

ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ
ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА
ЗА ЭНТЕРОВИРУСНЫМИ НЕПОЛИОМИЕ-
ЛИТНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ В УКРАИНЕ

С.И. ДОАН, Н.Г. МАЛЫШ,

¹Киевский медицинский университет, г. Киев,

²Сумской государственной университет,
г. Сумы, Украина

Summary

Challenging issues of epidemiological surveillance over enteroviral non-poliomyelitic infections in Ukraine

Analysis of enteroviral non-poliomyelitic infection rate of the Ukrainian population was conducted in the paper under the contemporary conditions. Results of enterovirus prevalence in environmental media, of healthy persons, ill with relevant infectious diseases are given.

Serous meningitis took a leading place among symptomatic clinical manifestations of enteroviral non-poliomyelitic infections ($p < 0.05$). Enteroviruses were more frequently found in disposals selected in children's pre-school institutions and waste water samples ($p < 0.05$). Coxsackie and ECHO viruses dominated in strain structure of isolated non-poliomyelitic enteroviruses. The received data proved the necessity of systematic epidemiological and virological supervision over enteroviral infection in order to determine laws of epidemic process development at this infection.

Keywords: enteroviruses, serous meningitis, virological supervision

Резюме

В работе проведен анализ заболеваемости населения Украины в современных условиях энтеровирусными неполиомиелитными инфекциями. Приведены результаты распространенности энтеровирусов в объектах окружающей среды, здоровых лиц, больных соответствующими инфекционными заболеваниями.

Серозные менингиты занимали ведущее место среди манифестных клинических проявлений неполиомиелитных энтеровирусных инфекций ($p < 0,05$). Наиболее часто энтеровирусы выявляли в смывах, отобранных в детских дошкольных учреждениях, и пробах сточной воды ($p < 0,05$). В штаммовой структуре изолированных неполиомиелитных энтеровирусов доминировали вирусы Коксаки В и ЕСНО. Полученные данные свидетельствовали о необходимости систематического эпидемиологического и вирусологического надзора за энтеровирусной инфекцией в целях установления закономерностей развития эпидемического процесса при этой инфекции.

Ключевые слова: энтеровирусы, серозные менингиты, вирусологический надзор

Введение

Энтеровирусные инфекции (ЭВИ) до сих пор остаются актуальной проблемой здравоохранения [1]. Энтеровирусы (ЭВ) относятся к числу малопредсказуемых возбудителей заболеваний человека. Вирус одного и того же серотипа способен вызывать совершенно разные клинические синдромы: от тяжелых паралитических заболеваний с высокой летальностью до легких лихорадочных состояний. Он может быть причиной и больших эпидемий, и спорадических заболеваний. Напротив, ЭВ разных серотипов могут являться причиной одних и тех же клинических синдромов [2, 3, 4].

Ранее наиболее распространенным и тяжелым заболеванием энтеровирусной этиологии был полиомиелит. В течение последнего времени наблюдается значительное снижение заболеваемости полиомиелитом благодаря применению вакцины, но другие неполиомиелитные ЭВИ получили необычайно широкое распространение. Инкубационный период при ЭВИ варьирует от 2 до 35 дней. В большинстве случаев (около 85%) ЭВИ протекает бессимптомно. Около 12-14% случаев диагностируются как лихорадочные заболевания легкой или средней степени тяжести и лишь в 1-3% случаев ЭВ могут вызывать тяжелые заболевания, имеющие эпидемическое значение и охватывающие большие группы населения (преимущественно детского). Реальное значение ЭВИ в большинстве стран мира остается неизвестным в связи с недостатками в проведении этиологической диагностики [5, 6].

С целью осуществления эпидемиологического надзора (ЭН) за ЭВИ в Украине разработан целый ряд нормативных и методических документов, однако, до сих пор отсутствуют санитарно-эпидемиологические правила относительно профилактики ЭВИ и стандартные подходы (алгоритмы) к лабораторной диагностике. ЭН в Украине за ЭВИ осуществляется с целью контроля за циркуляцией ЭВ в окружающей среде и среди разных групп населения, а также в рамках слежения за острыми вялыми параличами (ОВП) для своевременного и оперативного выявления полиовирусов, степени их отличия от вакцинных штаммов. Конечной целью ЭН должна быть разработка и реализация научно-обоснованных профилактических и противоэпидемических мероприятий.

Цель работы – изучить данные мониторинга циркуляции ЭВ в Украине, разработать рекомендации по усовершенствованию ЭН.

Материалы и методы

В статье представлены данные ЭН за ЭВИ в Украине за период 1998-2014 гг. Лабораторному исследованию подлежали клинические пробы фекалий, спинномозговой жидкости, носоглоточных смывов, отобранных у больных и здоровых лиц, а также объекты внешней среды. Всего было обследовано 7676 лиц, из них: здоровых – 3047, лиц с признаками ОКИ – 1199, страдающих ОРВИ – 1048, с диагнозом «серозный менингит» – 516, другими нейроинфекциями (менингит, энцефалит) – 1055, ОВП – 136. Кроме того, исследовано 220 смывов, отобранных в детских дошкольных учреждениях (ДДУ), 86 – проб почвы, 36 – воды из бассейнов, 438 – продуктов питания, 1800 – питьевой воды, 1126 – воды из открытых водоемов, 3465 – сточных вод.

Выделение вирусов проводили на клеточных культурах RD и Her2 по методикам рекомендованным ВОЗ [7]. Выявление РНК энтеровирусов в исследуемом материале осуществляли методом ОТ-ПЦР с тест-системой *АмплиСенс Enterivirus-207* (ЦНИИ Эпидемиологии МЗ РФ, Москва).

Статистическую обработку данных проводили общепринятым методом с использованием критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Общеизвестно, что все ЭВ обладают цитопатическим эффектом. Спектр клинических проявлений разнообразен и может включать: серозный менингит, энцефалит, параличи, лихорадку, конъюнктивит, экзантему, «герпангину», миокардит, плевродию и многое другое [8].

Согласно данных статистического учета, нами было установлено, что наиболее распространенной формой ЭВИ в Украине в 1998-2014 гг. был асептический серозный менингит (рисунок 1). В многолетней динамике эпидемическая тенденция имела выраженную направленность к росту. Цикличность характеризовалась довольно высокой амплитудой колебаний относительно линии тенденции с неравномерным чередованием периодов эпидемического неблагополучия с интервалом 1-2 года. Показатели варьировали от минимальных в 2001 и 2005 годах (соответственно, 1,8 и 2,0 на 100 тыс. нас.) до максимальных в 2006, 2007 и 2013 гг. (соответственно, 14,8; 19,1 и 14,0 на 100 тыс. нас.).

Другие нозоформы заболеваний центральной нервной системы (менингоэнцефалиты, энцефалиты), вызванные ЭВ, регистрировали

значительно реже. При этом, частота их регистрации за период 1998-2007 гг. снизилась в 3,4 раза, показатель заболеваемости в 2007 г. составил 1,6 на 100 тыс. нас., в 2012-2014 гг. инцидентность не превышала 0,2 на 100 тыс. нас. Показатели заболеваемости респираторными формами ЭВИ находились в пределах 0,6-3,2. Наиболее высокие уровни зарегистрированы в 2012-2014 гг. Удельный вес острых респираторных заболеваний ЭВ этиологии в общей структуре ЭВИ достигал 15%. Аналогичные результаты были получены и другими исследователями [9, 10]. Легкие респираторные формы ЭВИ, по их мнению, встречаются намного чаще других, но диагностируются как ЭВИ редко, так как не имеют каких-либо специфических симптомов и не подвергаются специфической лабораторной диагностике.

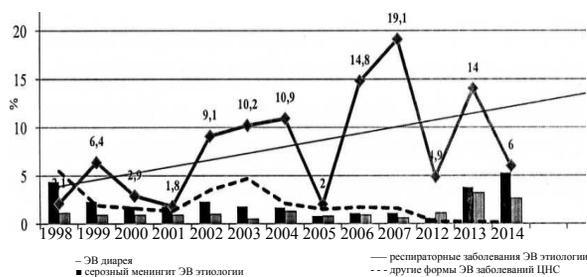


Рисунок 1. Многолетняя динамика регистрации инфекционных заболеваний энтеровирусной природы

Показатели заболеваемости кишечной формой ЭВИ (энтеровирусная диарея) в Украине в 1998-2007 гг. варьировали от 0,8 до 4,4 на 100 тыс. нас., с тенденцией к понижению. В 2012-2014 гг. уровни инцидентности выросли с 0,6 до 5,3 на 100 тыс. нас. (в 8,8 раза).

Следует отметить, что относительно роли ЭВ в качестве возбудителей диарейных инфекций, мнения исследователей неоднозначны. Они утверждают, что природная особенность инфекта, а именно отсутствие наружной белковой оболочки, способствует тому, что ЭВ свободно проходят «желудочный барьер» и оседают на клетках слизистой тонкого кишечника [8]. И если выделение ЭВ из стерильных жидкостей организма (СМЖ, крови и других) или из тканей (центральной нервной системы, сердечной мышцы и других), обнаружение вирусного антигена или геномных последовательностей вируса методом ПЦР в пораженных клетках, обнаружение характерных патологоанатомических признаков, рассматривают как убедительные доказательства этиологической связи выявленного агента с заболеванием, то выделение ЭВ из пищеварительного тракта, даже при четырехкратном нарастании титра антител к

этому вирусу, может не иметь отношения к этиологии исследуемого случая заболевания [6].

Таким образом, в современных условиях в Украине, согласно данным официальной регистрации, ЭВИ являются сравнительно малораспространенными инфекционными заболеваниями. Однако, учитывая то, что они относятся к числу неуправляемых инфекционных заболеваний человека, а также наметившуюся тенденцию к активизации их эпидемического процесса (ЭП), они представляют серьезную проблему здравоохранения.

В природе ЭВ существуют благодаря природному резервуару (почва, вода, продукты питания) и организму человека. Выраженная устойчивость ЭВ к действию физических и химических факторов окружающей среды, низкая инфицирующая доза, фекально-оральный механизм передачи обуславливают особую эпидемическую значимость водных объектов. Основным резервуаром ЭВ во внешней среде являются хозяйственно-бытовые сточные воды, загрязненные фекалиями. Концентрация ЭВ в фекалиях может достигать 10^6 вирионов в 1 грамме, что и обуславливает значительное обсеменение вирусами сточных вод. К тому же, в сточных водах содержится большое количество белковых компонентов, стабилизирующих структуру ЭВ и замедляющих их разрушение. Загрязненные сточные воды могут попадать в открытые водоемы, используемые для забора питьевой воды и для купания населения. Нередко из образцов воды, взятой из этих водоемов и системы центрального водоснабжения, обнаруживаются ЭВ тех же серотипов, которые вызвали вспышку [11]. Исследование сточных вод позволяет оценить степень их загрязненности вирусами и выявить вирусный пейзаж у населения в зоне сбора сточных вод. По данным белорусских исследователей частота выделения вирусов из неочищенных сточных вод составляет 75-100% от количества исследованных проб [12, 13]. После биологической очистки на станциях аэрации частота выделения энтеровирусов обычно снижается до 40%.

В Украине, частота изоляции ЭВ из образцов сточных вод находилась в диапазоне 2,1-8,6% (рисунок 2).

Известно, что ЭВИ – типичный антропоноз, источниками инфекции при которой являются больные или вирусоносители. Носительство ЭВ среди населения довольно распространено и составляет от 10 до 40% [6]. Главной эпидеологической особенностью данной инфекции является способность формирования у человека т.н. «здорового носительства» с длительным, до нескольких недель, выделением возбудителя во внешнюю среду [8].

Этот фактор способствует выживанию вируса в человеческой популяции, несмотря на высокий уровень иммунных лиц.

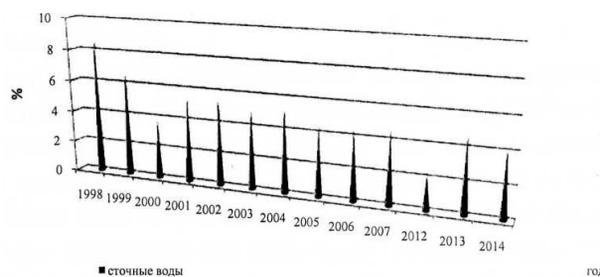


Рисунок 2. Многолетняя динамика частоты выявления ЭВ в образцах сточных вод

В Украине в исследуемом периоде частота изоляции ЭВ от здоровых детей составляла от 1,0 до 3,6% случаев (рисунок 3). Согласно опубликованным данным, процент вирусовыделителей среди здоровых детей может достигать 20% [14]. Серопозитивность населения выше в регионах с низким социально-гигиеническим уровнем. С повышением уровня личной и коммунальной гигиены циркуляция ЭВ сокращается, и увеличивается число лиц, доживающих до взрослого возраста без инфицирования и без иммунитета.

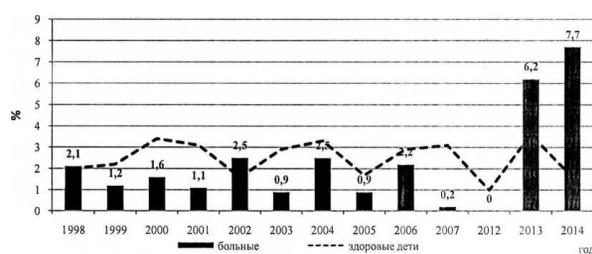


Рисунок 3. Многолетняя динамика частоты выявления ЭВ в клиническом материале, отобранном от здоровых детей и больных лиц

В образцах материала, отобранного от инфекционных больных с клиническими явлениями, при которых не исключена роль ЭВ как этиологического фактора, патогены в 1998-2007 гг. выявляли в 0,9-2,5% случаев. В 2013 и 2014 гг. частота изоляции выросла и составила, соответственно, 6,2 и 7,7%.

Корреляционной связи между частотой выявления ЭВ в пробах сточных вод, от здоровых лиц и частотой изоляции ЭВ от больных, установлено не было ($r = -0,017$ и $r = 0,037$, соответственно; $p > 0,05$), поэтому данные результаты мониторинга встречаемости неполиомиелитных энтеровирусов не могут служить достоверным прогностическим показателем ЭП. В то же время, мы считаем, что циркуляция возбудителей ЭВИ среди населения и постоянно происходящая

ими контаминация окружающей среды создают благоприятные условия для существования реального риска обострения эпидемиологической ситуации.

В опубликованных работах имеется много данных, доказывающих широкую контаминацию кишечными вирусами вообще, и ЭВ в частности, различных поверхностей объектов среды обитания человека [14]. Поскольку в 2014 г. в сравнении с 2007 г. заболеваемость ЭВ диареями и респираторными инфекциями ЭВ этиологии выросла более чем в 4 раза, мы исследовали частоту выявления ЭВ в смывах, отобранных в ДДУ, образцах сточных вод и вод открытых водоемов. Нами было установлено, что ЭВ достоверно чаще ($p < 0,051$) изолировали из смывов и из проб сточных вод (соответственно, в $5,1 \pm 1,5\%$ и $4,1 \pm 0,3\%$ случаев). Частота выявления ЭВ в образцах воды, отобранной из открытых водоемов, была меньше и составила $0,8 \pm 0,3\%$. В структуре изолированных ЭВ 18% из них типировать не удалось, 20% составили полиовирусы, 9% – вирусы Коксаки В, 4% – ЕСНО, 49% – другие типы ЭВ (рисунк 4). Считаем, что полученные результаты опосредованно свидетельствовали о том, что, кроме прямого контакта с инфицированными фекалиями, чрезвычайно важное значение в эпидемиологии ЭВИ принадлежит косвенной передаче возбудителя, которая может осуществляться в неудовлетворительных санитарных условиях через загрязненную воду, продукты питания и предметы обихода.

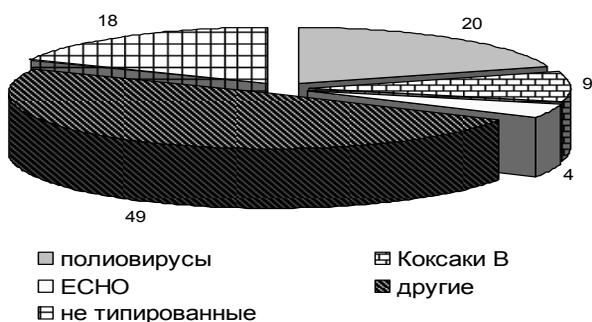


Рисунок 4. Структура ЭВ, изолированных из проб, отобранных на объектах внешней среды

Уровень активности циркуляции вируса отражает также выявление ЭВ у здорового населения. Типовая структура ЭВ изолированных от людей была иной, и выглядела таким образом: вирусы Коксаки В – 23%, ЕСНО – 9%, полиовирусы – 8%, не удалось типировать 33%.

Лабораторная диагностика ЭВИ осуществляется путем выделения и идентификации вируса в клеточной культуре (вирусологический метод), путем выявления РНК ЭВ с помощью ПЦР. Каждый из этих методов имеет свои преимущества и

недостатки. Метод ПЦР требует дорогостоящего оборудования и расходных материалов, является трудоемким. Классический вирусологический метод в полном объеме отображает пейзаж циркулирующих штаммов ЭВ. Молекулярные методы имеют наибольшую перспективу использования в случае обнаружения штаммов ЭВ, нетипируемых обычными классическими способами.

В 2014 г. в Украине при помощи вирусологического метода было проведено 19352 исследования. Положительный результат был получен в $1,3 \pm 0,08\%$ случаев, что в абсолютных числах составило 248 проб. Удельный вес полиовирусов составил 78%, вирусов Коксаки В – 20%, ЕСНО – 2%. Количество отобранных для исследований проб в областях варьировало от 14 до 6114 (объемы исследований зависели от материального обеспечения лабораторий, их кадрового потенциала). В 8 регионах, а именно в Винницкой, Волынской, Сумской, Днепропетровской, Львовской, Тернопольской, Запорожской областях и г. Киеве – ЭВ из отобранных проб изолировать не удалось. В Харьковской области было проведено наибольшее количество исследований (31,6% от общего количества), при этом лишь в 1 случае в отобранном образце удалось изолировать ЭВ. Напротив, в Донецкой области проведено всего лишь 120 исследований, однако, в 95% случаев результат оказался положительным, что свидетельствовало о широкой циркуляции ЭВ в регионе.

Таким образом, на основе данного мониторинга можно выявить регионы, где необходимо откорректировать профилактические мероприятия, с целью недопущения осложнения эпидемиологической ситуации.

Исследования (всего 448) по выявлению ЭВ методом ПЦР проводились в 9 регионах Украины (рисунк 5). В $9,2 \pm 1,4\%$ случаев результат был положительным, при этом доля вирусов Коксаки В составила 22%, ЕСНО – 78%. Чаще всего ЭВ выявляли в образцах, отобранных в Запорожской области – $31,3 \pm 5,5\%$, реже – в Ивано-Франковской ($3,9 \pm 2,7\%$).

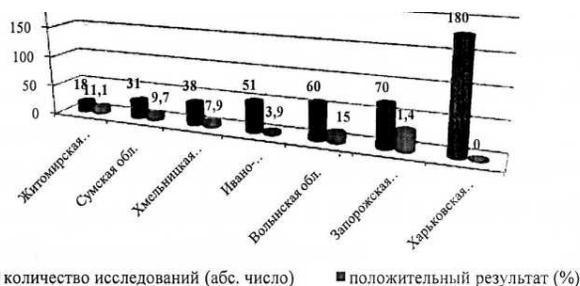


Рисунок 5. Сравнительная характеристика результативности исследований на ЭВ методом ПЦР

Итак, полученные результаты свидетельствовали о неравномерной циркуляции ЭВ в пределах Украины, что, по нашему мнению, безусловно отразится на «разбросе» показателей заболеваемости в разрезе административных территорий. Регулярный ЭН за данной группой инфекций, который базируется на данных государственного статистического учета заболеваемости и данных эпидемиологического мониторинга за циркуляцией энтеровирусных патогенов в человеческой популяции и эпидемически значимых внешнесредовых объектах, является необходимой профилактической мерой по ограничению и сдерживанию интенсивности ЭП ЭВИ.

Выводы

1. На современном этапе ЭП неполиомиелитных ЭВИ характеризуется разной интенсивностью в многолетней и годовой динамике, выраженной территориальной неравномерностью, общей тенденцией к снижению частоты выделения ЭВ в целом на фоне роста заболеваемости на энтеровирусный менингит.

2. Назрела необходимость в обосновании оптимальной структуры и объема обследований/исследований на ЭВ в зависимости от активности ЭП, региона, групп обследования, объекта исследования, что позволит существенно повысить информативность, уменьшить экономические затраты при осуществлении ЭН за ЭВИ. Высокий уровень вирусной контаминации сточной воды по сравнению с другими объектами окружающей среды доказывает важность ее исследования для объективной оценки активности циркуляции ЭВ.

3. Для повышения качества и репрезентативности исследований на ЭВ важны стандартизация и совершенствование вирусологического метода, внедрение новых методов определения ЭВ. Новый толчок в изучении роли ЭВ в этиологии ОКИ даст применение мультиплексных вариантов ПЦР, включающих обнаружение генома ЭВ.

4. Созданная вновь, усовершенствованная система ЭН, должна быть динамичной, изменяться, усовершенствоваться с целью повышения информативности и эффективности внедряемых мероприятий.

Литература

- Pino-Ramirez R.M., Pertierra-Cortada A., Iriundo-Sanz M. *Neonatal echovirus 30 infection associated with severe hepatitis in twin neonates*. In: *Pediatr. Infect. Dis J.*, 2008, nr. 27(1), p. 88.
- Канаева О.И. *Энтеровирусная инфекция: многообразие возбудителей и клинических форм*. В: *Инфекция и иммунитет*, 2014; № 4(1), с. 27-36.
- Епифанова Н.В., Луковникова Л.Б., Голицына Л.Н., Фомина С.Г., Зверев В.В., Пономарева Н.В., Парфенова О.В., Новиков Д.В., Волкова М.А., Новикова Н.А. *Этиологическая структура вирусных кишечных инфекций у детей в Нижнем Новгороде*. В: *Медицинский Альманах*, 2010; № 2(11); с. 233-236.
- Демина А.В., Терновой В.А., Дарижапов Б.Б., Якубич Т.В., Семенцова А.О., Демина О.К., Протопопова Е.В., Локтев В.Б., Агафонов А.П., Нетесов С.В. *Вспышка острой кишечной инфекции энтеровирусной этиологии в Сахалинской области в августе 2010 года*. В: *Вестник РАМН*, 2012, № 2, с. 64-68.
- Фомина С.Г., Новикова Н.А. *Энтеровирусы у детей с гастроэнтеритом (аналитический обзор)*. В: *Медиаль*, 2014; № 2(12), с. 58-71.
- Трякина Й.П. *Энтеровирусная инфекция*. В: *Медицинский алфавит*, 2014; № 24, с. 10-16.
- Руководство по лабораторным исследованиям полиомиелита*. 4-е издание. Женева: ВОЗ, 2005, 48 с.
- Анохин В.А. Сабитова А.М., Кравченко И.Э., Мартынова Т.М. *Энтеровирусные инфекции: современные особенности*. В: *Практическая медицина*, 2014; № 9(85), с. 52-59.
- Jacques J., Moret H., Minette D. *Epidemiological, molecular, and clinical features of enterovirus respiratory infections in French children between 1999 and 2005*. In: *J. Clin. Microbiol.*, 2008, nr. 46(1), p. 206-213.
- Oberste M.S., Maher K., Schnurr D., Flemister M.R., Lovichik J.C., Peters H., Sessions W., Kirk C., Chatterjee N., Fuller S., Hanauer J.M., Pallansch M.A. *Enterovirus 68 is associated with respiratory illness and share biological features with both the enteroviruses and the rhinoviruses*. In: *J. Gen. Virol.*, 2004, nr. 85(9), p. 2577-2584.
- Резник В.И., Лебедева Л.А., Савосина, Л.В., Исаева Н.В. *Сравнительная концентрация кишечных вирусов в воде*. В: *Здоровье. Медицинская экология. Наука*. 2015, № 29(1), с. 62-65.
- Недачин А.Е., Дмитриева Р.А., Доскина Т.В., Чуланов В.П., Пименов Н.Н. *Сточные воды как резервуар возбудителей кишечных вирусных инфекций*. В: *Гигиена и санитария*, 2015, № 94(7), с. 37-40.
- Дроздова Е.В., Сычик С.И., Бурая В.В., Дудчик Н.В., Фираго А.В., Волк Т.З. *Экспериментальное обоснование индикаторных микробиологических показателей безопасности водных объектов в зонах рекреации*. В: *Анализ риска здоровью*, 2015, № 1, с. 60-68.
- Амвросьева Т.В., Казинец О.Н., Поклонская Н.В., Землянский В.А., Лозюк С.К. *Вирусная контаминация госпитальной и школьной среды*. В: *Медицинские новости*, 2015, № 12(255), с. 50-52.

Представлена 07.01.2017.

С.И. Доан,

01004, г. Киев, ул. Л. Толстого, 9, каб. 22,
+380930027752;
e-mail: doan_c@ukr/net