вызвать заболевание с высоким уровнем смертности.

Таким образом, наряду с постоянной разработкой новых технологий (прежде всего молекулярно-генетических) ускоренной индикации возбудителей перед эпидемиологами ставится цель – моделировать вероятные свойства потенциальных агентов биотерроризма. Необходимо также разрабатывать сценарии их использования с целью разработки возможных средств и методов их своевременной индикации и принятия противэпидемических мероприятий в максимально короткие сроки с наименьшим ущербом для здоровья населения.

5. Проблема внутрибольничных инфекций, вызываемых условно-патогенными микроорганизмами.

Внутрибольничные инфекции (ВБИ) остаются одной из наиболее актуальных эпидемиологических, клинических и гигиенических проблем во всем мире в связи с их массовым распространением в госпиталях и значительным экономическим ущербом, которые они вызывают. По данным Центра по контролю заболеваемости, в США ущерб от ВБИ в 1999 году составил 4,6 млрд. долларов США, а из 2 млн. больных ВБИ погибли 88 тыс. В России официально регистрируется 50–60 тыс. ВБИ, однако истинные цифры сопоставимы с показателями заболеваемости в США, а экономический ущерб от этих заболеваний исчисляется сотнями миллиардов рублей.

В подавляющем большинстве случаев внутрибольничные инфекции вызываются условно-патогенными микроорганизмами, идентификация которых и выявление истинного возбудителя внутрибольничной инфекции часто затруднительны.

Условно-патогенные микроорганизмы являются причиной более 100 различных нозологических форм гнойно-воспалительных заболеваний. Социально-экономическая значимость инфекций, вызываемых условно-патогенными микроорганизмами, очень значительна. Установлено, что инфекционные заболевания, вызываемые этими микроорганизмами, исходя из динамики демографических и экологических процессов, происходящих в современном обществе, имеют тенденцию к росту и будут занимать в XXI веке одно из ведущих мест в структуре инфекционной патологии человека.

Наиболее эффективной системой профилактики внутрибольничных инфекций и борьбы с «госпитальными инфекциями» является триада мониторинга, со-



стоящая из эпидемиологического, молекулярно-микробиологического и клинического мониторинга.

Цель первого – эпидемиологического мониторинга – постоянный анализ заболеваемости и смертности от ВБИ.

Клинический мониторинг, на основе анамнестических данных и результатов клинических лабораторных исследований, позволяет выявлять факторы риска ВБИ у разных категорий больных и, кроме того, рассчитывать количественно истинную значимость как уже известных, так и новых факторов риска, не учитываемых в настоящее время при возникновении ВБИ у больных.

Центральным звеном мониторинга является молекулярно-генетический мониторинг, целью которого являются получение данных о структуре популяций госпитальных штаммов и расшифровка механизмов появления, формирования и циркуляции эпидемических штаммов в стационарах. Это позволяет прогнозировать эпидемиологически неблагоприятную обстановку, а следовательно, предотвращать внутрибольничные инфекции.

Наряду с новыми научными данными, касающимися эпидемиологии и микробиологии ВБИ, использование триады мониторинга в эпидемиологическом надзоре за ВБИ позволяет разрабатывать комплекс мер, которые дают возможность: проводить своевременную оценку эпидемиологической ситуации в больничном учреждении; вести прогнозирование ВБИ в конкретном стационаре; снижать заболеваемость и смертность от ВБИ до уровня естественного фона каждого конкретного стационара; проводить оценку эффективности санитарно-гигиенических и противоэпидемических мероприятий при возникновении внутрибольничных вспышек или неблагоприятной эпидемической ситуации.

6. Проблема биоразнообразия возбудителей инфекционных заболеваний как модель трудности идентификации и выявления возбудителя и источника инфекции.

Понятие биоразнообразия, связанное с идеей биологической гетерогенности на всех уровнях организации живой материи (генов, видов, сообществ и экосистем), в последние годы стало привлекать пристальное внимание не только биологов, изучающих проблемы экологии, но и политиков, рассматривающих данную проблему в глобальном социально-экономическом и политическом контексте.

В связи с тем, что в мире ежедневно исчезает до 60 видов представителей живого мира, на первый план выдвигается проблема сохранения всего разнообразия живого мира. Разнообразие микроорганизмов, составляющих 55% всех живых организмов на планете, представляющих опасность для здоровья человека, животных и растений, исследуется с целью снижения вероятности их распространения на планете. Внедрение новейших молекулярно-генетических технологий в сферу исследования генома микроорганизмов открыло новые возмож-

ности для изучения видового и внутривидового разнообразия микроорганизмов.

Исследования экологического и генетического разнообразия возбудителей и его влияния на особенности проявления эпидемического процесса приобретают в настоящее время приоритетный характер, так как они позволяют выявлять неизвестные ранее закономерности эпидемического или эпизоотического процессов, которые могут оказаться важными при принятии решений по профилактике и эпидемиологическому надзору конкретной инфекционной болезни.

Как установлено в последние годы, наиболее гетерогенные геномы, а следовательно, популяции возбудителя, свойственны возбудителям внутрибольничных инфекций и группе случайных паразитов – сапронозов.

Гетерогенность популяции у этих возбудителей обусловлена наличием варибельного генома, содержащего в своем составе «геномные острова», инсерционные последовательности (IS), транспозоны, и способностью данных микроорганизмов приобретать гены за счет горизонтальной передачи между различными видами и даже родами. Горизонтальная передача генов может существенно изменять геном возбудителя и его фенотипические и генотипические свойства, включая способность вызывать инфекционное заболевание. Подобные изменения обозначаются как «микроразнообразие» и происходят в достаточно короткий период времени. Большинство горизонтально передаваемых ДНК являются частью подвижного пула бактериальных генов, которые составляют плазмиды, бактериофаги, транспозоны, интегроны, «геномные островки» (менее 10 kb) и «геномные острова» (более 10 kb). Установлено, что число генов внутри клеток, относящихся к подвижному пулу, может достигать до 1/5 суммарного генома.

Элементы подвижного пула, представляющие разнообразные комбинации, являются «элементарными частицами» микроразнообразия, и в результате их приобретения формируются более высоко организованные структуры, которые сообщают бактериям дополнительные преимущества, а данный процесс сравнивают с одним из типов государственного устройства – капитализмом. Суть «генетического» капитализма заключается в том, что при приобретении дополнительных генов у организма появляются селективные преимущества и это приводит к увеличению популяции сформированного рекомбинантного микроорганизма. Следовательно, у такого микроорганизма в дальнейшем увеличивается вероятность взаимодействия с частицами другого организма. Кроме того, вновь приобретенные частицы служат как визитные карточки, в связи с тем, что содержат гомологичные («узнаваемые») нуклеотидные последовательности и способствуют дальнейшему обмену, например, путем рекомбинации с другими частицами, имеющими сходные или аналогичные последовательности. Путем приобретения дополнительных частиц, по аналогии с капиталистическим обществом, эти организмы



становятся богаче и у них далее появляется возможность становиться еще состоятельнее посредством получения («захвата», «покупки») новых частиц микроэволюции. Таким образом, приобретает способность микроорганизмов к существованию в любой изменяющейся экологической нише и увеличивается способность к приспособляемости и выживаемости. По теории капитализма, если эти организмы делят окружающую среду с другими организмами, например, в больнице – в госпитальном метагеноме (то есть в суммарном геноме всех микроорганизмов, обнаруживаемых в больничной среде) возникает, развивается и существует банк адаптивных частиц. Данный банк адаптивных частиц циркулирует в госпитальном метагеноме, однако он преимущественно используется в качестве капитала в геномах доминирующих, то есть наиболее богатых, видов. После банкротства спустя некоторое время происходит появление тех же или новых членов сообщества в другом эволюционном формате.

В настоящее время, используя молекулярно-генетические, эпидемиологические, математические методы, можно обнаруживать описанные выше изменения в геномах «госпитальных» штаммов, то есть приобретение ими дополнительных «элементарных частиц», и предупреждать формирование эпидемически значимых штаммов, способных вызывать инфекционные заболевания. Кроме того, последовательное изучение особенностей существования метагенома условно-патогенных микроорганизмов и сапронозов позволят выявить генетические маркеры, с помощью которых будет возможно дифференцировать на видовом и подвидовом уровнях эпидемически значимые штаммы возбудителей.

7. Проблема смешанных инфекций – как модель сложности диагностики, лечения и эпидемиологии инфекций, одновременно вызываемых возбудителями различных видов.

Характерным признаком инфекционных заболеваний второй половины XX века являлось то, что в ряде случаев инфекционные заболевания вызывались одновременно несколькими микроорганизмами и такие заболевания обозначались в научной литературе различными терминами: смешанные инфекции, полимикробные, полибактериальные или поливирусные болезни, синергические и конкурентные инфекции. Полимикробные или смешанные инфекции включают абсцессы, оппортунистические инфекции, связанные со СПИДом, конъюнктивиты, гастроэнтериты, множественный склероз, болезни уха, респираторные заболевания и инфекции генитального тракта. Как правило, полимикробные инфекции выражаются в различных проявлениях. Они могут вызываться одним видом микроорганизма, но ассоциация возбудителя при этом может состоять: из двух различных штаммов; смешанной популяции одного штамма, представленной, например, чувствительной и устойчивой к антибиотику частями популяции; ге-

нетической вариации субпопуляций штамма вследствие событий микроэволюции. Подобные события описаны для возбудителя язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (*H. pylori*) – устойчивый и чувствительный варианты к антибиотику; возбудителя туберкулеза (*M. tuberculosis*) – последовательное выделение в течение лечения заболевания разных штаммов, смешанная инфекция двумя различными штаммами и генетическая вариация субпопуляций вследствие процесса микроэволюции; возбудителя гонореи (*N. gonorrhoeae*) – смешанная инфекция различными штаммами более чем у 21% больных и пневмококков (*Streptococcus pneumoniae*) – возбудителя пневмонии у 10-месячного ребенка, представленного двумя штаммами серотипа 23 F и 23 B, что было доказано с помощью различий ДНК-профилей, полученных в пульс-электрофорезе. Данный вариант смешанной или полиштаммовой инфекции наиболее трудно диагностировать, так как тяжесть инфекции определяется не видом возбудителя, а наличием в геноме определенного штамма данного вида дополнительных генетических характеристик, которые и обуславливают эпидемиологическую значимость и другие селективные маркеры, обеспечивающие возбудителю дополнительные преимущества. При таких инфекционных заболеваниях необходимо использование разнообразных микробиологических, молекулярно-генетических и биологических методов для получения доказательств этиологической значимости выделяемых культур микроорганизмов. Выделение двух или большего числа микроорганизмов в лаборатории еще не дает доказательств, что полимикробная инфекция является причиной заболевания или какой из нескольких вариантов штаммов является истинно патогенным, вызвавшим заболевание.

Несомненно, важным и необходимым является также исследование инфекционных заболеваний, вызываемых разными видами бактерий – полибактериальные и вирусов – поливирусные инфекции, а также комбинацией бактерия (и) + вирус (ы). Так, например, предполагается, что множественный склероз вызывается несколькими вирусами, которые могут совместно существовать и взаимодействовать, способствуя развитию множественного склероза и других заболеваний нервной системы. Кандидатами этиологических возбудителей называют человеческий вирус герпеса 6 (Human herpesvirus-6), человеческий Т-лимфотрофный вирус типа 1, вирусы кори, JC-вирус, вирус Эпштейн-Барра и вирус герпеса простого 1.

Изучение таких инфекционных заболеваний является, несомненно, актуальным, так как до настоящего времени неизвестны ни истинные показатели такой заболеваемости, ни клиника и эпидемиология смешанных инфекций.

Имеются единичные данные, что клиническое течение смешанных инфекций значительно более тяжелое, чем при моноинфекциях, вызванных отдельно каждым из возбудителей смешанной инфекции,



и прогноз такого заболевания неблагоприятный, особенно у детей первого года жизни и пожилых людей. В экспериментах показано, что при экспериментальной смешанной инфекции возбудителей внутрибольничных инфекций двух разных видов *Pseudomonas aeruginosa* и *Burkholderia cepacia* происходит кумулирование вирулентных свойств, в результате чего при заражении животных двумя возбудителями в дозе LD50 все животные (100%) погибают в течение 1–3 дней после заражения, тогда как в контрольных группах при заражении только одним возбудителем той же дозой погибает только половина животных. Установлено, что при наличии разных факторов патогенности у *P. aeruginosa* и *B. cepacia* оба возбудителя имеют сходную систему «чувство кворума», контролирующую экспрессию факторов патогенности. При смешанной инфекции системы «чувство кворума» кумулируют регуляцию экспрессии факторов патогенности, что ведет к взаимному усилению вирулентных свойств возбудителей.

Таким образом, в данном направлении изучения эпидемиологии полимикробных инфекций прежде всего важно установить долю таких инфекций в структуре инфекционной заболеваемости населения и далее исследовать интимные механизмы патогенеза заболеваний, вызываемых одновременно несколькими возбудителями одного и разных видов микроорганизмов, а в ряде случаев и даже различных классов.

8. Получение доказательств инфекционной природы ряда заболеваний с неустановленной этиологией.

В XXI веке все еще остается много заболеваний, этиология которых остается неизвестной. В последней четверти XX века удалось установить инфекционную природу такого массового заболевания, как язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. Через 10 лет после первого выделения возбудителя язвенной болезни желудка *Helicobacter pylori* в 1992 году было доказано, что именно эта бактерия является причиной данного заболевания. Через два года было установлено, что этот возбудитель является также фактором риска для развития аденокарциномы желудка.

В 90-е годы XX столетия получены убедительные свидетельства участия некоторых видов микроорганизмов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (*Chlamidia pneumoniae*, цитомегаловирусы), опухолей (саркома Капоши), саркоидоза (микобактерии).

До сих пор около 50% острых кишечных инфекций остаются нераспознанными и патогены, вызывающие эти инфекции, остаются неидентифицированными. В связи с этим еще одним из актуальных направлений в ближайшее время будет выявление этиологии многих заболеваний различных органов и систем, что позволит получить более точные показатели инфекционной заболеваемости и смертности, а также изучить эпидемиологию этих заболеваний, а следовательно, разработать противоэпидемические мероприятия для их профилактики и борьбы с этими инфекциями.

Основным направлением развития эпидемиологии в XXI веке должно быть стремление к достижению знаний о возбудителе инфекционного заболевания и человеке как восприимчивом организме, чтобы иметь возможность управлять инфекционным процессом или, точнее, осуществлять долговременные научно обоснованные противоэпидемические мероприятия с целью значительного уменьшения заболеваемости и смертности населения от инфекционных заболеваний.

Следовательно, глобальной целью эпидемиологии является изучение эпидемического процесса, всех его видимых и невидимых механизмов, для того чтобы в будущем управлять не только теми инфекционными заболеваниями, которые можно предотвращать с помощью средств специфической профилактики, но и болезнями, управление которыми возможно, используя другие средства и методы. Например, воздействовать на возбудитель, выключая или разрушая системы, контролирующие экспрессию факторов патогенности, на резервуары инфекции, осуществляя контроль численности переносчиков, при которой становится невозможной передача возбудителя в восприимчивый организм, блокируя по возможности определенный путь передачи возбудителя.

Такие знания о возбудителе и восприимчивом организме могут дать различные науки – микробиология, иммунология, генетика, геномика, а также молекулярная эпидемиология, изучающая вопросы эпидемиологии на молекулярном уровне. С помощью молекулярной эпидемиологии за немногим более чем 20 лет уточнены неясные вопросы эпидемиологии таких инфекций, как чума, холера, туберкулез, малярия, изучена эпидемиология новых инфекционных заболеваний – СПИДа, болезни Вишля, клещевых боррелиозов и ряда оппортунистических инфекций.

Среди научных проблем, изучаемых методами молекулярной эпидемиологии, наиболее интересными и перспективными являются: изучение эволюции патогенных микроорганизмов; изучение причин появления возбудителей новых инфекционных заболеваний; изучение механизмов приобретения возбудителями детерминант множественной устойчивости к антимикробным препаратам.

Познание особенностей возбудителя и восприимчивого организма, условий циркуляции возбудителя в природном очаге и в стационаре позволит получить такую информацию, что можно будет говорить о том, что все инфекционные заболевания могут быть «управляемыми» человеком.

Однако если ранее под этим термином подразумевались только инфекционные заболевания, профилактика которых осуществляется с помощью специфических средств – вакцинных препаратов, то в рассматриваемых случаях «управление» инфекционными заболеваниями может осуществляться разными способами и средствами, на основании данных об особенностях жизнедеятельности возбудителя, строении его генома и генов факторов патогенности, восприимчивости населения



к данной инфекции и иммунном ответе хозяина при попадании возбудителя в организм хозяина.

Эпидемиология – одна из наиболее развивающихся областей профилактической медицины, впитывающая в себя новые направления, методы и технологии. Привлечение для решения эпидемиологических задач различных научных дисциплин – микробиологии, иммунологии, демографии, генетики, геномики – позволяет глубже исследовать эпидемический процесс, объяснять накапливаемую информацию и вовлекать в сферу ее интересов новые объекты, которые имеют отношение к здоровью населения.

Эпидемиология инфекционных заболеваний имеет большую актуальность, когда в стране наблюдается рост некоторых заболеваний (туберкулеза, СПИДа, инфекций, передаваемых половым путем), отмечается тенденция роста заболеваемости внутрибольничными инфекциями, в связи с чем перед здравоохранением ставятся конкретные задачи стабилизации эпидемиологической обстановки по социально значимым болезням, совершенствования системы вакцинопрофилактики, повышения эффективности эпидемиологического надзора за инфекционными заболеваниями.

СТАТЬЯ ПОДГОТОВЛЕНА ПРИ УЧАСТИИ
Ю.В. Ананьиной, И.В. Тарасевич,
ГУ НИИЭМ ИМ. Н.Ф. ГАМАЛЕИ РАМН