

## ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА ЗА ЭНТЕРОВИРУСНЫМИ НЕПОЛИОМИЕЛИТНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ В УКРАИНЕ

<sup>1</sup>Доан С. И. (doan\_s@ukr.net), <sup>2</sup>Малыш Н. Г. (ninamalysh@mail.ru)

<sup>1</sup>Киевский медицинский университет, Киев, Украина

<sup>2</sup>Сумский государственный университет, Сумы, Украина

*Энтеровирусы широко распространены повсеместно, представляя серьезную проблему для здравоохранения.*

*Цель работы: изучить эпидемический процесс энтеровирусных неполиомиелитных инфекций в Украине.*

*Материал и методы: исследованы официальные отчеты Министерства здравоохранения Украины по изоляции энтеровирусов от здоровых и больных лиц, объектов окружающей среды. Выявление РНК энтеровирусов осуществляли методом ПЦР.*

*Результаты: эпидемический процесс неполиомиелитных энтеровирусных инфекций характеризуется разной интенсивностью в многолетней и годовой динамике, выраженной территориальной неравномерностью, общей тенденцией к снижению частоты выделения энтеровирусов на фоне роста заболеваемости на энтеровирусный менингит. В штаммовой структуре доминируют вирусы Коксаки В и ЕСНО.*

*Выводы: путем оптимизации структуры и объема исследований необходимо усовершенствовать эпидемиологический надзор за энтеровирусными инфекциями.*

**Ключевые слова:** энтеровирусы, эпидемиологический надзор, серозный менингит.

### 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, но другие неполиомиелитные ЭВИ получили необычайно широкое распространение. 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) [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.

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

### Материал 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 пациентов 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, острые вялые параличи – 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.

Изоляцию вирусов проводили на клеточных культурах RD и Hep2 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 общепринятыми методами с использованием критерия Стьюдента.

### Результаты и 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 данным статистического учета, нами установлено, что наиболее распространенной формой ЭВИ в Украине в 1998-2014 гг. был асептический серозный менингит (рис. 1). В многолетней динамике эпидемическая тенденция имела выраженную направленность к росту. Цикличность характеризовалась довольно высокой амплитудой колебаний относительно

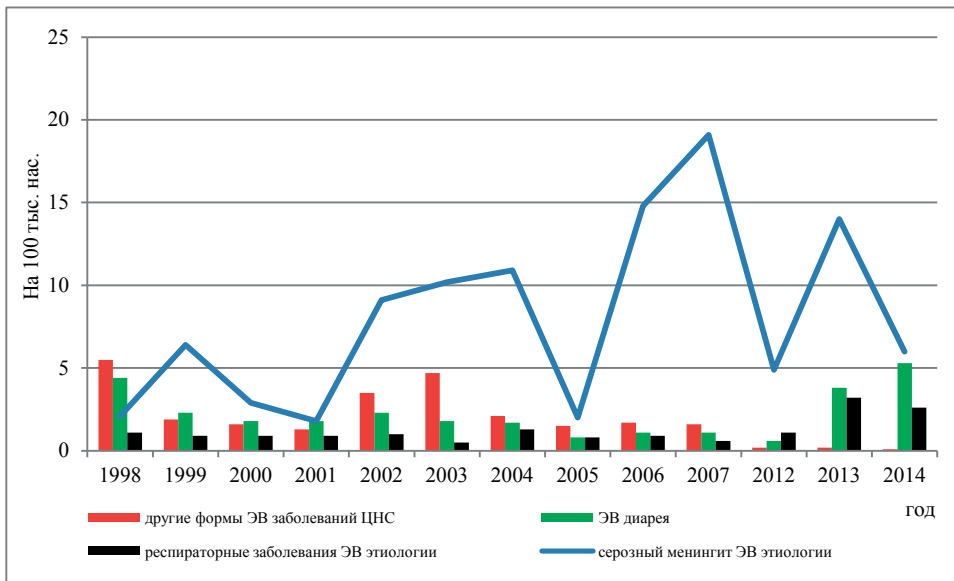


Рисунок 1. – Многолетняя динамика регистрации инфекционных заболеваний энтеровирусной природы

линии тенденции с неравномерным чередованием периодов эпидемического неблагополучия с интервалом 1-2 года. Показатели варьировали от минимальных в 2001 и 2005 гг. (1,8 и 2,0 на 100 тыс., соответственно) до максимальных в 2006, 2007 и 2013 гг. (14,8; 19,1 и 14,0 на 100 тыс., соответственно). 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., в 2012-2014 гг. инцидентность не превышала 0,2 на 100 тыс. 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]. По их мнению, легкие респираторные формы ЭВИ встречаются намного чаще других, но диагностируются как ЭВИ редко, так как не имеют каких-либо специфических симптомов и не подвергаются специфической лабораторной диагностике.

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

Следует отметить, что относительно роли ЭВ в качестве возбудителей диарейных инфекций мнения исследователей неоднозначны. Отсутствие липидов в составе ЭВ обуславливает их устойчивость к жирорастворяющим факторам желудочного сока и секрета 12-перстной кишки. 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, выявление 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 для 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 106 вирионов в 1 грамме, что и обуславливает значительное обсеменение сточных вод вирусами. 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 в образцах 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%.

Известно, что ЭВИ – типичный антропоноз, источниками инфекции при которой являются заболевшие или вирусоносители. Носительство ЭВ среди населения довольно распространено и составляет от 10 до 40% [8]. Главной эпидеологической особенностью данной инфекции является способность формирования у человека т. н. «здорового носительства» с длительным (до нескольких недель) выделением возбудителя во внешнюю среду [2]. Этот фактор способствует выживанию вируса в человеческой популяции, несмотря на высокий уровень иммунных лиц.

В Украине в исследуемом периоде частота изоляции ЭВ от здоровых детей составляла от 1,0 до 3,6% случаев (рис. 2). 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.

В образцах материала, отобранного от инфекционных пациентов с клиническими признаками, 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%.

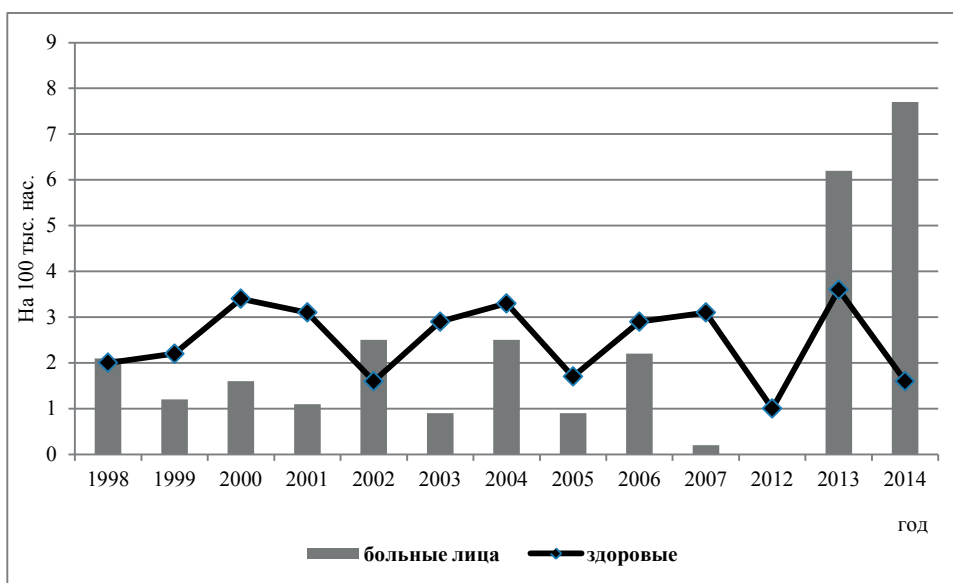


Рисунок 2. – Многолетняя динамика частоты выявления ЭВ в клиническом материале, отобранном от здоровых детей и больных лиц

Корреляционной связи между частотой выявления ЭВ в пробах сточных вод, от здоровых лиц и частотой изоляции ЭВ от заболевших, не установлено ( $r=-0,017$  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 контаминация ими 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 диарейными 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 установлено, что ЭВ достоверно чаще ( $p<0,05$ ) 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 18,0% из них типировать не удалось, 20,0% составили полиовирусы, 9,0% – вирусы Коксаки В, 4,0% – ЕСНО, 49,0% – другие типы ЭВ. 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.

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 – 23,0%, ЕСНО – 9,0%, полиовирусы – 8,0%, не удалось типировать 33,0%.

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 проведено 19352 исследования. Положительный результат получен в  $1,3 \pm 0,08\%$  случаев. Удельный вес полиовирусов составил  $78,0\%$ , вирусов Коксаки В –  $20,0\%$ , ЕСНО –  $2,0\%$ . 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, Волинской, 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  $95,0\%$  случаев результат оказался положительным, что свидетельствовало о широкой циркуляции ЭВ в регионе.

Исследования (всего 448) по выявлению ЭВ методом ПЦР проводились в 9 регионах Украины. В  $9,2 \pm 1,4\%$  случаев результат был положительным, при этом доля вирусов Коксаки В составила  $22,0\%$ , ЕСНО –  $78,0\%$ . Чаще всего ЭВ выявляли в образцах, отобранных в Запорожской области –  $31,3 \pm 5,5\%$ , реже – в Ивано-Франковской ( $3,9 \pm 2,7\%$ ).

Таким образом, полученные результаты свидетельствовали о неравномерной циркуля-

ции 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 энтеровирусным менингитом.

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.

### Литература

- Pino-Ramírez, R. M. Neonatal echovirus 30 infection associated with severe hepatitis in twin neonates / R. M. Pino-Ramírez, A. Pertierra-Cortada, M. Iriondo-Sanz // *Pediatric Infectious Disease Journal*. – 2008. – Vol. 27, № 1. – P. 88.
- Канаева, О. И. Энтеровирусная инфекция: многообразие возбудителей и клинических форм / О. И. Канаева // *Инфекция и иммунитет*. – 2014. – № 4. – С. 27-36.
- Этиологическая структура вирусных кишечных инфекций у детей в Нижнем Новгороде / Н. В. Елифанова [и др.] // *Медицинский альманах*. – 2010. – № 2. – С. 233-236.
- Вспышка острой кишечной инфекции энтеровирусной этиологии в Сахалинской области в августе 2010 года / А. В. Демина [и др.] // *Вестник РАМН*. – 2012. – № 2. – С. 64-68.
- Фомина, С. Г. Энтеровирусы у детей с гастроэнтеритом (аналитический обзор) / С. Г. Фомина, Н. А. Новикова // *Медиаль*. – 2014. – № 2. – С. 58-71.
- Трякина, И. П. Энтеровирусная инфекция / И. П. Трякина // *Медицинский алфавит*. – 2014. – № 24. – С. 10-16.
- Руководство по лабораторным исследованиям полиомиелита. – 4-е изд. – Женева: ВОЗ, 2005. – 48 с.
- Энтеровирусные инфекции: современные особенности / В. А. Анохин [и др.] // *Практическая медицина*. – 2014. – № 9. – С. 52-59.
- Jacques, J. Epidemiological, molecular, and clinical features of enterovirus respiratory infections in French children between 1999 and 2005 / J. Jacques, H. Moret, D. Minette // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2008. – Vol. 46, № 1. – P. 206-213.
- Enterovirus 68 is associated with respiratory illness and shares biological features with both the enteroviruses and the rhinoviruses / M. S. Oberste [et al.] // *Journal of General Virology*. – 2004. – Vol. 85, № 9. – P. 2577-2584.
- Сравнительная концентрация кишечных вирусов в воде / В. И. Резник [и др.] // *Здоровье. Медицинская экология. Наука*. – 2015. – № 1. – С. 62-65.

12. Сточные воды как резервуар возбудителей кишечных вирусных инфекций / А. Е. Недачин [и др.] // Гигиена и санитария. – 2015. – Т. 94, № 7. – С. 37-40.
13. Экспериментальное обоснование индикаторных микробиологических показателей безопасности водных объектов в зонах рекреации / Е. В. Дроздова [и др.] // Анализ риска здоровью. – 2015. – № 1. – С. 60-68.
14. Вирусная контаминация госпитальной и школьной среды / Т. В. Амвросьева [и др.] // Медицинские новости. – 2015. – № 12. – С. 50-52.

### References

1. Pino-Ramírez RM, Pertierra-Cortada A, Iriando-Sanz M, Krauel-Vidal X, Munoz-Almagro C. Neonatal echovirus 30 infection associated with severe hepatitis in twin neonates. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2008;27(1):88.
2. Kanaeva, O. I. Jenterovirusnaja infekcija: mnogoobrazie vozбудitelej i kliničeskikh form. *Infecija i imunitet.* 2014;4:27-36. (Russian).
3. Epifanova NV, Lukovnikova LB, Golicyna LN, Fomina SG. Jetiologičeskaja struktura virusnyh kishechnykh infektsij u detej v Nizhnem Novgorode. *Medicinskij almanah.* 2010;2:233-236. (Russian).
4. Demina AV, Ternovoi VA, Darizhapov BB, Jakubich TV, Sementsova SA, Demina OK, Protopopov EV. Vspyshka ostroj kishečnoj infekcii jenterovirusnoj jetiologii v Sahalinskoj oblasti v avguste 2010 goda. *Vestnik RAMN.* 2012;2:64-68. (Russian).
5. Fomina SG, Novikova NA. Jenterovirusy u detej s gastrojenteritom (analitičeskij obzor). *Medial.* 2014;2:58-71. (Russian).
6. Trjakina IP. Jenterovirusnaja infekcija. *Medicinskij alfa-*

- vit.* 2014;24:10-16. (Russian).
7. Rukovodstvo po laboratornym issledovanijam poliomyelita. 4th ed. Zheneva: VOZ; 2005. 48 p. (Russian).
8. Anohin VA, Sabitova AM, Kravchenko IJe, Martynova TM. Jenterovirusnye infekcii: sovremennye osobennosti. *Praktičeskaja medicina.* 2014;9:52-59. (Russian).
9. Jacques J, Moret H, Minette D. Epidemiological, molecular, and clinical features of enterovirus respiratory infections in French children between 1999 and 2005. *J. Clin. Microbiol.* 2008;46(1):206-213.
10. Oberste MS, Maher K, Schnurr D, Flemister MR, Lovchik JC, Peters H, Sessions W, Kirk C, Chatterjee N, Fuller S. Enterovirus 68 is associated with respiratory illness and shares biological features with both the enteroviruses and the rhinoviruses. *J. Gen. Virol.* 2004;85(9):2577-2584.
11. Reznik VI, Lebedeva LA, Savosina LV, Isaeva NV. Sravnitel'naja koncentracija kishechnykh virusov v vode. *Zdorove. Medcsinskaja jekologija. Nauka.* 2015;1:62-65. (Russian).
12. Nedachin AE, Dmitrieva RA, Doskina TV, Dolgin VA, Chulanov VP, Pimenov NN. Stochnye vody kak rezervuar vozбудitelej kishechnykh virusnykh infekcij. *Gigiena i sanitarija.* 2015;94(7):37-40. (Russian).
13. Drozdova EV, Sychik SI, Buraja VV, Ducheik NV, Firago AV, Volk TZ. Jeksperimentalnoe obosnovanie indikatornyh mikrobiologičeskikh pokazatelej bezopasnosti vodnyh ob'ektov v zonah rekreacii. *Analiz riska zdorovju.* 2015;1:60-68. (Russian).
14. Amvroseva TV, Kazinec ON, Poklonskaja NV, Zemljanskij VA, Lozjuk SK. Virusnaja kontaminacija gospitalnoj i shkolnoj sredy. *Medicinskie novosti.* 2015;12:50-52. (Russian).

## CHALLENGING ISSUES OF EPIDEMIOLOGICAL SURVEILLANCE OVER ENTEROVIRAL NON- POLIOMYELITIS INFECTIONS IN UKRAINE

<sup>1</sup>Doan S. I., <sup>2</sup>Malysh N. G.

<sup>1</sup>Kyiv Medical University, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Sumy State University, Sumy, Ukraine

*Enteroviruses are widespread everywhere and present a serious problem for public health.*

*Purpose: to study the epidemic process of enteroviral non-poliomyelitis infections in Ukraine.*

*Material and methods: the official reports of the Ministry of Health of Ukraine on the isolation of enteroviruses from healthy and sick persons as well as environmental objects were studied. The detection of enteroviruses RNA was performed using the PCR method.*

*Results: the epidemic process of non-poliomyelitis enterovirus infections is characterized by varying intensity in long-term and annual dynamics, expressed territorial unevenness, a general trend towards the decrease in the frequency of enterovirus isolation against the background of increasing incidence of enteroviral meningitis. In the strain structure, Coxsackie B and ECHO viruses predominate.*

*Conclusions: it is necessary to improve the epidemiological control of enterovirus infections by optimizing the structure and scope of research.*

**Keywords:** enteroviruses, epidemiological control, serous meningitis.

Поступила: 06.04.2017

Отрецензирована: 18.04.2017