

СЕРОЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЭНТЕРОВИРУСА 71 ТИПА НА ТЕРРИТОРИИ ХАБАРОВСКОГО КРАЯ

Ахмадишина Л.В.¹, Иванова О.Е.¹, Еремеева Т.П.¹, Троценко О.Е.², Лукашев А.Н.¹

¹ФГБУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова» РАМН, Россия, Москва, 27 км Киевского шоссе, 142782, e-mail: akhmadishina.ludmila@gmail.com

²Федеральное бюджетное учреждение науки «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии», Россия, г. Хабаровск, ул. Карла Маркса, 109 б, 680009

Энтеровирус 71 типа (ЭВ71) является одной из основных причин ящуроподобного заболевания (ЯПЗ) по всему миру. В последние 10 лет в странах Азиатско-Тихоокеанского региона участились эпидемии ЯПЗ со случаями неврологических осложнений и летальных исходов среди детей. В Европе в последние годы регистрируют только спорадические случаи и мелкие вспышки ЭВ71 инфекции с заражением нескольких человек. В РФ угроза эпидемии ЭВ71 инфекции была максимальной в Хабаровском крае, граничащим с эндемичным регионом (Китай). Для оценки уровня бессимптомной циркуляции ЭВ71 была изучена сероэпидемиология вируса у детей в Хабаровском крае. Доля серопозитивных лиц к ЭВ71 в Хабаровске среди здоровых детей 3-5 лет составила 70%, что свидетельствует о высокой частоте бессимптомной инфекции и высоком уровне коллективного иммунитета. Доля серопозитивных лиц к ЭВ71 среди здоровых детей в возрасте 3-4 лет в Комсомольск-на-Амуре (город на р. Амур в 235 км к северу от Хабаровска) составила 22,2%, что свидетельствует о низком уровне коллективного иммунитета. Таким образом, ЭВ71 циркулирует на территории Хабаровского края, но не вызывает заболеваемости.

Ключевые слова: энтеровирус 71, энтеровирус, энцефаломиелит, менингит, детские инфекции, сероэпидемиология.

SEROEPIDEMIOLOGY OF ENTEROVIRUS 71 IN KHABAROVSK REGION

Akhmadishina L.V.¹, Ivanova O.E.¹, Eremeeva T.P.¹, Trocenko O.E.², Lukashev A.N.¹

¹M.P. Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis RAMS, Russia, Moscow, 27km Kievskogo shosse, 142782, e-mail: akhmadishina.ludmila@gmail.com

²Khabarovsk Institute of Epidemiology and Microbiology, 680009, Khabarovsk, Karla Marksa str., 109.

Enterovirus 71 is one of the major causes of Hand-Foot-and-Mouth disease (HFMD) all over the world. In the past 10 years epidemics of HFMD with neurological complications and fatal cases among children have been frequent in Asia-Pacific Region. In Europe only small outbreaks and sporadic cases of EV71 infection involving several people have been registered in the recent years. In Russia risk of EV71 infection epidemic was the highest in Khabarovsk region, which borders an endemic region (China). The level of asymptomatic circulation of EV71 was estimated by studying seroepidemiology of the virus among children in Khabarovsk region. 70% of healthy children aged 3-5 years in Khabarovsk had antibodies to EV71, indicating high frequency of asymptomatic infection and solid population immunity. Fraction of seropositive healthy children aged 3-4 years in Komsomolsk-na-Amure (city situated on Amur river 235 km north from Khabarovsk) was 22.2%, which indicates low degree of population immunity. Therefore, EV71 is circulating in the Khabarovsk region, but does not cause morbidity.

Keywords: enterovirus 71, enterovirus, encephalomyelitis, meningitis, pediatric infections, seroepidemiology.

Введение

Энтеровирус типа 71 (ЭВ71) относится к семейству *Picornaviridae*, роду *Enterovirus*, виду *Human Enterovirus A*.

В последние годы ЭВ71 был причиной крупных эпидемий ящуроподобного заболевания со случаями неврологических осложнений в Малайзии, на Тайване [3], в Китае, Сингапуре и в других странах Юго-Восточной Азии [5]. В странах Азиатско-Тихоокеанского региона ежегодно регистрируют сотни тысяч заболевших и многочисленные летальные исходы.

Неврологические осложнения и летальные исходы в 90% случаев наблюдают среди детей до 5 лет [4]. В Европе две большие вспышки ЭВ71 инфекции были зарегистрированы в 1975 и 1978 годах в Болгарии и Венгрии [1]. В последние годы в Европе выявляют единичные случаи и небольшие вспышки ЭВ71 инфекции, описано всего 2 случая смерти во Франции [7].

Энтеровирус типа 71 подразделяется на 13 генотипов (А, В0-В5, С1-С5, D), исходя из различия нуклеотидной последовательности в области генома VP1 [2; 5]. Генотип А был в первый и единственный раз выделен в Калифорнии в 1969 году [6]. Штамм BrCr этого генотипа стал прототипным штаммом ЭВ71. В последние 10 лет в странах Азии преобладают генотипы С4 и С5, для европейских стран характерна циркуляция генотипов С1 и С2, реже С4 [5].

В России не было зарегистрировано вспышек ЭВ71 инфекции до 2013 г. Учитывая наличие общей границы с Китаем, можно предполагать проникновение ЭВ71 на территорию РФ и возникновение вспышки в пограничных регионах. Для изучения сероэпидемиологии Хабаровском крае мы изучили долю серопозитивных лиц среди здоровых детей к ЭВ71.

Материалы и методы. В реакции нейтрализации были взяты два штамма ЭВ71: штамм BrCr, генотипа А, выделенный в США в 1970 г., и штамм 13689 генотипа С2, выделенный в 2000 г. в России (Москва) от 8 месячного мальчика с диагнозом «острый вялый паралич». Оба штамма были параллельно изучены в реакции нейтрализации инфекционности с сыворотками крови, собранными в 2007-2008 гг. от 50 здоровых лиц, проживающих на территории города Хабаровска. Было исследовано 30 сывороток здоровых детей в возрасте 3-9 лет и 20 сывороток здоровых взрослых лиц.

На втором этапе исследования было изучено 256 сывороток крови детей в возрасте от 1 года до 14 лет из Хабаровска, Комсомольска-на-Амуре и Амурска. Так как Комсомольск-на-Амуре и Амурск находятся в 35 километрах друг от друга и в 235 км от Хабаровска, то данные из этих городов учитывали вместе при сравнении с Хабаровском. Все сыворотки крови были собраны в 2007-2008 гг. от здоровых детей.

Титр антител определяли в реакции нейтрализации инфекционности по стандартному протоколу [8].

Результаты. На первом этапе исследования был определен титр антител в сыворотках крови групп здоровых детей и взрослых лиц параллельно к двум генотипам ЭВ71 (штамм BrCr, генотип А и штамм 13689, генотип С2) (Таблица 1).

Таблица 1. Доля серопозитивных лиц и титр нейтрализующих антител к ЭВ71, генотип А, штамм BrCr и к ЭВ71, генотип С2, штамм 13689 в сыворотках крови здоровых людей

г. Хабаровска.

Вирус для реакции нейтрализации	ЭВ71, генотип А, штамм BrCr		ЭВ71, генотип С2, штамм 13689	
	Дети (3-9 лет)	Взрослые (50-75 лет)	Дети (3-9 лет)	Взрослые (50-75 лет)
Возраст обследованных лиц (2007-2008 гг. сбора сывороток)				
Количество сывороток крови	30	20	30	20
Количество сывороток крови с титром антител 1/8 или выше	17	19	17	19
Процент положительных образцов в группе	56,6 %	95%	56,6 %	95%
Среднегеометрический титр антител у серопозитивных лиц, \log_2 (разведение)	6,05 (1:66)	5,5 (1:45)	7,17(1:144)	4,2 (1:18)

Из 30 сывороток здоровых детей 3-9 лет в 17 образцах были выявлены антитела к ЭВ71, как генотипа С2, так и генотипа А. Средний титр антител в положительных пробах был 6,05 \log_2 (1:66) к штамму BrCr и 7,17 \log_2 (1:144) к штамму 13689 генотипа С2.

Среди взрослого населения в возрасте 50-75 лет количество положительных сывороток было 19 (95%) из 20 к обоим изученным штаммам ЭВ71. Среднегеометрический титр антител составил 5,5 \log_2 (1:45) к штамму BrCr и 4,2 \log_2 (1:18) к штамму 13689.

Таким образом, количество серопозитивных лиц не зависело от используемого штамма, но титр антител у детей был выше к современному штамму, а у взрослых к прототипному штамму. Полученные данные свидетельствовали о возможности использовать для следующего этапа исследования любой из изученных генотипов ЭВ71. Учитывая важность оценки иммунитета у детей, как наиболее восприимчивой к ЭВ71 нейроинфекции группе населения, для дальнейших серологических исследований был выбран штамм 13689 генотипа С2.

На втором этапе исследования мы определили титр антител к штамму 13689 ЭВ71 (генотип С2) в сыворотках крови детей из Хабаровска и Комсомольска-на-Амуре. В каждом регионе были получены сведения о наличии антител в двух возрастных группах (Таблица 2).

Среди здоровых детей в возрасте 9-15 лет г. Хабаровск 51% имели антитела к ЭВ71, среднегеометрический титр составил 7,5 \log_2 (1:181). Доля серопозитивных лиц к ЭВ71 среди здоровых детей 3-5 лет была 70%, среднегеометрический титр антител составил 8,16 \log_2 (1:286).

Среди здоровых детей в возрасте 1-2 года из г. Комсомольск-на-Амуре серопозитивных к ЭВ71 не было, в группе детей 3-4 лет было 22,2% серопозитивных лиц со среднегеометрическим титром антител 1:76 (6,3 log₂). Доля серопозитивных детей в возрасте 3-5 лет была достоверно выше в г. Хабаровск, чем в г. Комсомольск-на-Амуре (тест Фишера, p<0,001).

Таблица 2. Доля серопозитивных лиц к ЭВ71 (штамм13689, генотип С2) среди здоровых детей г. Комсомольск-на-Амуре.

Регион проживания детей	Комсомольск-на-Амуре		Хабаровск	
	1-2 года	3-4 года	3-5 лет	9-15 лет
Возраст обследованных лиц (2007-2008 гг. сбора сывороток)				
Количество сывороток крови	44	27	27	53
Количество сывороток крови с титром антител 1/8 или выше	нет	6	19	27
Процент положительных образцов в группе	нет	22,2%	51%	51 %
Среднегеометрический титр антител у серопозитивных лиц, log ₂ (разведение)	нет	6,3 (1:76)	7,5 (1:181)	7,5 (1:181)

Обсуждение. В последние 10 лет вспышки и эпидемии ящуроподобного заболевания размером до миллиона случаев с неврологическими осложнениями и летальными исходами практически ежегодно регистрируют в Китае, в Малайзии, на Тайване, в Сингапуре [5]. Неврологические осложнения наблюдают преимущественно у детей до 5 лет, а смертность достоверно выше среди детей 1-2 лет [4]. Таким образом, для изучения сероэпидемиологии ЭВ71 наиболее актуальным показателем был уровень популяционного иммунитета у здоровых детей в возрасте до 5 лет.

Доля серопозитивных здоровых детей 3-5 и 9-15 лет в г. Хабаровск различалась не достоверно. В группе 3-5 лет было 70% лиц с антителами к ЭВ71, а в Китае в том же 2008 году доля серопозитивных здоровых детей в возрасте 3-5 лет была около 40% [9]. Таким образом, распространённость инфицирования ЭВ71 в Хабаровске была даже выше, чем в Китае во время вспышки.

В Комсомольске-на-Амуре выявлено отсутствие антител у здоровых детей в возрасте 1-2 года и небольшой процент серопозитивных детей в возрасте 3-4 года, что свидетельствует о низком уровне коллективного иммунитета к ЭВ71. Низкая доля серопозитивных детей в г. Комсомольск-на-Амуре может быть объяснена большим расстоянием от границы (235 км против 35 км г. Хабаровск) и низкой интенсивностью трансграничных контактов с Китаем.

Следует отметить, что все три города (г. Хабаровск, г. Комсомольск-на-Амуре и г. Амурск по ходу течения Амура) стоят на реке Амур, собирающей стоки с китайской провинции Хейлунцзян, в которой регистрировали вспышки ЭВ71 в 2008 году.

Наши результаты показывают, что ЭВ71 циркулирует на территории Хабаровского края, в том числе в максимально восприимчивой возрастной группе, при отсутствии случаев заболевания. Установленный факт бессимптомной циркуляции вируса и наличие иммунной прослойки позволяют оценить возможность развития эпидемии ЭВ71 инфекции на территории Хабаровского края как невысокую. Выявленная неоднородность иммунной прослойки даже в разных городах Хабаровского края указывает на необходимость надзора за циркуляцией и изучения сероэпидемиологии ЭВ71 в России, в особенности в регионах, граничащих с эндемичными странами.

Список литературы

1. Королева Г.А., Лукашев А.Н., Худякова Л.В., Мустафина А.Н., Лашкевич В.А. Энцефаломиелит, вызываемый энтеровирусом типа 71 у детей. // Вопросы вирусологии. 2010. Т. 55. № 6. — С. 4-10.
2. Brown V.A., Oberste M.S., Alexander J.P., Jr., Kennett M.L., Pallansch M.A. Molecular epidemiology and evolution of enterovirus 71 strains isolated from 1970 to 1998 // J Virol. 1999. Т. 73. № 12. — С. 9969-75.
3. Ho M. Enterovirus 71: the virus, its infections and outbreaks // J Microbiol Immunol Infect. 2000. Т. 33. № 4. — С. 205-16.
4. Ho M., Chen E.R., Hsu K.H., Twu S.J., Chen K.T., Tsai S.F., Wang J.R., Shih S.R. An epidemic of enterovirus 71 infection in Taiwan. Taiwan Enterovirus Epidemic Working Group. // N Engl J Med. 1999. Т. 341. № 13. — С. 929-935.
5. McMinn P.C. Recent advances in the molecular epidemiology and control of human enterovirus 71 infection // Curr Opin Virol. 2012. Т. 2. № 2. — С. 199-205.
6. Schmidt N.J., Lennette E.H., Ho H.H. An apparently new enterovirus isolated from patients with disease of the central nervous system. // J Infect Dis. 1974. Т. 129. № 3. — С. 304-309.
7. Schuffenecker I., Mirand A., Antona D., Henquell C., Chomel J.J., Archimbaud C., Billaud G., Peigue-Lafeuille H., Lina B., Bailly J.L. Epidemiology of human enterovirus 71 infections in France, 2000-2009 // J Clin Virol. 2012. Т. 50. № 1. — С. 50-6.
8. WHO. Manual for the Virological investigation of poliomyelitis. . — Geneva, Switzerland : World Health Organization, 2004.

9. Yang C., Deng C., Wan J., Zhu L., Leng Q. Neutralizing antibody response in the patients with hand, foot and mouth disease to enterovirus 71 and its clinical implications // Virol J. 2011. Т. 8. — С. 306.

Рецензенты:

Королева Г.А., д.м.н., ведущий научный сотрудник, ФГБУ «ИПВЭ им. М.П. Чумакова» РАМН, г.Москва.

Гамбарян А.С., д.б.н., заведующая лабораторией, ФГБУ «ИПВЭ им. М.П. Чумакова» РАМН, г.Москва.