

ЭНТЕРОВИРУС 71: СУЩЕСТВУЕТ 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 инфекций»
Роспотребнадзор, г. Екатеринбург

В статье рассматривается эпидемиологическое значение открытого в 1969 г. энтеровируса 71 (ЭВ71). Приведены данные об особенностях клинических проявлений инфекции, впервые описанной как Hand-Foot 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 циркуляции других энтеровирусов. Спорадические подъемы асептического менингита, ассоциированные с ЭВ71, были характерны для Северного полушария [3, 13]. В то же время в Тихоокеанском регионе заболевания, связанные с ЭВ71, сопровождалась клиническими прояв-

лениями в виде пустулезных высыпаний — пузырчатки на руках, ногах и в ротовой полости. Описанные в эти годы эпидемии энтеровируса 71 в Японии получили название Hand – Foot and Mouth Disease (HFMD) [7, 15].

Летом 1972—1973 гг. в г. Мельбурне (Австралия) возникла необходимость идентификации возбудителя в связи с увеличением случаев асептического менингита среди лиц, госпитализированных в инфекционную больницу. Из материалов от 39 заболевших из 49 обследованных были выделены цитопатогенные агенты, которые не типировались с помощью антисыворо-

ток ко всем известным к этому времени штаммам энтеровирусов. В тесте патогенности на новорожденных мышках 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 центральной нервной системы. Данные иммуноэлектронной микроскопии подтвердили наличие иммунных комплексов с антисывороткой к эпидемическому штамму ЭВ71 [8].

Как отмечено выше, во время вспышки в Мельбурне основным клиническим проявлением инфекции был асептический менингит. Однако у 6 детей, из 39 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 [8].

В 1975 году в Болгарии начался необычный эпидемический подъем энтеровирусного заболевания с более чем 700 случаями. 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 % [11].

После исключения участия полиовируса в качестве причины заболевания была проведена идентификация ЭВ71 [5, 11]. Этот вирус был выделен от 65 заболевших, в том числе из материалов от 27 случаев со смертельным исходом (бульбарным синдромом). Среди других энтеровирусов определяли 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 клини-

кой острой инфекции центральной нервной системы. Заболевания протекали с тяжелыми последствиями. ЭВ71 выделен в 13,6 % случаев, в том числе в 6-ти из них из тканей мозга умерших детей. Исследователи выявили существенную особенность — наличие у больных в самом начале инфекционного процесса вируснейтрализующих антител к ЭВ71. Антитела определяли в сыворотке крови 593 пациентов из 1 050 обследованных, включая и тех из них, у которых был изолирован данный энтеровирус [12].

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 [4].

Попытки изучения распространенности ЭВ71-инфекции предпринимались и на других территориях, в том числе в России. В 1983—1985 гг. в Екатеринбурге (Свердловске) впервые такого рода исследования проведены в лаборатории энтеральных вирусных инфекций ЕНИ-ИВИ [1]. 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 нами с помощью программы Statistica 5, показали достоверное различие ($p < 0,001$) числа детей, имеющих антитела к ЭВ71 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, 1 : 32 и выше) в последующие два года не найдено. Не была также 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 [4, 9, 1].

Благополучными относительно ЭВ71-инфекции оставались 80-е гг. XX в. Исключение составили две незначительные эпидемии, проходившие как заболевание HFMD в Тайване (1980—1986 гг.) [9].

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 близкородственны вирусам ЕСНО 1 и Коксаки А9, циркулирующим в этом регионе. В то же время при летальных исходах у детей определена связь только с ЭВ71 [2].

Вслед за эпидемией в Малайзии в 1998 г. началась продолжительная рецидивирующая тяжелая эпидемия ЭВ71-инфекции на Тайване. С марта по декабрь 1998 г. зарегистрировано 98 004 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 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, выделенными 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 [14].

После 1998 г. в Азиатско-Тихоокеанском регионе активная циркуляция энтеровируса 71 отмечена в Японии, Корее и Китае. Генетические исследования штаммов, проводимые в 1998 и последующие годы на Тайване, позволили определить наличие, помимо повсеместно распространенных геногрупп ЭВ71 А, В и С, субгруппы С4 [10].

Значение новой геногруппы было прослежено в Китае при изучении этиологии эпидемической вспышки HFMD в апреле—июне 2002 г. в Шанхае. При исследовании вспышки 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 секвенирова-

ния продемонстрировали принадлежность выделенных штаммов ЭВ71 к новой линии, дифференцированной внутри геногруппы С-субгруппы С4 [17]. Следует отметить, что в имеющихся сообщениях о вспышках HFMD в 2000 г. связь с этими двумя вирусами в том же регионе — в Японии (Коксаки А16 + ЭВ71) [16]. 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 В3 вируса в смеси с сывороткой против Коксаки В2 сопровождалось значительным увеличением вирулентности с поражением многих органов [6].

К 2000 г. со значительным разрывом во времени в мире имели место три самые тяжелые эпидемии ЭВ71-инфекции с поражением центральной нервной системы 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 Азиатско-Тихоокеанском регионе [18].

Таким образом, после 2000 г. активное распространение ЭВ71 подтверждается многочисленными эпидемическими вспышками, включающими территорию Китая и Японии [16, 18]. 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 2 750 заболевших было 2 477 детей. Смертельные исходы имели место у 39 детей, в том числе с клиникой паралитического заболевания. Выделены группы риска: младенцы от двух недель до двух месяцев, а также дети до 6 лет (www.Dalpravda.ru 29/04/2008).

Учитывая нарастающую частоту эпидемических подъемов и найденные проявления эволюционных процессов геногруппы ЭВ71, нельзя исключить в дальнейшем формирова-

ние и распространение высоковирулентных вариантов, как данного вируса, так и нового серотипа. В этой связи территориальная близость России делает вполне реальной возможность заноса и распространения такого варианта на ее территории.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Власова Л.В., Утницкая О.С., Сбитнева Н.Н. Антитела к энтеровирусу 71 типа у детского населения г. Свердловска // Сб.: Эпидемиология, диагностика и профилактика вирусных инфекций // Свердловск, 1986. — С. 61-64.
2. Abubakar S., Chec H-Y, Shafee N. et al. Molecular detection of enterovirus from an outbreak of hand, foot and mouth disease in Malaysia in 1997 // Mol. Reprod. And Dev. — 1999, V. 54, N4. — P. 331-335.
3. 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.
4. Büttling B., Starke G., Kamolz U. Ergebnisse eines sero-epidemiologischen Surveillance der Enterovirus Typ 71 in DDR // Dtsch. Gesundheitsw. — 1979. — V. 34, N.98. — P. 1869- 1872.
5. Chumakov M., Voroshilova M., Shindarov I. et.al. Enterovirus 71 isolated from cases of epidemic poliomyelitis — like disease the Bulgaria // Arch of Virol. — 1979.— V.60. — P.329-340.
6. Giru J., Kavoosi M., Chantler J. Enhancement of Coxsackievirus infection by antibody to a different coxsackievirus strain // J. Gen. Virol. — 2002. — V. 83, N2. — P. 351-358.
7. Hagiwara A., Tagava I., Yoheyama I. Epidemic hand-foot-and-mouth disease with enterovirus 71 infection // Intervirology. - 1978, V. 9. — P. 60-63.
8. Kennet M., Birch C., Lewis F. et al. Enterovirus type 71 in Melbourne // Bull. Wrld Hlth. -1974. — V. 51, N6. — P. 609.
8. Labie D. Une épidémie d'enterovirus 71 à Taiwan: Que peut-on et apprendre // Med. Sci. — 2000. — V. 16, N3. — P. 436-437.
10. Lin K.-H., Hwang K.-P., Ke G.-M. et al. Enterovirus genogroup in Taiwan from 1998 to 2005: An emerging of subgenogroup C4 of EV71 // J. Med. Virol. — 2006. — V. 78, N2. — P. 254-262.
11. Melnick J.I., Schmidt N.J., Mirkovic R.R. et al. Identification of Bulgarian strain 258 of Enterovirus 71 // Intervirology. — 1979. — V. 12, N6. — P. 297-302.
12. Nagy G., Takatsy S., Kukan E. et al. Virological diagnosis of enterovirus type 71 infections; experiences gained during an epidemic of acute CNS diseases in Hungary in 1978 // Arch. Virol. -1982. — V. 71, N3. — P. 217-227.
13. 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.
14. Singh S., Poh C.L., Chow W.T. Total sequence analysis of Enterovirus 71 strains from fatal and non-fatal cases of the hand, foot and mouth disease outbreak in Singapore (2000) //J. Microbiol. Immunol. — 2002. — V. 46, N11. — P. 801-808.
15. Tagava I., Moritsugu I. Epidemic of hand-foot-and-mouth disease in Japan //Jap. J. Med. Soc. Biol. -. 1973, V. 26. — P.143-147.
16. Yamazaki K., Okuno Y. Генетическая диагностика и молекулярно-эпидемиологический анализ вирусной пузырчатки полости рта и конечностей, преваляровавших в префектуре Осака в 2000 году // J. J. Assoc. Infect. Dis. (Яп. реферат, рез. англ.). — 2001. — V. 75, N11. — P. 909-915.
17. Yang Zhi-hong, Zhu Qi-rong, Li Xiu-zhu et al. Определение энтеровируса 71 (ЭВ71) и вируса Коксаки А16 (КА16) у детей с вирусной пузырчаткой в Шанхае // Chin. J. Pediatr. — 2005, V. 43, N9. — P. -648- 652 (кит.).
18. Zhang Z.M., Ho P.-J., Canefield D. et al. Enterovirus 71 isolated from China is serologically similar to prototype E71BrCr strain, but differs in 5' noncoding region // J. Med. Virol. — 1995. — V. 47, N2. — P.161-197.

