

ЧАСТОТА ВЫДЕЛЕНИЯ ПОЛИОВИРУСОВ И НЕПОЛИОМИЕЛИТНЫХ ЭНТЕРОВИРУСОВ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ ВЯЛЫМИ ПАРАЛИЧАМИ, ЭНТЕРОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ И У ДЕТЕЙ ИЗ ГРУПП РИСКА

Н.И. Романенкова, М.А. Бичурина, Н.Р. Розаева

Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург

Frequency of isolation of polioviruses and non polio enteroviruses from patients with acute flaccid paralysis, enterovirus infection and children from groups at risk

N.I. Romanenkova, M.A. Bichurina, N.R. Rozaeva

Research Institute of Epidemiology and Microbiology by Pasteur, Saint-Petersburg

Резюме. Установлена частота выделения полиовирусов и неполиомиелитных энтеровирусов у различных категорий обследованных. Процент обнаружения полиовирусов у больных острыми вялыми параличами был достоверно ниже, чем у детей из групп риска. У больных энтеровирусной инфекцией полиовирусы изолировали редко. Частота выделения неполиомиелитных энтеровирусов у этих больных была максимальной и достоверно превышала таковую у других категорий обследованных лиц. Совершенствование надзора за полиомиелитом и усиление вирусологического надзора за детьми из групп риска и энтеровирусной инфекцией обеспечит получение важных для Программы глобальной ликвидации полиомиелита данных и поддержание свободного от полиомиелита статуса Российской Федерации.

Ключевые слова: острые вялые параличи, энтеровирусная инфекция, полиовирусы, неполиомиелитные энтеровирусы

Abstract. The article describes the frequency of isolation of polioviruses and non polio enteroviruses from different categories of the investigated children. The percentage of detection of polioviruses from the patients with acute flaccid paralysis was lower than that from the children from groups at risk. Among the patients with the enterovirus infection the polioviruses were rarely revealed. The frequency of isolation of non polio enteroviruses from these patients was significantly higher than that from the other categories of investigated persons. The improvement of poliomyelitis surveillance and the reinforcement of virological surveillance of children from groups at risk and those with enterovirus infection will provide the important data for Global Polio Eradication Initiative and the maintenance of polio free status of the Russian Federation.

Key words: acute flaccid paralysis, enterovirus infection, polioviruses, non poliomyelitis enteroviruses

Введение

Успехи Программы глобальной ликвидации полиомиелита очевидны [2]. В 2012 г. Индия исключена из списка эндемичных стран, поскольку с 13 января 2011 г. в этой стране не было зафиксировано ни одного случая полиомиелита и не было изолировано ни одного дикого полиовируса [16]. Число стран, эндемичных по полиомиелиту, сократилось до трех (Нигерия, Пакистан и Афганистан). Но до тех пор, пока в мире циркулируют дикие полиовирусы, существует реальная возможность их заноса на территории, свободные от полиомиелита. Несмотря на сертификацию в 2002 г. Европейского региона как свободного от полиомиелита, в 2010 г. в Таджикистане произошла крупная вспышка полиомиелита (458 лабораторно подтвержденных случаев заболевания), вызванная завозным «диким» полиовирусом типа 1 индийского происхождения [15]. Дикий полиовирус типа 1 был импортирован

из Таджикистана в Российскую Федерацию, где было зафиксировано 14 случаев заболевания полиомиелитом. В связи с этим чрезвычайно важно совершенствование эпидемиологического и вирусологического надзора за полиомиелитом и острыми вялыми параличами, включая дополнительные виды вирусологического надзора за детьми из групп риска, за энтеровирусной инфекцией и за окружающей средой. Необходима продуманная политика вакцинации оральной полиомиелитной вакцины (ОПВ), которая при массовых кампаниях дополнительной иммунизации эффективно блокирует трансмиссию в популяции диких полиовирусов. Это обеспечит поддержание свободного от полиомиелита статуса всех территорий РФ.

Цель исследования – изучить частоту выделения полиовирусов и неполиомиелитных энтеровирусов у детей с острыми вялыми параличами (ОВП), у больных энтеровирусной инфекцией (ЭВИ), в том

числе серозным менингитом (СМ), а также у детей из групп риска, включая детей, прибывших из эндемичных территорий, из кочующих групп населения и проживающих в домах ребенка.

Материалы и методы

В 2006 – 2010 гг. осуществлен забор материала от разных категорий обследованных лиц, присланного с прикрепленных к Санкт-Петербургскому Региональному центру по надзору за полиомиелитом и ОВП территорий. Исследовано 2990 проб стула от больных с диагнозом острый вялый паралич и энтеровирусная инфекция, а также от здоровых детей, прибывших из эндемичных территорий, из кочующих групп населения и проживающих в домах ребенка.

Выделение и идентификацию полиовирусов (ПВ) и неполиомиелитных энтеровирусов (НПЭВ) проводили с помощью стандартных процедур, рекомендованных ВОЗ [14] с использованием культур клеток RD, L20B, Нер-2. Идентификацию выделенных вирусов проводили с помощью теста микронейтрализации с кроличьими антисыворотками к вирусам полиомиелита, RIVM (Нидерланды). Внутритиповую дифференциацию выполняли в Региональной референс-лаборатории по диагностике полиомиелита Института полиомиелита и вирусных энцефалитов (ИПВЭ) имени М.П. Чумакова с использованием иммуноферментного анализа (ИФА) с перекрёстно-адсорбированными поликлональными кроличьими антисыворотками [20] и полимеразной цепной реакции (ПЦР) с парами праймеров [22], специфичными к вакцинным штаммам Сэбина трех серотипов – S1, S2 и S3. Для идентификации НПЭВ использовали пулы сывороток RIVM (Нидерланды) и моноспецифичные сыворотки ИПВЭ имени М.П. Чумакова.

Статистическую обработку проводили с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

При исследовании материала от больных ОВП, ЭВИ и здоровых детей из групп риска установлено, что частота выделения полиовирусов и неполиомиелитных энтеровирусов у лиц, относящихся к разным категориям обследованных, была неодинаковой (табл. 1).

У больных энтеровирусной инфекцией полиовирусы были изолированы с наименьшей частотой (0,6%), при этом во всех случаях были указания на недавнюю вакцинацию оральной полиомиелитной вакциной. Частота выделения полиовирусов у больных острыми вялыми параличами составила 2,4%. Процент обнаружения полиовирусов у детей, прибывших из эндемичных территорий, и у детей из кочующих групп населения (6,0%) был досто-

верно выше, чем у больных ОВП ($p \leq 0,05$). Процент выделения полиовирусов у детей, проживающих в домах ребенка (5,7%) также достоверно превышал таковой у детей с диагнозом ОВП. Частота выделения неполиомиелитных энтеровирусов была самой низкой у больных с синдромом ОВП (6,6%) и самой высокой у больных энтеровирусной инфекцией (22,9%). Процент обнаружения НПЭВ у детей, прибывших из эндемичных зон, и у детей из домов ребенка был почти одинаков, при этом он был значительно выше, чем у больных ОВП, но достоверно ниже, чем у больных энтеровирусной инфекцией.

Таблица 1

Процент выделения полиовирусов и неполиомиелитных энтеровирусов у обследованных лиц из разных категорий в 2006–2010 гг.

Категория обследованных лиц	Число исследованных проб	Процент выделения вирусов	
		ПВ	НПЭВ
Больные с диагнозом ОВП	653	2,4±0,6	6,6±0,9
Больные с диагнозом ЭВИ	1724	0,6±0,2	22,9±1,1
Дети, прибывшие из эндемичных зон	420	6,0±1,2	14,1±1,7
Дети, проживающие в домах ребенка	193	5,7±1,6	16,6±2,7

Результаты идентификации полиовирусов, выделенных от обследованных лиц из разных категорий, представлены в таблице 2.

Таблица 2

Результаты идентификации полиовирусов, выделенных у обследованных лиц из разных категорий

Категория обследованных лиц	Всего ПВ	Из них по серотипам			
		ПВ 1	ПВ 2	ПВ 3	Смеси ПВ
Больные с диагнозом ОВП	16	0	3	5	8
Больные с диагнозом ЭВИ	10	1	3	3	3
Дети, прибывшие из эндемичных зон	25	12	1	9	3
Дети, проживающие в домах ребенка	11	1	3	7	0
Итого	62	14	10	24	14

В общей сложности от всех обследованных лиц в течение пяти лет было изолировано 62 полиовируса. У больных ОВП в половине случаев были изолированы смеси полиовирусов двух или трех серотипов и в трети случаев — полиовирусы серотипа 3. Реже наблюдалось выделение полиовирусов серотипа 2, полиовирусы серотипа 1 не были обнаружены. У больных ЭВИ в небольшом числе случаев встречались полиовирусы, относящиеся к трем серотипам, а также их смеси. Важно отметить, что все полиовирусы, выделенные от больных ОВП и ЭВИ, по результатам внутритиповой дифференциации (ВТД) оказались вакцинными.

У детей, прибывших с эндемичных территорий, смеси полиовирусов были обнаружены редко. Преобладали полиовирусы серотипов 1 и 3, большая часть которых была изолирована в 2010 г. Из восьми полиовирусов серотипа 1, выделенных от здоровых детей, прибывших в 2010 г. из Таджикистана, четыре штамма были идентифицированы как «дикие» полиовирусы серотипа 1, близко родственные штаммам, выделенным от больных полиомиелитом во время вспышки этой инфекции в Таджикистане. Остальные полиовирусы всех серотипов, обнаруженные у детей из этой группы риска, были вакцинными.

Полиовирусы, изолированные от детей, проживающих в домах ребенка, принадлежали к различным серотипам с преобладанием серотипа 3, смеси полиовирусов в период наблюдения отсутствовали. Согласно результатам ВТД, все выделенные от детей этой группы полиовирусы оказались вакцинными.

Среди неполиомиелитных энтеровирусов, выделенных от больных ОВП, преобладали энтеровирусы КОКСАКИ В1-6 (23%) и ЭКХО 30 (10%), доля других энтеровирусов не превышала 4,5%. От одного ребенка с диагнозом ОВП, заболевшего в Турции и по возвращении госпитализированного в клинику НИИ детских инфекций, из двух проб был изолирован энтеровирус 71.

В домах ребенка довольно часто встречались нетипируемые энтеровирусы и аденовирусы. В одном из домов ребёнка частота обнаружения НПЭВ была очень высокой — 19%, что свидетельствовало об интенсивной циркуляции энтеровирусов в этом доме ребенка. Из 10 выделенных вирусов 9 принадлежали серотипу ЕСНО 6 и 1 — к серотипу ЕСНО 4.

У здоровых детей, прибывших с эндемичных территорий, часто были изолированы нетипируемые энтеровирусы и аденовирусы, которые составили более половины всех выделенных у них вирусов. Среди остальных вирусов были идентифицированы энтеровирусы КОКСАКИ В1-6, энтеровирусы ЭКХО 7 и ЭКХО 30, доля которых в структуре энтеровирусов была равна 19%, 7% и 7% соответственно.

От больных ЭВИ ежегодно с высокой частотой выделяли энтеровирусы КОКСАКИ В1-6. Энтеровирусы ЭКХО 30 в 2006 г. занимали второе место в структуре всех изолированных энтеровирусов после энтеровирусов КОКСАКИ В1-6. В 2007—2008 гг., когда были зафиксированы вспышки серозного менингита на ряде территорий, вирусы ЭКХО 30 составили большинство изолированных энтеровирусов. Вирусы ЭКХО серотипов 6, 7 и 9, а также энтеровирусы КОКСАКИ А16 были обнаружены с большей частотой во время сезонных подъемов энтеровирусной инфекции на некоторых территориях, зафиксированных в разные годы. Энтеровирусы, принадлежащие к другим серотипам, были выделены в небольшом проценте случаев.

В ходе предусмотренного Программой ликвидации полиомиелита вирусологического надзора за полиомиелитом и дополнительного надзора за детьми из групп риска и энтеровирусной инфекцией полиовирусы были изолированы у лиц из всех категорий обследованных. Обнаружение вакцинных полиовирусов у больных ЭВИ было редким явлением и всегда было обусловлено недавней вакцинацией этих детей оральной полиомиелитной вакциной. У больных ОВП вакцинные полиовирусы были выделены с достоверно большей частотой ($p < 0,05$), чем у больных ЭВИ, но и у них, как правило, это было связано с недавним получением ОПВ.

У детей, проживающих в домах ребенка, вакцинные полиовирусы были изолированы в достоверно большем проценте случаев ($p < 0,05$), чем у больных ОВП. У этих детей нередко экскреция полиовирусов наблюдалась на отдаленных сроках после вакцинации или при отсутствии вакцинации, что свидетельствовало о циркуляции полиовирусов в закрытых коллективах. Обнаружение НПЭВ у значительного числа детей из домов ребенка также указывало на циркуляцию неполиомиелитных энтеровирусов в этих учреждениях [7, 8].

Результаты проведенных ранее молекулярно-генетических исследований полиовирусов, изолированных от больных ОВП, позволили сделать вывод о возможности длительной персистенции и циркуляции вакцинных и вакцинно-родственных штаммов полиовирусов среди детского населения с высоким уровнем охвата вакцинацией ОПВ [17]. Поскольку большое число детей получает эту вакцину в соответствии с календарем прививок, каждый непривитый ребенок имеет высокую вероятность оказаться в контакте с недавно привитыми детьми. Особенно опасны такие контакты в стационарах и домах ребенка [1, 3, 6, 8]. В качестве примера можно привести случай распространения в стационаре полиовируса серотипа 2 с небольшим числом нуклеотидных замен от больного вакцино-

ассоциированным паралитическим полиомиелитом (ВАПП) к нескольким контактными, которые были не привиты или не полностью привиты [10].

Введение в календарь прививок инактивированной полиомиелитной вакцины (ИПВ) для детей первого года жизни позволило снизить риск развития паралитических форм заболевания, которые в предыдущие годы нередко возникали в домах ребенка [1, 3, 8]. В настоящее время в Российской Федерации используется комбинированная схема вакцинации с помощью двух вакцин ИПВ для первых двух прививок и ОПВ для последующей вакцинации и ревакцинации. В этой ситуации, несмотря на то, что в домах ребенка не должна храниться и использоваться ОПВ, их по-прежнему следует рассматривать как учреждения группы риска [3, 6, 8] в связи с возможностью заноса полиовирусов и последующей их циркуляцией, что может привести к возникновению случаев ОВП и ВАПП.

Наибольшая частота обнаружения полиовирусов была зафиксирована у здоровых детей, прибывших с эндемичных территорий, и детей из кочующих групп населения. От них изолировано 40% всех выделенных в данном исследовании полиовирусов. От трех детей, прибывших в 2010 г. из Таджикистана, было выделено четыре «диких» полиовируса серотипа 1. Эти штаммы были близко родственны штаммам, выделенным от лиц, прибывших из Таджикистана и Узбекистана и заболевших полиомиелитом в России, а также штаммам, изолированным в Северной Индии [21]. Приведенные факты свидетельствуют о том, что именно эта категория обследованных, являясь основным источником детекции полиовирусов, может служить для выявления признаков эпидемического неблагополучия на территориях Российской Федерации.

Вирусологический надзор за циркуляцией непوليوмиелитных энтеровирусов необходим для установления этиологического агента, вызвавшего ЭВИ, и определения серотипов энтеровирусов, которые доминировали в циркуляции в разные годы на разных территориях [4, 5, 9]. Но этот вид надзора важен для Программы глобальной ликвидации полиомиелита еще и потому, что в литературе описаны вспышки полиомиелита, вызванные полиовирусами, которые имели нуклеотидные замены на участке генома VP1 и одновременно являлись рекомбинантами с непوليوмиелитными энтеровирусами, которые активно циркулировали среди населения одновременно с полиовирусами [11, 12, 18, 19].

Очевидно, что основной категорией для надзора за циркуляцией энтеровирусов являются больные энтеровирусной инфекцией, у которых НПЭВ обнаружены в наибольшем проценте случаев. Согласно литературным данным, непوليوмиелитные энтеровирусы обуславливают как спорадическую,

так и вспышечную заболеваемость. При этом до настоящего времени неясны особенности циркуляции различных серотипов энтеровирусов, механизмы смены доминирующих в циркуляции серотипов энтеровирусов и причины возникновения связанных с различными серотипами вспышек энтеровирусных инфекций [5, 9, 13]. Также значимым источником детекции НПЭВ являются дети из групп риска. Обнаружение большого процента НПЭВ у детей, прибывших с эндемичных территорий, детей из кочующих групп населения и проживающих в домах ребенка, указывает на необходимость усиленного надзора за этими категориями обследованных.

Заключение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о необходимости сочетания высококачественного надзора за полиомиелитом и ОВП и дополнительного надзора за детьми из групп риска и энтеровирусной инфекцией. Это обеспечит получение важных для Программы глобальной ликвидации полиомиелита данных о циркуляции полиовирусов и непوليوмиелитных энтеровирусов среди населения и будет способствовать поддержанию статуса Российской Федерации как территории, свободной от полиомиелита.

Литература

1. Бичурина, М.А. Итоги сертификации ликвидации полиомиелита на территориях Северо-Западного федерального округа России : аналитический обзор / М.А. Бичурина, Л.В. Лялина, Н.И. Романенкова. — СПб., 2003. — 80 с.
2. Бичурина, М.А. Глобальная ситуация по полиомиелиту. Стратегия и тактика ВОЗ по ликвидации полиомиелита / М.А. Бичурина [и др.] // Журнал инфектологии. — 2011. — Т. 3, № 2. — С. 5—14.
3. Иванова, О.Е. Риск развития случаев острого вялого паралича и вакциноассоциированного полиомиелита в закрытых детских коллективах — домах ребенка и детских лечебных стационарах / О.Е. Иванова [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2005. — № 1. — С. 14—18.
4. Лукашев, А.Н. Молекулярная эпидемиология вируса ЕСНО 30 на территории России и стран СНГ / А.Н. Лукашев [и др.] // Вопр. вирусол. — 2004. — Т. 49, № 5. — С. 12—16.
5. Лукашев, А.Н. Молекулярная эпидемиология вируса ЕСНО 6 — возбудителя вспышки серозного менингита в Хабаровске в 2006 г. / А.Н. Лукашев [и др.] // Вопр. вирусол. — 2008. — Т. 53, № 1. — С. 16—21.
6. Проблемы ликвидации полиомиелита : монография / Г.Г. Онищенко [и др.]. — СПб., 2008. — 303 с.
7. Романенкова, Н.И. Изучение штаммов полиовирусов, выделенных от детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей / Н.И. Романенкова [и др.] // Информационный бюллетень МЗ РФ «Здоровье населения и среда обитания». — 2004. — № 10. — С. 10—14.
8. Романенкова, Н.И. Характеристика вакцинных полиовирусов, выделенных в закрытых детских коллективах (домах ребенка) / Н.И. Романенкова, М.А. Бичурина, Н.Р. Розаева // Вопросы вирусологии. — 2010. — № 2. — С. 2—45.
9. Романенкова, Н.И. Надзор за полиомиелитом и энтеровирусной инфекцией на ряде территорий Российской

Федерации / Н.И. Романенкова, М.А. Бичурина, Н.Р. Розаева // Журн. микробиол. — 2011. — № 6. — С. 32–36.

10. Cherkasova, E.A. Spread of vaccine-derived poliovirus from a paralytic case in an immunodeficient child: an insight into the natural evolution of oral polio vaccine/ E.A. Cherkasova, M.L. Yakovenko, G.V. Rezapkin et al. // J. Virology. — 2005. — V. 79. — P. 1062–1070.

11. Kew, O.M. Outbreak of poliomyelitis in Hispaniola associated with circulating type 1 vaccine-derived poliovirus / O.M. Kew [et al.] // Science. — 2002. — V. 296. — P. 356–359.

12. Kew, O.M. Circulating vaccine-derived polioviruses: current state of knowledge/ O.M. Kew [et al.] // Bulletin of the WHO. — 2004. — V. 82, № 1. — P. 16–23.

13. Khetsuriani, N. Enterovirus surveillance — United States, 1970–2005 / N. Khetsuriani [et al.] // Morbid. Mortal. Wkly Rep. — 2006. — V. 55, № 8. — P. 1–20.

14. Polio laboratory manual. WHO/IVB/04.10. World Health Organization, Geneva, Switzerland. — 2004. — 157 p.

15. Polio weekly global update (WHO). 19 January 2011.

16. Polio weekly global update (WHO). 29 February 2012.

17. Romanenkova, N.I. Use of a multiple restriction fragment length polymorphism method for detecting vaccine-derived polioviruses in clinical samples / N.I. Romanenkova [et al.] // J. Clin. Microbiol. — 2006. — V. 44, № 11. — P. 4077–4084.

18. Rousset, D. Recombinant vaccine-derived poliovirus in Madagascar / D. Rousset [et al.] // Emerg. Infect. Dis. — 2003. — V. 9. — P. 885–887.

19. Shimizu, H. Circulation of type 1 vaccine-derived poliovirus in the Philippines in 2001/ H. Shimizu [et al.] // J. Virology. — 2004. — V. 78. — P. 13512–13521.

20. Van der Avoort, H.G. Comparative study of five methods for intratypic differentiation of polioviruses / H.G. Van der Avoort [et al.] // J. Clin. Microbiol. — 1995. — V. 33. — P. 2562–2566.

21. Yakovenko, M. Poliomyelitis outbreak in Tajikistan in 2010 caused by wild poliovirus type 1 / M. Yakovenko [et al.] // Europic 2010. — St. Andrews, Scotland. — P. 125.

22. Yang, C.F. Detection and identification of vaccine-related polioviruses by the polymerase chain reaction / C.F. Yang [et al.] // Virus Res. — 1991. — V. 20. — P. 159–179.

Авторский коллектив:

Романенкова Наталья Ивановна — ведущий научный сотрудник лаборатории этиологии и контроля вирусных инфекций Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, к.м.н.; тел: (812)233-21-56, e-mail: poliospb@NR3854.spb.edu;

Бичурина Маина Александровна — заведующая лабораторией этиологии и контроля вирусных инфекций Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, д.м.н.; тел: (812)233-21-56, e-mail: poliospb@NR3854.spb.edu;

Розаева Надежда Рашитовна — старший научный сотрудник лаборатории этиологии и контроля вирусных инфекций Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, к.м.н.; тел: (812)233-21-56, e-mail: poliospb@NR3854.spb.edu