

ЭНТЕРОВИРУС 71: СУЩЕСТВУЕТ ЛИ УГРОЗА ПАНДЕМИИ?

В.К. Слободенюк, И.К. Бессергенева, И.А. Мальчиков, Н.В. Пацук

ENTEROVIRUS 71: IS THERE A THREAT OF A PANDEMIC?

V.K. Slobodeniuk, I.K. Bessergeneva, I.A. Malchikov, N.V. Patsuk

ФГУН «Екатеринбургский НИИ вирусных инфекции» Роспотребнадзора, г. Екатеринбург

В статье рассматривается эпидемиологическое значение открытого в 1969 году энтеровируса 71 (ЭВ71). Приведены данные об особенностях клинических проявлений инфекции, впервые описанной как Hand – Food and Mouth Disease (HFMD). Обращено внимание на случаи тяжелого проявления инфекции у детей, зависящие от уровня поражения центральной нервной системы. Учитывая нарастающую частоту эпидемических подъемов заболеваний в азиатско-тихоокеанском регионе и найденные проявления эволюционных процессов геногруппы ЭВ71, возможность заноса и распространения инфекции на другие территории вполне реальна.

Epidemiological significance of enterovirus 71 discovered in 1969 was discussed. Data on the features of the infection first described as hand, foot and mouth disease (HFMD) were presented. Emphasis was made on cases of severe clinical pediatric manifestations related to the severity of neural lesions. Taking into account the growing frequency of epidemic rises in the Pacific Asian region and the observed manifestations of the evolution processes in the EV71 gene group, we may expect spread of the infection into other regions.

Эпидемиологическое значение нового возбудителя рода энтеровирусов – энтеровируса 71 (ЭВ71), изолированного впервые в 1969 г., было определено при эпидемических вспышках 1972–1978 гг., произошедших в разных странах мира. Вспышки возникали, как правило, на отдельных территориях на фоне цирку-

ляции других энтеровирусов. Спорадические подъемы асептического менингита, ассоциированные с ЭВ71, были характерны для Северного полушария [1; 2]. В то же время в Тихоокеанском регионе заболевания, связанные с ЭВ71, сопровождались клиническими проявлениями в виде пустулезных высыпаний – пу-

зырчатки на руках, ногах и в ротовой полости. Описанные в эти годы эпидемии энтеровируса 71 в Японии получили название Hand – Foot and Mouth Disease (HFMD) [3; 4].

Летом 1972—1973 гг. в Мельбурне (Австралия) возникла необходимость идентификации возбудителя из-за увеличения случаев асептического менингита среди лиц, госпитализированных в инфекционную больницу. Из материалов от 49 заболевших у 39 обследованных были выделены цитопатогенные агенты, которые не типировались с помощью антисывороток ко всем известным к этому времени штаммам энтеровирусов. В тесте патогенности на новорожденных мышцах введенный вирус вызывал вялые параличи. Штаммы оказались родственными новому серотипу из группы энтеровирусов – ЭВ71 BrCr, выбранному в качестве прототипного штамма среди других серологически родственных, выделенных в 1969—1972 гг. в Калифорнии (США) от пациентов с поражением ЦНС. Данные иммуноэлектронной микроскопии подтвердили наличие иммунных комплексов с антисывороткой к эпидемическому штамму ЭВ71 [5].

Как отмечено выше, во время вспышки в Мельбурне основным клиническим проявлением инфекции был асептический менингит. Однако у 6 детей из 39 больных, инфицированных ЭВ71, наблюдалась сыпь: слабые эритематозные макуло-папулезные высыпания, рассеянные везикулы на руках и ногах, а также смешанные формы. Исследователи обратили внимание на то, что, несмотря на частое выделение вируса из глоточных смывов и из проб фекалий, ЭВ71 ни разу не удалось выделить из спинномозговой жидкости. Выявленная особенность интересна тем, что такие же результаты получали в США при выделении полиовируса [5].

В 1975 г. в Болгарии начался необычный эпидемический подъем энтеровирусного заболевания (более чем 700 случаев). Большинство госпитализированных были дети раннего возраста. Клинические проявления включали фактически все ранее известные формы, характерные для полиовирусной инфекции: от асептического менингита до параличей с бульбарным синдромом, энцефалитом и энцефаломиелитом. Однако во множестве случаев наблюдали бульбарные параличи, которые составляли 9,6 %.

После исключения участия полиовируса в качестве причины заболевания была проведена идентификация ЭВ71. Этот вирус был вы-

делен от 65 заболевших, в т. ч. из материалов от 27 случаев со смертельным исходом (бульбарный синдром). Среди других энтеровирусов определялись различные типы Коксаки, ЕСНО и смесь вакцинных полиовирусов. Серологически также была подтверждена связь заболеваний с ЭВ71. В отличие от известных к тому времени вспышек, вызванных ЭВ71 в других странах, при наблюдении за больными в Болгарии у пациентов не отмечали наличие сыпи.

В 1978 г. в Венгрии возникла новая эпидемия, также ассоциированная с ЭВ71, с клиникой острой инфекции ЦНС. Заболевания протекали с тяжелыми последствиями. ЭВ71 выделен в 13,6 % случаев, в т. ч. в 6 из них – из тканей мозга умерших детей. Исследователи выявили существенную особенность – наличие у больных в самом начале инфекционного процесса вируснейтрализующих антител к ЭВ71. Антитела определялись в сыворотке крови 593 пациентов из 1050 обследованных, включая и тех из них, у которых был изолирован данный энтеровирус.

Полученные данные о присутствии вируснейтрализующих антител безусловно свидетельствовали об активной циркуляции ЭВ71 на территории данной страны и, возможно, соседних стран. Действительно, исследования, проведенные в Восточной Германии, подтвердили циркуляцию ЭВ71 в годы, предшествующие вспышке в Болгарии. Вирусспецифические антитела обнаруживали у лиц, родившихся в 1973 г. и ранее.

Попытки изучения распространенности ЭВ71 инфекции предпринимались и на других территориях, в т. ч. в России. В 1983—1985 гг. в Екатеринбурге (Свердловске) впервые исследования такого рода были проведены в лаборатории энтеральных вирусных инфекций ЕНИИВИ. Возможность инфицирования выявляли в двух сравниваемых группах детей, соответственно 1—3 года и 4—6 лет, посещающих дошкольные учреждения. Полученные результаты определения вируснейтрализующих антител к прототипному штамму ЭВ71 BrCr, обработанные с помощью программы Statistica 5, показали достоверное различие ($p < 0,001$) числа детей, имеющих антитела к ЭВ 71 в 1983 г. в возрастной группе 1—3 года по сравнению со старшими возрастными (4—6 лет). Существенных различий между группами в отношении определяемого уровня антител (1 : 8—1 : 16 и 1 : 32 и выше) в последующие два года не найдено. Также не была установлена

связь ЭВ71 с такими формами клинического проявления у детей как асептический менингит и полиомиелитоподобные заболевания. Полученные разными авторами сведения о циркуляции ЭВ71 среди населения подтвердили наличие асимптоматических форм как наиболее типичных случаев инфицирования.

Благополучными относительно ЭВ71 инфекции оставались 80-е гг. XX в. Исключение составили две незначительные эпидемии, проходившие как заболевание HFMD, в Тайване (1980—1986 гг.).

Новая эпидемия с клиникой пузырчатки полости рта и конечностей в Азиатском регионе произошла в 1997 г. в Малайзии. Проведенный генетический и филогенетический анализ изолятов от пациентов показал, что большинство из них были близкородственными вирусам ЕСНО 1 и Коксаки А9, циркулирующим в этом регионе. В то же время при летальных исходах у детей была определена связь только с ЭВ71.

Вслед за эпидемией в Малайзии в 1998 г. началась продолжительная рецидивирующая тяжелая эпидемия ЭВ71 инфекции на Тайване. С марта по декабрь 1998 г. было зарегистрировано 98004 случая, 80 % госпитализированных были дети. У большинства заболевших инфекция протекала с поражением рук, ног и полости рта. Тяжелые случаи сопровождались геморрагиями, энцефалитом, отеком легких. Такую клинику наблюдали у 405 пациентов. У 78 детей до 5 лет заболевание закончилось смертельным исходом. ЭВ71 выделяли из ткани продолговатого и спинного мозга умерших детей [9].

В 2000 г. в Сингапуре была зарегистрирована эпидемическая вспышка пузырчатки полости рта и конечностей среди детей, у 4 из них — со смертельными исходами. Секвенс-анализ ЭВ71 штаммов, изолированных от больных со смертельными и не смертельными исходами, — показал сходство со штаммами, выделяемыми ранее в Сингапуре, Малайзии и Японии. Авторы предположили, что наблюдаемые тяжелые осложнения связаны с такими факторами, как условия и доза заражения и различные иммунные реакции организма.

После 1998 г. в Азиатско-Тихоокеанском регионе активная циркуляция энтеровируса 71 отмечена в Японии, Корее и Китае. Генетические исследования штаммов, проводимые в 1998-ом и последующие годы на Тайване, позволили определить наличие, помимо повсеместно распространенных геногрупп ЭВ71 А, В и С, субгруппы С4.

Значение новой геногруппы было прослежено в Китае при изучении этиологии эпидемической вспышки HFMD в апреле—июне 2002 г. в Шанхае. При исследовании вспышки было доказано участие двух представителей из группы энтеровирусов. Серотипирование в реакции нейтрализации оказалось недостаточным для идентификации всех изолятов. Использование ПЦР дало возможность определить наличие вируса Коксаки А16 и ЭВ71. Соотношение выделенных от больных вирусов определяли как 4 : 1. Вирус Коксаки А 16 был выделен от 58, ЭВ71 — от 9 заболевших. Данные секвенирования продемонстрировали принадлежность выделенных штаммов ЭВ71 к новой линии, дифференцированной внутри геногруппы С-субгруппы С4. Следует также отметить, что в имеющихся сообщениях о вспышке HFMD в 2000 г., связь с этими двумя вирусами в том же регионе, в Японии (Коксаки А16 + ЭВ71). Наличие сочетанного участия родственных вирусов стало основанием для предположения о появлении в популяции людей гиперчувствительности, связанной с циркуляцией одного из возбудителей, на фоне которого увеличивается вирулентность другого вируса. В этой связи представляют интерес доказательства, полученные на модели *in vivo*. Введение Коксаки В 3 вируса в смеси с сывороткой против Коксаки В2 сопровождалось значительным увеличением вирулентности с поражением многих органов.

К 2000 г. со значительным разрывом во времени в мире были зафиксированы три самые тяжелые эпидемии ЭВ71 инфекции с поражением ЦНС в Болгарии, Венгрии и пузырчатки полости рта и конечностей — в Таиланде. Были также найдены генетические различия между штаммами, определяющими клинические проявления заболевания в Северном полушарии и в Азиатско-Тихоокеанском регионе.

Таким образом, после 2000 г. активное распространение ЭВ71 подтверждается многочисленными эпидемическими вспышками, включая территорию Китая и Японии. При изучении выделенных штаммов ЭВ71 в Китае исследованный вариант ЭВ71 (штамм FJ96-71) оказался генетически близким американскому штамму (USA/OK 85-10362), идентифицированному как новый серотип ЭВ75. Время выделения названных штаммов свидетельствовало об их длительной циркуляции в широкой географической зоне.

В марте 2008 г. появились сообщения о быстро распространяющейся эпидемии

ЭВ71, начавшейся в центральной провинции Китая (г. Фуян). По имеющимся данным, из 2750 заболевших было 2477 детей. Смертельные исходы у 39 детей, в т. ч. с клиникой паралитического заболевания. Были выделены следующие группы риска: младенцы от двух недель до двух месяцев, а также дети до 6 лет.

Учитывая нарастающую частоту эпидемических подъемов и найденные проявления эволюционных процессов геногруппы ЭВ71, нельзя исключить в дальнейшем формирование и распространение высоковирулентных вариантов, как данного вируса, так и нового серотипа. В связи с этим территориальная близость России делает вполне реальной возможность заноса и распространения такого варианта на ее территории.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Blomberg J., Lycke E., Ahlfors K. et al. New enterovirus type associated with epidemic or aseptic meningitis and/or hand-foot-and-mouth disease //Lancet. 1974, V. 2. P. 112.
2. Schmidt N., Lennette E., Ho H. An apparently new enterovirus isolated from patients with disease of central nervous system //J. Infect. Dis. 1974, V. 129. P. 302—309.
3. Hagiwara A., Tagava I., Yoheyama I. Epidemic hand-foot-and-mouth disease with enterovirus 71 infection //Intervirology. 1978, V. 9. P. 60-63.
4. Tagava I., Moritsugu I. Epidemic of hand-foot-and-mouth disease in Japan //Jap. J. Med. Soc. Biol. 1973, V. 26. P. 143—147.
5. Kennet M., Birch C., Lewis F. et al. Enterovirus type 71 in Melbourne //Bull. Wrlld Hlth. 1974. V. 51, № 6. P. 609.

