

УДК: 616.832.21-002+616.98:578.835.1Enterovirus(048)

АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ЭТИОЛОГИИ, ЭПИДЕМИОЛОГИИ И ПРОФИЛАКТИКИ ПОЛИОМИЕЛИТА И ЭНТЕРОВИРУСНОЙ (НЕПОЛИО) ИНФЕКЦИИ НА НАЦИОНАЛЬНОМ И ГЛОБАЛЬНОМ УРОВНЕ

О.Е. Троценко, Е.Ю. Сапега, Л.В. Бутакова

ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, г. Хабаровск, Российская Федерация

Цель данного обзора заключается в обобщении литературных сведений и данных собственных наблюдений по вопросам этиологии, эпидемиологии и профилактики полиомиелита и энтеровирусной (неполио) инфекции. На сегодняшний день наиболее хорошо охарактеризованы история борьбы с таким опасным заболеванием, как полиомиелит, включая масштабную его вакцинопрофилактику и сертификацию регионов мира на предмет ликвидации циркуляции диких полиовирусов. Перспектива более глубокого изучения других непوليوмиелитных энтеровирусов открылась именно в постсертификационный период, и надзор за энтеровирусными (неполио) инфекциями стал неотъемлемой частью надзора за полиомиелитом. В последние годы широко используются молекулярно-генетические методы исследования, позволяющие выявлять широкое разнообразие как полиовирусов, включая дикие и вакцинно-ассоциированные их штаммы, так и непوليوмиелитных энтеровирусов, особенно имеющих высокий эпидемический потенциал распространения среди населения всего мира. Примечательно, что такое генетическое разнообразие возбудителей может найти применение в прогнозировании эпидемической ситуации, особенно связанной с риском трансграничного завоза указанных возбудителей.

Ключевые слова: полиомиелит, энтеровирусная (неполио) инфекция, эпидемический процесс, импортиация полиовирусов

CURRENT ASPECTS OF ETIOLOGY, EPIDEMIOLOGY AND PREVENTION OF POLIOMYELITIS AND ENTEROVIRUS (NON-POLIO) INFECTION OF NATIONAL AND GLOBAL LEVELS

O.E. Trotsenko, E.YU. Sapega, L.V. Butakova

FBUN Khabarovsk research institute of epidemiology and microbiology of the Federal service for surveillance on consumers rights protection and human wellbeing (Rosпотребнадзор), Khabarovsk, Russian Federation

The purpose of this review was to summarize literature data and our own observational studies on the etiology, epidemiology and prevention of polio- and enterovirus (non-polio) infection. To date, the history of combat against such a dangerous disease as poliomyelitis was mostly presented by evaluation of vaccine prevention and certification of eradication of wild poliovirus transmission in the world regions. A perspective of more profound study of other non-polio enteroviruses has appeared during post-certification period and surveillance of enterovirus (non-polio) infections became an integral part of poliovirus surveillance. In recent years, molecular genetic research methods have been widely used to identify a wide variety of polioviruses, including wild and vaccine-associated strains as well as non-polio enteroviruses, especially those with a high epidemic potential for spread among the world population. Such genetic diversity of pathogens can be used in predicting epidemic situation especially associated with the risk of cross-border importation of specified pathogens.

Key words: polio, enterovirus (non-polio) infection, epidemic process, importation of polioviruses enterovirus

В современных социально-экономических условиях пристального внимания медицинской науки всех стран заслуживают те заболевания, которые представляют угрозу здоровью населения и могут быть завезены из государств с неблагоприятной санитарно-эпидемиологической обстановкой. К числу таких заболеваний относятся полиомиелит, а также другие непوليو-энтеровирусные инфекции (НПЭИ), особенно вызываемые эпидемически значимыми типами энтеровирусов и клинически проявляющиеся симптомами поражения нервной системы.

Следует отметить, что и полиовирусы трёх серотипов (1, 2 и 3), и непوليو-энтеровирусы (более 100 серотипов) относятся к одному роду Enterovirus и семейству Picornaviridae. Согласно класси-

фикации энтеровирусов 2012 года, актуализированной в 2021 году, возбудители энтеровирусов включают в себя 12 видов, а именно Enterovirus видов **A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L**, первые четыре из которых поражают человека [19, 37, 74].

Краткая история борьбы с полиомиелитом

Среди представителей рода Enterovirus наиболее опасным для людей является возбудитель полиомиелита, вызывающий от бессимптомных форм инфекции до выраженных воспалительных процессов в центральной нервной системе с развитием вялых атрофических парезов или параличей конечностей. В некоторых случаях даже возможен паралич дыхательных мышц, приводящий к летальному исходу [14, 21].

Спорадические случаи полиомиелита зафиксированы с древних времён, с середины XIX столетия локальные вспышки этого заболевания фиксировались в отдельных странах Европы, в США, в России. Следует отметить, что впервые полиомиелит как самостоятельное заболевание был выделен немецким врачом J. Heine в 1840 г., описание эпидемии полиомиелита в Стокгольме дал шведский врач O. Medin в 1887 г. В 1870 г. J.M. Charcot установил повреждение серого вещества спинного мозга при полиомиелите. В 1883 г. А.Я. Кожевников охарактеризовал вспышку данного заболевания в России [39]. Вирусная этиология полиомиелита была доказана в 1908 году К. Ландштейнером, Г. Поппером и К. Левадити. В 1936 году А. Сэйбином вирусы полиомиелита впервые были выделены на тканевой культуре. Позднее, в 1949 году Дж. Эндерс, Т. Уэллер и Ф. Роббинс выявили способность вируса полиомиелита расти в культурах различных тканей, за что получили Нобелевскую премию [6, 21, 28, 39 и др.]. В 1948 году Брунгильд, Ленсинг и Леоном выделили три группы (серотипа) полиовирусов [46]. Причем выяснилось, что иммунитет к одному из них не создаёт защиты от других типов [10].

В XX веке после окончания Второй мировой войны грозное заболевание получило широкое распространение в мире, в том числе и в СССР. Заболеваемость этой тяжелой инфекцией в Советском Союзе резко высилась в 1950-ые годы: к 1950 году было зарегистрировано около 3000 заболевших, в 1955 году – 17000, а в 1958 году – 22000 [5, 21]. Стремительный рост заболеваемости обусловил оперативную разработку вакцин против полиомиелита, чему уже способствовало широкое внедрение культур клеток в практику вирусологических исследований и установление этиологической роли при полиомиелите трёх типов полиовируса [10].

В начале 50-х годов прошлого столетия американский исследователь Дж. Солк разработал технологию изготовления инактивированной (убитой) полиовирусной вакцины [68]. В 1956-1958 гг. российскими учеными А.А. Смородинцевым и М.П. Чумаковым на основе штаммов возбудителя полиомиелита, выделенных А. Сэйбином, была изготовлена живая аттенуированная (ослабленная) вакцина. При этом возможность использования трёхкомпонентной вакцины изучалась на первых этапах использования аттенуированных штаммов полиовируса [6, 10, 58].

До введения вакцинации полиовирус был одной из основных причин инвалидизации детей и важнейшей причиной развития стойкой нетрудоспособности у взрослых [4, 39, 72].

В начале 60-х годов прошлого столетия на территории СССР была введена массовая вакцинопрофилактика живой, аттенуированной полиомиелитной вакциной, в результате которой заболеваемость населения полиомиелитом снизилась к 1967 году в 200 раз, в 1970-е годы ежегодно регистрировалось не более 70 больных, а в 1980-1990 годы отмечалась только спорадическая заболеваемость и 80% территорий страны были свободны от данной инфекции [8, 40, 44].

С 1988 года под руководством Всемирной Организации Здравоохранения началась кампания по глобальному искоренению циркуляции полиовирусов и ликвидации полиомиелита [27]. Предотвращение распространения заболевания планировалось преимущественно путём вакцинации. В 1996 году была разработана «Программа ликвидации полиомиелита в Российской Федерации», целью которой стала ликвидация полиомиелита, при этом наша страна приняла и внедрила все рекомендации ВОЗ по искоренению этой опасной инфекции [39].

Вакцинация против полиомиелита и поствакцинальный иммунитет

Существует два вида полиовакцины – пероральная полиовакцина (**ОПВ**, или вакцина Сэйбина), в которой используется ослабленный вирус, и инактивированная полиовакцина (**ИПВ**, или вакцина Солка), которая вводится в организм путем инъекции. Каждая из вакцин имеет свои преимущества и недостатки.

При вакцинации **ОПВ** воспроизводится полиовирусное инфицирование организма, в процессе которого происходит формирование гуморального и клеточного иммунитета. При этом полиовирус размножается в носоглотке и кишечнике, выделяясь во внешнюю среду с носоглоточной слизью и фекалиями. В фекалиях вирус обнаруживается в первые дни после прививки, максимальная концентрация возбудителя в испражнениях достигается на 5-15 сутки, к 35-40 суткам вирус в фекалиях, как правило, исчезает. Формирование гуморального иммунитета после вакцинации проявляется появлением в 1-3 сутки антител класса М в сыворотке крови привитых, исчезающих через 2-3 месяца, а также обнаружением практически в те же сроки антител класса G, но сохраняющихся в течение многих лет. Кроме того, несколькими днями позже появляются, но быстро исчезают IgA, отражающие наличие клеточного иммунитета слизистых оболочек носоглотки и кишечника [10, 20, 64, 65].

При этом ОПВ (вакцина Сэбина) считается более эффективной, дешевой в производстве и простой в применении, для её введения не требуется специальных медицинских изделий. Следовательно, преимуществами использования ОПВ являются гуморальная защита, вырабатываемая в виде антител в крови на долгие годы, и иммунизация слизистой оболочки кишечника, которая формируется из-за способа введения вакцины через рот и предотвращает последующее заражение [9, 22, 39, 67]. Следовательно, вакцинация ОПВ приводит к формированию стойкого пожизненного иммунитета [20, 24].

Положительным моментом при использовании ОПВ является и тот факт, что иммунитет может распространяться за пределы привитого человека, создавая так называемый контактный иммунитет. Ослабленный полиовирус, содержащийся в ОПВ, выделяется из организма вакцинированных, заражая и вызывая иммунитет у невакцинированных контактных лиц [10, 64].

Таким образом, вакцинация против полиомиелита с использованием ОПВ важна и для развития коллективного иммунитета, поскольку полиовирус передается только от человека к человеку, то есть от инфицированного человека к восприимчивому к данному заболеванию лицу. Известно, что если подавляющее большинство населения обладает иммунитетом к патогену, то его способность заражать другого восприимчивого человека снижается и механизм передачи возбудителя прерывается. В результате число восприимчивых к возбудителю людей путем вакцинации снижается до минимума и патоген в конечном итоге исчезает. Эта концепция, называемая иммунитетом сообщества или коллективным иммунитетом, очень важна для искоренения болезни. Кроме того, коллективный иммунитет, создаваемый достаточным охватом вакцинопрофилактикой, способен защитить и тех, у кого вакцина может и не сработать [25].

Однако существуют и некоторые проблемы при использовании ОПВ. Так, для достижения эффективной профилактики путем использования ОПВ необходимы дополнительные дозы. Но основной недостаток ОПВ состоит в том, что ослабленный и всё же активный полиовирус может в очень редких случаях вызвать вакциноассоциированный паралитический полиомиелит (ВАПП) – примерно 1 случай на 2,2 млн. прививок [10, 18, 49]. Наиболее часто ВААП среди привитых возникают после первой прививки, а среди контактирующих с привитыми – у непривитых ранее лиц [10, 73].

Более того, в условиях недостаточного охвата иммунизацией населения и длительной циркуляции вакцинного полиовируса возможны мутации вакцинного штамма полиовируса и появление штаммов полиовирусов вакцинного происхождения [10]. Последние способны с гораздо большей частотой, чем исходная вакцина ОПВ, вызывать как заболеваемость паралитическим полиомиелитом, так и бессимптомную инфекцию у вакцинированных людей с иммунодефицитом [41, 61, 62, 75].

Различают три группы штаммов полиовирусов вакцинного происхождения. К первой группе относят так называемые сVDPV (циркулирующие VDPV) – штаммы, происхождение которых связано с длительной циркуляцией среди неиммунного или недостаточно иммунного населения, а также с неадекватным уровнем иммунизации с помощью ОПВ. Кроме того, возможна рекомбинация сVDPV с другими представителями энтеровирусов группы С (Коксаки А), что является своего рода признаком продолжительной циркуляции и повышенной патогенности полиовируса вакцинного происхождения [10, 48, 61, 62]. Ко второй группе отнесены iVDPV – штаммы полиовирусов, изолированные от пациентов с дефектами иммунитета; к третьей группе – штаммы aVDPV, происхождение которых невозможно идентифицировать, например, изолированные от здоровых лиц при отсутствии выделения подобного вируса среди ближайших контактных лиц, или выделенные из сточных вод [10].

ИПВ (вакцина Солка), содержащая полностью инактивированные полиовирусы трех серотипов, вводится путем инъекции и свободна от вышеперечисленных рисков. Эффективность и безопасность данного препарата была показана еще в 50-х годах прошлого столетия Томасом Фрэнсисом [10, 51]. Эта вакцина не может индуцировать ВАПП и возникновение штаммов вакцинного происхождения, но при этом не способна вызывать и контактный иммунитет, поэтому должна вводиться каждому человеку. Применение ИПВ приводит к сывороточному иммунитету при отсутствии местного (кишечного) иммунитета. В связи с этим, несмотря на защищенность от заражения полиомиелитом, слизистая оболочка кишечника лиц, вакцинированных ИПВ, может быть инфицирована полиовирусом и способна его выделять во внешнюю среду. Тем самым, применение ИПВ не ограничивает циркуляцию диких полиовирусов в популяции. По этой причине ИПВ не эффективна для прекращения вспышек заболеваний, вызванных диким полиовирусом или штаммами полиовирусов вакцинного происхождения. Кроме того, технология производства ИПВ более трудоёмкая, а её использование требует применения одноразовых шприцев и игл [20].

Для профилактики полиомиелита преимущественное использование ОПВ в большинстве стран мира началось в 1964 г. В России вакцина от полиомиелита была введена в Национальный календарь профилактических прививок в 1960-1961 гг. [20]. В начале XXI столетия постепенно в нашей стране осуществлен переход на комбинированную схему вакцинации – сначала инактивированной полиомиелитной вакциной и далее – живой полиомиелитной вакциной.

В настоящее время, в соответствии с Национальным календарём профилактических прививок, применяется комбинированная схема вакцинации против полиомиелита. Первые 4 прививки у

детей выполняются инактивированной вакциной – вакцинация в возрасте 3, 4-5, 6 месяцев и ревакцинация в 18 месяцев. А в возрасте 20 месяцев и 6 лет проводится ревакцинация живой ослабленной оральной полиовакциной. Такая схема применяется для практически здоровых детей, у которых нет выраженных противопоказаний. При наличии противопоказаний (различные иммунодефицитные и аллергические состояния, недоношенные дети, дети домов ребенка, дети, родившиеся от ВИЧ-инфицированных матерей, дети с подтвержденным диагнозом ВИЧ-инфекции, а также дети, имеющие аномалии или дефекты развития) применяется инактивированная вакцина [30].

Следует также отметить, что до недавнего времени использовалась трехвалентная ОПВ, содержащая все три штамма ослабленного полиовируса, но с ликвидацией дикого полиовируса 2-го типа стала применяться двухвалентная оральная полиовакцина, содержащая только 1 и 3 серотипы. Причем документальное подтверждение искоренения дикого полиовируса второго типа было осуществлено в 1999 году [16, 76]. В последнее время в регионах с документированной циркуляцией полиовирусов второго типа вакцинного происхождения (сVDPV₂) вакцинация дополняется моновалентной ОПВ 2-го типа. При этом, в 2021 году на ограниченной основе использовалась новая вакцина nOPV2, генетически модифицированная для снижения вероятности мутаций.

Риски завоза полиовирусов в период действия Программы эрадикации полиомиелита.

Согласно критерию ВОЗ, страна считается свободной от полиомиелита или незндемичной, если в течение года не было выявлено ни одного случая заболевания полиомиелитом. Постепенно многие страны были сертифицированы в статусе свободных от полиомиелита. В частности, с 21 июня 2002 года Российская Федерация в составе Европейского региона была признана как страна, свободная от полиомиелита.

Тем не менее, подтверждение статуса страны, свободной от данного заболевания, не исключало возможности циркуляции дикого полиовируса. Примером может стать Нигерия, где штамм вируса вновь появился через 5 лет в 2016 году, после чего случаи дикого полиовируса не регистрировались [2]. До настоящего времени только Афганистан и Пакистан являются единственными странами, где болезнь по-прежнему вызывается диким полиовирусом 1 типа.

Несмотря на относительно благополучную ситуацию по полиомиелиту в РФ, в настоящее время сохраняются высокие риски появления полиомиелита в сопредельных государствах с растущей возможностью завоза этой инфекции на территорию нашей страны [27]. В связи с этим важна более длительная процедура сертификации определённого штамма полиовируса как уничтоженного во всём мире. Так, последний случай выявления в мире дикого полиовируса 2-го типа был зарегистрирован в 1999 году [17, 76], а сертифицирован как ликвидированный – в 2015 году. Дикий полиовирус 3-го типа не обнаруживался в мире с 2012 года и был сертифицирован как ликвидированный только в 2019 году. Дикий полиовирус 1-го типа – это единственный тип полиовируса, который в настоящее время продолжает циркулировать после ликвидации диких полиовирусов 2-го и 3-его типов. А поскольку известно, что только у 1 из 200 случаев заражения невакцинированных детей полиовирусами проявляются симптомы полиомиелитного паралича, то даже единичный случай может свидетельствовать об эпидемии [39].

Следует также отметить, что риск завоза дикого полиовируса сохраняется для всех стран, в том числе сертифицированных как территории, свободные от полиомиелита. Так, в 2010 году из Индии полиовирус был завезён на территорию Таджикистана, где получил широкое распространение из-за низкого охвата иммунизацией населения. В 2011 году полиовирус 1 типа из Пакистана был завезён в КНР, а в 2012 году – в Египет.

В 2021 году эндемичная передача дикого полиовируса 1 типа продолжалась в Афганистане и Пакистане, в которых официально было зарегистрировано 6 случаев полиомиелита, вызванного данным вирусом. В Малави, ранее свободной от полиомиелита, в 2021 году зафиксирован завоз дикого полиовируса 1 типа из Пакистана [27, 29, 31].

В 2022 году ВОЗ сообщила о 30 подтвержденных случаях полиомиелита, вызванного диким полиовирусом 1-го типа: 2 случая в Афганистане, 22 случая – в Пакистане и 8 случаев – в Мозамбике. Причем в Мозамбике это были первые с 1992 года случаи, вызванные штаммами пакистанского происхождения. Эти же штаммы пакистанского происхождения вызвали 2 случая заболеваний в Малави в 2021 году [27].

На 11 октября 2023 года, по заявлению Генерального директора ВОЗ на брифинге для прессы "Здоровые надежды", в текущем году «зарегистрировано 3 случая дикого вируса полиомиелита в одном районе Пакистана и 6 – в одном районе Афганистана» [80, 81].

Несмотря на снижение числа случаев полиовирусной инфекции, вызванной диким полиовирусом 1 типа, в мире сохраняется проблема вспышек, вызванных циркулирующими полиовирусами вакцинного происхождения, которые в значительной степени дивергировали от прародителей – аттенуированных штаммов Сэбина [17]. Формирование полиовирусов вакцинного происхождения является следствием длительной репликации вируса в организме не иммунных к полиовирусу хозяев, в результате чего в геноме вируса накапливаются мутации.

Подобно диким полиовирусам вирусы вакцинного происхождения обладают нейровирулентностью и способны к длительной трансмиссии и передаче другим индивидуумам [29]. При недостаточном охвате иммунизацией против полиомиелита возможно формирование вспышек [17]. Первыми государствами с возникновением таких вспышек стали Египет (1988-2003 гг.), Доминиканская Республика (2000-2001 гг.) и Гаити (2000-2001 гг.) [17, 78]. В этой связи полиовирусы вакцинного происхождения являются серьезной проблемой на завершающем этапе Глобальной программы ликвидации полиомиелита.

В результате циркуляции штаммов полиовируса вакцинного происхождения вспышки полиомиелита периодически повторяются в регионах, которые долгое время были свободны от дикого вируса и где уровень вакцинации снизился. Так, в 2021 году в 29 странах мира зарегистрированы вспышки полиомиелита, вызванного полиовирусами вакцинного происхождения 1 и 2 типов. Например, в Республике Таджикистан зарегистрирована вспышка, вызванная cVDPV₂, завезенным из Пакистана – выявлены 32 случая заболевания с клиникой острого вялого паралича и 22 случая выделения от здоровых контактных лиц [27, 29, 31].

Генетически связанный с cVDPV₂, вызвавшим вспышку в Таджикистане, выделен и на территории Украины. По данным ВОЗ, в Украине (в Ровненской и Закарпатской областях) в 2021 году зарегистрировано 2 случая полиомиелита, вызванного cVDPV₂, и 18 случаев выделения cVDPV₂ от здоровых контактных лиц [27, 29, 31].

В Российской Федерации организована работа по активному выявлению полиовирусов и по иммунизации против полиомиелита детей из «групп риска», то есть прибывших из эндемичных, неблагополучных по полиомиелиту, стран, а также кочующих групп населения и беженцев. Так, в 2021 г. в целях выявления завоза cVDPV₂ в РФ было организовано вирусологическое обследование детей до 6 лет, прибывших из Таджикистана и Украины. По итогам проведенной работы и внутритиповой дифференциации изолятов полиовируса 2 типа было выявлено 106 здоровых носителей, прибывших из Таджикистана, в том числе 2 носителя cVDPV₂ и 104 носителя так называемого нового полиовируса второго типа (нПВ2). Причем изоляты нПВ2 выделены от прибывших из Узбекистана в 37 субъектах РФ, что свидетельствует о вероятности достаточно обширной и продолжительной циркуляции данного вируса в Республике Таджикистан. Благодаря четко слаженной работе по предотвращению завоза полиовирусов в Российскую Федерацию, случаев заболевания полиомиелитом, вызванным cVDPV₂, нПВ2 или штаммом Сэбина 2 типа, среди детского населения, постоянно проживающего в нашей стране, не зарегистрировано [29].

Также в России сохраняется риск возникновения вакциноассоциированного паралитического полиомиелита (ВАПП). Например, в 2021 году в РФ в Республике Дагестан был зарегистрирован 1 случай ВААП в результате нарушения схемы иммунизации против полиомиелита: ребенку первая прививка была проведена оральной полиовирусной вакциной вместо инактивированной [29, 31].

В 2022 г. в 18 странах было зарегистрировано более 500 подтвержденных случаев заболеваний, вызванных штаммами полиовируса 2-го типа вакцинного происхождения (cVDPV₂), 84 случая cVDPV₁ подтверждены в Демократической Республике Конго, 19 случаев – в Мозамбике, 13 – на Мадагаскаре, 4 – в Малави, 1 случай cVDPV₃ зарегистрирован в Израиле.

Вирусные штаммы вакцинного происхождения были также обнаружены в образцах окружающей среды в ряде других стран, в которых не было диагностировано случаев заболевания. Так, следы вирусов вакцинного происхождения (cVDPV₂) были обнаружены в сточных водах в Лондоне.

По состоянию на 7 февраля 2023 года в мире был зарегистрирован 1 подтвержденный случай полиомиелита в Индонезии, случай был связан с вирусом 2-типа вакцинного происхождения.

Наиболее значимым мероприятием по профилактике полиовирусной инфекции, в том числе ВААП и вызываемой циркулирующими вирусами вакцинного происхождения, является качественно организованная плановая иммунизация детского населения. Так, в 2021 г. средний по РФ показатель охвата своевременной иммунизацией детей в возрасте 12 месяцев составил 96,9%, в возрасте 24 месяцев – 96,1%, охват ревакцинацией детей в возрасте 14 лет – 97,1% (при целевом показателе 95%) [29].

Таким образом, накопление большого количества не привитых против полиомиелита лиц в условиях применения оральной полиовирусной вакцины увеличивает не только риск распространения полиовируса при его завозе, но и риск возникновения вакциноассоциированного паралитического полиомиелита, а также риск появления собственных полиовирусов вакцинного происхождения.

Эпидемиологический надзор за неполио-энтеровирусной инфекцией как часть надзора за полиомиелитом

В оценке мероприятий по ликвидации полиомиелита важную роль играет не только выявление вспышечной заболеваемости, но и использование различных методов: эпиднадзора за острыми вялыми параличами (ОВП), неполио-энтеровирусными инфекциями и экологический надзор. При этом частота выявления в популяции ОВП, не связанных с полиомиелитом, а также доля пациентов с ОВП, у которых не менее, чем в 80% случаев, отбирается качественный биологический материал для исследования, свидетельствуют об эффективности эпиднадзора. В дополнение к надзору за ОВП ис-

пользуется экологический надзор, включающий регулярное тестирование проб сточных вод на наличие вируса. Поскольку в постсертификационный период ликвидации полиомиелита выведение полиовирусов из естественной природной циркуляции привело к активизации распространения других неполиомиелитных энтеровирусов, особенно важное значение приобрел надзор за энтеровирусными (неполио) инфекциями [42].

Актуальность проблемы энтеровирусных инфекций (ЭВИ) вызвана повсеместным распространением заболевания, высокой контагиозностью энтеровирусов (ЭВ), значительной восприимчивостью инфекции у детского населения, вероятностью длительного вирусоносительства у переболевших и контактировавших с ними лиц, отсутствием средств специфической профилактики энтеровирусной инфекции, полиморфизмом клинических проявлений и возможностью вовлечения в патологический процесс различных органов и систем, большой степенью генетической изменчивости ЭВ, их устойчивостью к физико-химическим факторам внешней среды, опасностью заноса эпидемических вариантов ЭВ из эндемичных зарубежных регионов, а также заносов возбудителей в сформированные коллективы и, как следствие, способностью вызывать очаги групповой заболеваемости, особенно среди детей [42].

ЭВ обладают высокой устойчивостью к воздействию физико-химических факторов, что обуславливает их повсеместное распространение. Несмотря на то, что энтеровирусы довольно быстро погибают при температурах выше 50°C град. (при 60°C – в течение 6-8 мин, при 100°C – мгновенно), при более низкой температуре, в частности, при температуре 37°C возбудители могут сохранять жизнеспособность на протяжении 50-65 дней. В замороженном состоянии активность ЭВ сохраняется в течение многих лет, при хранении в обычном холодильнике – в течение нескольких недель. Кроме того, ЭВ длительно сохраняются в воде: в водопроводной воде до 18 дней, в речной – 33 дня, в очищенных сточных водах – 65 дней, в осадке сточных вод – 160 дней [42].

Резервуаром и источником ЭВИ является больной человек или бессимптомный носитель. При этом, велика роль вирусоносительства в распространении инфекции. Цикл репродукции ЭВ может занимать от 5 до 12 часов. Поэтому наиболее интенсивное выделение вируса от инфицированного лица происходит в первые дни болезни. В ранние периоды болезни ЭВ присутствуют в биологических секретах в наибольших концентрациях. Вирус может обнаруживаться в крови, моче, носоглотке, фекалиях за несколько дней до появления симптомов заболевания. С фекалиями может выделяться от 2 до 5 недель, а у лиц с иммунодефицитами – значительно дольше [42].

Основной механизм передачи инфекции – фекально-оральный, реализуемый водным, пищевым и контактно-бытовым путями [19, 42]. Возможны также аэрозольный механизм передачи, реализуемый воздушно-капельным путем, и трансплацентарная передача инфекции. Факторами передачи служат вода, овощи, фрукты, загрязненные энтеровирусами. Кроме того, вирус может передаваться через грязные руки, игрушки и другие объекты внешней среды [42]. Доказано, что в 1 грамме фекалий больного человека может содержаться до 10 млн патогенных ЭВ, которые со сточными водами могут попадать в поверхностные водоемы, довольно длительно сохраняясь в них [19]. Поэтому вирусы могут с водой распространяться на значительные расстояния, загрязняя прибрежные рекреационные зоны, воду в пунктах водозабора, преодолевая барьер водоподготовки, попадая в водопроводную распределительную сеть [33].

ЭВ подвержены высокой генетической изменчивости, в результате которой появляются новые серотипы, патогенные для человека. Данный процесс возможен в результате процесса мутации новых молекул РНК вирусов и процесса рекомбинации, когда два вируса, находясь в одной клетке, обмениваются участками генетического материала [19, 37, 63]. Даже небольшая замена в нуклеотидном составе ЭВ может приводить к появлению нового, эпидемически значимого генотипа вируса.

Следовательно, значительная восприимчивость к ЭВ населения, особенно детского, длительность вирусоносительства, возможность вирусов долго сохраняться в окружающей среде, а также высокая степень генетической изменчивости возбудителей выполняют основную роль в поддержании эпидемического процесса ЭВИ.

На присущую заболеваемости ЭВИ сезонность в большей степени влияет климат [37], поэтому на территории РФ периодические подъемы заболеваемости приходятся на летне-осенний период, а спорадические (единичные) случаи регистрируются в течение всего года.

Краткая характеристика клинических проявлений ЭВИ, иммунитета после перенесенного заболевания и лабораторного подтверждения инфекции.

Первичным местом репликации ЭВ является желудочно-кишечный тракт, но он поражается достаточно редко [23]. При этом, энтеровирусы имеют тропизм ко многим клеткам, в частности, нервной ткани, мышц, эпителия кожи и слизистых, конъюнктивы и пр. В связи с этим, вирус одного серотипа способен вызывать разные клинические проявления, а вирусы различных серотипов – одну и ту же клиническую симптоматику [7, 19].

Типичными клиническими проявлениями ЭВИ считаются экзантемы, герпетическая ангина, эпидемическая миалгия асептический серозный менингит [15, 37, 38]. Кроме того, известно, что вирусы Коксаки В, ЕСНО-6 способны поражать ткани сердца, вызывая инфекционный миокардит; ЕСНО-

11 – сепсис у новорожденных; вирусы Коксаки А 24 типа и ЭВ 70 типа – острый геморрагический конъюнктивит [1].

Около 85% случаев ЭВИ протекают бессимптомно, в 12-14% случаев диагностируются легкие клинические проявления, 1-3% имеют тяжелое течение, особенно у детей раннего возраста и у лиц с нарушениями иммунной системы [19, 42, 57]. Несмотря на то, что ЭВИ преимущественно протекают в легкой форме, в силу своей масштабной распространенности данная патология наносит значительный социально-экономический ущерб [37].

Специфическая профилактика ЭВИ не разработана ввиду высокой степени генетической изменчивости возбудителей. Хотя с 2015 года в КНР используется первая инактивированная вакцина против энтеровируса 71 типа, предотвращающая тяжелое течение заболевания [79].

Постинфекционный иммунитет, формируемый у взрослых в результате многократных встреч с ЭВ, имеет характер перекрестно реагирующего. У детей в возрасте до 5 лет такой иммунной защиты практически нет, именно поэтому дети данного возраста входят в группу особого риска заболеваемости ЭВИ. Кроме того, у детей младших возрастных групп достаточно легко осуществляется передача инфекции контактно-бытовым и воздушно-капельными путями, что приводит к возникновению групповых заболеваний [37].

При лабораторном подтверждении случая ЭВИ важно определить серотип вируса. При этом, для определения серотипа возбудителя ЭВИ на культурах ткани (RD – рабдомиосаркомы, Нер-2, L-20В), в частности, с помощью реакции нейтрализации инфекционности, необходимо наличие диагностических типоспецифических иммунных сывороток высокого титра [19, 34]. Однако есть и ЭВ, которые не поддаются типированию в культуре клеток, поэтому вирусологический метод позволяет определить серотип возбудителя примерно в 90% случаев. Наиболее чувствительным и специфичным методом для индикации ЭВ является полимеразная цепная реакция (ПЦР), но она не позволяет определить конкретный серотип ЭВ. Эту задачу может решить анализ нуклеотидных последовательностей выявленного с помощью ПЦР энтеровируса [42]. Метод секвенирования, используемый преимущественно в научных учреждениях, позволяет сравнить нуклеотидную последовательность из образца пациента с последовательностями, содержащимися в международной базе GenBank, и в короткий срок определить серотип ЭВ [19, 26]. Последующий филогенетический анализ даёт возможность установить степень сходства нуклеотидных последовательностей ЭВ, выделенных в рамках одной эпидемической вспышки, благодаря чему можно с уверенностью утверждать, что если вспышка была вызвана одним генотипом вируса, то она, скорее всего, имела общий источник заражения. К сожалению, до настоящего времени молекулярно-генетические методы исследования не включены в стандарт обследования и лечения больных ЭВИ.

Сведения о заболеваемости ЭВИ и циркуляции энтеровирусов среди населения России в последние годы (2021-2022)

Многолетняя динамика заболеваемости ЭВИ характеризуется общей тенденцией роста и периодическими подъёмами заболеваемости.

В 2021 г. по сравнению с 2020 г. уровень заболеваемости энтеровирусной (неполио) инфекции вырос в 5,2 раза, но при этом не превысил среднемноголетний уровень (СМУ). Было зарегистрировано 6168 случаев ЭВИ, что составило 4,2 на 100 тыс. населения (в 2020 г. – 0,8, СМУ – 6,3 случаев на 100 тыс. населения). В клинической структуре ЭВИ 2,8% пришлось на энтеровирусный менингит (ЭВМ) – 171 случай или 0,12 на 100 тыс. населения [31].

В 2021 году в целом по РФ тип вируса у пациентов с ЭВИ установлен в 556 случаях. При этом, на долю вируса Коксаки А-6 пришлось 40,0%, Коксаки А-5 – 9,7%, Коксаки А-2 – 8,1%, Коксаки А-10 – 7,2%, Коксаки В-3 – 5,6%, Коксаки А-4 – 5,4%, Коксаки А-1 – 4,9%. Вирусы Коксаки А-16 и ЕСНО-30, широко циркулировавшие до 2020 года, в 2021 году обнаружены в единичных случаях – в 1,4% и 0,5% случаев, соответственно. При этом, в субъектах Дальневосточного (ДФО) и Сибирского (СФО) федеральных округов, курируемых Хабаровским НИИЭМ, этиологическая структура ЭВ практически повторяла общероссийскую. Таким образом, вирус Коксаки А-6 в 2021 г. занял явную лидирующую позицию среди неполиомиелитных энтеровирусов (НПЭВ) практически во всех федеральных округах, однако в ДФО существенная доля (34,0%) пришлась и на вирус Коксаки А-5. При этом, за период наблюдения с 2018 по 2021 гг. в целом по РФ отмечена тенденция нарастания удельного веса вируса Коксаки А-6 в структуре НПЭВ – с 13,0% в 2018 г., до 29,0% в 2019 г. и до 40,0% в 2021 г. [11].

В образцах из объектов внешней среды в 2021 году были идентифицированы НПЭВ 14 типов, четыре из которых (ЕСНО-3, ЕСНО-6, ЕСНО-12 и Коксаки А-13) не были обнаружены в клиническом материале от больных ЭВИ. Наиболее часто в окружающей среде выявлялись вирусы Коксаки В-3 (в 35,2% в субъектах СевероКавказского и Приволжского федеральных округов), Коксаки В-4 (в 20,9% в субъектах Центрального федерального округа и ДФО) и ЕСНО-11 (в 14,3% в субъектах ДФО) [11].

В 2021 году в 10 субъектах РФ зафиксировано 18 случаев групповых заболеваний ЭВИ, в 14 из которых был выявлен широко распространившийся по стране вирус Коксаки А-6. Клинически ЭВИ в указанных очагах проявлялась преимущественно в форме экзантемы с герпетической ангиной. Обследование мигрантов (здоровых детей) из Таджикистана выявило 26 типов НПЭВ, среди которых

явно преобладали вирусы ЕСНО-11, Коксаки В-3 и Коксаки А-24 – соответственно в 14,0; 10,3 и 6,3% случаев. Практически третья часть ЭВ (32,7%), выявленных у мигрантов из Таджикистана, пришлась на субъекты ДФО [11, 31].

У больных энтеровирусным менингитом (ЭВМ) в 2021 г. были выявлены вирусы ЭВ 71 типа, Коксаки А-9, Коксаки В-3, ЕСНО-5, ЕСНО-11, ЕСНО-21, у одного больного миелиом – Коксаки В-4. Вирусы ЕСНО-30 и ЕСНО-9, являвшиеся в РФ на протяжении многих лет доминирующими возбудителями ЭВМ, в 2021 г. не были выявлены при ЭВИ с неврологическими проявлениями. Всего в РФ в 2021 году был идентифицирован 41 тип НПЭВ [11].

Филогенетический анализ наиболее значимых в эпидемическом плане штаммов НПЭВ, проведенный в Референс-центре по мониторингу энтеровирусных инфекций, показал, что все штаммы вируса Коксаки А-6, идентифицированные в 2021 г., генетически отличались от штаммов, циркулировавших в РФ в прежние годы, большинство из них относились к 8-му субгенотипу, в то время как в 2017-2018 гг. в нашей стране преобладали вирусы 6-го субгенотипа. Кроме того, для штаммов 8-го субгенотипа Коксаки А-6 обнаружена еще большая гетерогенность, они были представлены, как минимум, четырьмя геновариантами (8-1, 8-2, 8-3 и 8-4). Таким образом, возобновление в 2021 г. циркуляции вируса Коксаки А-6 явилось следствием заносов новых его геновариантов. В настоящее время вирус Коксаки А-6 отнесен к пандемическим вариантам ЭВ, для которого характерно чрезвычайное генетическое разнообразие, происходящее вследствие его динамичной эволюции и приводящее к появлению вновь появляющихся штаммов [11].

Аналогично и вирусы Коксаки В-3, обнаруженные в 2021 г. в том числе и среди мигрантов из Таджикистана и отнесенные к генотипу С, генетически отличались от циркулировавших в РФ в предыдущие годы. Также с учетом отсутствия в 2020 г. среди населения РФ находок энтеровирусов ЕСНО-11 не исключено, что появление в циркуляции в 2021 г. вирусов ЕСНО-11 генотипа D5, выделенных от мигрантов и из объектов внешней среды, могло быть связано с трансграничным заносом [11].

Следовательно, снижение иммунной прослойки населения, произошедшее в отношении ЭВИ на фоне противоэпидемических мероприятий, проводимых в период разгара пандемии COVID-19, и возобновление внутренних и трансграничных миграционных потоков привели в 2021 г. к существенному росту заболеваемости ЭВИ в результате многократных заносов неполиоэнтеровирусов, в том числе вирусов, циркуляция которых в последние годы не наблюдалась на территории РФ.

В 2022 году тенденция роста заболеваемости ЭВИ подтвердилась, показатель заболеваемости в целом по РФ составил 7,5 на 100 тысяч населения и превысил уровень 2021 года в 1,8 раза. При этом, общероссийский показатель заболеваемости ЭВМ практически не изменился и составил в 2022 г. 0,9 случаев на 100 тысяч населения [32].

Следует отметить, что в 2022 г. в субъектах ДФО и СФО уровень заболеваемости ЭВИ был гораздо выше и составил 30,3 в ДФО и 14,8 случаев на 100 тысяч населения в СФО, превысив общероссийский показатель в 4,0 и 2,0 раза соответственно. Наиболее неблагополучными субъектами ДФО в отношении ЭВИ в 2022 году, впрочем, как и в предыдущие годы, были Сахалинская область (145,4) и Хабаровский край (72,5 случаев на 100 тысяч населения), а среди курируемых субъектов СФО – Республика Тыва (78,4) и Республика Алтай (34,9 случаев на 100 тысяч населения в 2022 г.). Причем, в пробах из Сахалинской области преимущественно (в 99,0%) идентифицирован вирус Коксаки А-16, который до 2022 года так широко не циркулировал на данной территории. В целом в ДФО и СФО в 2022 году молекулярно-генетическим методом исследования определены энтеровирусы 26 типов, из числа которых в ДФО явно лидировал Коксаки А-16, преимущественно за счет Сахалинской области [12, 36].

Несмотря на низкий уровень заболеваемости ЭВМ в среднем по РФ, в Хабаровском крае в 2022 г. он оказался существенным и составил 31,6 случаев на 100 тысяч населения. Подъем заболеваемости ЭВМ в Хабаровском крае обусловил вирус ЕСНО-6 [36].

Приведенный выше анализ ситуации с ЭВИ явно подтверждает факт того, что циркуляция энтеровирусов, поддерживающая эпидемический процесс ЭВИ в РФ, имеет региональные особенности.

Обзор ситуации по энтеровирусной (неполио) инфекции в мире на современном этапе

Большинство стран Азиатско-Тихоокеанского региона (АТР) и Евразии являются эндемичными в отношении ЭВИ [37]. А эти страны весьма привлекательны для российских туристов. В условиях активизации миграционных процессов и мобильности населения весьма вероятно трансграничное распространение ЭВ. Выше нами приведены примеры импорта полиовирусов из неблагополучных по полиомиелиту стран, аналогичная ситуация происходит и с ЭВ. По всему миру до сих пор регистрируются эпидемии и вспышки заболеваемости ЭВИ, которые несут потенциальную опасность импорта инфекции в другие регионы мира. В связи с этим, и в Российскую Федерацию практически ежегодно происходят заносы энтеровирусов новых типов, которые ранее не циркулировали на её территории.

В целях оперативного реагирования и предотвращения трансграничного распространения ЭВ необходима постоянная оценка состояния заболеваемости ЭВИ и циркуляции ЭВ за рубежом. Как

было указано выше, существенная изменчивость ЭВ способствует формированию новых штаммов с высоким эпидемическим потенциалом. Кроме того, длительное вирусоносительство и способность ЭВ достаточно долго сохраняться в активном состоянии в объектах внешней среды увеличивают риск распространения ЭВ среди населения, особенно среди неиммунных людей, и формирования вспышечной заболеваемости в организованных коллективах и в семейных очагах инфекции.

Самым распространённым в мире клиническим проявлением ЭВИ является так называемый ящуроподобный синдром или вышеупомянутая экзантема полости рта и конечностей (HFMD или везикулярный стоматит с экзантемой конечностей) [3, 19, 71]. До 2008 года в мире основными возбудителями HFMD были энтеровирусы А71 и Коксаки А-16 при лидирующей позиции ЭВ 71 типа. Начиная с 2008 года в этиологии экзантемы полости рта и конечностей существенное значение стал иметь ЭВ Коксаки А-6 [3]. Но высыпания при ЭВИ, обусловленной Коксаки А-6, имеют более широкую локализацию (на коже головы, лице, шее, туловище) и даже могут приобретать форму генерализованной экзантемы. Многочисленные проявления Коксаки А-6 вирусной инфекции могут приводить к ошибочным диагнозам и несвоевременному распознаванию заболевания, что обуславливает дальнейшее распространение инфекции в организованных коллективах или семье. Именно ЭВ Коксаки А-6 в последние годы вызывает многочисленные вспышки по всему миру [3, 50, 59, 60].

Следует отметить, что ряд стран Азиатско-Тихоокеанского региона (АТР), и особенно КНР, имеют высокий эпидемический потенциал вспышечной заболеваемости ЭВИ, при этом самой частой формой проявления ЭВИ является HFMD. Ежегодно данное заболевание поражает более 1,5 млн. человек в КНР. При этом, высока и смертность населения, особенно от ЭВИ, этиологически обусловленной ЭВ 71 типа, обладающего способностью поражать ткани нервной системы человека. В последние годы в КНР возросла роль вирусов Коксаки А-16, А-6 и А-10 в возникновении вспышечной заболеваемости ЭВИ, которая произошла, в частности, на острове Тайвань в 2010 г., в провинции Гири в 2013 г. и в Пекине в 2015 г. [3, 53].

Достаточно высокий потенциал энтеровирусов, особенно Коксаки А-6, проявился и в других странах АТР. Так, в 2008 г. в крупнейшую вспышку ящуроподобного заболевания было вовлечено более 29 тысяч человек, проживающих в Сингапуре, при этом у 4 детей было отмечено тяжелое поражение нервной системы с 1 случаем смертельного исхода [3, 77].

В часто посещаемом российскими туристами Таиланде в 2012 году высокий уровень заболеваемости HFMD (672 случая) был вызван энтеровирусами 71 типа, Коксаки А-16 и Коксаки А-6. Важен тот факт, что филогенетический анализ вирусов Коксаки А-6, выделенных от больных Хабаровского края и Амурской области, отдыхавших в Таиланде в 2013 году, выявил близкое сходство с тайландскими штаммами, что указывало на вероятный завоз ЭВИ из Таиланда на территорию российских регионов [3, 66].

Вспышки экзантемы полости рта и конечностей, вызванные указанными ЭВ, наблюдались и в Японии в 2011, 2013 и 2015 гг., а в Новой Зеландии в 2013 году были зарегистрированы случаи атипичного течения HFMD, ассоциированные с Коксаки А-6, с генерализованным распространением сыпи у детей в возрасте до 2 лет [3, 52, 54, 56].

Вспышки ящуроподобного заболевания, связанного в большей степени с вирусом Коксаки А-6, регистрируются и в других частях мира. В частности, в 2008 году шесть провинций Финляндии были охвачены вспышечной заболеваемостью с регистрацией 317 случаев; в 2010-2012 годах вспышки были зарегистрированы в Испании, в 2011-2012 гг. – в четырёх штатах США, в 2014 г. – в Великобритании [45, 47, 50, 70].

В Российской Федерации одной из задач эпидемиологического надзора за ЭВИ является своевременное выявление эпидемических штаммов возбудителя, особенно от лиц, прибывших из зон активного туризма [43]. Исследование структуры инфекционных заболеваний, отмечаемых у детей г. Москвы в 2009-2016 гг. после международных путешествий, установило ЭВИ в 8,4% случаев. Клинически ЭВИ у таких детей проявлялась в форме везикулярного стоматита с экзантемой [13].

Примерами стран-импортёров вирусов Коксаки, завезённых в РФ российскими туристами в 2017 году, стали Турция, Египет и Вьетнам. Так, летом 2017 г. были зарегистрированы многочисленные случаи обращений граждан России, пострадавших во время пребывания на отдыхе в Турции от заболеваний, проявившихся в виде лихорадки, высыпаний на коже лица, туловища, конечностей и в полости рта. В ряде случаев по возвращении граждан в Россию в биологическом материале были идентифицированы вирусы Коксаки А-6, Коксаки А-2, Коксаки А-4 и Коксаки А-10 [3].

В допандемийный период особую настороженность вызывал и редко встречаемый энтеровирус D68, для которого в большей степени характерны только респираторные симптомы, в гораздо меньшей степени сопровождаемые в дальнейшем неврологическими осложнениями в виде острых вялых параличей и миелитов. Впервые данный вирус был выделен в США у детей с клиникой бронхопневмонии и пневмонии. Единичные случаи ЭВИ, вызванные вирусом D68, отмечались во многих странах Европы, АТР, Американского континента. При этом был описан клинический случай менингоэнцефалита у ребенка 5 лет с летальным исходом [55, 69].

В России вспышки, связанные с данным типом ЭВ, до настоящего времени не зарегистрированы, отмечены лишь единичные находки ЭВ D68 у лиц с легкой формой заболевания ЭВИ. Следует полагать, что у населения РФ практически отсутствует иммунитет к ЭВ D68, а диагностика ЭВИ, вызванная этим серотипом, затруднительна обычными вирусологическими методами. Достоверно установить тип ЭВ в данном случае возможно лишь углубленными молекулярно-генетическими способами диагностики.

Таким образом, с учетом привлекательности для российских туристов многих стран АТР и Европы вполне вероятен трансграничный занос в РФ ЭВ, в том числе имеющих высокий потенциал эпидемического распространения как за рубежом, так и в нашей стране.

Заключение

За последние годы накопился обширный материал о роли полиовирусов и неполио энтеровирусов в инфекционной патологии человека. При этом существующие риски возникновения вспышек указанными инфекциями как за рубежом, так и в нашей стране подтверждаются многочисленными примерами. Высокую опасность в настоящее время представляет возможность заноса и скрытой циркуляции НПЭВ с высоким эпидемическим потенциалом в детские коллективы, особенно в период формирования последних.

В соответствии с новыми санитарными правилами, вступившими в силу в 2021 году [35], профилактические меры по предупреждению ЭВИ включают в себя санитарно-просветительную работу среди населения, мероприятия в очаге инфекции, изоляцию контактных лиц и наблюдение за ними, текущую и заключительную дезинфекцию. При этом, в период эпидемического сезонного подъема заболеваемости ЭВИ предпринимаются дополнительные меры дезинфекции в местах скопления детей, в частности, в детских игровых комнатах, объектах общественного питания, бассейнах, аквапарках, центрах дополнительного образования детей, проводятся мероприятия по разобщению носителей вируса и здоровых лиц. Важно отметить тот факт, что беспрецедентные ограничительные меры и запреты на проведение массовых мероприятий в период пандемии COVID-19 в 2020 г. ярко продемонстрировали существенное влияние и на ситуацию с ЭВИ. Так, в 2020 г. сезонного подъема заболеваемости ЭВИ практически не наблюдалось, а показатель заболеваемости за весь 2020 год существенно снизился – почти в 15,7 раза по сравнению с 2019 г., составив всего 0,8 случаев на 100 тысяч населения. Резкое снижение активности международной и внутренней миграции населения также способствовало предотвращению риска заносов НПЭВ из неблагополучных в отношении ЭВИ территорий и стран.

На сегодняшний день широко используемые молекулярно-генетические методы исследования позволяют выявлять широкое разнообразие как полиовирусов, включая дикие и вакцинно-ассоциированные их штаммы, так и неполиомиелитных энтеровирусов, особенно имеющих высокий эпидемический потенциал распространения среди населения всего мира. Примечательно, что такое генетическое разнообразие возбудителей может найти применение в прогнозировании эпидемической ситуации, особенно связанной с риском трансграничного завоза указанных возбудителей.

Литература

1. Алимов А.В., Игонина Е.П., Фельдблюм И.В., Чалапа В.И., Захарова Ю.А. Современное состояние проблемы энтеровирусных (неполио) инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи // Инфекция и иммунитет. – 2020. – Том 10, №3. – С. 486-496. DOI: 10.15789/2220-7619-CSF-1161.
2. Белова О.Е. Полиомиелит: риски на пути к успеху ликвидации и стратегии иммунопрофилактики (обзор) // Живые и биокосные системы. – 2019. - №28. URL: <http://www.jbsk.ru/archive/issue-28/article-6>.
3. Бутакова Л.В., Сапега Е.Ю., Троценко О.Е. Энтеровирусная инфекция: обзор ситуации в мире на современном этапе в условиях активизации миграционных процессов // Здоровье населения и среда обитания. – 2018. - № 4 (301). – С. 55-60.
4. Вакцины и вакцинация: Национальное руководство / под ред. В.В. Зверева, Б.Ф. Семёнова, Р.М. Хаитова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 880 с.
5. Ворошилова М.К. Энтеровирусные инфекции человека. – М., 1979. – 360 с.
6. Горелова Л.Е. Из истории борьбы с полиомиелитом // Русс. Мед. журнал. – 2002. – Т. 10, №3. – С. 137.
7. Демина А.В., Нетесов С.В. Энтеровирусы. Часть 2. Энтеровирусные инфекции: многообразие клинических проявлений // Бюл. СО РАМН. – 2009. - №6. - С. 116-125.
8. Дроздов С.Г. Перспективы ликвидации полиомиелита к 2000 году // Здоровье населения и среда обитания. - 1995. - №3. – С. 5.
9. Дроздов С.Г. М.П. Чумаков и ликвидация полиомиелита на земном шаре // Вакцинация. Новости вакцинопрофилактики. – 2002. - № 6 (24). – С. 8-9.
10. Дроздов С.Г., Иванова О.Е. Полиомиелит // Вопросы вирусологии. – 2012. - № S1. – С. 76-90.
11. Заболеваемость, этиологическая структура и вопросы профилактики энтеровирусной (неполио) инфекции: Информационный бюллетень Референс-центра по мониторингу энтеровирусных

- инфекций. – ФБУН ННИИЭМ им. Академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, Н. Новгород, май 2022. – 16 с.
12. Заболеваемость, этиологическая структура и вопросы профилактики энтеровирусной (неполио) инфекции: Информационный бюллетень Референс-центра по мониторингу энтеровирусных инфекций. – ФБУН ННИИЭМ им. Академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, Н. Новгород, май 2023. – 30 с.
13. Зверева Н.Н., Сайфуллин Р.Ф., Сайфуллин М.А. и др. Инфекционные заболевания у детей после международных путешествий // Инфекционные болезни. – 2018. – Т. 16, № 3. – С. 5-11.
14. Иванова В.В., Сорокина М.И., Скрипченко Н.В. Диагностика и лечение полиомиелита у детей // Росс. вест. перинатол. и педиатрии. – 1997. - №5. – С. 61-66.
15. Иванова М.Р., Маржохова М.Ю., Пазова Ж.Ю. и др. Клинико-эпидемиологические особенности энтеровирусной инфекции у детей в весенне-летнем сезоне 2017 года в Кабардино-Балкарской Республике // Инфекционные болезни. – 2018. – Т. 16, № 2. – С. 27-33.
16. Иванова О.Е. Полиомиелит сегодня: состояние Глобальной программы ликвидации и современная стратегия ВОЗ по иммунизации // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. - 2015. - №2 (81). – С. 73-78.
17. Иванова О.Е. Полиомиелит в современных условиях: достижения и перспективы // Журнал инфектологии. – 2018. – Том 10, № 2. – С. 17-29. DOI: 10.22625/2072-6732-2018-10-2-17-29.
18. Иванова О.Е., Еремеева Т.П., Лещинская Е.В., и др. Паралитический полиомиелит в Российской Федерации в 1998-2005 гг. // Журн. Микробиол. – 2007. - № 5. – С. 37-44.
19. Канаева О.И. Энтеровирусная инфекция: многообразие возбудителей и клинических форм // Инфекция и иммунитет. – 2014. – Т. 4, № 1. – С. 27-36.
20. Карпова Е.В., Саркисян К.А., Мовсисянц А.А., Меркулов В.А. Вакцинопрофилактика полиомиелита на современном этапе // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2018. – Т. 18, №4. – С. 236-242.
21. Краснов А.В., Кожевина Г.И., Воронина Е.Н. Полиомиелит в прошлом и настоящем // Мать и Дитя в Кузбассе. – 2004. - №1(16). – С. 35-38.
22. Лашкевич В.А. История создания в 1959 г. живой вакцины из аттенуированных штаммов А. Сэбина и идея искоренения полиомиелита // Вопросы вирусологии. – 2013. – Т. 58, №1. – С. 4-10.
23. Лукашев А.Н., Иванова О.Е., Худякова Л.В. Социально-экономическая значимость энтеровирусной инфекции и её роль в структуре инфекционной патологии в мире // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2010. - №5. – С. 113-120.
24. Медуницын Н.В. Вакцинология. – М.: Триада-Х. – 2010. – 439 с.
25. Медуницын Н.В., Олефир Ю.В., Меркулов В.А., Бондарев В.П. Персональный и коллективный иммунитет при вакцинации // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2016. – Т. 16, №4. – С. 195-207.
26. Молекулярно-генетические исследования при мониторинге энтеровирусной инфекции: Методические рекомендации. – Н. Новгород, 2012. – 28 с.
27. Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., Брико Н.И. и др. Позиция Экспертов Союза педиатров России в отношении ухудшения глобальной ситуации с вирусом полиомиелита. Сентябрь 2022 // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2022. – Т. 21, № 6. – С. 104-106.
28. Нисевич Н.И., Учайкин В.Ф. Инфекционные болезни у детей. – М., 1990. – 661 с.
29. О реализации мероприятий по поддержанию свободного от полиомиелита статуса Российской Федерации в 2021 г.: Письмо Роспотребнадзора от 06.06.2022 № 02/11965-2022-32.
30. Об утверждении Национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок: Приказ Минздрава России, 06.12.2021, №1122н.
31. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022. – 340 с.
32. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023. – 368 с.
33. Перескокова М.А., Резник В.И., Лебедева Л.А., Савосина Л.В., Исаева Н.В. Роль санитарно-вирусологических исследований сточных вод для оценки эпидситуации по энтеровирусным инфекциям // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2008. - №12. – С. 15-26.
34. Руководство по лабораторным исследованиям полиомиелита. – ВОЗ, Женева. – 2005. – 112 с.
35. Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней: Санитарные правила и нормы СанПиН 3.3686-21, утверждены постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 28.01.2021 №4. – 1092 с.

36. Сапега Е.Ю., Бутакова Л.В., Троценко О.Е., Зайцева Т.А., Курганова О.П. и др. Эпидемиологический и молекулярно-генетический анализ заболеваемости энтеровирусной инфекцией в субъектах Дальневосточного и Сибирского федеральных округов в 2022 году и прогноз на 2023 год // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2023. – № 44. – С. 13-22.
37. Тхакушинова Н.Х., Шатурина Т.Т. Состояние проблемы энтеровирусных инфекций на современном этапе // Инфекционные болезни. – 2022. – Т. 20, №3. – С. 92-97.
38. Тхакушинова Н.Х., Шатурина Т.Т., Леденко Л.А., Бевзенко О.В. Энтеровирусная инфекция у детей в Краснодарском крае, клинико-эпидемиологическая характеристика // Инфекционные болезни. – 2020. – Т. 18, № 4. – С. 105-108.
39. Харит С.М., Покровский В.С., Рулёва А.А., Фридман И.В. Программа эрадикации полиомиелита ВОЗ: проблемы и решения // Педиатрическая фармакология. – 2016. – № 13 (3). – С. 289-298.
40. Чумаков М.П., Ворошилова М.К., Дроздов С.Г. и др. О массовой пероральной иммунизации населения в Советском Союзе против полиомиелита живой вакциной из аттенуированных штаммов А.Б. Сзбина. – М., 1960.
41. Шакарян А.К., Таточенко В.К., Иванова О.Е. и др. Клиническая характеристика случаев вакциноассоциированного паралитического полиомиелита в Российской Федерации в 2006-2016 гг. // Инфекционные болезни. – 2019. – Т. 17, № 1. – С. 115-123.
42. Эпидемиологический надзор и профилактика энтеровирусных (неполио) инфекций: Методические указания МУ 3.1.1.2363-08. – М., 2008. – 61 с.
43. Эпидемиологический надзор и профилактика энтеровирусной (неполио) инфекции на 2023-2027 гг.: Программа, утв. Руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека А.Ю. Поповой 30 декабря 2022 г.
44. Ясинский А.А., Воронцова Т.В., Котова Е.А. и др. Российская Федерация свободна от полиомиелита // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2004. – № 4(17). – С. 3-6.
45. Blomqvist S., Klemola P., Kajjalainen S. et al. Co-circulation of coxsackieviruses A6 and A10 in hand, foot and mouth disease outbreak in Finland // Journal of clinical virology. – 2010. – Vol. 48(1). – P. 49–54.
46. Bodian D., Morgan J., Howe H. Differentiation of types of poliomyelitis viruses: the grouping of fourteen strains into three basic immunological types // Am. J. Hyg. – 1949. – V. 49. – P. 234-245.
47. Cabrerizo M., Tarragó D., Muñoz-Almagro C. et al. Molecular epidemiology of enterovirus 71, coxsackievirus A16 and A6 associated with hand, foot and mouth disease in Spain // Clinical microbiology and infection. – 2014. – Vol. 20(3). – P.150–156.
48. Combelas N., Holmblat B., Joffret M.-L. et al. Recombination between poliovirus and Coxsackie A viruses of Species C: A model of viral genetic plasticity and emergence // Viruses. – 2011. – V. 3, N 8. – P. 1460-1484.
49. Esteves K. Safety of oral poliomyelitis vaccine: results of WHO enquiry // Bull. WHO. – 1988. – V. 66, N 6. – P. 739-746.
50. Flett K., Youngster I., Huang J. et al. Hand, foot, and mouth disease caused by Coxsackievirus A6 // Emerging infectious diseases. – 2012. – Vol. 18(10). – P. 1702–1704.
51. Francis T., Korn R., Voight R. et al. An evaluation of the 1954 poliomyelitis vaccine trials. – Michigan University Press, 1955.
52. Fujimoto T., Iizuka S., Enomoto M. et al. Hand, Foot, and Mouth Disease Caused by Coxsackievirus A6, Japan, 2011 // Emerging infectious diseases. – 2012. – Vol. 18(2). – P. 337–339.
53. Han J.F., Xu S., Zhang Y. et al. Hand, foot, and mouth disease outbreak caused by coxsackievirus A6, China, 2013 // The journal of infection. – 2014. – Vol. 69(3). – P. 303–305.
54. Hayman R., Shepherd M., Tarring C., Best E. Outbreak of variant hand-foot-and-mouth disease caused by coxsackievirus A6 in Auckland, New Zealand // Journal of paediatrics and child health. – 2014. – Vol. 50(10). – P. 751–755.
55. Helfferich J., Meiners L.C., Brouwer O.F. Acute flaccid weakness associated with enterovirus D68 // European journal of paediatric neurology. – 2017. – Vol. 21(3). – P. 594–595.
56. Kanbayashi D., Kaida A., Yamamoto S.P. et al. Impact of Coxsackievirus A6 emergence on hand, foot, and mouth disease epidemic in Osaka City, Japan // Journal of medical virology. – 2017. – Vol. 89(12). – P. 2116–2121.
57. Kembell C.C., Alirezai M., Whitton J.L. Type B coxsackieviruses and their interactions with the innate and adaptive immune systems // Future Microbiol. – 2010. – Vol. 5, N 9. – P. 1329-1347.
58. Koprowski H., Norton T.W., Jervis G.A. et al. Immunization of children by feeding of living attenuated type I and type II poliomyelitis virus and the intramuscular injection of immune serum globulin // Am. J. Med. Sci. – 1956. – V. 232. – P. 378-388.
59. Magnelli D., Zammarchi L., Antonelli A. et al. Atypical hand, foot and mouth disease due to Coxsackievirus A6 in a traveler returning from Indonesia to Italy // Journal of travel medicine. – 2017. – Vol. 24(5). DOI: 10.1093/jtm/tax029.

60. Mathes E.F., Oza V., Frieden I.J. et al. «Eczema coxsackium» and unusual cutaneous findings in an enterovirus outbreak // *Pediatrics*. - 2013. - Vol. 132(1). - P. E149–157.
61. Minor P.D. The polio-eradication programme and issues of the end game // *J. Gen. Virol.* – 2012. – V. 93. – P. 457-474.
62. Nathanson N., Kew O.M. From emergence to eradication: the epidemiology of poliomyelitis deconstructed // *Am. J. Epidemiol.* – 2010. – V. 172, N11. – P. 1213-1229.
63. Nicolaidis M., Miomuli K., Kyriakopoulou Z., Tsakogiannis D., Marcoulatos P. et al. Large-scale genomic analysis reveals recurrent patterns of intertype recombination in human enteroviruses // *Virology*. – 2019. – Jan 2 (526). – P. 72-80. DOI: 10.1016/j.virol.2018.10.006.
64. Ogra P.L., Karzon D.T., Righthand F., MacGillivray M. Immunoglobulin response in serum and secretions after immunization with live and inactivated poliovaccine and natural infection // *N. Engl. J. Med.* – 1968. – N 279. – P. 893-900. <https://doi.org/10.1056/NEJM196810242791701>.
65. Okayasu H., Sutter R.W., Czerkinsky C., Ogra P.L. Mucosal immunity and poliovirus vaccines: impact on wild poliovirus infection and transmission // *Vaccine*. – 2011. – V. 29 (46). – P. 8205-8214.
66. Puenpa J., Chieochansin T., Linsuwanon P. et al. Hand, foot, and mouth disease caused by Coxsackievirus A6, Thailand, 2012 // *Emerging infectious diseases*. -2013. - Vol. 19(4). - P. 641–643.
67. Sabin A.B. Properties and behavior of orally administered attenuated poliovirus vaccine // *J. Am. Med. Assoc.* – 1957. – V. 164. – P. 1216-1223.
68. Salk J.E. Recent studies on immunization against poliomyelitis // *Pediatrics*. – 1953. – V. 12. – P471-482.
69. Sejvar J.J., Lopez A.S., Cortese M.M. et al. Acute flaccid myelitis in the United States, August-December 2014: results of Nationwide Surveillance // *Clinical infectious diseases*. - 2016. - Vol. 63(6). - P. 737–745.
70. Sinclair C., Gaunt E., Simmonds P. et al. Atypical hand, foot, and mouth disease associated with coxsackievirus A6 infection, Edinburgh, United Kingdom, January to February 2014 // *Eurosurveillance*. Europe's journal on infectious disease surveillance, epidemiology, prevention and control. - 2014. - Vol. 19(12). - P. 20745.
71. Solomon T., Lewthwaite P., Perera D., Cardoso M.J., McMinn P., Ooi M.H. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of enterovirus 71 // *Lancet Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 10, N 11, P. 778-790.
72. Strebel P.V., Sutter R.W., Cochi S.L. et al. Epidemiology of poliomyelitis in the United States one decade after the last reported case of indigenous wild virus-associated disease // *Clin. Infect. Dis.* – 1992. – V.14, N2. – P. 568-579. DOI: 10.1093/clinids/14.2.568.
73. Sutter R.W., Prevots D.R. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis among immunodeficient persons // *Infect. Med.* – 1994. – Vol. 11. – P. 429-438.
74. Walker P.J., Siddell S.G., Lefkowitz E.J., Mushegian A.R., Adriaenssens E.N., Alfenas-Zerbini P. et al. Changes to virus taxonomy and to the International Code of Virus Classification and Nomenclature ratified by the International Committee on Taxonomy of Viruses (2021) // *Arch. Virol.* – 2021. – Sep. 166 (9). – P. 2633-2648. DOI: 10.1007/s00705-021-05156-1.
75. Wassilak S., Ali Pate M., Wannemuehler K. et al. Outbreak of type 2 vaccine-derived poliovirus in Nigeria: emergence and widespread circulation in an underimmunized population // *J. Infect. Dis.* – 2011. – V. 203. – P. 808-909.
76. WHO. Transmission of wild poliovirus type 2 – apparent global interruption // *Wkly. Epidemiol. Rec.* – 2001. – V. 76 (13). – P. 95-97.
77. Wu Y., Yeo A., Phoon M.C. et al. The largest outbreak of hand, foot and mouth disease in Singapore in 2008: The role of enterovirus 71 and coxsackievirus A strains // *International journal of infectious diseases*. - 2010. - Vol. 14(12). – P. E1076–e1081.
78. Yang C., Naguib T., Yang S., Nasr E., Jorba J., Ahmed N. et al. Circulation of endemic type 2 vaccine-derived poliovirus in Egypt from 1983-1993 // *J. Virol.* – 2003. – Vol. 77, N 15. – P. 8366-8377.
79. Yang L., Liu Y., Li S., Zhao H., Lin Q., Yu H. et al. A novel inactivated enterovirus 71 vaccine can elicit cross-protective immunity against coxsackievirus A16 in mice // *Vaccine*. – 2016. – Nov 21. – N 34 (48). – P. 5938-5945. DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.10.018.
80. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-statement-at-the-healthy-hopes-press-briefing---11-october-2023>.
81. <https://polioeradication.org/polio-today/polio-now/outbreak-preparedness-response>.

Сведения об ответственном авторе:

Троценко Ольга Евгеньевна – доктор медицинских наук, директор ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, adm@hniiem.ru