

На правах рукописи

Канаева Ольга Ильинична

**ХАРАКТЕРИСТИКА ЭНТЕРОВИРУСОВ, ЦИРКУЛИРУЮЩИХ
СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ И ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ ОБЪЕКТОВ
ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ**

03.02.02 – вирусология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Санкт-Петербург
2021

Работа выполнена в Федеральном бюджетном учреждении науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ФБУН НИИ имени Пастера)

- Научный руководитель:** **Бичурина Майна Александровна**
Доктор медицинских наук, заведующая лабораторией этиологии и контроля вирусных инфекций ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера»
- Официальные оппоненты:** **Иванова Ольга Евгеньевна**
Доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела полиомиелита и других энтеровирусных инфекций Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН»
- Мурина Елена Александровна**
Доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела вирусологии и молекулярно-биологических методов исследования Федерального государственного бюджетного учреждения «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» Федерального медико-биологического агентства
- Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится _____ в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 001.035.01 при ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» (105064, г.Москва, Малый Казенный переулок, д.5а), тел. +7(495)917-49-00; e-mail: mech.inst@mail.ru

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» (105064, г.Москва, Малый Казенный переулок, д.5а); на сайте <https://instmech.ru>.

Автореферат разослан: « ____ » _____ 2021 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат биологических наук

Яковлева И.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В настоящее время известно более ста типов неполиомиелитных энтеровирусов (НПЭВ) [Walker P.J., 2019], которые вызывают заболевания энтеровирусной инфекцией с разной клинической картиной [Демина А.В., 2009; Tapparel C., 2013; Yin-Murphy M., 1996]. Для энтеровирусов (ЭВ) характерна изменчивость, в первую очередь связанная с высокой частотой нуклеотидных замен в геноме вируса [Agol V.I., 2006]. Важную роль при образовании новых вариантов энтеровирусов также играет процесс рекомбинации, когда два вируса обмениваются участками генетического материала [Nikolaidis M., 2019]. В результате получаются гибридные формы вирусов, совмещающие признаки обоих родительских штаммов [Brown B., 2003].

Основной путь передачи энтеровирусов – контактно-бытовой, меньшую роль играют водный и пищевой пути передачи. ЭВ способны длительно сохраняться в сточной воде, попадая туда с фекалиями [Троценко О.Е., 2015; Ivanova O.E., 2019]. При попадании сточных вод в открытые водоёмы, используемые для забора питьевой воды или для купания, возможно возникновение групповых случаев энтеровирусной инфекции. Поэтому при проведении надзора за энтеровирусной инфекцией осуществляется мониторинг сточных вод на наличие энтеровирусов [Перескокова М.А., 2008; МУ 3.1.1.2363-08, 2008].

На территории Российской Федерации (РФ) наблюдаются периодические подъёмы заболеваемости энтеровирусной инфекцией (ЭВИ) в летне-осенний период. Спорадические случаи энтеровирусного менингита (ЭВМ) регистрируются в течение всего года. Энтеровирусная инфекция чаще имеет лёгкое течение, но в силу своей распространённости наносит значительный социально-экономический ущерб [Лукашев А.Н., 2009]. В современных условиях мобильности населения и усиливающегося процесса миграции энтеровирусы легко распространяются на новые территории. В литературе описаны случаи импортирования диких полиовирусов из неблагоприятных по полиомиелиту территорий в свободные от полиомиелита страны [Иванова О.Е., 2011; Moran-Gilad J., 2016]. Аналогичная ситуация происходит и с энтеровирусами. Имели место заносы в Россию энтеровирусов новых типов и генотипов, которые ранее не циркулировали на ее территориях [Троценко О.Е., 2015; Голицына Л.Н., 2015; Демина А.В., 2016; Сапега Е.Ю., 2016]. Некоторыми авторами было показано, что инфицированность трудовых мигрантов из Таджикистана возбудителями различных инфекционных заболеваний выше, чем у населения Российской Федерации [Краева Л.А., 2016]. Практически не существует публикаций, отражающих ситуацию по энтеровирусной инфекции и характеристику энтеровирусов в странах Средней Азии, из которых происходит приток трудовых мигрантов с семьями на территорию Российской Федерации.

Опасность также представляет занос энтеровирусов в закрытые детские коллективы и их скрытая циркуляция среди детей. В 2006 году было прекращено использование оральной полиомиелитной вакцины в домах ребёнка, поскольку в этих учреждениях передача вакцинных полиовирусов, в том числе генетически изменённых по сравнению с оригинальными вакцинными штаммами, от недавно привитых детей не привитым детям осуществляется легко. Высок риск развития вакциноассоциированного полиомиелита среди детей этой категории [Онищенко Г.Г., 2008]. В отсутствие полиовирусов в этих учреждениях неполиомиелитные энтеровирусы могут циркулировать более интенсивно и при постоянном контакте между детьми могут служить причиной возникновения заболеваний ЭВИ [Бичурин М.А., 2010;

Самойлович Е.О., 2010].

Лабораторное подтверждение диагноза ЭВИ осуществляется вирусологическим и молекулярно-биологическим методами [МУ 3.1.1.2363-08, Narvala, 2018]. Выделение и идентификация энтеровирусов проводится классическим вирусологическим методом на культурах клеток [Leland D.S., 2007]. Ввиду большого числа типов энтеровирусов, определение типа ЭВ в реакции нейтрализации с помощью специфических диагностических сывороток является трудоёмким и длительным процессом, результат которого не всегда точен. Поэтому для детекции и последующей идентификации ЭВ применяют молекулярно-биологические методы: полимеразную цепную реакцию (ПЦР) и секвенирование генома [MP 4.4.0136-18; Oberste M.S., 1999]. Секвенирование генома позволяет определить не только тип, но и генотип энтеровируса, что бывает важно при расшифровке вспышек и групповых заболеваний энтеровирусной инфекцией, установить филогенетические связи и географическое происхождение штаммов энтеровирусов.

Поиск и идентификация энтеровирусов, обнаруженных у разных категорий обследованных лиц и в объектах окружающей среды, а также изучение молекулярно-генетических особенностей энтеровирусов, циркулирующих в течение длительного периода на 14 территориях (в дальнейшем - регион), курируемых Санкт-Петербургским Региональным центром по надзору за полиомиелитом и острыми вялыми параличами (ОВП), является актуальной научной задачей.

Степень разработанности темы

В процессе реализации Программы ликвидации полиомиелита в неё были включены дополнительные виды надзора, такие как надзор за энтеровирусной инфекцией и за объектами окружающей среды. После сертификации в 2002 году Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) Российской Федерации как территории, свободной от полиомиелита, возникла необходимость усиления надзора за полиомиелитом и острыми вялыми параличами. Эффективный надзор за энтеровирусной инфекцией дает дополнительные возможности для выявления циркуляции полиовирусов среди населения и их детекции в объектах окружающей среды. Шесть Региональных центров РФ по надзору за полиомиелитом и острыми вялыми параличами, в том числе Региональный центр в Санкт-Петербурге, осуществляют контроль работы вирусологических лабораторий на территориях и оказывают научно-методическую помощь учреждениям Роспотребнадзора.

Вирусологический мониторинг циркуляции энтеровирусов на административных территориях России невозможен без сочетания вирусологического и молекулярного методов исследования. Использование таких методов как ПЦР, секвенирование генома энтеровируса и филогенетический анализ позволяет определить тип и генотип энтеровируса, эволюционные изменения, происхождение энтеровирусов. В научной литературе недостаточно данных о циркуляции отдельных типов энтеровирусов и их генетическом разнообразии на большом числе территорий в течение длительного периода времени, сведений о распространённости неполиомиелитных энтеровирусов среди детей из закрытых детских коллективов. Мало информации об обнаружении энтеровирусов разных типов и генотипов у детей из семей мигрантов, прибывших на территории РФ из неблагополучных по полиомиелиту стран. В связи с усилением миграционных процессов между странами СНГ создается возможность импортирования и последующего распространения на территориях региона энтеровирусов типов и генотипов, ранее на них не циркулировавших.

Решение этих проблем определило цель и задачи данного исследования.

Цель исследования: выявить и охарактеризовать энтеровирусы, циркулирующие среди населения и обнаруженные в объектах окружающей среды на 14 территориях России в течение длительного периода наблюдения.

Задачи исследования:

1. Расшифровать этиологию подъёмов заболеваемости энтеровирусной инфекцией на 14 территориях России в разные временные периоды. Определить частоту выделения полиовирусов и неполиомиелитных энтеровирусов от больных с синдромом острого вялого паралича.
2. Провести молекулярный анализ энтеровирусов, вызвавших подъемы энтеровирусной инфекции на отдельных территориях, с целью установления типов и генотипов энтеровирусов, циркулирующих среди населения.
3. Выявить и идентифицировать энтеровирусы у здоровых детей из семей мигрантов, сравнить типы и генотипы энтеровирусов, обнаруженных у этих детей и у детей резидентов 14 территорий России.
4. Изучить энтеровирусы, выделенные из проб сточной воды на отдельных территориях, используя вирусологические и молекулярные методы исследования, и сравнить их с энтеровирусами, изолированными от больных энтеровирусной инфекцией.

Научная новизна работы

Доказано, что смена типов энтеровирусов, которые доминировали в циркуляции среди населения в разные временные периоды, приводила к возникновению периодических подъёмов заболеваемости энтеровирусной инфекцией на отдельных территориях Российской Федерации.

Выявлена циркуляция среди населения новых генотипов и генетических вариантов энтеровирусов нескольких типов с помощью молекулярного и филогенетического анализа. В 2013 году подъёмы заболеваемости энтеровирусным менингитом на большинстве территорий были связаны с появлением нового для России генотипа h вируса ЕСНО 30. В 2017 году рост заболеваемости экзантемными формами ЭВИ на многих территориях региона был обусловлен несколькими генетическими вариантами нового для России пандемического генотипа энтеровируса Coxsackievirus (CVA) A6.

Впервые было показано, что на одной территории (Саратовская обл.) подъём заболеваемости энтеровирусным менингитом был обусловлен энтеровирусом ЕСНО 18, ранее не вызывавшим массовых заболеваний на территориях, где проводилось исследование.

Выявлено большое разнообразие типов и генотипов неполиомиелитных энтеровирусов, выделенных от людей на отдельных территориях. При этом доля разных типов энтеровирусов в структуре выделенных вирусов менялась в разные годы.

Впервые была дана вирусологическая и молекулярная характеристика неполиомиелитных энтеровирусов, обнаруженных у детей из семей мигрантов, прибывших из неблагополучных по полиомиелиту территорий. Из материала от этих детей были выделены ранее не циркулировавшие на территориях, находившихся под наблюдением, энтеровирусы (CVA 13, 17 и 24, EV 75, 99 и 120).

Установлено, что энтеровирусы Coxsackievirus B2, B3, B4 и B5 распространены на всех территориях. Эти вирусы в период наблюдения были выделены от всех категорий обследованных лиц (больных с синдромом острого вялого паралича и энтеровирусной инфекцией, здоровых детей), а также из проб сточной воды. Показано их генетическое

разнообразии.

Теоретическая и практическая значимость работы

Расшифрована этиология сезонных подъемов энтеровирусной инфекции на 14 территориях РФ. Показано, что для установления конкретных возбудителей энтеровирусной инфекции необходимо использование как вирусологических, так и молекулярных методов исследования.

Показано, что серьезным фактором риска завоза и распространения неполиомиелитных энтеровирусов новых типов с неблагополучных по полиомиелиту территорий на территории, находившиеся под наблюдением, является увеличение притока трудовых мигрантов.

Установлена активная циркуляция неполиомиелитных энтеровирусов в закрытых детских коллективах. Показано, что при заносе энтеровирусов в детские учреждения имело место их распространение в коллективе, приведшее к бессимптомному носительству энтеровирусов.

Комплексный подход к диагностике энтеровирусной инфекции позволил выявить широкий спектр неполиомиелитных энтеровирусов, которые циркулировали среди населения и были обнаружены в пробах из окружающей среды. Установлена корреляция между частотой выделения от больных энтеровирусной инфекцией и частотой детекции в пробах из объектов окружающей среды энтеровирусов ECHO 6, ECHO 30, CVB, которые широко циркулируют среди населения.

Методология и методы исследования

В ходе проведения данного исследования были применены стандартные вирусологические и молекулярно-биологические методы. Выделение энтеровирусов проводили на 3 линиях клеток (RD, Hep2, L20B). Идентификацию энтеровирусов осуществляли в реакции нейтрализации со специфическими диагностическими сыворотками. Были использованы такие методы, как выделение РНК, ПЦР, секвенирование генома и филогенетический анализ.

Положения, выносимые на защиту:

1. Этиология различных форм энтеровирусной инфекции определяется энтеровирусами, которые циркулируют среди населения. В годы преимущественной циркуляции вирусов ECHO разных типов и Coxsackievirus B энтеровирусная инфекция протекала в форме энтеровирусного менингита. Преобладание в циркуляции среди населения Coxsackievirus A разных типов обусловило возникновение экзантемных форм энтеровирусной инфекции. Смена и импортирование новых типов и генотипов энтеровирусов, циркулирующих среди населения 14 территорий России в течение периода наблюдения приводила к периодическим подъемам заболеваемости различными формами энтеровирусной инфекции.
2. Выявлены различия в спектре энтеровирусов, обнаруженных у детей резидентов и у здоровых детей из семей мигрантов. Обследование здоровых детей из семей мигрантов позволило изолировать у них ранее не циркулировавшие на 14 территориях энтеровирусы CVA13, A17 и A24, EV 75, 99 и 120. У детей резидентов были обнаружены только энтеровирусы, циркулирующие на территориях.
3. Установлено, что из проб сточной воды были выделены неполиомиелитные энтеровирусы Coxsackievirus B, вирусы ECHO 30 и ECHO 6, которые интенсивно циркулировали среди населения. Выявлена корреляция между частотой их детекции у обследованных больных и в пробах сточной воды.

Личный вклад автора заключается в проведении вирусологических исследований биологического материала, полученного от больных с синдромом ОВП, ЭВИ и здоровых лиц,

изолятов и концентратов сточной воды, полученных с территорий СПб РЦ, выполнении молекулярно-генетических исследований выделенных штаммов энтеровирусов, анализе форм Федерального государственного статистического наблюдения № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» и документации для подтверждения свободного от полиомиелита статуса территорий. Автором были проанализированы и обобщены результаты исследований, подготовлены материалы к публикациям, поданы заявки на депонирование нуклеотидных последовательностей в международную базу данных GenBank.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов работы определяется использованием современных методов исследования, проведением экспериментов в соответствии с национальными методическими документами и методическими рекомендациями ВОЗ для проведения вирусологических и молекулярно-генетических исследований, значительным объёмом выполненных исследований, применением статистических методов для обработки полученных данных.

Материалы диссертации были представлены на Международной научной конференции «Молекулярная эпидемиология актуальных инфекций» (Санкт-Петербург, 5-7 июня 2013 г.); IV Всероссийской конференции «Профилактическая медицина - 2013» (Санкт-Петербург, 27 ноября 2013 г.); Научно-практической конференции молодых ученых и специалистов «От эпидемиологии к диагностике инфекционных заболеваний: подходы, традиции, инновации» (Санкт-Петербург, 23-25 апреля 2014 г.); Всероссийской научно-практической конференции «Современные технологии в эпидемиологическом надзоре за актуальными инфекциями» (Нижний Новгород, 25 мая 2016 г.); VIII Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора «Современные проблемы эпидемиологии и гигиены» (Московская обл., 1-3 ноября 2016 г.); Научной конференции молодых учёных «OpenBio-2017» (Новосибирская обл., наукоград Кольцово, 24-26 октября 2017 г.); Всероссийском конгрессе по медицинской микробиологии, клинической микологии и иммунологии «XXI Кашкинские чтения» (Санкт-Петербург, 6-8 июня 2018 г.); Второй международной конференции молодых ученых Международной Пастеровской сети институтов 2nd International StaPa Retreat (Греция, Афины, 21-23 июня 2018); Международной конференции «Молекулярные основы эпидемиологии, диагностики, профилактики и лечения актуальных инфекций» (Санкт-Петербург, 4-6 декабря 2018 г.); XI Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора «Современные проблемы эпидемиологии, микробиологии и гигиены» (Уфа, 2-4 октября 2019 г.).

Публикации. Основные положения диссертации отражены в 31 научной работе, 12 из которых опубликованы в изданиях, рекомендованных ВАК или входящих в базы данных Web of Science и/или Scopus.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 144 страницах машинописного текста, включает 14 таблиц и 32 рисунка. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 4 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов и списка цитируемой литературы. Список литературы включает 198 источников, из них 66 отечественных авторов, 132 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Материалы и методы исследования

Работа выполнена в лаборатории этиологии и контроля вирусных инфекций ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, на базе которой функционирует Санкт-Петербургский Региональный центр по надзору за полиомиелитом и острыми вялыми параличами. Центр курирует 14 административных территорий России: 11 территорий Северо-Западного федерального округа (СЗФО), одну территорию Центрального федерального округа и две территории Приволжского федерального округа.

Обобщены данные по выделению и идентификации полиовирусов и неполиомиелитных энтеровирусов различных типов от больных энтеровирусной инфекцией и из проб сточной воды на территориях СПб РЦ в 2012-2017 гг. От больных ЭВИ был выделен и идентифицирован 1791 штамм энтеровирусов различных типов. Из проб сточной воды было выделено и идентифицировано 704 штамма энтеровирусов различных типов. В лаборатории СПб РЦ вирусологическим методом было исследовано 635 фекальных проб от больных ОВП и контактных лиц, 371 проба от больных ЭВИ, 712 проб от здоровых детей до пяти лет, прибывших из неблагополучных по полиомиелиту территорий, 264 пробы от здоровых детей до 5 лет, постоянно проживающих в СЗФО и 273 пробы сточной воды.

Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера (заключение Этического комитета № 21/4 от 19.10.2012).

Обработка проб биологического и другого материала и выделение энтеровирусов осуществлялись в соответствии с рекомендациями ВОЗ «Руководство по лабораторным исследованиям полиомиелита» (Женева, 2005) и МУ 3.1.1.2363-08 «Эпидемиологический надзор и профилактика энтеровирусной (неполио) инфекции». Полиовирусы выделяли на двух клеточных культурах: RD и L20B по алгоритму, рекомендуемому ВОЗ. Неполиомиелитные энтеровирусы выделяли из проб фекалий на двух перевиваемых культурах клеток: Herp2 и RD. Все выделенные полиовирусы проходили внутритиповую дифференциацию в Национальной лаборатории по диагностике полиомиелита на базе ФГБНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН».

Для идентификации выделенных штаммов полиовирусов и энтеровирусов использовали реакцию нейтрализации с диагностическими сыворотками производства ФГБНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Россия) согласно алгоритму ВОЗ. Для определения типа части выделенных неполиомиелитных энтеровирусов использовали полное или частичное секвенирование нуклеотидных последовательности участка генома VP1. Секвенирование неполной области генома VP1 82 штаммов энтеровирусов проводилось совместно со специалистами референс-центра по мониторингу за ЭВИ на базе ФБУН «Нижегородский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной» (Нижний Новгород) в рамках договора о научном сотрудничестве. Секвенирование полной области генома VP1 36 штаммов выделенных энтеровирусов проводилось совместно с сотрудниками лаборатории биологии кишечных вирусов в Институте Пастера в Париже, Франция.

Для выделения вирусной РНК использовали наборы High Pure Viral RNA kit (Roche Diagnostics, Франция) и РИБО-преп (АмплиСенс, Россия) согласно инструкции по применению. ПЦР для получения целевых фрагментов участка генома VP1 проводили в два раунда. Детекция продуктов амплификации осуществлялась в агарозном геле в ультрафиолетовом свете. Секвенирование генома выделенных штаммов проводили с помощью секвенаторов ABI Prism

3100 (производство Applied Biosystems, США) и «GenomeLab GeXP» (производство Beckman Coulter, США) методом Сэнгера. Пробоподготовка продуктов амплификации перед секвенированием осуществлялась согласно рекомендациям производителя.

Филогенетический анализ полученных нуклеотидных последовательностей осуществляли в программе MEGA v.5.2. Последовательности выравнивали с помощью алгоритма Muscle. Филогенетические деревья строили методом maximum likelihood. Оценку надёжности филогенетического дерева выполняли путём бутстрэп-анализа с использованием 1000 случайных выборок.

Статистическая обработка выполнялась с помощью программы MS Excel v.2010 согласно общепринятым методикам [Зайцев В.М., 2006].

2. Полиовирусы и неполиомиелитные энтеровирусы, выделенные от больных с синдромом острого вялого паралича и контактных лиц

Приоритетной задачей Программы ликвидации полиомиелита является вирусологический надзор за полиомиелитом и острыми вялыми параличами. За шесть лет в лаборатории СПб РЦ было исследовано 635 проб фекалий от больных с синдромом ОВП и контактных лиц. Полиовирусы в среднем выделялись из 4,9% проб, неполиомиелитные энтеровирусы - из 4,1% проб. В 2015 г. число выделенных полиовирусов было статистически достоверно выше, чем в другие годы ($p < 0,05$), поскольку от больных чаще выделяли смеси серотипов полиовирусов. Процент выделения НПЭВ из проб колебался от 2,1% в 2013 г. до 6,8% в 2012 г. Статистически значимых различий в выделении НПЭВ в разные годы наблюдения выявлено не было. Все выделенные от больных с синдромом ОВП полиовирусы проходили внутритиповую дифференциацию и были отнесены к вакцинным штаммам.

Всего за восьмилетний период наблюдения НПЭВ были выделены от 21 больного с подозрением на острый вялый паралич. Чаще всего это были больные с диагнозом полирадикулонейропатия (28,6%). Синдром острого вялого паралича с выделением энтеровирусов в основном регистрировали среди детей до 5 лет (76,2%). Идентифицированные неполиомиелитные энтеровирусы практически в равной степени относились к различным типам вирусов CVA, CVB и вирусам ECHO, постоянно циркулирующим на территориях региона (25,0; 27,8 и 22,2% от общего количества соответственно).

Энтеровирусы большинства типов, выделенных от больных острыми вялыми параличами, широко циркулируют на территориях СПб РЦ. К ним относятся ЭВ CVB, CVA16, ECHO 6, 11 и 30. В 2013 г. от больного с синдромом ОВП из Нижегородской области был выделен ЭВ ECHO 30. Энтеровирус ECHO 11 был выделен от больного с синдромом ОВП из Новгородской области в 2012 г. ЭВ CVA4 в 2011 г. вызвал нейропатию обеих нижних конечностей у ребёнка из Нижегородской области. Однако ЭВ ряда типов, выделенные от больных с синдромом ОВП, встречаются на курируемых территориях редко. Так, энтеровирус ECHO 22, выделенный от больного с синдромом ОВП из Саратовской области в 2011 году, ранее только один раз был детектирован в 2010 году у двух больных энтеровирусной инфекцией из Мурманской области. Энтеровирус CVA21, идентифицированный у больного с синдромом ОВП из Мурманской области в 2014 г. ранее не выделялся в регионе. Вирус этого типа ранее был обнаружен только однажды в 2013 г. у здорового ребёнка, прибывшего из Казахстана.

Таким образом, в период с 2010 по 2017 гг. у больных с синдромом ОВП чаще всего

выделялись энтеровирусы, обычно циркулирующие на территориях СПб РЦ. Частота выделения энтеровирусов от больных с синдромом ОВП не была связана с подъёмами заболеваемости энтеровирусной инфекцией на территориях.

3. Неполиомиелитные энтеровирусы, выделенные от больных энтеровирусной инфекцией

Регистрация ЭВИ в РФ была введена в 2006 г., до этого регистрировались и расшифровывались преимущественно крупные вспышки энтеровирусной инфекции. Ежегодно на 14 территориях, курируемых СПб РЦ, ФБУЗ «Центрами гигиены и эпидемиологии» исследовалось от 1560 до 5007 проб фекалий от больных энтеровирусной инфекцией. Полиовирусы в среднем были выделены в 0,3% проб у детей, недавно привитых оральной полиомиелитной вакциной. Неполиомиелитные энтеровирусы были выделены в 10,5% проб. Часть положительных проб от больных ЭВИ направлялась в лабораторию СПб РЦ для подтверждения и идентификации энтеровирусов, всего была исследована 371 проба.

Спектр энтеровирусов, выделенных от больных энтеровирусной инфекцией на территориях в разные годы, был различным. На рисунке 1 приведены доли энтеровирусов разных типов в процентах от общего числа положительных проб в 2013 и 2017 годах. 2013 год характеризовался преобладанием вирусов ЕСНО 30 (39,2%), что было статистически достоверно больше ($p < 0,05$), чем в другие годы наблюдения. В этом году на многих территориях СПб РЦ и России в целом отмечались подъёмы заболеваемости энтеровирусным менингитом, вызванные ЭВ этого типа. В 2017 г. в 57,2% положительных проб были выявлены СВА разных типов. Чаще других встречались ЭВ СВА6, которые были выделены практически на всех территориях за исключением двух, их доля от общего числа выделенных вирусов СВА составила 64,3%. ЭВ СВА4 составили 15,5% от общего числа СВА, они были выделены на 6 территориях региона.

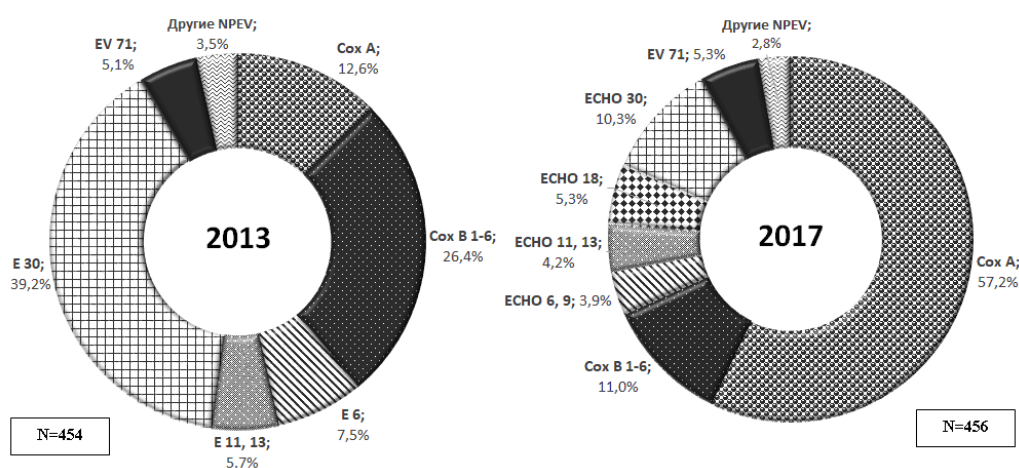


Рис. 1. Спектр энтеровирусов, выделенных от больных ЭВИ на территориях СПб РЦ в 2013 и 2017 годах.

В целом за 6 лет (с 2012 по 2017 гг.) из проб, взятых у больных ЭВИ, чаще всего выделялись ЭВ СВА (33% от общего количества выделенных энтеровирусов), СVB (27%) и ЕСНО 30 (19%). Другие распространённые энтеровирусы типов ЕСНО (6, 7, 9, 11, 13) вместе составили 12% от общего количества. Доля EV71 составила 4%. Другие серотипы вирусов ЕСНО, в том числе ЕСНО 18, а также EV68, 70, 75, 76 были выделены в 5% проб.

В рассматриваемый период на территориях региона произошла смена лидирующего типа энтеровируса (рис. 2). В циркуляции энтеровируса ЕСНО 30 было отмечено два пика: в 2013 и 2016 годах, когда ЭВ этого типа вызывали подъёмы заболеваемости энтеровирусным менингитом на большинстве территорий региона. В 2017 г. первое место заняли энтеровирусы СVA, которые вызвали подъёмы заболеваемости энтеровирусной экзантемой полости рта и конечностей на 6 территориях региона. Самый высокий процент выделения энтеровирусов CVB (B2, B3, B4 и B5) был отмечен в 2014 году, когда заболеваемость ЭВИ находилась на низком уровне.

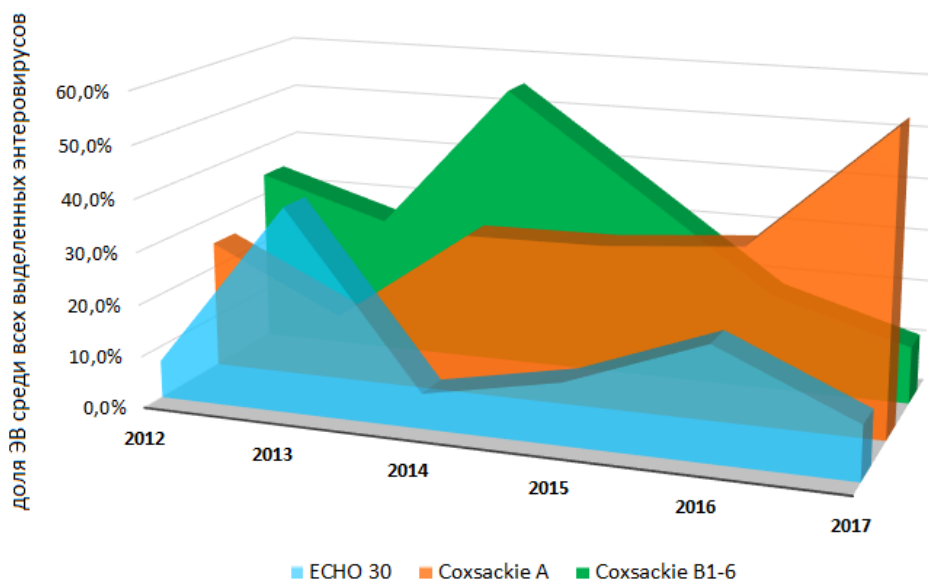


Рис. 2. Смена основных типов энтеровирусов, вызвавших случаи энтеровирусной инфекции на территориях СПб РЦ в 2012-2017 гг.

Существенные подъёмы заболеваемости энтеровирусной инфекцией в регионе были отмечены в 2013 и 2017 годах (рис. 3). В 2013 г. произошло импортирование в Россию из Китая вируса ЕСНО 30 нового генотипа h. Заболеваемость ЭВИ резко выросла как на территориях СПб РЦ, так и в целом по стране. Самые высокие показатели заболеваемости были отмечены в Вологодской, Новгородской, Мурманской и Архангельской областях. В 2017 г. произошёл ещё один подъём заболеваемости, когда в страну и на территории региона были импортированы штаммы СVA6 пандемического генотипа, имеющего широкое распространение в Юго-Восточной Азии. Наибольшие показатели заболеваемости были отмечены в Республике Коми, Вологодской и Мурманской областях (рис. 3).

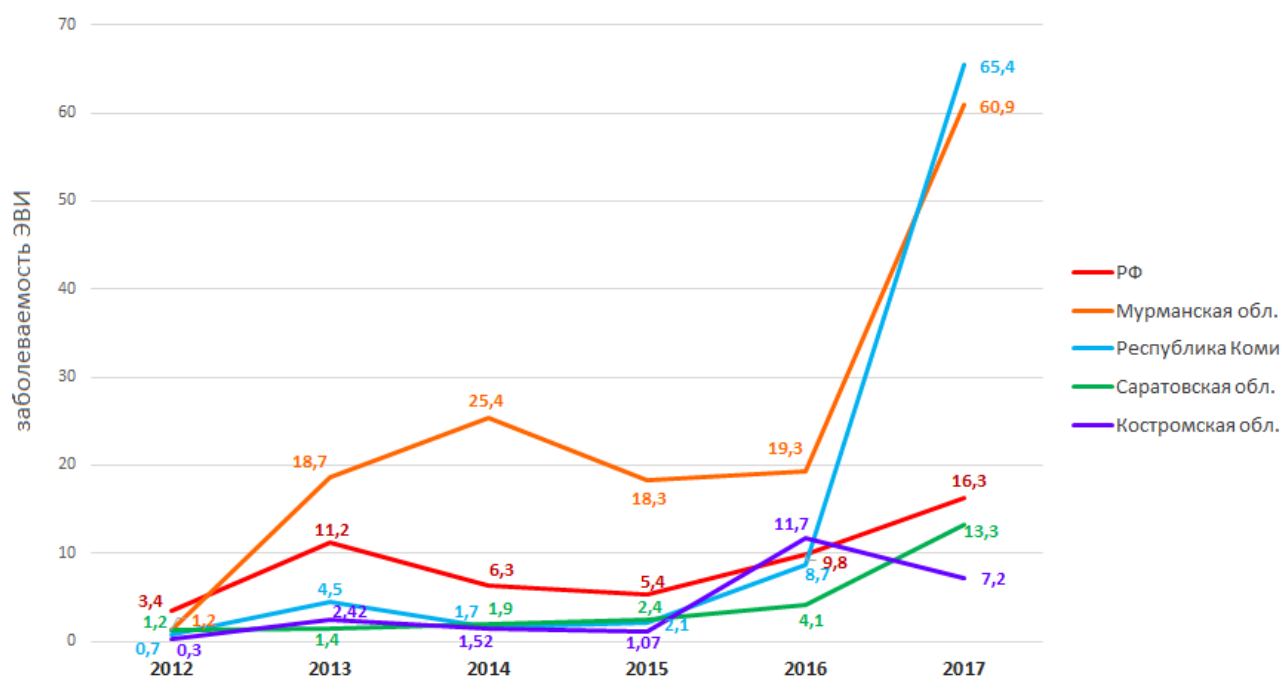


Рис. 3. Заболеваемость энтеровирусной инфекцией в России и на отдельных территориях СПб РЦ в 2012-2017 гг.

Ранее на территориях СПб РЦ широко циркулировали ЭВ ЕСНО 30 генотипа ес2. В 2013г. многие выделенные от больных ЭВИ вирусы ЕСНО 30 принадлежали генотипу h (рис. 4). Вирусы, выделенные от детей из группового очага ЭВМ в Санкт-Петербурге, относились к субгенотипу ЕСНО30-h/2013RU2 и были наиболее близки вирусам, выделенным от больных во время вспышки ЭВМ в одной из провинций Китая в 2011 г. Вирусы ЕСНО30, выделенные в 2013 году еще на пяти территориях СЗФО (Республика Карелия, Архангельская, Вологодская, Новгородская и Калининградская области), принадлежали к другому субтипу ЕСНО30: h/2013RU1, вместе с вирусами, идентифицированными в этом же году еще в 26 субъектах РФ. Они были близко родственны вирусам ЕСНО30, циркулировавшим в 2010-2013 годах в различных провинциях Китая. В 2016 году подъёмы заболеваемости ЭВИ, вызванные вирусами ЕСНО 30 генотипа h, были зафиксированы в Костромской и Саратовской областях, которые относятся к Центральному и Приволжскому федеральным округам. Это свидетельствует о том, что после импортирования на территорию РФ вирусы ЕСНО 30 генотипа h продолжили распространяться. Штаммы из Костромской области и два штамма из Саратовской области, выделенные на этих территориях, вошли в кластер, образованный российскими штаммами варианта ЕСНО30-h/2013RU1. Большинство штаммов, изолированных в Саратовской области в 2016 г., сформировались отдельно от других российских вариантов вируса ЕСНО30 генотипа h (ЕСНО30-h/2013RU1 и ЕСНО30-h/2013RU2) вследствие отдельного заноса вируса ЕСНО30 на территорию РФ в 2014-2015 годах.

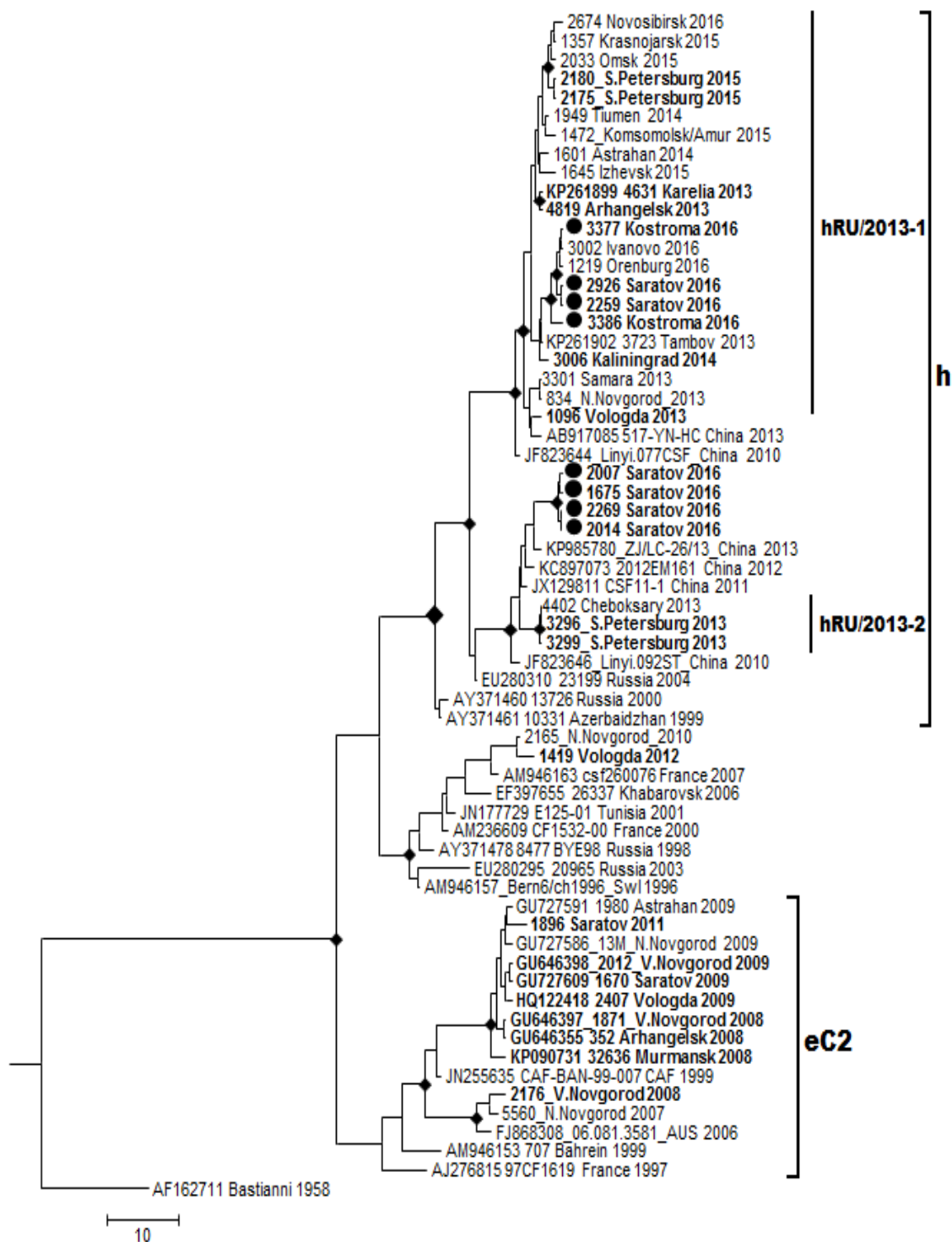


Рис. 4. Филогенетическое дерево для области генома VP1 энтеровирусов ECHO30, выделенных на территориях СПб РЦ и России в 2008-2016 гг. (● – штаммы, выделенные в Костромской и Саратовской областях в 2016 г.; ◆ - узлы с апостериорной вероятностью выше 0,95.)

В 2017 г. в Саратовской области впервые этиологическим агентом сезонного подъема заболеваемости энтеровирусным менингитом явился энтеровирус ECHO 18. Филогенетический анализ выделенных штаммов показал, что имел место занос вируса с последующим распространением в популяции. Однако последующего распространения данный энтеровирус не получил.

Случаи групповых заболеваний экзантемой полости рта и конечностей, вызванные энтеровирусами вида А, на территориях СПб РЦ начали фиксироваться с 2009 г., когда в Мурманской области была отмечена циркуляция энтеровируса СVA16. С того времени доля вирусов СVA, выделенных от больных ЭВИ, неуклонно росла, составив более половины среди всех выделенных энтеровирусов в 2017 г. В этом году две трети от всех вирусов СVA пришлось на долю СVA6 (64,0%), который был выделен на всех территориях СПб РЦ. Энтеровирусы СVA6 относились к трём субгенотипам: 5, 6 и 8 (рис. 5). Субгенотип 5 в 2017 г. был представлен только одним изолятом из Республики Коми, но СVA6 того же субгенотипа выделялись в СЗФО и в целом по России в предыдущие годы. Циркуляция вирусов субгенотипа 6 была отмечена в восьми субъектах СПб РЦ (г. Санкт-Петербург, Республика Коми, Архангельская, Вологодская, Калининградская, Ленинградская, Мурманская области, Ненецкий автономный округ), субгенотипа 8 - в пяти субъектах (Санкт-Петербург, Республика Коми, Калининградская, Ленинградская и Мурманская области). Вирусы, относившиеся к субгенотипу 8, оказались родственны вирусам СVA6 из Китая, а вирусы субгенотипов 5 и 6 были родственны как азиатским, так и европейским штаммам.

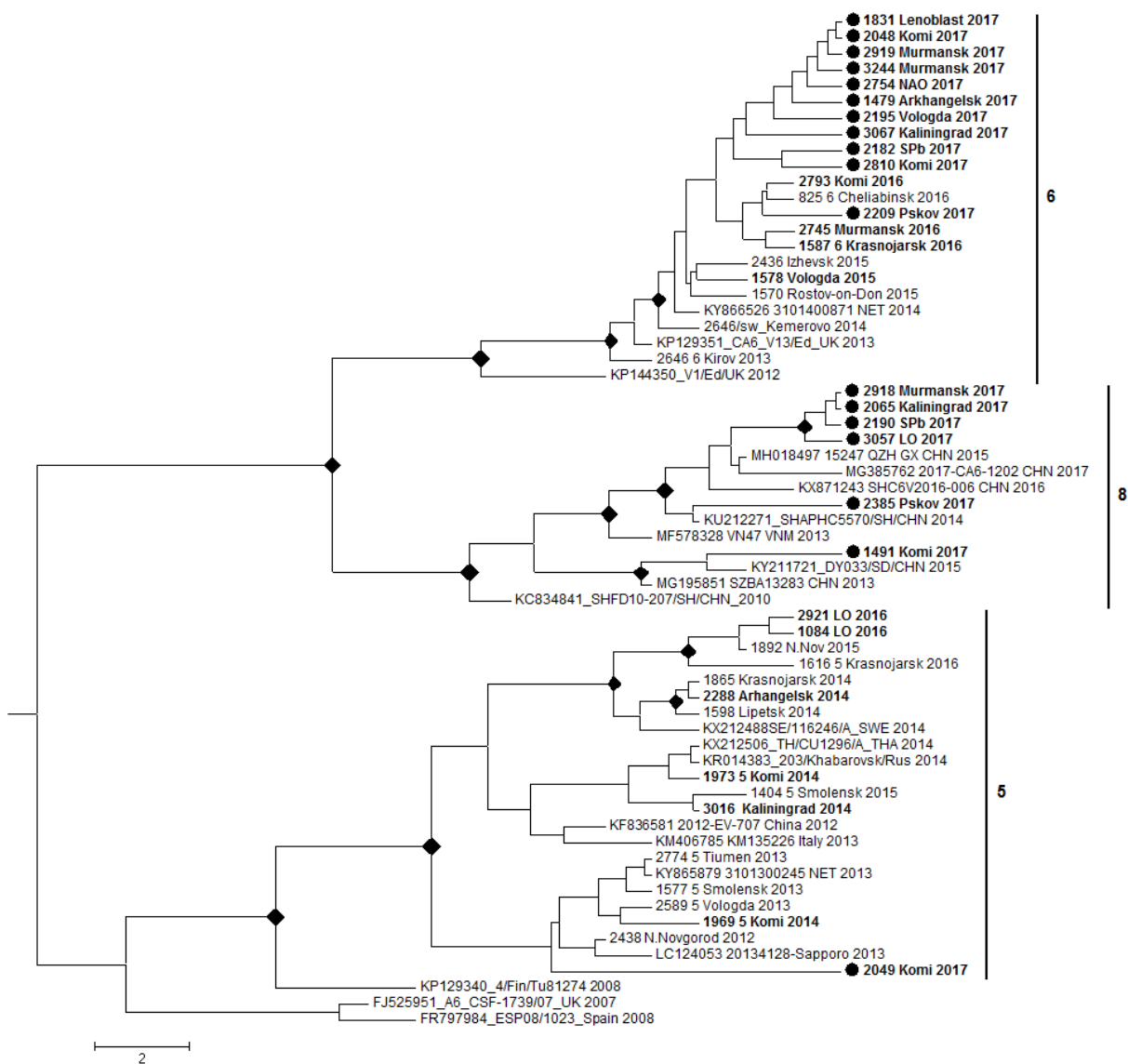


Рис. 5. Филогенетическое дерево для области генома VP1 энтеровирусов СVA6 (284 н.о).

4. Неполиомиелитные энтеровирусы, выделенные от детей из групп риска

Для поддержания статуса Российской Федерации как страны, свободной от полиомиелита необходимо обследовать детей из групп риска на наличие у них полиовирусов. К группам риска относятся дети до 5 лет из семей мигрантов, вынужденных переселенцев, кочующих групп населения, дети из домов ребёнка и других закрытых детских учреждений. В рамках этих исследований у детей из групп риска были выделены не только полиовирусы, но и неполиомиелитные энтеровирусы.

4.1. Энтеровирусы, выделенные от детей из домов ребёнка

Вирусологическим методом были исследованы фекальные пробы, взятые у 164 здоровых детей, проживающих в домах ребёнка на трёх территориях (г. Санкт-Петербург, Калининградская и Новгородская области). У детей из дома ребёнка в Новгородской области в 2014 году было обнаружено 8 вакцинных полиовирусов трёх серотипов. Полиовирусы типа 2 были выделены у не привитого воспитанника, недавно возвратившегося из хирургического стационара, где он, вероятно, был инфицирован полиовирусом, находясь в контакте с недавно привитыми детьми, и ещё у троих детей из той же группы. У детей из других (разных) групп были выделены три ПВ типа 3, у одного из детей в смеси с ПВ типа 1. Полиовирусы типа 1 и 3 могли быть занесены в дом ребёнка недавно привитыми оральной полиовирусной вакциной детьми, ранее проживавшими в семьях, которые при поступлении в дом ребёнка не проходили карантин и были сразу помещены в группу. Также во всех домах ребёнка были обнаружены неполиомиелитные энтеровирусы: один штамм CVA10, один штамм CVA14, 3 штамма CVA24 и неидентифицированный НПЭВ. Идентичность трёх штаммов CVA24 на исследованном участке генома VP1 свидетельствует об их происхождении из одного источника.

4.2. Энтеровирусы, выделенные от детей из детских коллективов

Вирусологическим методом в 2013 году было исследовано 100 проб от здоровых детей, посещающих детские дошкольные учреждения Ненецкого автономного округа, результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1. Результаты исследования проб от детей из детских дошкольных учреждений Ненецкого автономного округа

№	Учреждение	Число обследованных детей	Число детей с ЭВ		Серотипы ЭВ
			абсолют.	%	
1	№1 и 2	23	0	0	-
2	№3	11	3	27,3	3 CVB2
3	№4	18	11	61,0	6 CVB1-6, 4 CVB3, 1 ECHO 25
4	№5	21	5	23,8	1 PV2, 4 ECHO 6,
5	№6	9	1	11,1	1 CVB3
6	№7	11	2	18,2	1 CVB4, 1 ECHO 33
7	№8	7	1	14,3	1 CVB4
Всего		100	23	23,0	

Наибольшее число выделенных энтеровирусов принадлежали к CVB. В одном детском учреждении была выявлена скрытая циркуляция вирусов CVB2 (выделено 3 штамма), в другом

учреждении циркулировали вирусы CVB3 (выделено 4 штамма), ещё в двух учреждениях у детей было выделено по одному штамму CVB4. В двух учреждениях наряду с CVB было изолировано по одному штамму ЭВ ЕСНО 25 и 33, в одном учреждении была выявлена циркуляция ЭВ ЕСНО6 (4 штамма). Высокий процент выделения НПЭВ вероятнее всего объясняется временем забора проб: материал собирался в сентябре при формировании детских коллективов, в момент, когда дети вернулись после летнего отдыха, во время которого они могли инфицироваться энтеровирусами. В учреждениях произошло распространение энтеровирусов среди остальных детей в группах, при этом ни у одного обследованного ребёнка не было зафиксировано клинических проявлений энтеровирусной инфекции.

4.3. Энтеровирусы, выделенные от детей из семей мигрантов

На 14 территорий, курируемых СПб РЦ, в составе семей трудовых мигрантов приезжают дети из неблагополучных по полиомиелиту стран, в том числе из стран СНГ. Особенно важно обследовать детей, прибывших из республик Средней Азии, поскольку в 2010 году в Таджикистане была зарегистрирована крупная вспышка паралитического полиомиелита, вызванного диким полиовирусом типа 1. Кроме того на территории прибывают дети из республик Северокавказского федерального округа, где чаще, чем в других субъектах РФ, выявляются дети, не привитые против полиомиелита. Они могут являться бессимптомными носителями полиовирусов и инфицировать ими не привитых детей – резидентов территорий. В директивных документах РФ (МУ 3.1.1.1119-02 «Эпидемиологический надзор за полиомиелитом и ОВП», СП 3.1.1.2951-11 «Профилактика полиомиелита») прописана необходимость обследования детей до 5 лет из Чеченской Республики, Республик Ингушетия и Дагестан. Всего в 2012-2017 годах было обследовано 712 детей. С 2013 по 2015 год у детей из семей мигрантов процент выделения ПВ колебался от 1,7% до 4,8%, в 2012, 2016 и 2017 годах ПВ не были выделены. Процент обнаружения НПЭВ варьировал от 3,9% до 13,3%, составив в среднем 9,7%. Более всего обследованных детей-мигрантов прибыло из двух стран СНГ: Таджикистан и Узбекистан (табл. 2). От прибывших из Узбекистана детей НПЭВ были выделены в 7,3% проб, у детей из Таджикистана энтеровирусы были обнаружены достоверно чаще – в 16,5% проб ($p < 0,05$). Спектр типов выделенных энтеровирусов был более широким у детей, прибывших из Таджикистана. Обращает на себя внимание высокий процент выделения энтеровирусов (10,9%) из проб от детей, прибывших из республик Северокавказского федерального округа.

Таблица 2. Процент выделения неполиомиелитных энтеровирусов у детей, прибывших из неблагополучных по полиомиелиту регионов

Регион	Количество обследованных детей	Количество положительных проб	Процент положительных проб	Типы выделенных энтеровирусов
Узбекистан	165	12	7,3	CVA4, CVA10, CVB1-6, E11, EV75, NPEV
Таджикистан	139	23	16,5	CVA3, CVA10, CVA13, CVA17, CVB1-6, E10, E13, E29, E30, EV75, EV120, NPEV

От детей из семей мигрантов были изолированы как циркулирующие на территориях СПб РЦ энтеровирусы (СVA4, A10, CVB, ЕСНО 6, 11, 13, 30), так и энтеровирусы, которые ранее у детей резидентов не были обнаружены. К последним относятся СVA13, A17 и A24, ЕСНО 18 и 29, EV 75, 99 и 120. Энтеровирус ЕСНО 30, широко циркулирующий и вызывающий подъёмы заболеваемости ЭВИ на территориях России и детектируемый у детей-резидентов с синдромом ОВП, лишь в единичных случаях был обнаружен у детей, прибывших из неблагоприятных по полиомиелиту территорий. Энтеровирус 71, который был выделен от больных ОВП и ЭВИ резидентов, ни у одного ребенка из семей мигрантов обнаружить не удалось.

Энтеровирусы, выделенные от детей из семей мигрантов, относились к трём видам энтеровирусов, в том числе к виду С (СVA13, A17, A21 и A24, EV99), которые на территориях СПб РЦ ранее не выделяли. Именно энтеровирусы вида С имеют большое значение для Программы ликвидации полиомиелита, поскольку к этому виду относятся полиовирусы. В научной литературе неоднократно описаны случаи возникновения вакциноассоциированного паралитического полиомиелита, вызванного штаммами - рекомбинантами полиовирусов и неполиомиелитных энтеровирусов вида С. За рассматриваемый период энтеровирус вида С - СVA21 - был только однажды выделен от ребёнка резидента с синдромом ОВП из Мурманской области.

Выявленные от детей из групп риска энтеровирусы отличались генетическим разнообразием. На рис. 6 отражены филогенетические отношения штаммов энтеровирусов CVB3, выделенных от детей из детских учреждений Ненецкого автономного округа (штаммы 217, 219, 220, 230, 247) и детей-мигрантов (штаммы 4727 и 4378). Часть штаммов группировалась со штаммами, обнаруженными в европейских странах в предыдущие годы. Штаммы CVB3, выделенные от прибывшего из Индии ребёнка (4378) и из сточной воды, забранной в Саратове в 2013г. (5111), были родственны энтеровирусам из Юго-Восточной Азии.

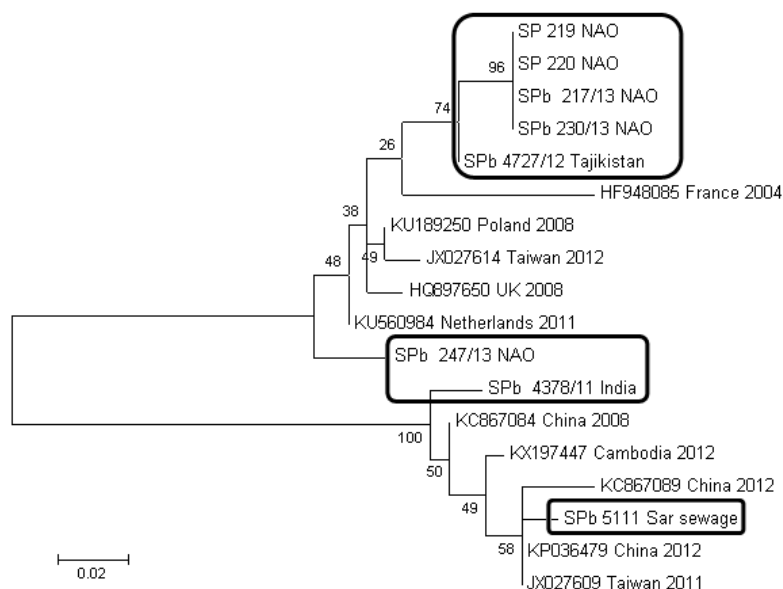


Рис. 6. Филогенетическое дерево, построенное на основе анализа фрагмента VP1 генома CVB3 (198 н.о.). Выделенные лабораторией СПб РЦ штаммы выделены рамкой.

5. Выделение энтеровирусов из проб сточной воды

Исследование проб сточной воды позволяет выявить скрытую циркуляцию диких и

вакцинородственных полиовирусов при отсутствии зарегистрированных случаев заболевания ОВП и даёт представление об энтеровирусах, циркулирующих среди населения данной территории.

Ежегодно в «Центрах гигиены и эпидемиологии» курируемых территорий исследовалось более 1000 проб сточной воды, взятых в установленных точках водоочистных сооружений. Всего в 2012-2017 годах было исследовано 8214 проб сточной воды. Полиовирусы были выделены в среднем в 2,3% проб, процент выделения НПЭВ варьировал от 8% в 2013 г. до 5,3% в 2014 г. и в среднем составил 6,7%. Полиовирусы поступают в систему городской канализации регулярно, поскольку плановая иммунизация в РФ проводится в том числе с использованием оральной полиомиелитной вакцины, содержащей живые полиовирусы. Неплиомиелитные энтеровирусы попадают в сточную воду либо от больных энтеровирусной инфекцией, либо от здоровых носителей этих вирусов. В СПб РЦ поступали концентраты проб сточной воды для идентификации энтеровирусов и подтверждения результатов лабораторий ФБУЗ «Центров гигиены и эпидемиологии».

За шестилетний период наблюдения полиовирусы составили 27% от общего числа выделенных из проб сточной воды энтеровирусов. В большом проценте проб сточной воды выделялись CVB (31%). Доля энтеровирусов CVA составила 7,6% и оставалась низкой даже в годы, когда эти вирусы часто выделялись от больных энтеровирусной инфекцией. Энтеровирусы ЕСНО разных типов были выделены из проб сточной воды в 34% случаев. Из них наибольший процент выделения (10,5%) приходился на вирус ЕСНО 30. Были идентифицированы другие вирусы ЕСНО типов: 3, 5, 6, 7, 8, 9, 20, 29, 31, а также энтеровирусы EV70 и EV76. Однако разнообразие типов неполиомиелитных энтеровирусов, выделенных из проб сточной воды, в целом уступает разнообразию типов энтеровирусов, обнаруженных у больных энтеровирусной инфекцией.

Сравнение процентов выделения энтеровирусов из сточной воды и от больных ЭВИ проводили, исходя из общего числа выделенных неполиомиелитных энтеровирусов без учета полиовирусов (рис. 7). Энтеровирусы CVA были выделены из проб сточной воды в 11,1% случаев, тогда как у больных ЭВИ процент их выделения составил 32,9% ($p < 0,05$). Энтеровирусы CVB были выделены из большего числа проб сточной воды (44,9%) по сравнению с выделением их от больных ЭВИ (27,4%). Энтеровирусы ЕСНО 6, 7, 9 и ЕСНО 11, 13, 25 в два раза чаще были обнаружены в пробах сточной воды, чем в пробах от больных ЭВИ. Это говорит о том, что для данных вирусов более характерно бессимптомное носительство. Проценты выделения энтеровирусов ЕСНО30 из проб сточной воды (18%) и из проб от больных ЭВИ (15%) незначительно отличались друг от друга.

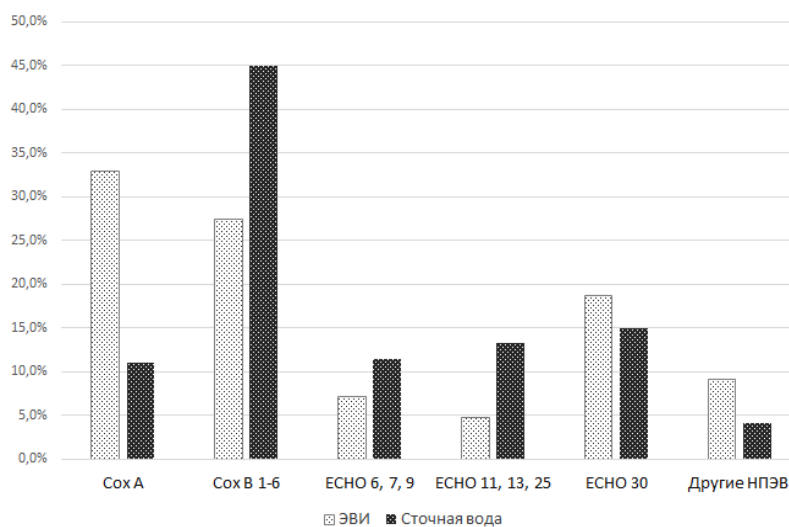


Рис. 7. Сравнение процента выделения непوليوмиелитных энтеровирусов из проб от больных ЭВИ и из проб сточной воды, 2012-2017 гг.

Сравнение частоты выделения наиболее распространённых на территориях СПб РЦ типов энтеровирусов из двух источников (от людей и из проб сточной воды) стало возможным с 2006 года, когда началось систематическое исследование проб от больных энтеровирусной инфекцией. Эти расчёты проводились без учёта выделения полиовирусов. Самый высокий коэффициент корреляции (0,83) был выявлен между выделением энтеровируса ЕСНО 6 из проб от больных ЭВИ и из проб сточной воды (рис. 8). Также была выявлена устойчивая корреляционная связь (коэффициент корреляции - 0,61) между выделением энтеровируса ЕСНО 30 из проб от больных ЭВИ и из проб сточной воды. Кривые выделения в значительной степени совпадали в 2007-2008 и в 2013 годах, когда на территориях имели место подъёмы заболеваемости энтеровирусными менингитами.

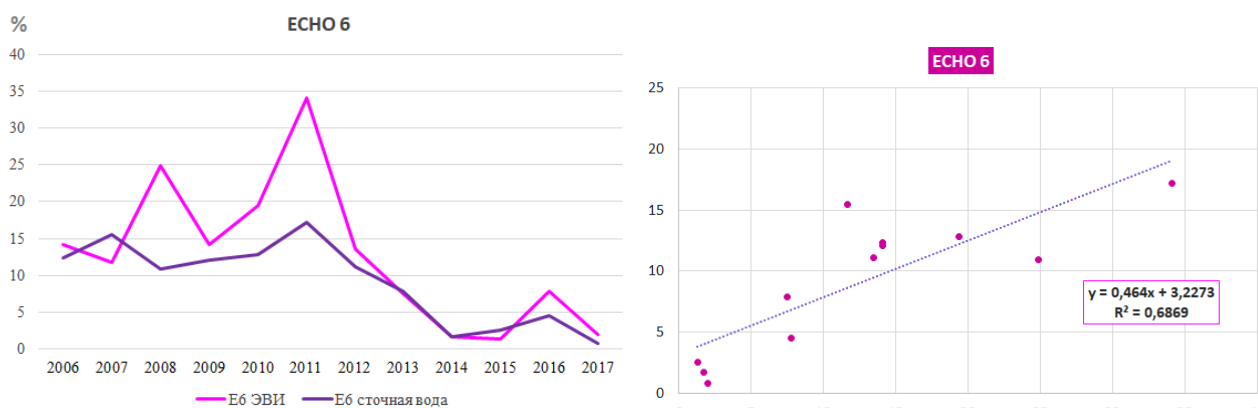


Рис. 8. Выделение ЭВ ЕСНО 6 от больных энтеровирусной инфекцией и из проб сточной воды, % от положительных проб, 2006-2017 гг.

Коэффициент корреляции между выделением из проб от больных ЭВИ и из проб сточной воды для вирусов CVB был равен 0,49. При этом энтеровирусы CVB, в отличие от предыдущих двух вирусов, чаще выделялись из проб сточной воды, чем от больных ЭВИ. Процент выделения вирусов CVB из проб сточной воды в течение рассматриваемого периода колебался от 26,4% до 55,6%, что говорит об их постоянной циркуляции на территориях СПб РЦ и о

частом бессимптомном носительстве этих вирусов.

Доля энтеровирусов CVA, выделенных из сточной воды, составила 10,5% от общего числа выделенных из сточной воды энтеровирусов. Она оставалась низкой даже в годы, когда вирусы CVA с высокой частотой выделялись от больных энтеровирусной инфекцией на территориях СПб РЦ. Одной из причин этого факта может являться то, что данные вирусы вызывают в основном экзантемные формы заболевания, при которых активное выделение вируса происходит с содержимым везикул, а не из кишечника. В результате чего энтеровирусы CVA содержатся в фекальном материале в более низкой концентрации по сравнению с энтеровирусами типов, вызывающих другие формы инфекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Энтеровирусная инфекция является серьезной проблемой здравоохранения, поскольку она ежегодно регистрируется во всех субъектах Российской Федерации и характеризуется высокой заболеваемостью в отдельные годы. Филогенетический анализ энтеровирусов, выделенных от больных энтеровирусной инфекцией на территориях региона, позволил выявить циркуляцию новых генотипов и генетических вариантов энтеровирусов разных типов. В 2013 году подъемы заболеваемости энтеровирусным менингитом на большинстве территорий были связаны с появлением нового генотипа h вируса ЕСНО 30, ранее не циркулировавшего в России, в том числе на территориях региона. В 2017 году подъемы заболеваемости экзантемными формами ЭВИ на многих территориях региона были обусловлены двумя субгенотипами (6 и 8) нового для России пандемического генотипа энтеровируса CVA6.

С помощью вирусологических и молекулярных методов исследования было показано, что дома ребёнка по-прежнему остаются учреждениями риска в связи с возможностью заноса и последующего распространения в них полиовирусов, которые могут вызывать заболевания острыми вялыми параличами и вакциноассоциированным паралитическим полиомиелитом. В домах ребёнка, а также у детей из детских коллективов была зафиксирована скрытая циркуляция как вакцинных полиовирусов, так и неполиомиелитных энтеровирусов. Филогенетический анализ расшифрованного участка генома VP1 выделенных вирусов показал, что штаммы одного типа, полученные от детей из одного и того же детского учреждения, были близкородственными и имели общее происхождение.

У здоровых детей из семей мигрантов, прибывших на территории СПб РЦ преимущественно из стран СНГ, были обнаружены не только постоянно циркулирующие в регионе энтеровирусы, но и вирусы, не встречающиеся на территориях региона. Выделенные энтеровирусы вида С (CVA 13, 17, 24 и EV99), к которому относятся и полиовирусы, представляют особую опасность из-за возможности образования в процессе репликации в организме носителя рекомбинантов полиовирусов и неполиомиелитных энтеровирусов вида С. Эти штаммы-рекомбинанты могут провоцировать возникновение вакциноассоциированного паралитического полиомиелита у детей.

Анализ неполиомиелитных энтеровирусов, выделенных от людей и из объектов окружающей среды, показал значительное разнообразие типов и генотипов энтеровирусов. Установлена корреляция между частотой выделения энтеровирусов некоторых широко распространенных типов (ЕСНО 6, ЕСНО 30, CVB) из проб от больных энтеровирусной инфекцией и из проб сточной воды.

Энтеровирусы CVB (B2, B3, B4 и B5) постоянно циркулировали на всех территориях региона в течение периода наблюдения, были выделены от всех категорий обследованных лиц (больных ОВП, ЭВИ и здоровых детей), а также из проб сточной воды.

Стратегический план ВОЗ по ликвидации полиомиелита предусматривает повышение эффективности вирусологического надзора за полиомиелитом и острыми вялыми параличами и его продолжение как минимум до 2030 года. Согласно плану ВОЗ, с целью поддержания статуса стран, в том числе Российской Федерации как территории, свободной от полиомиелита, рекомендовано двукратное увеличение расчетного показателя выявления и вирусологического обследования больных ОВП с 1 до 2 случаев на 100 тысяч детей до 15 лет.

В целях успешной реализации Программы ликвидации полиомиелита рекомендовано усилить вирусологический надзор за здоровыми детьми из семей мигрантов, прибывающих из Таджикистана и Узбекистана, которые имеют границы со странами, где активно циркулируют дикие полиовирусы типа 1 и вакциннородственные полиовирусы типа 2. Необходимо активизировать вирусологическое исследование проб из окружающей среды, поскольку обнаружение в сточной воде диких и вакциннородственных полиовирусов будет свидетельствовать об импортировании этих вирусов на территорию Российской Федерации. Также существует необходимость более широко внедрять молекулярные методы исследований, чтобы получить дополнительную информацию об энтеровирусах, циркулирующих на территориях, и зафиксировать импортирование новых для территорий России типов и генотипов энтеровирусов.

ВЫВОДЫ

1. Расшифрована этиология сезонных подъёмов заболеваемости энтеровирусной инфекцией на 14 территориях России (ЕСНО 6 и ЕСНО 30 вызывали случаи энтеровирусного менингита; Coxsackievirus A6 и A16 обусловили подъёмы заболеваемости экзантемными формами инфекции). У больных с синдромом «острый вялый паралич» были обнаружены Coxsackievirus A, Coxsackievirus B и вирусы ЕСНО разных типов. Показана смена типов энтеровирусов, вызвавших периодические подъёмы заболеваемости в разные годы.
2. Филогенетический анализ энтеровирусов, выделенных от больных энтеровирусной инфекцией, позволил выявить циркуляцию новых генотипов и генетических вариантов энтеровирусов. В международную базу данных GenBank были депонированы нуклеотидные последовательности участка генома VP1 57 штаммов энтеровирусов.
3. Показаны различия в спектре неполиомиелитных энтеровирусов, обнаруженных у детей резидентов, и у здоровых детей из семей мигрантов. У детей из семей мигрантов были обнаружены энтеровирусы, ранее не циркулировавшие на территориях: Coxsackievirus A13, 17 и 24, относящиеся к виду С энтеровирусов, и энтеровирусы 75, 99, 120. От детей резидентов были выделены только характерные для курируемых территорий энтеровирусы.
4. Была выявлена корреляция между частотой выделения энтеровирусов из проб от больных энтеровирусной инфекцией и здоровых резидентов и частотой детекции этих вирусов в пробах сточной воды.

СПИСОК ОСНОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения
НПЭВ - неполиомиелитный энтеровирус
ОВП – острый вялый паралич
ПВ – полиовирус, полиовирусы
ПЦР - полимеразная цепная реакция
РФ - Российская Федерация
СЗФО - Северо-Западный федеральный округ
СПб РЦ - Санкт-Петербургский Региональный центр
ЭВ – энтеровирус, энтеровирусы
ЭВИ - энтеровирусная инфекция
ЭВМ - энтеровирусный менингит
СVA – Coxsackievirus A
СVB - Coxsackievirus B
EV – энтеровирус

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Издания, рекомендованные ВАК РФ или входящие в международные системы цитирования и реферативные базы данных Web of Science и/или Scopus:

1. Сезонный подъем заболеваемости энтеровирусным менингитом в Новгородской области / Бичурина М.А., Пьяных В.А., Новикова Н.А., Леонова Н.П., Клевцова Г.А., Романенкова Н.И., Иванова Т.Г., Голицына Л.Н., Фомина Л.Б., Розаева Н.Р., Цейц О.Е., Луковникова Л.Б., Канаева О.И., Епифанова Н.В. // Инфекция и иммунитет. - 2012. - Т.2. - №4. – С. 747-752.
2. Этиология сезонных подъёмов заболеваемости энтеровирусной инфекцией в Архангельской области / Шишко Л.А., Романенкова Н.И., Бичурина М.А., Гордиенко Т.А., Розаева Н.Р., Голицына Л.Н., Фомина Л.Б., Канаева О.И., Лялина Л.В., Новикова Н.А. // Инфекция и иммунитет. – 2013. – Т. 3. - № 1. – С. 65-72.
3. Канаева О.И. Энтеровирусная инфекция: многообразие возбудителей и клинических форм / Канаева О.И. // Инфекция и иммунитет. - 2014. – Т. 4. - № 1. - С. 37-42.
4. Роль энтеровируса ЕСНО30 в этиологии энтеровирусной инфекции на Северо-западе России в 2013 году / Бичурина М.А., Романенкова Н.И., Голицына Л.Н., Розаева Н.Р., Канаева О.И., Фомина С.Г., Крайнова Т.И., Шишко Л.А., Гордиенко Т.А., Пьяных В.А., Иванова Т.Г., Смелков С.М., Лесникова М.В., Новикова Н.А. // Журнал Инфектологии. - 2014. – Т.6. - № 3. - С. 84-91.
5. Детекция неполиомиелитных энтеровирусов у больных острыми вялыми параличами, детей из организованных коллективов и детей из семей мигрантов / Романенкова Н.И., Канаева О.И., Бичурина М.А., Розаева Н.Р. // Журнал Инфектологии. - 2014. – Т.6. - № 4. - С.43-48.
6. Групповые заболевания энтеровирусной инфекцией, обусловленные вирусами Коксаки А16, на Северо-западе России / Бичурина М.А., Романенкова Н.И., Новикова Н.А., Голицына Л.Н., Розаева Н.Р., Канаева О.И., Ермакова М.В., Камынина Л.С., Мадоян А.Г., Валдайцева Н.В., Леонова Н.П., Иванова Т.Г. // ЖМЭИ. - 2014. – № 2. - С. 51-58.
7. Риск заноса и распространения полиовирусов в детских учреждениях закрытого типа / Романенкова Н.И., Бичурина М.А., Розаева Н.Р., Канаева О.И. // ЖМЭИ. - 2014. – № 6. - С. 90-95.
8. Вирусы Коксаки В1-6 как этиологический фактор энтеровирусной инфекции / Романенкова Н.И., Бичурина М.А., Розаева Н.Р., Канаева О.И., Шишко Л.А., Черкасская И.В., Кириллова Л.П. // Журнал инфектологии. – 2016. – Т 8. – №2. – С. 65-71.
9. Неполиомиелитные энтеровирусы, обусловившие подъем заболеваемости энтеровирусной инфекцией на ряде территорий России в 2016 году / Романенкова Н.И., Бичурина М.А., Голицына Л.Н., Розаева Н.Р., Канаева О.И., Черкасская И.В., Кириллова Л.П., Батаева А.Ю., Барышникова А.С., Новикова Н.А. // Журнал инфектологии. – 2017. – Т.9. - №3. – С. 98-108.

10. Заболеваемость энтеровирусной инфекцией и особенности циркуляции неполиомиелитных энтеровирусов на некоторых территориях России в 2017 году / Романенкова Н.И., Голицына Л.Н., Бичурина М.А., Розаева Н.Р., Канаева О.И., Зверев В.В., Созонов Д.В., Черкасская И.В., Кириллова Л.П., Ермакова М.В., Камынина Л.С., Петухова М.Б., Грицай А.Б., Новикова Н.А. // Журнал Инфектологии. – 2018. – Т.10. - №4. – С. 124-133.
11. Вакциноассоциированный паралитический полиомиелит и острые вялые параличи на ряде территорий России за двадцатилетний период / Романенкова Н.И., Розаева Н.Р., Бичурина М.А., Канаева О.И., Чхинджерия И.Г. // Журнал Инфектологии. – 2019. – Т.11. - №3. – С. 102-109.
12. Эпидемиологические аспекты энтеровирусной инфекции в Российской Федерации за период 2018–2019 гг. / Романенкова Н.И., Розаева Н.Р., Бичурина М.А., Канаева О.И., Чхинджерия И.Г., Шишкина Л.В., Мадоян А.Г., Валдайцева Н.В. // Журнал Инфектологии. – 2021. – Т.13. - №1. – С. 108-116.

Прочие издания:

1. Канаева О.И. Роль мигрантов в импортировании полиовирусов и неполиомиелитных энтеровирусов на Северо-запад России / Канаева О.И., Розаева Н.Р., Романенкова Н.И. // Материалы международной научной конференции «Молекулярная эпидемиология актуальных инфекций». Инфекция и Иммуитет. – 2013. - Т.3. - № 2. - С. 135.
2. Заболеваемость энтеровирусной (неполио) инфекцией на территории Северо-западного федерального округа / Лялина Л.В., Бичурина М.А., Шишко Л.А., Канаева О.И. // Сборник материалов III Всероссийской конференции «Профилактическая медицина - 2013», Санкт-Петербург, 2013 г. – С. 70-72.
3. Этиология энтеровирусной инфекции на Северо-западе России / Романенкова Н.И., Бичурина М.А., Розаева Н.Р., Канаева О.И., Голицына Л.Н., Новикова Н.А. // Информационный бюллетень «Заболеваемость, этиологическая структура и вопросы профилактики энтеровирусной (неполио) инфекции». – <http://www.nniiem.ru>. – 2014. - №1. – С. 4-6.
4. Канаева О.И. Выделение энтеровирусов от детей из групп риска, прибывающих или проживающих на территориях Северо-западного федерального округа. / Канаева О.И., Розаева Н.Р. // Материалы научно-практической конференции молодых ученых и специалистов. Инфекция и иммунитет, 2014. – Т.4. - № 1. - С. 69-70.
5. Групповые заболевания энтеровирусной инфекцией на Северо-западе России / Канаева О.И., Бичурина М.А., Романенкова Н.И., Шишко Л.А. // Материалы научно-практической конференции молодых ученых и специалистов. Инфекция и иммунитет, 2014. – Т.4. - № 1. - С. 70.
6. Контроль циркуляции полиовирусов и неполиомиелитных энтеровирусов среди детей из организованных коллективов в постсертификационный период ликвидации полиомиелита / Романенкова Н.И., Бичурина М.А., Розаева Н.Р., Голицына Л.Н., Канаева О.И., Фомина С.Г., Новикова Н.А. // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Инновационные технологии в противоэпидемической защите населения» – 2014. – Нижний Новгород – С. 25-29.
7. Канаева О.И. Характеристика энтеровирусов, выделенных от здоровых детей, проживающих на территории Северо-запада России / Канаева О.И., Розаева Н.Р., Романенкова Н.И. // Материалы VII Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора «Современные проблемы эпидемиологии и гигиены» - 2015. – Санкт-Петербург. – С. 136-137.
8. Importation of new serotypes/genotypes of enteroviruses: risk of re-emergency / Romanenkova N., Kanaeva O., Rozaeva N., Joffret M.L., Delpyroux F., Bichurina M. // Book of Institut Pasteur International Network Scientific Symposium “Paving the way for research on global health and one health”. Paris, 2015. – P. 107.
9. Циркуляция неполиомиелитных энтеровирусов на территориях, курируемых СПб РЦ / Канаева О.И., Романенкова Н.И., Розаева Н.Р., Бичурина М.А. // Информационный бюллетень

- «Заболееваемость, этиологическая структура и вопросы профилактики энтеровирусной (неполио) инфекции». – 2016. – Нижний Новгород - №3. – С. 18-23.
10. Сезонные подъёмы заболеваемости энтеровирусной инфекцией на Северо-Западе России / Романенкова Н.И., Бичурина М.А., Розаева Н.Р., Канаева О.И., Шишко Л.А. // Журнал инфектологии (приложение). – 2016. – Т.8. - №3. – С. 104-105.
11. Использование методов молекулярной диагностики в надзоре за энтеровирусной инфекцией / Канаева, О.И., Романенкова Н.И., Розаева Н.Р., Joffret M.-L., Delpeyroux F., Бичурина М.А. // Материалы VIII Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора (Москва). – 2016. – С. 97-98.
12. Особенности эпидемического процесса энтеровирусной инфекции на территориях Северо-запада России / Бичурина М.А., Романенкова Н.И., Розаева Н.Р., Канаева О.И., Шишко Л.А. // Материалы конференции «Актуальные вопросы эпидемиологии и профилактики заболеваний в Санкт-Петербурге». – 2016. – СПб. – С.13-16.
13. Неполиомиелитные энтеровирусы, циркулирующие на ряде территорий Российской Федерации в 2016 году / Романенкова Н.И., Бичурина М.А., Розаева Н.Р., Канаева О.И. // Информационный бюллетень «Заболееваемость, этиологическая структура и вопросы профилактики энтеровирусной (неполио) инфекции». – <http://www.nniem.ru>. – 2017. - №4.– С. 14-18.
14. Риск заноса эпидемически опасных энтеровирусов на Северо-запад России / Канаева О.И., Розаева Н.Р., Романенкова Н.И., Бичурина М.А. // Обеспечение эпидемиологического благополучия: вызовы и решения: материалы XI съезда Всерос. науч.-практ. о-ва эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. Москва, 16-17 ноября 2017 г. / под ред. А.Ю. Поповой. СПб.: ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, 2017. – С. 289.
15. Enteroviruses isolated from Children in the North-West of Russia / Kanaeva O., Romanenkova N., Rozaeva N., Joffret M.-L., Delpeyroux F., Bichurina M. // 2nd International StaPa Retreat. Abstract book. Athens, 2018. - P. 21.
16. Энтеровирусная инфекция на ряде территорий Российской Федерации в 2017 году / Романенкова Н.И., Бичурина М.А., Розаева Н.Р., Канаева О.И. // Заболеваемость, этиологическая структура и вопросы профилактики энтеровирусной (неполио) инфекции. Информационный бюллетень – <http://www.nniem.ru>. – 2018. - № 5.– С. 23-26.
17. Энтеровирусы у детей из семей мигрантов и у детей резидентов Северо-запада России / Канаева О.И., Романенкова Н.И., Розаева Н.Р., Бичурина М.А. // Проблемы медицинской микологии. - 2018. – Т.20. - № 2. - С. 75.
18. Enteroviruses isolated from children from migrants' families in the North-West of Russia / Kanaeva O.I., Romanenkova N.I., Rozaeva N.R., Bichurina M.A. // Материалы международной конференции «Молекулярные основы эпидемиологии, диагностики, профилактики и лечения актуальных инфекций». Russian Journal of Infection and Immunity. – 2018. - Т.8. - №4. – С.528.
19. Особенности энтеровирусной инфекции на 14 территориях России в 2018 году / Романенкова Н.И., Розаева Н.Р., Канаева О.И., Бичурина М.А. // Заболеваемость, этиологическая структура и вопросы профилактики энтеровирусной (неполио) инфекции. Информационный бюллетень – <http://www.nniem.ru>. – 2019. - № 6.– С. 30-32.