

ИММУНОЛОГИЯ И ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ



УДК 616.9-036.2

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА ОТ БОЛЬНЫХ И ЛИЦ С ПОДОЗРЕНИЕМ НА ЭНТЕРОВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ НА ТЕРРИТОРИИ НОВГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА 2007-2013 ГОДЫ

И.А.Александров, Г.С.Архипов*, Е.Н.Кириллова*

RESEARCH RESULTS OF MEDICAL DATA OF THE PATIENTS AND INDIVIDUALS SUSPECTED OF HAVING AN ENTEROVIRAL INFECTION IN THE TERRITORY OF NOVGOROD REGION FOR 2007-2013

I.A.Aleksandrov, G.S.Arkipov*, E.N.Kirillova*

*Новгородская областная инфекционная больница***Институт медицинского образования НовГУ, Georgy.S.Arkipov@novsu.ru*

На территории Новгородской области широко распространены энтеровирусные инфекции, в частности энтеровирусный менингит. Расшифровка энтеровирусных инфекций осуществляется при комплексном подходе клинических и лабораторных методов, что позволяет анализировать развитие эпидемического процесса и разрабатывать профилактические и противоэпидемические мероприятия. За 2007—2013 гг. среди населения Новгородской области доминировали штаммы ЕСНО6, ЕСНО30, С0хА.

Ключевые слова: энтеровирусная инфекция, энтеровирусный менингит, серотип, заболеваемость

In the territory of Novgorod region, some enteroviral infections, in particular, the enteroviral meningitis, are widespread. Transcript of enterovirus infections is carried out through an integrated approach of clinical and laboratory methods which allows one to analyze the development of epidemic process and to develop prevention and control measures. For 2007-2013, the population of Novgorod region was dominated by strains ЕСНО6, ЕСНО30, С0хА.

Ключевые слова: enteroviral infection, enteroviral meningitis, serotype, incidence

Актуальность проблемы

Инфицированность населения неполиоэнтеровирусами (НПЭВ) на территории РФ, по современным оценкам, довольно высока, что связано с этиологическим разнообразием: вирусы Коксаки А (24 серотипа), Коксаки В (6 серотипов), ЕСНО (34 серотипа) и неклассифицированные энтеровирусы человека 68-71 типов. По данным официальной статистики, 85% случаев энтеровирусных инфекций (ЭВИ) протекает бессимптомно, 12-14% случаев диагностируются как легкие лихорадочные заболевания и 1-3% — как заболевания иммунной системы [1].

Энтеровирусные инфекции характеризуются полиморфизмом клинических проявлений и множественными поражениями органов и систем: серозный менингит, геморрагический конъюнктивит, увеит, синдром острого вялого паралича (ОВП), заболевания с респираторным синдромом и др. Наибольшую опасность представляют тяжелые клинические формы с поражением нервной системы.

Выраженный полиморфизм клинических проявлений и отсутствие патогномичных основных симптомов значительно осложняют клиническую диагностику ЭВИ, особенно его спорадических случаев,

поэтому при установлении диагноза заболевания необходимо тщательный сбор эпидемиологического анамнеза и проведение лабораторных исследований. Подтвержденным считается случай ЭВИ при наличии клинических данных и обязательного лабораторного подтверждения любым из существующих методов [2].

За последние годы особую проблему составляют неполиомиелитные заболевания, в частности серозный вирусный менингит, герпангина и др. В качестве модели изучения ЭВИ с учетом более информативной диагностики были выбраны серозные менингиты.

Цель работы: выявление закономерностей циркуляции серотипов ЭВИ у больных с подозрением на заболевание, в том числе энтеровирусным менингитом, на территории Новгородской области за 2007—2013 гг.

Материалы и методы

Анализ заболеваемости ЭВИ, в частности серозными (энтеровирусными) менингитами (ЭВМ), за период с 2007 по 2013 гг. в Новгородской области представлен показателями на 100 тыс. населения: в 2007 году — 0,6 (ЭВМ — 0,2), в 2008 — 16,1 (ЭВМ

— 11,2), в 2009 — 15,3 (ЭВМ — 14,7), в 2010 — 4,5 (ЭВМ — 2,8), в 2011 — 3,9 (ЭВМ — 3,1), в 2012 — 3,5 (ЭВМ — 1,4) и в 2013 г. — 26,2 (ЭВМ — 17,3). Подъемы заболеваемости ЭВМ выявлены в 2008, 2009 и 2013 гг. Периодичность эпидемического процесса серозных менингитов, вызванных вирусами Коксаки и ЕСНО среди населения, характеризовалась асинхронностью. При этом группами риска по заболеваемости ЭВМ является возрастная группа от 3 до 6 лет и от 7 до 14 лет.

Основными методами лабораторного подтверждения ЭВИ являются вирусологический и молекулярно-биологические методы (полимеразно-цепная реакция (ОТ-ПЦР), секвенирование), осуществляемые в вирусологической лаборатории Центра гигиены и эпидемиологии в Новгородской области с подтверждением в Региональном центре Санкт-Петербурга.

Взятие определенного вида материала для лабораторных исследований от больных ЭВИ и лиц с подозрением на это заболевание осуществляется с учетом клинической картины заболевания.

Вирус весьма эффективно поражает маленьких детей при попадании даже небольшой дозы пероральным путем и определяется в глотке в первые 3-4 дня (не более 7 дней) после заражения как при клинически выраженной инфекции, так и в бессимптомных случаях. Вирус выделяется с фекалиями в течение 3-4 недель (не более 5 недель), а у иммунодефицитных лиц может выделяться в течение нескольких лет.

В настоящее время определена полностью или частично нуклеотидная последовательность геномов многих энтеровирусов. Все энтеровирусы оказались сходными по общей схеме организации геномов, хотя и имеют различия по видам и серотипам.

Энтеровирусы очень часто вызывают бессимптомную инфекцию; доказаны случаи одновременной инфекции двумя, тремя и даже четырьмя энтеровирусами. Некоторые энтеровирусы (полиомиелита, Коксаки А7, А9, А16, А21 и др., вирусы ЕСНО типов 4, 6, 9, 11, 16, 19, 30 и др., энтеровирус типа 71) обнаруживаются периодически в качестве этиологических агентов эпидемических вспышек, и их патогенность для человека хорошо доказана. Однако эти же энтеровирусы часто выделяют от здоровых людей или на фоне очень легкого недомогания. Поэтому простое выделение вируса еще не является безоговорочным доказательством этиологической роли этого агента при заболевании и может быть случайным совпадением [2,3].

«Золотым стандартом» для обнаружения энтеровирусов остается классический вирусологический метод, но основным недостатком выделения вируса на культуре клеток ткани является его длительность (2-3 недели). Для увеличения вероятности выделения энтеровируса из исследуемого материала целесообразно использовать не менее двух видов культур клеток, одной из которых должна быть культура клеток RD.

Наиболее часто ОТ-ПЦР используют для диагноза энтеровирусной инфекции путем прямого выяв-

ления последовательностей геномной РНК вируса в клинических пробах. Главное преимущество панэнтеровирусной ОТ-ПЦР — быстрое выявление энтеровируса даже с малым количеством исследуемого материала (как, например, ликвор) и вирусов, которые не размножаются в культурах клеток. Главным недостатком ОТ-ПЦР-диагностики является вариабельность результатов, зависящая главным образом от природы исследуемой пробы. Хотя в некоторых случаях ОТ-ПЦР способна уловить единичные копии вирусной РНК, иногда ее чувствительность оказывается намного ниже, например, при исследовании проб кала (но все же не ниже чувствительности культур клеток).

Принципиально важной для понимания эпидемиологии энтеровирусных инфекций является их высокая изменчивость: быстро сменяются серотипы энтеровирусов, изменяется географическая локализация вспышек, клиническая картина заболевания. Важно то, что один и тот же серотип вируса может вызывать совершенно различные по клинике заболевания (даже в одной семье в одно время), и что различные серотипы энтеровирусов могут давать заболевания со сходной клинической картиной (например, полиомиелит может быть вызван вирусами полиомиелита, Коксаки А7 или энтеровирусом типа 71) [3].

Результаты и их обсуждение

В 2007 г. на энтеровирусы обследовано 246 человек, из них 116 больных (188 проб: 172 пробы фекалий и 16 проб ликвора); 73 контактных (73 пробы фекалий); 57 здоровых детей на носительство ЭВИ (57 проб фекалий). Подтверждением диагнозов ЭВИ стали находки от 9 больных (СохА9 — 1, СохВ1-6 — 1, Аденовирус — 7), 2 контактных (Аденовирус — 2), 9 здоровых (СохВ1-6 — 8, Аденовирус — 1).

В 2008 г. на энтеровирусы обследовано 214 человек, из них 212 больных (466 проб: 458 проб фекалий и 8 проб ликвора); 2 — с профилактической целью (2 пробы). У 106 больных методами ОТ-ПЦР и выделения на культуре клеток Her2 и RD определили ЭВ с серотипами ЕСНО2, ЕСНО6 и ЕСНО30, в 5 случаях выявлен аденовирус, и у одного больного — СохВ5.

Подъем заболеваемости ЭВИ проходил в рамках сезонных границ с вовлечением в эпидпроцесс лиц разного возраста (в основном детей дошкольного и школьного возраста) и циркуляцией в популяции нескольких типов вируса (ЕСНО2, 6, 30 с доминированием ЕСНО30 и ЕСНО6). Вирусы ЕСНО6 и ЕСНО30 циркулировали среди населения, вызывая как спорадические случаи заболеваний серозным менингитом, так и легкие формы ЭВИ, формируя вирусносителей.

Пусковым механизмом роста заболеваемости ЭВИ (в том числе менингитом), по всей вероятности, явилось формирование детских организованных коллективов. Скудность «хозяев» позволила вирусу использовать множественные пути распространения в рамках реализации фекально-орального и аспирационного механизмов. В таких случаях, как правило, единый фактор передачи отсутствует.

В 2009 г. на энтеровирусы обследовано 106 человек, из них 106 больных (158 проб: 72 пробы фекалий и 86 проб ликвора). Подтверждением диагнозов ЭВИ стали находки от 4 больных (ЕСНО30 — 4, Аденовирус — 1). Методом ОТ-ПЦР в 26 пробах ликвора определили РНК энтеровирусов, при генотипировании выявлены ЕСНО9 и ЕСНО30.

В 2010 г. исследовано 82 пробы фекалий и 6 проб ликвора от 69 больных с подозрением на энтеровирусную инфекцию и 10 контактных по ЭВИ, находки выявлены в 12 случаях (1 — ЕСНО6; 2 — аденовируса; 1 — Коксаки А 6-10; 5 — Коксаки А 16-19 и 2 нетипируемых энтеровируса; 1 — вакциноассоциированный полиовирус 3 типа).

В 2011 г. от 45 больных обработано 38 проб фекалий и 17 проб ликвора, находки составили 4 энтеровируса (1 — ЕСНО6; 1 — аденовирус; 2 — Коксаки А 1-5).

В 2012 г. исследовано 65 проб клинического материала (фекалии), положительный результат зарегистрирован в 9 случаях (6 — ЕСНО6; 1 — аденовирус; 2 — Коксаки А 2; и 1 — вакциноассоциированный штамм полиовируса 1 типа).

В 2013 г. из 132 проб фекалий от 83 больных с подозрением на энтеровирусы выделено 17 неполиомиелитных энтеровирусов (2 — ЕСНО6; 4 — аденовируса; 6 — Коксаки А, 5 — НТЭВ).

Возбудителями энтеровирусного менингита в России, странах Европы, США и Японии в последние 10-20 лет наиболее часто были вирусы ЕСНО30, ЕСНО11.

Клиническая картина энтеровирусного менингита в значительной степени зависит от возраста пациентов. При этом серозный менингит и/или менингоэнцефалит может быть диагностирован у 27-62% детей с энтеровирусной инфекцией. В случае прогрессирующего развития системных проявлений инфекции, таких как некроз печени, миокардит, некротизирующий энтероколит, внутрисосудистая коагуляция, заболевание напоминает бактериальный сепсис. Наблюдаемый у части детей летальный исход связан при этом не с поражением ЦНС, а является результатом острой печеночной недостаточности (вирусы ЕСНО) или миокардита (вирусы Коксаки).

У детей более старшего возраста и у взрослых лиц заболевание энтеровирусным менингитом начинается остро, с внезапного повышения температуры до 38-40°C. Вслед за этим наблюдается развитие ригидности затылочных мышц, головные боли, светобоязнь. У части пациентов отмечены рвота, потеря аппетита, диарея, сыпь, фарингит, миалгии. Болезнь длится обычно менее одной недели. Многие пациенты чувствуют себя значительно лучше вскоре после люмбальной пункции. Прогноз у детей и взрослых, перенесших энтеровирусный менингит, как правило, благоприятный. Есть, однако, указания, что отдельные дети, переболевшие энтеровирусным менингитом, страдают нарушениями речи и имеют трудности в школьном обучении. У взрослых лиц в течение нескольких недель после перенесенной инфекции могут сохраняться головные боли [2].

Остается неясным, какие факторы — эпидемиологические, генетические хозяина, генетические вируса — определяют патогенетические особенности определенного штамма вируса. Редко встречающиеся типы энтеровирусов могут вызывать внезапные эпидемии энтеровирусных инфекций, поскольку население оказывается неиммунным к этим типам вируса.

При энтеровирусной инфекции после определенного периода первичного размножения вируса (вероятнее всего, в лимфоидной ткани глотки и кишечника) может развиваться вирусемия, которая ведет к дальнейшему размножению вируса в клетках ретикулоэндотелиальной системы и, наконец, в клетках поражаемых органов (мозг и спинной мозг, мягкие мозговые оболочки, печень, миокард, кожа, другие внутренние органы).

С целью уточнения этиологии энтеровирусной инфекции и слежения за циркуляцией энтеровирусов на территории Новгородской области проводятся клинико-диагностические исследования биологического материала от больных энтеровирусной инфекцией с различными клиническими формами. Комплексное применение различных методов диагностики для уточнения этиологии заболеваний является оправданным в силу ряда особенностей энтеровирусов: высокой изменчивости и различной степени выраженности цитопатогенного эффекта в отношении клеточных культур, используемых для выделения вируса классическим вирусологическим методом.

Диагноз заболевания ЭВИ устанавливается на основании клинических признаков болезни, результатов лабораторного исследования, эпидемиологического анамнеза. Больные с ЭВИ и лица с подозрением на это заболевание подлежат обязательному лабораторному обследованию, в том числе с использованием ПЦР диагностики. Для лабораторного исследования отбираются спинномозговая жидкость, мазок из носоглотки/ротоглотки, мазок отделяемого язв, фекалии. Взятие клинического материала от больных организуется при установлении диагноза ЭВИ или при подозрении на это заболевание — в день его обращения (госпитализации), с учетом клинической картины заболевания [1,2].

Опорно-диагностическими признаками энтеровирусной инфекции являются:

- эпидемический подъем энтеровирусных заболеваний;
- весенне-летняя сезонность;
- длительная лихорадка двухфазного характера;
- полиморфизм клинических проявлений (герпангина и миалгия, серозный менингит и экзантема и др.).

На территории Новгородской области наиболее часто возбудителями ЭВИ являются энтеровирусы ЕСНО6 и ЕСНО30, которые вызывали среднетяжелые случаи заболевания. Среди ЭВИ, вызванных вирусом Коксаки, наиболее часто регистрируются серотипы Коксаки А, которые вызывали легкие случаи заболевания.

Клинический материал от больных и лиц с подозрением на ЭВИ (пробы фекалий и ликвора) отправляли в вирусологическую лабораторию Центра гигиены и эпидемиологии в Новгородской области.

Таким образом, полученные за последние годы данные показали, что комплексный подход в использовании клинических и лабораторных методов при расшифровке энтеровирусных заболеваний дает возможность выявить динамику развития эпидемического процесса, значительно точно определить время начала и окончания эпидсезона, оперативно прогнозировать подъем заболеваемости детей раннего возраста.

Так как энтеровирусные инфекции связаны с фекально-оральным и аспирационным механизмами передачи, а часто единый фактор передачи отсутствует, требуется более тщательное эпидемиологическое, вирусологическое и клиническое изучение этой инфекции с целью разработки профилактических и противоэпидемических мер.

Согласно анализу лабораторных исследований при энтеровирусных инфекциях выявлен широкий спектр серотипов заболевания. Установлено, что наиболее часто у больных серозным менингитом выявляли штаммы ЭВИ — ЕСНО6, ЕСНО30, СохА, которые определяют клиническое течение заболевания, что важно для врача, диагностирующего ЭВИ.

Статья подготовлена при финансовой поддержке Минобрнауки России в рамках базовой части государственного задания.

1. Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации Г.Онищенко № 106 от 27 июля 2011 г. «Об утверждении СП 3.1.2950-11 “Профилактика энтеровирусной (неполио) инфекции”».
2. МУ 3.1.1.2130-06 от 9 сентября 2006 года «Энтеровирусные заболевания: клиника, лабораторная диагностика, эпидемиология, профилактика».
3. МУ 3.1.1.2363-08 «Эпидемиологический надзор и профилактика энтеровирусных (неполио) инфекций». М., 2008.

References

1. Postanovlenie Glavnogo gosudarstvennogo sanitarnogo vracha Rossiiskoi Federatsii G. Onishchenko № 106 ot 27 iul'ia 2011 g. «Ob utverzhdenii SP 3.1.2950-11 "Profilaktika enterovirusnoi (nepolio) infektsii» [Resolution of the Chief Public Health Official of the Russian Federation, Gennady Onishchenko, "On approval of the sanitary-epidemiological rules 3.1.2950-11 "Prevention of enterovirus (non-polio) infection" № 106 enacted July 27, 2011].
2. MU 3.1.1.2130-06 ot 9 sentyabrya 2006 goda «Enterovirusnye zabolovaniia: klinika, laboratornaia diagnostika, epidemiologiia, profilaktika» [Methodological instructive regulations 3.1.1.2130-06 "Enteroviral disease: clinical presentation, laboratory diagnosis, epidemiology, and prevention" dated September 9, 2006]
3. MU 3.1.1.2363-08 «Epidemiologicheskii nadzor i profilaktika enterovirusnykh (nepolio) infektsii» [Methodological instructive regulations 3.1.1.2363-08 "Surveillance and prevention of enterovirus (non-polio) infections"]. Moscow, 2008.