

*Т.В. Амвросьева, З.Ф. Богуш, Н.В. Поклонская, О.Н. Казинец, А.А. Безручко,
В.Л. Зуева¹, Е.П.Кишкурно², Н.Л. Ключко³*

Энтеровирусная инфекция в Республике Беларусь и ее доминирующие возбудители

*РНПЦ эпидемиологии и микробиологии, г. Минск, РБ
Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья, г.
Минск, РБ¹*

*Белорусская медицинская академия постдипломного образования, г. Минск, РБ²
Городская детская инфекционная клиническая больница, г. Минск, РБ³*

Ключевые слова: неполиомиелитные энтеровирусы (НПЭВ), энтеровирусная инфекция (ЭВИ), мониторинг, циркуляция, заболеваемость
Представлены данные по заболеваемости ЭВИ в Республике Беларусь в 2009 - I полугодии 2010 гг., спектру, типовой структуре и биологическим свойствам НПЭВ, циркулирующих в эпидемически значимых объектах и среди населения страны в анализируемый промежуток времени. В последние годы общереспубликанская динамика заболеваемости ЭВИ и уровни вирусной контаминации объектов окружающей среды имели устойчивую тенденцию к снижению. Регистрируемая летом 2010 г. заболеваемость детского населения г. Минска серозным менингитом была этиологически связана с вирусами ЕСНО16 и ЕСНО 30.

В настоящее время накоплен обширный материал о роли НПЭВ в инфекционной патологии человека. Они широко распространены повсеместно, вызывают различные по клиническим проявлениям и степени тяжести заболевания, представляя серьезную проблему для здравоохранения практически во всех странах мира. Несмотря на широкую изучаемость данной проблемы, ряд ключевых вопросов эпидемиологии и биологии энтеровирусных агентов остаются до конца невыясненными. Недостаточно известно о масштабах их циркуляции в человеческой популяции и природе, структуре и частоте бессимптомных форм инфекции. Неясно также, какие причины приводят к возникновению эпидемических штаммов и развитию вспышек ЭВИ. Молекулярные основы формирования и изменения вирулентности НПЭВ изучены далеко неполно. При этом нельзя не принимать во внимание рост числа респираторных и острых кишечных заболеваний, этиологически связанных с энтеровирусными агентами [8], равно как и точку зрения некоторых исследователей о возможном увеличении эпидемического потенциала НПЭВ в будущем, связанного с изменением тактики иммунизации против полиомиелита в развитых странах мира. Предполагается, что при отсутствии циркуляции полиовирусов в естественной природной популяции основной причиной возникновения тяжелых, в том числе, паралитических заболеваний (или даже вспышек), по клиническому течению и тяжести не отличающихся от полиомиелита, могут стать НПЭВ [6]. Для ответа на эти вопросы необходима подробная информации о циркулирующих НПЭВ и вызываемых ими

заболеваниях. Получение такой информации возможно только при полноценном функционировании системы эпидемиологического надзора за неполиомиелитными ЭВИ, включающей слежение за распространением НПЭВ как в человеческой популяции, так и в среде его обитания.

Настоящая работа посвящена результатам осуществляемого отечественной лабораторной службой мониторинга за ЭВИ в Республике Беларусь в 2009 г. и I полугодии 2010 г.

Материалы и методы

Выделение вирусов и их идентификация. Для выделения вирусных агентов использовали культуры клеток RD, BGM, Hep-2c [4, 5]. Идентификацию выделенных вирусов проводили в реакции нейтрализации с использованием диагностических моноспецифических сывороток производства ИПВЭ им. М. П. Чумакова РАМН, с использованием набора пулов лошадиных антисывороток (А-Г) производства RIVM (Bilthoven, the Netherlands), а также методом анализа частичной нуклеотидной последовательности гена VP1 [10,11].

Результаты и обсуждение

Анализ данных, полученных на базе лабораторий территориальных центров гигиены и эпидемиологии, показал, что ежегодно в Республике Беларусь проводится порядка 8-10-ти тысяч санитарно-вирусологических и 15-20-ти тысяч диагностических исследований на предмет выявления инфекционных энтеровирусных агентов и их серологических и генетических маркеров. В структуре осуществляемых лабораторных исследований, направленных на установление уровней энтеровирусной контаминации эпидемически значимых объектов окружающей среды, 43-78% составляют вирусологические, 18-36% - серологические, 4-22% - молекулярно-биологические методы. В структуре диагностических исследований 30-40% приходится на вирусологические, 50-60% - серологические и 2-10% - молекулярно-биологические методы.

Следует напомнить, что в течение последних 9 лет уровни выделения НПЭВ из объектов окружающей среды колебались в пределах от 2,65% в 2001 г. до 0,27% в 2009 г. [2]. Из образцов клинического материала (без учета возрастного фактора) максимальные проценты выделения энтеровирусных агентов фиксировались в 2001 (3,54%) и 2003 (3,57%) годах. Последние годы характеризовались относительно низкой и стабильной частотой изоляции НПЭВ в пределах 1,11-1,21% (рис. 1).

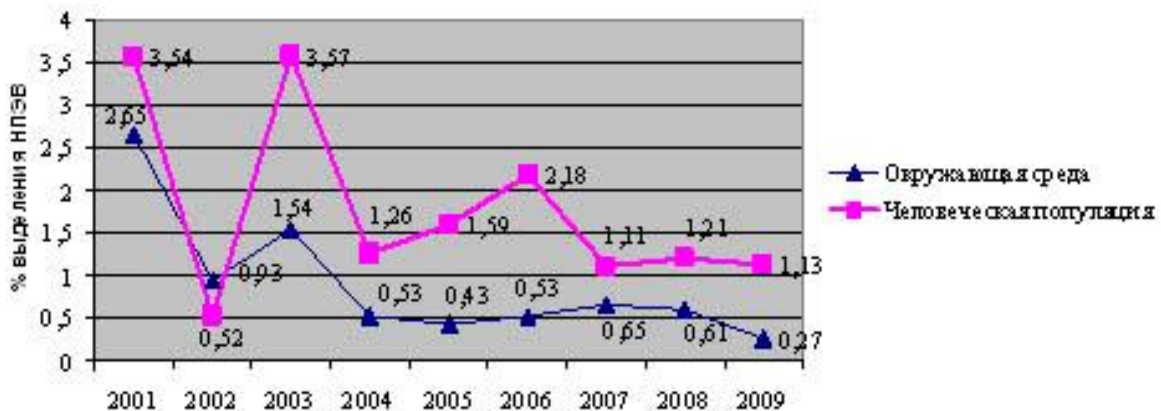


Рисунок 1 – Уровни выделения НПЭВ из объектов окружающей среды и от населения Республики Беларусь (2001 -2009 гг.)

В таблице 1 представлены данные о спектре и количестве НПЭВ, выделенных от населения республики и из объектов эпидемического риска, которые свидетельствуют о доминировании в структуре циркулировавших в анализируемый период энтеровирусных агентов представителей вирусов из серогруппы Coxsackie B. В 2009 г. в рейтинге по выделяемости из объектов окружающей среды превалировали вирусы Coxsackie B 4. Среди НПЭВ, выделенных от населения, лидирующее положение занимали вирусы этого же серотипа (11,3% от общего числа выделенных из клинического материала НПЭВ). Среди других представителей данной серогруппы были идентифицированы вирусы Coxsackie B 3, Coxsackie B 2. и Coxsackie B 1. Из относительно «новых» серотипов НПЭВ зарегистрирован вирус Coxsackie A 9, который был изолирован на территории Витебской области. Из серогруппы ЕСНО вирусов отмечалась циркуляция вируса ЕСНО 11. Характерной особенностью 2009 г. был тот факт, что из достаточно обширного перечня объектов окружающей среды, подвергнутых анализу на предмет их контаминации НПЭВ, все вирусы были выделены из сточных вод. При исследовании клинического материала, за исключением единичных находок в ликворе (вирус Coxsackie B 2) и носоглоточном смыве (нетипируемый ЭВ), все идентифицированные НПЭВ были выделены из образцов фекалий. Таблица 1 - Спектр и количество выделенных НПЭВ в 2009-2010 гг. по регионам. Примечание - СВ - Coxsackie B, СА – Coxsackie A, Е – ЕСНО, н/т – ЭВ с неустановленным серотипом

Год	Источник выделения ЭВ	Регион						
		Витебский	Гомельский	Минский	Брестский	Могилевский	Гродненский	Г. Могилев
2009	Внешняя среда	-	-	-	-	н/т(1)	н/т(3)	СВ4(3) СВ1(1) н/т(1)
	Клинический материал	СВ4(2) СА9(4) н/т(2)	Е11(1) н/т(1)	н/т(1)	СВ4(4) н/т(21)	н/т(7)	СВ2(1) н/т(5)	СВ3(1) н/т(3)
2010	Внешняя среда	-	н/т(1)	-	-	СВ _{1,4} (1) н/т(4)	-	СВ2(1) СВ _{1,4} (2)
	Клинический материал	СВ _{1,4} (6)	н/т(5)	-	СВ _{1,4} (1) н/т(2)	-	-	СА21(1) Е16(1) Е30(2)

Примечание - СВ - Coxsackie B, СА – Coxsackie A, Е – ЕСНО, н/т – ЭВ с неустановленным серотипом

Полученная в 2010 г. информация о циркуляции НПЭВ не является достаточно полной, поскольку часть клинического и санитарно-вирусологического материала в настоящее время находится в работе. Однако по уже имеющимся результатам можно констатировать, что, как и в предшествующем году, на территории страны продолжают активно циркулировать представители Coxsackie B вирусов. Так, в сточной воде на территории столичного региона идентифицирован вирус Coxsackie B 2. В это же время установлена принадлежность большинства цитопатических агентов, изолированных из клинического материала, к вирусам группы Coxsackie B 1-6. В зимний период на территории Минска из клинического материала впервые был выделен вирус Coxsackie A 21, циркуляция которого на территории нашей страны не регистрировалась в предшествующие годы (за период наблюдения с 1997 г.). В связи с тем, что этот серотип является «новым» для республики, был проведен его генетический и молекулярно-эпидемиологический анализ. Полученные результаты показали, что наиболее близким к штамму Coxsackie A 21, выделенному на территории Беларуси, был штамм, циркулировавший в Китае в 2003 г. (доля различий между их нуклеотидными последовательностями в 3'-регионе гена VP1 составила 2,9%). Следующими наиболее близкими штаммами Coxsackie A 21 оказались вирусы, выделенные в США в 1994 г.: доля различий между ними и белорусским изолятом составила 4,3%. Как известно, инфекция, вызываемая вирусом Coxsackie A 21, как правило, ассоциируется с поражением верхних дыхательных путей и не связана с развитием тяжелых клинических форм - менингитов, менингоэнцефалитов и др. Данный серотип не был широко распространен и не являлся доминирующим ЭВ на территории других стран в последние годы. Поэтому для оценки возможности его участия в формировании сезонного подъема заболеваемости ЭВИ необходимо проведение дополнительных исследований, которые в настоящее время осуществляются на базе РНПЦ эпидемиологии и микробиологии.

Ранее проведенный анализ показателей регистрируемой на территории Беларуси энтеровирусной заболеваемости (рис. 2) за период 2003-2009 гг. выявил наличие тенденции к снижению [1], что соотносится с уровнями контаминации НПЭВ объектов эпидемического риска (прежде всего, вод разного вида пользования и пищевых продуктов) и процентом выделения инфекционных энтеровирусных агентов от населения (рис.1). Аналогичная ситуация по данной группе инфекций сохраняется и в 2010 г., о чем свидетельствуют данные по заболеваемости ЭВИ и серозным менингитом в стране в сравнительном аспекте за 1-6 месяцы 2009 и 2010 гг. (табл. 2). В региональном аспекте

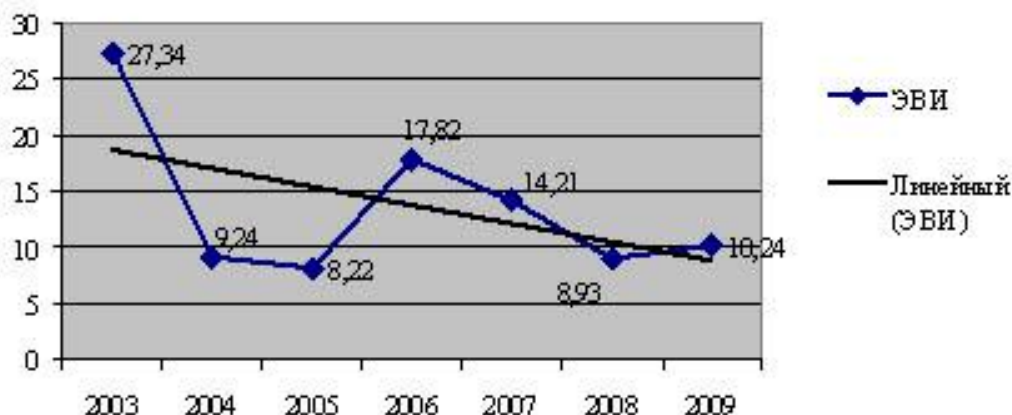


Рисунок 2 – Динамика заболеваемости (на 100 тысяч населения) и эпидемическая тенденция ЭВИ в Республике Беларусь за 2003-2009 гг.

в основном отмечается снижение заболеваемости ЭВИ, за исключением Минской области, где регистрируется ее рост за 6 месяцев 2010 г. на 65% (с 2,53 до 4,18 на 100 тыс.), по сравнению с аналогичным периодом 2009 г. В отношении заболеваемости серозным менингитом также отмечается снижение во всех регионах, за исключением Брестской области, где данный показатель вырос в 5 раз (с 0,07 на 100 тысяч населения в 2009 г. до 0,35 в 2010 г.).

Таблица 2 - Сведения о заболеваемости ЭВИ и серозным менингитом по регионам и по Республике Беларусь (на 100 тысяч населения) за 1-6 месяцы 2009 и 2010 гг. (данные Республиканского центра гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья)

Регион	Заболеваемость, абс. число/на 100 тыс. населения			
	ЭВИ		ЭВ менингит	
	1-6 месяц 2010	1-6 месяц 2009	1-6 месяц 2010	1-6 месяц 2009
Брестская обл.	43/3,08	78/5,59	5/0,35	1/0,07
Витебская обл.	1/0,08	8/0,64	0/0	5/0,4
Гомельская обл.	22/1,15	27/1,85	1/0,06	5/0,34
Гродненская обл.	14/1,27	32/2,91	4/0,36	9/0,82
Г. Минск	114/6,16	124/6,7	3/0,16	8/0,43
Минская обл.	61/4,18	37/2,53	0/0	1/0,6
Могилевская обл.	15/1,34	26/2,33	0/0	4/0,35
Республика Беларусь	270/2,80	332/3,45	13/0,13	33/0,34

В июле - августе 2010 г. на территории столицы был зарегистрирован рост числа поступивших в городскую детскую инфекционную клиническую больницу детей с клиническим диагнозом «ЭВИ» и «серозный менингит». Для

установления этиологии последнего проведены исследования по молекулярной диагностике и типированию обнаруженных НПЭВ. В результате молекулярно-биологического анализа ликворов больных серозным менингитом были идентифицированы 2 новых геноварианта вирусов, относящихся к серотипам ЕСНО 16 и ЕСНО 30.

По данным литературы вирус ЕСНО 16 достаточно часто встречался у детей в 1950-1970 гг. как возбудитель «бостонской экзантемы» [7]. Он вызвал небольшую вспышку в Японии в 1984 г. [9] и был этиологическим агентом эпидемии ЭВИ (более 15 тыс. заболевших, основная клиническая форма – серозный менингит) на Кубе в 2000 г. [12]. Российские исследователи связывают его с серозным менингитом, полимиелитоподобными заболеваниями, экзантемой [3]. На территории нашей страны в последние 10 лет регистрировались единичные находки вирусов этого серотипа как в клиническом материале (в 2000, 2004, 2007 гг.), так и в объектах окружающей среды (в 2000, 2002-2005, 2007, 2008 гг.) с интервалом 1-4 года. Аналогичная ситуация имела место и в других странах мира.

Вирус ЕСНО 30, как известно, вызвал ряд вспышек энтеровирусной инфекции в Республике Беларусь: в г. Гомеле в 1997 г., в г. Минске, Минской и Брестской областях в 2003 г. Недавно зарегистрированная вспышечная заболеваемость энтеровирусными менингитами в Латвии и Сербии (июнь-август 2010 г.) также была вызвана вирусом ЕСНО 30 (данные ProMED, август 2010 г.). По результатам проведенного нами филогенетического анализа появившийся летом 2010 г. в г. Минске геновариант вируса ЕСНО 30 является новым для населения нашей страны, о чем свидетельствуют его существенные различия в сравнении с возбудителями вышеуказанных белорусских вспышек 1997 и 2003 годов.

Данный геновариант наиболее близок к вирусам ЕСНО 30, циркулировавшим в России в 2008-2009 г.г. (гг. Калининград, Астрахань, Нижний Новгород, Саратов и др.), что указывает на возможность его заноса на белорусскую территорию.

Выводы

Наблюдаемые в соседних странах энтеровирусные вспышки и появление в г. Минске новых возбудителей энтеровирусного менингита диктуют необходимость усиления всего комплекса соответствующих профилактических мероприятий по недопущению в нашей стране обострения эпидситуации в отношении энтеровирусной инфекции, включая проведение регулярного лабораторного контроля на уровне человеческой популяции и эпидемиологически значимых объектов окружающей среды (прежде всего питьевой воды и пищевых продуктов), что позволит получать систематические данные о циркулирующих НПЭВ для последующего их молекулярно-эпидемиологического анализа и прогнозирования возможных сценариев развития эпидемического процесса.

Литература

1. Амвросьева, Т. В. Вирусное загрязнение питьевой воды и его эпидемическая значимость / Т. В. Амвросьева, З.Ф. Богуш // Питьевая вода. 2009. № 6. С. 19–23.
2. Богуш, З. Ф. Состояние и результаты лабораторного контроля за возбудителями энтеровирусной инфекции в Республике Беларусь / З. Ф. Богуш [и др.] // Медицинская панорама. 2008. № 11. С. 7–11.
3. Ворошилова, М. К. Энтеровирусная инфекция человека / М. К. Ворошилова. М.: Медицина, 1979. 360 с.
4. Инструкция по лабораторной диагностике энтеровирусных инфекций: инструкция по применению / Т. В. Амвросьева [и др.]. Минск: ГУ РНМБ, 2005. 28 с. Рег. № 133-1204 от 12.04.2005 г.
5. Инструкция по санитарно-вирусологическому контролю водных объектов: Инструкция по применению / Т. В. Амвросьева [и др.]. Минск: ГУ РНМБ, 2005. 24 с. Рег. № 134-1204 от 12.04.2005 г.
6. Сейбиль, В. Б. Всемирная Организация Здравоохранения и проблема ликвидации инфекционных заболеваний в мире / В. Б. Сейбиль, Л. П. Малышкина // Вопросы вирусологии. 2005. № 3. С. 60–65.
7. Hall, C. The return of Boston exanthem. Echovirus 16 infections in 1974 / C. Hall, J. Cherry, M. Hatch // Am J Dis Child. 1977 Mar;131(3):323–6
8. Jacques, J. Epidemiological, molecular and clinical features of enterovirus respiratory infections in French children between 1999 and 2005 / J. Jacques [et al.] // J. Clin. Microbiol. 2008. V. 46, № 1. P. 206–213.
9. Miwa, C. Diversity of etiological agent associated with aseptic meningitis – a survey on an epidemic in Tajimi City, Gifu Prefecture in 1984 / C. Miwa, Y. Watanabe // Kansenshogaku Zasshi. 1990 Jul;64(7):794–801.
10. Nix, W. A. Sensitive, seminested PCR amplification of VP1 sequences for direct identification of all enterovirus serotypes from original clinical specimens / W. A. Nix, M. S. Oberste, M. A. Pallansch // J Clin Microbiol. 2006. 44. P. 2698–2704.
11. Oberste, S. Typing of human enteroviruses by partial sequencing of VP1 / S. Oberste, K. Maher, R. (b). Kilpatrick // J Clin Microbiol. 1999. V. 37, № 5. P. 1288–1293.
12. Sarmiento, L. First epidemic of echovirus 16 meningitis in Cuba / L. Sarmiento [et al.] // Emerg Infect Dis. 2001 Sep–Oct; 7(5): 887–889