Государственное санитарно-эпидемиологическое нормирование Российской Федерации

3.1.1. ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ.
КИШЕЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Энтеровирусные заболевания: клиника, лабораторная диагностика, эпидемиология, профилактика

Методические указания
МУ 3.1.1.2130—06

Издание официальное

Москва • 2006

gost.e-ecolog.ru

Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

3.1.1. ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
КИШЕЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Энтеровирусные заболевания: клиника, лабораторная диагностика, эпидемиология, профилактика

Методические указания
МУ 3.1.1.2130—06

ББК 51.9
Э67

Э67 **Энтеровирусные** заболевания: клиника, лабораторная диагностика, эпидемиология, профилактика: Методические указания.—М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2006.—43 с.

ISBN 5—7508—0645—6

1. Методические указания разработаны Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Г. Ф. Лазикова, Е. Б. Ежлова); ФГУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (А. А. Ясинский, Е. А. Котова, О. П. Чернявская, М. П. Сорокина); Институтом полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М. П. Чумакова РАМН (М. И. Михайлов, Е. П. Деконенко, С. Г. Дроздов, О. Е. Иванова, Г. Г. Карганова, Г. А. Королёва, В. А. Лашкевич, Е. В. Лещинская, А. Н. Лукашев, А. Н. Мустафина, В. Б. Сейбиль); ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии» в Хабаровском крае (В. И. Резник).

При подготовке методических указаний учтены замечания и предложения управлений Роспотребнадзора по Пензенской, Нижегородской, Ярославской. Свердловской областям, Ставропольскому краю, городу Москве.

2. Утверждены и введены в действие Руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации Г. Г. Онищенко 9 сентября 2006 г.

3. Введены впервые.

ББК 51.9

ISBN 5—7508—0645—6

© Роспотребнадзор, 2006
© Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2006

Содержание

1. Область применения 4
2. Клиника неполиомиелитных энтеровирусных заболеваний 4
2.1. Серозный (асептический) менингит и другие формы энтеровирусных заболеваний центральной нервной системы 5
2.2. Респираторные заболевания, герпангина, вирусная экзантема полости рта и конечностей (ящуроподобный синдром) 12
2.3. Заболевания мышц, включая плевродинию 12
2.4. Заболевания сердца 13
2.5. Заболевания новорожденных детей и детей младшего возраста 14
2.6. Диабет 15
2.7. Заболевания глаз 15
2.8. Патогенез и патологическая анатомия 17
2.9. Иммунология 18
2.10. Лечение неполиомиелитных энтеровирусных заболеваний 19
3. Лабораторная диагностика неполиомиелитных энтеровирусных инфекций 20
3.1. Характеристика энтеровирусов 20
3.2. Роль лабораторных вирусологических исследований в постановке диагноза энтеровирусной инфекции 24
3.3. Методы лабораторной вирусологической диагностики энтеровирусных инфекций 25
4. Эпидемиология неполиомиелитных энтеровирусных инфекций 35
4.1. Пути передачи 35
4.2. Инкубационный период и период заразительности 36
4.3. Некоторые характеристики эпидемиологии энтеровирусных инфекций 36
4.4. Молекулярная эпидемиология 37
4.5. Основные направления эпидемиологического надзора за энтеровирусными инфекциями 38
4.6. Гигиеническое воспитание и обучение граждан по вопросам профилактики энтеровирусных инфекций 43

УТВЕРЖДАЮ
Руководитель Федеральной службы
по надзору в сфере защиты прав
потребителей и благополучия человека,
Главный государственный санитарный
врач Российской Федерации
Г. Г. Онищенко
9 сентября 2006 г.
Дата введения: с момента утверждения

3.1.1. ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ.
КИШЕЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Энтеровирусные заболевания: клиника, лабораторная диагностика, эпидемиология, профилактика

Методические указания
МУ 3.1.1.2130—06

1. Область применения

1.1. Настоящие методические указания предназначены для специалистов учреждений здравоохранения и Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

1.2. Полиомиелит, являющийся энтеровирусной инфекцией, в настоящих методических указаниях не рассматривается, поскольку мероприятия по его профилактике ведутся по специальной программе, для которой разработаны и используются соответствующие методические документы.

1.3. Указания содержат основные требования к комплексу организационных, диагностических, лечебно-профилактических, санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий, своевременное и полное проведение которых ограничивает распространение энтеровирусных инфекций.

2. Клиника неполиомиелитных энтеровирусных заболеваний

Около 85 % случаев энтеровирусных инфекций протекает бессимптомно. Около 12—14 % случаев диагностируются как лёгкие лихора-

дочные заболевания и около 1—3 % имеют тяжелое течение, особенно у детей раннего возраста и лиц с нарушениями иммунной системы.

Энтеровирусы способны поражать многие ткани и органы человека (центральная нервная система, сердце, легкие, печень, почки и др.), и это определяет значительный клинический полиморфизм вызываемых ими заболеваний. Особенностью энтеровирусных инфекций является то, что сходные клинические проявления болезни этиологически могут быть связаны с различными серотипами энтеровирусов; вместе с тем, представители одного и того же серотипа могут вызывать различные клинические формы заболевания. Лишь для некоторых серотипов энтеровирусов характерен определенный, строго очерченный комплекс клинических симптомов, который присущ именно этим возбудителям и не наблюдается при инфицировании другими серотипами. К настоящему времени известно, что только энтеровирус типа 70 и вариант вируса Коксаки А24 способны вызывать у людей эпидемические вспышки острого геморрагического конъюнктивита. Известно также, что только особо вирулентные варианты вирусов ECHO19 и ECHO11 были причиной вспышек острого энтеровирусного увеита у детей раннего возраста.

2.1. Серозный (асептический) менингит и другие формы энтеровирусных заболеваний центральной нервной системы

Подобно вирусу полиомиелита, неполиомиелитные энтеровирусы могут поражать центральную нервную систему (ЦНС). Наиболее частым проявлением энтеровирусного поражения ЦНС является серозный (асептический) менингит. Термин «серозный менингит» подразумевает клинический синдром воспаления менингеальных оболочек, связанный с вирусными инфекциями. Вирус-возбудитель может быть выделен из спинно-мозговой жидкости (СМЖ) пациентов. В отличие от гнойного менингита, при заболевании асептическим серозным менингитом бактериальные агенты в СМЖ больных обычно не обнаруживаются. В общей структуре инфекционных менингитов подавляющее число случаев составляют менингиты вирусного происхождения. Применение полимеразной цепной реакции (ПЦР) позволило значительно усовершенствовать диагностику вирусных менингитов. Как показали исследования последних лет, наиболее частыми возбудителями асептического менингита являются энтеровирусы. В США, где этиологическая диагностика энтеровирусных заболеваний вошла в широкую практику, ежегодно регистрируют около 75 000 случаев менингита, вызываемого неполиомиелитными энтеровирусами. Энтеровирусные серозные менингиты

составляют 85—90 % от общего числа случаев менингитов вирусной этиологии. Из других вирусных патогенов к возбудителям асептического менингита относятся вирусы паротита и лимфоцитарного хориоменингита.

Серозный менингит является наиболее распространенной формой энтеровирусного поражения ЦНС. Оно часто не ограничивается воспалением менингеальных оболочек. Процесс может параллельно (или преимущественно) затрагивать и собственно вещество (паренхиму) головного мозга и спинной мозг. В этом случае, в зависимости от преобладания тех или иных симптомов, поражение ЦНС классифицируют как менингоэнцефалит, энцефалит, ромбэнцефалит, энцефаломиелит, полиомиелит, миелит, радикуломиелит.

Клинические проявления поражения ЦНС представлены в табл. 1.

Таблица 1

Клинические синдромы, наблюдающиеся при энтеровирусных инфекциях

Вирус полиомиелита, типы 1, 2, 3
Параличи (от полной атрофии до лёгкой слабости мышц)
Серозный (асептический) менингит
Лихорадочное заболевание (преимущественно в летний период)
Вирусы Коксаки А
Серозный менингит (типы 2, 3, 4, 6, 7, 9, 10)
Герпангина (типы 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10)
Острый фарингит (типы 10, 21)
Параличи, редкие случаи (типы 1, 2, 5, 7, 8, 9, 21)
Экзантема (типы 4, 5, 6, 9, 16)
Экзантема полости рта и конечностей (типы 5, 16)
Пневмония новорожденных (типы 9, 16)
Контагиозный насморк (типы 21, 24)
Гепатит (типы 4, 9, 20)
Диарея новорожденных и детей младшего возраста (типы 18, 20, 21, 22, 24)
Острый геморрагический конъюнктивит (вариант типа 24 вируса Коксаки А)
Вирусы Коксаки В
Плевродиния (типы 1—5)
Серозный менингит (типы 1—6)
Параличи, редкие случаи (типы 2—5)
Тяжёлая системная инфекция новорожденных, менингоэнцефалит и миокардит (типы 1—5)
Перикардит, миокардит (типы 1—5)
Заболевание верхних дыхательных путей и пневмония (типы 2—5)
Сыпь (тип 5)
Гепатит (тип 5)
Лихорадка (типы 1—6)

Продолжение табл. 1

Вирусы ECHO
Серозный менингит (все серотипы за исключением 12, 24, 26, 29, 33, 34)
Параличи (типы 2, 4, 6, 9, 11, 30; возможно также 1, 7, 13, 14, 16, 18, 31)
Энцефалит, атаксия, синдром Гильена-Барре (типы 2, 6, 9, 19; возможно также 3, 4, 7, 11, 14, 18, 22)
Экзантема (типы 2, 4, 6, 9, 11, 16, 18; возможно также 1, 2, 3, 5, 7, 12, 14. 19, 20)
Респираторное заболевание (типы 4, 9, 11, 20, 25, возможно также 1, 2, 3, 6, 7, 8, 16, 19, 22)
Диарея (от больных выделяли вирусы многих типов, однако их этиологическая роль достоверно не подтверждена)
Эпидемическая миалгия (типы 1, 6, 9)
Перикардит и миокардит (типы 1, 6, 9, 19)
Тяжелое системное заболевание новорожденных с некрозом печени (преимущественно тип 11)
Гепатит (типы 4, 9)
Острый увеит (типы 11, 19)
Энтеровирусы типов 68—71 и 73
Пневмония (тип 68)
Острый геморрагический конъюнктивит (тип 70)
Параличи (типы 70 и 71)
Асептический менингит и менингоэнцефалит (типы 70 и 71)
Экзантема полости рта и конечностей (тип 71)
Лихорадка с конвульсиями (тип 73)
Летальный отек легких (тип 71)

Инкубационный период при энтеровирусных серозных менингитах составляет в среднем около 1 недели. Чаще болеют городские жители, преимущественно дети до 7 лет, посещающие детские дошкольные учреждения. Менингеальный синдром протекает обычно доброкачественно с улучшением в течение нескольких дней. Смертельные исходы редки.

Серозный менингит сопровождается лихорадкой, головными болями, фотофобией и менингеальными симптомами.

Клиническая картина энтеровирусного менингита в значительной степени зависит от возраста пациентов. Новорожденные дети и дети раннего возраста (до 2—3 месяцев) входят в особую группу риска. Энтеровирусное поражение ЦНС в указанном возрасте обычно является частью тяжелого системного заболевания. При этом серозный менингит и/или менингоэнцефалит может быть диагностирован у 27—62 % детей с энтеровирусной инфекцией. В случае прогрессирующего развития системных проявлений инфекции, таких как некроз печени, миокардит, некротизирующий энтероколит, внутрисосудистая коагуляция, заболевание напоминает бактериальный сепсис. Наблюдаемый у части детей летальный исход связан при этом не с поражением ЦНС, а является ре-

зультатом острой печеночной недостаточности (вирусы ECHO) или миокардита (вирусы Коксаки).

Неврологические симптомы, связанные с воспалением менингеальных оболочек у детей раннего возраста, включают ригидность затылочных мышц и выбухание родничка. Симптомы могут носить стертый характер. Развитию серозного менингита часто сопутствуют такие признаки болезни, как повышение температуры, беспокойство, плохой сон, высыпания на кожных покровах, ринит, диарея. В случае легкого течения энтеровирусной инфекции менингеальный синдром у детей протекает доброкачественно и, как правило, быстро, в течение 7—10 дней, заканчивается полным выздоровлением без остаточных явлений. Благотворное воздействие на течение серозного менингита оказывает спинальная пункция, ведущая к снижению внутримозгового давления и способствующая быстрому улучшению состояния ребенка.

При спинальной пункции больных серозным менингитом спинномозговая жидкость (СМЖ) прозрачная, вытекает струёй или частыми каплями и содержит увеличенное количество клеток – от 6 до 200 и более в 1 мкл. В первые 1—2 дня болезни СМЖ может быть нормальной, т. к. последствия воспалительных изменений в ней отстают от клиники. В дальнейшем число клеток в СМЖ быстро нарастает, причём, вначале могут обнаруживаться нейтрофильные лейкоциты (5—6-й день болезни), а позднее преобладают лимфоциты. Наличие нейтрофилов в начале болезни может привести к ошибочному диагнозу «гнойный менингит». Белок в СМЖ остаётся нормальным или слегка повышается. Нормализация СМЖ происходит через 2—3 недели. У детей более старшего возраста и у взрослых лиц заболевание энтеровирусным менингитом начинается остро, с внезапного повышения температуры до 38—40 °С. Вслед за этим наблюдается развитие ригидности затылочных мышц, головные боли, светобоязнь. У части пациентов отмечены рвота, потеря аппетита, диарея, сыпь, фарингит, миалгии. Болезнь длится обычно менее одной недели. Многие пациенты чувствуют себя значительно лучше вскоре после люмбальной пункции. Прогноз у детей и взрослых, перенесших энтеровирусный менингит, как правило, благоприятный. Есть, однако, указания, что отдельные дети, переболевшие энтеровирусным менингитом, страдают нарушениями речи и имеют трудности в школьном обучении. У взрослых лиц в течение нескольких недель после перенесенной инфекции могут сохраняться головные боли.

Выделение энтеровирусов из СМЖ считается важным доказательством энтеровирусной этиологии заболевания. В некоторых случаях

энтеровирус из СМЖ выделить не удается. Это может быть связано с тем, что возбудитель плохо размножается в культуре клеток или на новорожденных мышах, или с присутствием антител в СМЖ. При использовании для лабораторной диагностики метода обратной транскрипции – полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР) последовательности генома энтеровируса можно обнаружить в значительном числе тех проб СМЖ от больных асептическим менингитом, из которых вирус не мог быть выделен в культуре клеток, или на животных (в одной из эпидемий, вызванных вирусом ECHO 30, последовательности генома вируса были обнаружены в 42 из 50 проб СМЖ, из которых вирус не удалось выделить в культурах клеток).

Выписку из больницы лиц, переболевших серозным менингитом или другими формами поражения нервной системы, следует проводить не ранее истечения двух недель от начала болезни (при условии нормализации показателей СМЖ) с последующим щадящим режимом на такой же срок.

При менингоэнцефалите и энцефалите энтеровирусной этиологии в процесс вовлекаются не только менингеальные оболочки, но и вещество головного мозга. Энтеровирусный энцефалит чаще всего носит распространённый характер (воспаление затрагивает всю паренхиму мозга), отличается тяжелым течением и высокой летальностью. Заболевание обычно начинается, как серозный менингит, с повышения температуры, назофарингита, миалгий. Далее у больных наблюдают слабость, сонливость и/или возбудимость. Появляются симптомы повышения внутримозгового давления, в ряде случаев отмечены помутнение диска зрительного нерва, многоочаговая энцефаломиелопатия, расстройства координации движений, нарушение функций черепно-мозговых нервов, остановка дыхания. Часто поражаются ядра, расположенные на дне IV желудочка (ромбэнцефалит). Развивается тяжелый бульбарный синдром с нарушением глотания, фонации и поражением центра дыхания. Болезнь может прогрессировать до стадии комы, потери сознания и/или генерализованных припадков. В случае распространения воспалительных явлений на спинной мозг инфекция ЦНС характеризуется как энцефаломиелит; у больных развиваются симптомы полиомиелитоподобного заболевания, парезы и параличи.

Поперечный миелит – тяжелое поражение спинного мозга – также может быть следствием энтеровирусной инфекции. Заболевание проявляется в виде спастических парезов и параличей верхних (реже) и ниж-

них (чаще) конечностей с дисфункцией тазовых органов (задержкой или недержанием мочи и стула).

Этиологической причиной энтеровирусных нейроинфекций могут быть многие из известных серотипов энтеровирусов человека (табл. 1).

Возбудителями энтеровирусного менингита в России, странах Европы, США и Японии в последние 10—20 лет наиболее часто были вирусы ECHO 30, ECHO 11.

На протяжении 70—90-х годов большое внимание привлекал энтеровирус 71 – новый серотип рода энтеровирусов. Энтеровирус 71 вызвал вспышки нейроинфекции в США, Австралии, Швеции, Японии (1969—1973), Болгарии (1975), Венгрии (1976), Малайзии (1997), Тайване (1998), Сингапуре (1999). Заболевания ЦНС во всех указанных странах, за исключением Болгарии, происходили на фоне вспышек (иногда достигавших размеров «национальных» эпидемий) ящуроподобного заболевания (высыпания на кожных покровах рук, ног и слизистой рта) и герпангины. Преобладающим симптомом поражения ЦНС был серозный менингит, который, как правило, имел доброкачественное течение. В Болгарии параллельно с серозным менингитом (545 случаев) было выявлено 149 случаев паралитического заболевания (полиомиелит, менингоэнцефалит, менингоэнцефаломиелит) с летальным исходом у 44 детей. В Венгрии зарегистрировано 826 случаев асептического менингита и 724 случая энцефалита (47 летальных случаев).

Вспышки заболеваний, вызванные энтеровирусом 71 в странах Юго-Восточной Азии (Малайзия, Тайвань) в конце 90-х годов, имели некоторые особенности. Наряду с известными для энтеровирусов проявлениями заболевания ЦНС, такими как серозный менингит, энцефалит, острые вялые параличи, у значительной части детей наблюдали поражение ядер IV желудочка (ромбэнцефалит) и поражение ствола мозга. Кроме того, во время азиатских вспышек впервые был отмечен тяжелый синдром острого отека легких в сочетании с геморрагиями. В целом, стволовой энцефалит и острый отек легких были двумя главными причинами летальных исходов заболевания у детей.

Вирус Коксаки А7 был первым из числа неполиомиелитных энтеровирусов, который уже в 50-е годы стал известен как возбудитель полиомиелитоподобного паралитического заболевания. В 1952—1968 гг. вирус Коксаки А7 вызвал вспышки полиомиелитоподобной инфекции среди детского населения в Казахстане, Шотландии, Швеции, Швейцарии. Заболевание могло проявляться в виде любой клинической формы полиомиелита, включая спинальную, бульбоспинальную, понтинную формы (с восстановлением, остаточными явлениями или летальным

исходом). В последнее время в литературе нет указаний о роли вируса Коксаки А7 в этиологии нейровирусных заболеваний.

Энтеровирус типа 70 – новый серотип рода энтеровирусов – в 70—80-х годах послужил причиной двухволновой пандемии острого геморрагического конъюнктивита (ОГК). Заболевание поразило миллионы людей, проживавших в приморских тропических и субтропических регионах Африки, Юго-Восточной Азии и Центральной Америки. В течение 1—2 недель ОГК заканчивался самоизлечением. У части пациентов (приблизительно у одного из тысячи), перенесших ОГК, наблюдали развитие тяжелого поражения ЦНС, которое клинически классифицировали как острый радикуломиелит. Неврологические проявления выражались в виде корешковых болей и острых вялых парезов и параличей конечностей (чаще нижних). Симптомы атрофии мышц, нередко приводившие к инвалидности, могли сохраняться месяцы и годы. Радикуломиелит было возможно дифференцировать от классического полиомиелита по следующим критериям:

- развитие радикуломиелита наблюдали у пациентов, имевших в анамнезе ОГК;
- в отличие от полиомиелита, поражавшего в обследованных регионах детей дошкольного возраста, радикуломиелит возникал у молодых взрослых людей (20—40 лет);
- при полиомиелите парезы и параличи затрагивают в основном дистальные мышцы конечностей, а при радикуломиелите – проксимальные мышцы;
- из материалов от больных полиомиелитом можно выделить полиовирус 1, 2 или 3 типов; у больных радикуломиелитом полиовирус обнаружить не удавалось, у отдельных пациентов с радикуломиелитом изолирован энтеровирус 70;
- у лиц, перенесших радикуломиелит, выявлено повышение уровня нейтрализующих антител к энтеровирусу 70 в сыворотке крови и в СМЖ.

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

2.2. Респираторные заболевания, герпангина, вирусная экзантема полости рта и конечностей (ящуроподобный синдром)

Энтеровирусы являются одной из частых причин респираторных заболеваний. По данным Всемирной организации здравоохранения за 1967—1974 гг., респираторные заболевания составляли 15 % от всех энтеровирусных инфекций и 21 % от числа случаев энтеровирусных инфекций, о которых сообщил Центр по контролю за болезнями США за 1970—1979 гг. Наиболее частыми являются респираторные заболевания верхних дыхательных путей. Они имеют короткий инкубационный период в 1—3 дня и протекают сравнительно легко. Пневмонии энтеровирусной этиологии относительно редки. Герпангина – лихорадочное заболевание с относительно острым началом и жалобами на лихорадку и боли в горле. Проявляется в виде характерных высыпаний на передних дужках нёба, миндалинах, язычке, и задней стенке глотки. Болеют преимущественно лица молодого возраста. Заболевание протекает доброкачественно, заканчивается в течение нескольких дней, лишь в редких случаях осложняется менингитом.

При вирусной экзантеме полости рта и конечностей пузырьковые высыпания наблюдаются на руках и ногах, в полости рта и иногда на ягодицах.

Причиной герпангины являлись вирусы Коксаки А и В, вирусы ECHO 6, 9, 11, 16, 17, 22, и 25, энтеровирус типа 71. Главной причиной высыпаний на руках, ногах и во рту были вирусы Коксаки А10, А16 и энтеровирус типа 71.

2.3. Заболевания мышц, включая плевродинию

Этиологическая роль энтеровирусов в воспалительных заболеваниях мышц человека была распознана после выявления миотропизма вирусов Коксаки в экспериментах на новорожденных мышах. Способность энтеровирусов поражать мышечную систему человека впервые была установлена при эпидемии плевродинии на о. Борнхольм (борнхольмская болезнь). Плевродиния является острым лихорадочным заболеванием с миалгией, особенно в области грудной клетки и живота. Миалгия ограничивается мышечными болями, но без слабости мышц. Изредка наблюдаются рецидивы. Плевродиния встречается в различных регионах как в виде вспышек, так и в виде спорадических случаев. Вирусы Коксаки В3 и В5 являлись наиболее частой причиной заболевания.

Воспалительные заболевания мышц могут быть как острыми, так и хроническими. Острое воспалительное заболевание мышц обычно на-

зывают острым полимиозитом или острым миозитом. Оно характеризуется лихорадкой с миалгией, повышенным уровнем мышечных ферментов и иногда миоглобинурией. Хроническое воспалительное заболевание мышц является первичным заболеванием, которое классифицируют как полимиозит или дерматомиозит. Это заболевание протекает в диапазоне от подострого до прогрессирующей хронической слабости с отчётливой патологией, выявляющейся при биопсии мышц. Дерматомиозит отличается от миопатий наличием характерной сыпи.

Причины хронической воспалительной миопатии остаются недостаточно ясными. Данные серологических исследований не могут быть надёжной основой для суждения об этиологии, так как сопутствующая энтеровирусная инфекция может совпадать по времени, но не иметь отношения к этиологии полимиозита. Результаты электронно-микроскопических исследований могут неправильно интерпретироваться из-за сходства снимков вирионов с ультраструктурами рибосом и гликогена мышц. Энтеровирусы при хронических воспалительных миопатиях выделяются редко. Исследования на присутствие энтеровирусных геномных последовательностей в мышечной ткани дали противоречивую информацию. Результаты изучения Коксаки-вирусной инфекции на мышах говорят о возможности запуска энтеровирусами аутоиммунных воспалительных процессов с последующим исчезновением вируса.

Пациенты с иммунодефицитами могут страдать от дерматомиозито-подобного заболевания, протекающего синхронно с ECHO-вирусной инфекцией. Остаётся неясным, однако, что является первичным – поражение мышц вирусом или иммунными реакциями в ответ на персистенцию вируса в организме.

2.4. Заболевания сердца

Термин «миокардит» обозначает воспаление миокарда, не связанное с ишемическими повреждениями сердца. Часто миокардит протекает субклинически без остаточных явлений. В некоторых случаях заболевание может иметь тяжёлое течение и приводить к смертельному исходу. Считается, что 1,5 % энтеровирусных инфекций, в том числе 3,2 % инфекций, вызываемых вирусами Коксаки В, сопровождаются выраженными сердечными симптомами. Миокардит нередко находят на вскрытиях детей, умерших от молниеносной Коксаки-вирусной инфекции. Чаще всего заболевания сердца вызываются вирусом Коксаки В5, хотя и другие вирусы Коксаки В или А и вирусы ECHO также могут быть причиной этой болезни. Наиболее часто заболевают миокардита-

ми, вызванными вирусами Коксаки В, лица между 20 и 39 годами, преимущественно мужчины. Выделение вируса или обнаружение антител у заболевших острым миокардитом следует оценивать с осторожностью, поскольку энтеровирусная инфекция может быть сопутствующим заболеванием, не имеющим непосредственного отношения к сердечной патологии.

У отдельных пациентов острое воспаление миокарда переходит в хронический миокардит, прогрессирующий до дилатационной кардиомиопатии. Дилатационная кардиомиопатия человека может быть как врождённой, так и результатом перенесенной ранее вирусной инфекции, в частности вызванной вирусами Коксаки В. В этом случае сердце увеличено в размере, функция его существенно нарушена, но без признаков воспаления. Частота этого заболевания достигает в США 6 новых случаев на 100 000 населения ежегодно.

2.5. Заболевания новорожденных детей и детей младшего возраста

Новорожденные и дети младшего возраста представляют группу особого риска. У большинства из них энтеровирусная инфекция протекает бессимптомно. В некоторых случаях болезнь проявляется как относительно доброкачественная лихорадка, иногда с сыпью. В то же время, неполиомиелитные энтеровирусы являются наиболее частой причиной асептического менингита у детей моложе месяца. Обычно имеется предшествующее лихорадочное или респираторное заболевание у матери до родов. Инфекция у матери может быть как бессимптомной, так и тяжёлой.

Очень серьезным, часто с летальным исходом, является сепсис-подобное заболевание, вызываемое энтеровирусами. В одной серии наблюдений энтеровирусы были причиной септического заболевания у 65 % детей в возрасте до 3 месяцев. В других наблюдениях энтеровирусный геном был обнаружен у 80 из 345 детей до 3 месяцев, госпитализированных с подозрением на сепсис. В ряде случаев инфекция протекает молниеносно, крайне тяжело и заканчивается смертью ребёнка с некрозом печени и поражением лёгких, сердца, поджелудочной железы и мозга. Скорее всего, состояние здоровья ребёнка, уровень материнских антител и вирулентность вируса определяют тяжесть заболевания. По-видимому, летом и осенью энтеровирусы являются более частой причиной сепсис-подобных заболеваний, чем бактерии.

Поражения плода, выкидыши и мёртворождения обычно редки, им предшествует заболевание матери. Заражение новорожденных может

происходить проникновением вируса через плаценту, а также во время родов содержащими вирус материнскими кровью, калом, вагинальными выделениями. Источником заражения может быть также вирус, выделяемый другими новорожденными и персоналом больницы. Поэтому очень важным является строгое соблюдение правил гигиены, препятствующих переносу инфекции внутри детских больниц (смена перчаток и масок персоналом, изоляция заболевших детей и др.).

2.6. Диабет

Предполагается, что генетическая предрасположенность и факторы окружающей среды могут иметь значение при возникновении инсулинзависимого сахарного диабета. Ряд эпидемиологических и серологических исследований свидетельствует о связи между энтеровирусной инфекцией и развитием диабета. Антитела IgM к вирусу Коксаки В обнаруживали в три раза чаще в случаях первично диагностированного инсулин-зависимого сахарного диабета, чем у контрольных лиц. Имеются немногочисленные, но хорошо документированные случаи выделения вируса Коксаки В4 из поджелудочной железы пациентов с острым началом инсулин-зависимого сахарного диабета или погибших от него. При заражении некоторыми из выделенных вирусов обезьян и определённых линий мышей наблюдали развитие диабета. Пациенты, умершие от диабета, при котором выделяли вирус Коксаки, иногда имели и панкреатит, включая островковый. В целом связь между энтеровирусной инфекцией и диабетом представляется весьма вероятной. Требуются, однако, дальнейшие исследования энтеровирусного диабета у людей и роли при его возникновении иммунных механизмов хозяина.

2.7. Заболевания глаз

Новый серотип энтеровирусов – тип 70 – впервые в мировой практике вызвал в 70—80-х годах XX столетия две мощные волны острого геморрагического конъюнктивита. Первая волна ОГК началась в Гане и в течение 1969—1971 гг. быстро охватила десятки миллионов людей в прибрежных регионах Западной, Восточной и Северной Африки, Индии и в большинстве стран Юго-Восточной Азии, включая Японию. Небольшие локальные вспышки имели место в городах Европы (Москва, 1971; Лондон, 1971: Рим, 1974). Вторая волна пандемии ОГК возникла в 1980 г., когда были зарегистрированы вспышки острого заболевания глаз в Кении, Сингапуре, Малайзии. В первой половине 1981 г. обширные эпидемии ОГК отмечены в густонаселенных городах Индии, в Па-

кистане и Объединенных Арабских Эмиратах. Во второй половине 1981 г. пандемия впервые пересекла Атлантический океан и поразила сначала Бразилию, а затем население субтропических и тропических районов Южной, Центральной и Северной Америки. В 1982 г. вспышки ОГК были зарегистрированы в Австралии.

В 1970—1979 гг. в течение периодических вспышек ОГК в Сингапуре, Гонконге, Бомбее, Бангладеш, Малайзии возбудителем острого поражения глаз был вариант вируса Коксаки А24 (иногда перемежавшийся с энтеровирусом 70).

Острый геморрагический конъюнктивит (ОГК) характеризовался коротким инкубационным периодом, от 24 до 48 ч, предшествовавшим быстрому началу заболевания одного или обоих глаз. Основные симптомы болезни: слезотечение, жжение, боль со стороны пораженного глаза; отек и гиперемия конъюнктивы; субконъюнктивальные геморрагии от небольших петехий до обширных пятен; увеличение околоушных лимфоузлов. В ряде случаев отмечено развитие кератита и/или слабовыраженного переднего увеита. В целом все симптомы заболевания глаз, сопряженные с ОГК, заканчивались быстрым (в течение 1—2 недель) и полным самоизлечением без нарушения зрительных функций. По характеру клинических проявлений было невозможно определить какой из вирусов (энтеровирус 70 или вирус Коксаки А24) был этиологической причиной ОГК. Тяжелые неврологические осложнения (острый радикуломиелит), наблюдавшиеся у отдельных пациентов, были ассоциированы только с конъюнктивитом, вызванным энтеровирусом 70.

Острый геморрагический конъюнктивит поражал преимущественно молодых взрослых лиц (20—40 лет) и подростков. Источником инфекции были люди, больные ОГК, предметы быта (полотенца, подушки и др.), инструменты в кабинетах глазных врачей; способ передачи инфекции – воздушно-капельный, фекально-оральный, контактный – через слезную жидкость. Заболевание распространялось стремительно, и очень быстро (в течение нескольких дней) инфекция выводила из строя все трудоспособное население целых поселков и городов. На протяжении последних лет вспышки ОГК энтеровирусной этиологии не отмечены.

Новое заболевание глаз – острый энтеровирусный увеит (ЭУ), было обнаружено и изучено в нашей стране. Особо вирулентные варианты вирусов ECHO 19 и ECHO 11 вызвали в 1980—1989 гг. пять вспышек энтеровирусной инфекции, осложненной увеитом, в трех крупных городах Сибири (Красноярск и Красноярский край 1980—1981; 1982, 1986; Омск 1987—1988; Иркутск 1988—1989).

Заболевание глаз наблюдали преимущественно у детей в возрасте до 1 года. Заражение происходило чаще всего в стационарах, куда дети были помещены по поводу тяжелых предшествовавших заболеваний. Всего было выявлено около 750 случаев энтеровирусного увеита у детей.

Основными клиническими проявлениями острого энтеровирусного увеита были быстрая деструкция радужной оболочки (отёк и гиперемия радужки, разрушение пигментного листка радужки) и деформация зрачка (поражение мышц сфинктера зрачка). Во многих случаях заболевание прогрессировало и вело к развитию ранних и поздних (через 7—10 лет) осложнений (катаракта, глаукома) со значительной или полной потерей зрения. Профилактическое введение гамма-глобулина и вакцинация живой полиовирусной вакциной детей до трех лет существенно ограничили размах четырех последних вспышек ЭУ.

Помимо городов Сибири, единичные и групповые случаи ЭУ (всего около 200 случаев) удалось ретроспективно выявить у детей в центральных, южных, западных регионах России и в ряде других стран СНГ (Армения, Азербайджан, Грузия, Украина). Ретроспективный диагноз «энтеровирусный увеит» ставили на основании результатов клинического, анамнестического и серологического обследования пациентов. Дети, перенесшие острый ЭУ, длительно (3—7 лет) сохраняли высокий уровень нейтрализующих антител в крови (до 1 : 500—1 : 2 000) к одному из трех использованных в реакции нейтрализации эталонных сибирских офтальмотропных субсеротипов – ECHO19/K, ECHO11/A, ECHO11/B. В течение последних 15 лет в России не были зарегистрированы вспышки ЭУ.

2.8. Патогенез и патологическая анатомия

2.8.1. Патогенез

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

Вирус весьма эффективно заражает маленьких детей при попадании небольшой дозы пероральным путём и определяется в глотке в первые 3—4 дня (не более 7 дней) после заражения, как при клинически выраженной инфекции, так и в бессимптомных случаях. Вирус выделя-

ется с фекалиями в течение 3—4 недель (не более 5 недель), а у иммунодефицитных лиц может выделяться в течение нескольких лет.

В кишечном тракте одновременно могут размножаться два или более типов энтеровирусов, но во многих случаях имеет место интерференция с преимущественным размножением одного из вирусов. Природа местного, или клеточного, иммунитета, выражающегося в защите кишечника против реинфекции после перенесенного заражения энтеровирусами, до сих пор достаточно не изучена.

2.8.2. Патологическая анатомия

Вирусы Коксаки группы В вызывают у новорожденных детей тяжёлые генерализованные заболевания. Характерная патологическая картина включает очаговые некрозы, сопровождающиеся инфильтрацией лимфоцитами и полиморфно-ядерными лейкоцитами. Эти изменения наиболее значительны в сердце, но обнаруживаются также в головном и спинном мозге, печени, почках и надпочечниках. Вирусы Коксаки В могут поражать серое и белое вещество центральной нервной системы, вызывая картину менингоэнцефалита.

Инфекция энтеровирусами в перинатальном периоде и в первый год жизни иногда вызывает молниеносно протекающее сепсис-подобное заболевание со смертельным исходом. Характерными патогистологическими изменениями являются внутрисосудистая коагуляция и некроз печени.

При полиомиелитоподобных заболеваниях обнаруживают тяжёлые поражения центральной нервной системы, преимущественно в передних рогах спинного мозга, центрах продолговатого мозга и редко – в передних отделах мозга.

При энтеровирусном увеите разрушаются пигментный слой радужки и цилиарного тела, мышца сфинктера зрачка. В поздние сроки (через 2—12 лет) наступает фиброз и атрофия радужки, зарастание эндотелием зоны оттока с развитием глаукомы.

2.9. Иммунология

Нейтрализующие антитела появляются уже на ранних этапах энтеровирусной инфекции, одновременно с появлением симптомов заболевания. Они обычно типоспецифичны и сохраняются в организме много лет (вероятно в течение всей жизни). Заражение одним типом может вести к появлению низкого уровня быстро исчезающих антител к другим типам энтеровирусов. Роль клеточного иммунитета при энтеровирусных инфекциях изучена недостаточно.

2.10. Лечение неполиомиелитных энтеровирусных заболеваний

В настоящее время нет зарегистрированных химиотерапевтических препаратов для лечения или профилактики энтеровирусных болезней. Специфические вакцины неактуальны из-за множества серотипов вирусов и особенностей их эпидемиологии.

Основным средством для лечения асептического менингита является дегидратирующая терапия – диакарб, лазикс, фуросемид. Как указывалось выше, определенное облегчение приносит больным люмбальная пункция. В тяжёлых случаях менингоэнцефалита кроме дегидратации показано применение дексометазона внутривенно в возрастной дозе в течение 2—3 дней. При нарушениях функции дыхания применяются аппараты искусственного дыхания. При внутривенном введении дезинтоксикационных препаратов предпочтительно введение полиглюкина, реополиглюкина, реомакродекса.

Лечение внутривенным введением γ -глобулина оказалось успешным при энтеровирусных инфекциях ЦНС у иммунодефицитных больных. Эффективность такой терапии может зависеть, однако, от количества типоспецифических антител в препаратах γ-глобулина.

Во время внутрибольничных вспышек энтеровирусного увеита в сибирских городах для профилактики распространения инфекции внутри стационаров всем госпитализированным детям до 3-х лет вводили γ-глобулин. С целью предотвращения распространения энтеровирусной инфекции за пределы стационаров все детское население (до 3—7 лет) неблагополучных городов было подвергнуто поголовной массовой иммунизации живой вакциной против полиомиелита. Предполагалось, что эта мера будет способствовать созданию у детей интерференционного барьера и подавлению размножения энтеровирусов, вызывающих увеит. В целом выполненные мероприятия оказались весьма эффективными и позволили снизить в отдельных стационарах число заболевших увеитом детей до единичных случаев.

Внутрибольничные заражения энтеровирусами являются повседневной и очень существенной частью всей перинатальной и детской патологии, и это представляется одной из важных проблем современной медицины в целом. Необходимо выявить все возможные пути внутрибольничного инфицирования и разработать меры профилактики, начиная от планировки помещений до соблюдения больными и персоналом строгих правил поведения, направленных на предотвращение распространения вируса.

3. Лабораторная диагностика неполиомиелитных энтеровирусных инфекций

В данном разделе изложены основные сведения по специфической лабораторной диагностике энтеровирусных инфекций. Много полезных сведений об основах специфической диагностики энтеровирусных инфекций можно получить дополнительно в изданных ранее справочных руководствах, например, в главе: «Энтеровирусы» в книге «Лабораторная диагностика вирусных и риккетсиозных болезней» (под редакцией Э. Леннета и Н. Шмидт, Москва, «Медицина», 1974, с. 421—479), в «Руководстве по вирусологическим исследованиям полиомиелита», изданном ВОЗ на русском языке в 2005 году, а также в «Рекомендациях по эпидемиологическому надзору за энтеровирусами для поддержки программы ликвидации полиомиелита», изданными ВОЗ на русском языке в 2005 г.

3.1. Характеристика энтеровирусов

3.1.1. Классификация

Первоначально энтеровирусы были выделены в самостоятельную группу на основании физико-химических характеристик, таких как плавучая плотность (1,31—1,35 г/см^3 в хлористом цезии), коэффициент седиментации (от 150S до 165S), вес вириона (от 8×10^6 до 9×10^6 Da), отсутствие липидной оболочки, устойчивость к обработке эфиром и стабильность при pH от 3 до 10. Разделение энтеровирусов человека на четыре больших группы (вирусы полиомиелита, Коксаки А, Коксаки В, ECHO) было основано на их патогенности для лабораторных животных или способности вызывать цитопатический эффект в культуре клеток приматов (табл. 2). Идентификация серотипа основывалась на нейтрализации инфекционности вируса для животных или цитопатического действия вируса в культуре клеток специфическими антисыворотками (табл. 3).

Согласно последней классификации вирусов (Международный комитет по таксономии вирусов, 2003), основанной на геномных характеристиках вирусов, неполиомиелитные энтеровирусы человека представлены 4 видами (A, B, C, D), входящими в род Enterovirus, который относится к семейству *Picornaviridae* (от *pico* – малый и *rna* – содержащий РНК) (табл. 4). К каждому из 4 видов отнесены различные серотипы неполиомиелитных энтеровирусов (табл. 5). Типовым представителем рода является вирус полиомиелита.

Таблица 2

Энтеровирусы человека: восприимчивые животные и культуры клеток

Вирусы	Цитопатический эффект		Заболевание или патология	
	клетки обезьян	клетки человека	новорожденные мыши	обезьяны
Полиомиелита	+	+	–	+
Коксаки А	±	±	+	–
Коксаки В	+	+	+	–
ECHO	+	±	–	–

Примечание. Имеется много штаммов энтеровирусов, которые имеют характеристики, свойственные одновременно разным группам энтеровирусов.

Таблица 3

Неполиомиелитные энтеровирусы человека (принятая ранее классификация)

Вирусы	Относятся серотипы	Всего серотипов
Коксаки А	1-22, 24	23
Коксаки В	1-6	6
ECHO	1-7, 9, 11-21, 24-27, 29-33	28
Пронумерованные	68-71, 73-78, 89-91	13

Примечания.

1. Не менее 20 серотипов энтеровирусов человека ещё не классифицировано.
2. Вирус Коксаки А 23 идентичен ранее описанному вирусу ECHO 9.
3. Вирус ECHO 8 идентичен ранее охарактеризованному вирусу ECHO 1.
4. Вирус ECHO 10 оказался реовирусом.
5. Вирусы ECHO 22 и ECHO 23 были выделены как род Parechovirus и его отдельные серотипы.
6. Вирус ECHO 28 оказался риновирусом.
7. Вирус ECHO 34 идентичен ранее охарактеризованному вирусу Коксаки А 24.
8. Энтеровирус 72 является возбудителем гепатита А и выделен в отдельный род Hepatovirus в семействе *Picornaviridae* (см. табл. 4).

Таблица 4

Семейство *Picornaviridae*, роды, виды и число входящих в виды серотипов

Род и входящие в него виды	Число серотипов
Род Enterovirus	
Вирус полиомиелита	3
Энтеровирус человека А	16
Энтеровирус человека В	41
Энтеровирус человека С	11
Энтеровирус человека D	2
Обезьяний энтеровирус	20
Бычий энтеровирус	2
Свиной энтеровирус А	1
Свиной энтеровирус В	2
Род Hepatovirus	
Вирус гепатита А человека (бывший энтеровирус 72) Вирус гепатита А обезьян	1
Род Rhinovirus	
Риновирус человека А	18
Риновирус человека В	3
Неклассифицированные	82
Род Cardiovirus	
Вирус энцефаломиокардита мышей	1
Вирус Тейлера мышей	2 или 3
Род Teschovirus	
Вирус Тешенской болезни свиней 10	
Род Aftovirus	
Вирус ящура	7
Вирус ринита лошадей А	1
Род Parechovirus	
Бывшие вирусы ECHO 22 и ECHO 23	3

Примечание. Приведенная в таблице классификация основана на геномных характеристиках вирусов. По-видимому, будут считаться отдельными родами ещё несколько энтеровирусов животных. Большое число энтеровирусов (не менее 20) ещё не классифицировано.

Таблица 5

Таксономические виды неполиомиелитных энтеровирусов человека и входящие в виды серотипы

Вид	Число серотипов	Относятся серотипы
Энтеровирус человека А	16	Коксаки А 2-8, 10, 12, 14, 16 Энтеровирус 71, 76, 89-91
Энтеровирус человека В	41	Коксаки А9, Коксаки В 1-6, ECHO 1-7, 9, 11-21, 24-27, 29-33, Энтеровирусы 69, 73-75, 77, 78
Энтеровирус человека С	11	Коксаки А 1, 11, 13, 15, 17-22, 24
Энтеровирус человека D	2	Энтеровирусы 68 и 70

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

3.1.2. Влияние химических и физических агентов

Энтеровирусы вне организма нечувствительны к воздействию всех известных антибиотиков и химиотерапевтических препаратов. Эфир, дезоксихолат и различные детергенты, разрушающие арбовирусы, миксовирусы и ряд других вирусов не оказывают влияния на энтеровирусы. Энтеровирусы устойчивы в кислой среде (pH 3—5). Обработка 0,3 %-м формальдегидом, 0,1 N HCl или свободным остаточным хлором в концентрации 0,3—0,5 мг/л ведёт к быстрой инактивации энтеровирусов, однако присутствие органических веществ может оказывать защитное действие.

При 50 °С энтеровирусы быстро разрушаются. Добавление к вирусной взвеси хлористого магния в одномолярной концентрации сохраняет титр вируса при 50 °С практически неизменным в течение часа.

В замороженном состоянии активность энтеровирусов сохраняется в течение многих лет, при хранении в обычном холодильнике (4—6 °С) – в течение нескольких недель, а при комнатной температуре – на протяжении нескольких дней.

Энтеровирусы быстро разрушаются под воздействием ультрафиолетового облучения или при высушивании. Они выдерживают многократное замораживание и оттаивание без потери активности.

3.2. Роль лабораторных вирусологических исследований в постановке диагноза энтеровирусной инфекции

Для бесспорного признания вируса этиологическим агентом в обследуемом случае заболевания не всегда достаточно выделить вирус и продемонстрировать появление специфических антител. Особенно это касается этиологии спорадических случаев или первых случаев во время вспышек заболеваний, этиология которых на первых порах была неясной. Интерпретация лабораторных данных в указанных случаях требует особенной осторожности.

Для признания определенного вируса этиологическим фактором заболевания сбор и анализ доказательств должны быть многосторонними.

Клиническая картина изучаемого заболевания с неясной этиологией должна быть очерчена по физическим, лабораторным, патологоанатомическим данным.

Должны быть изучены эпидемиологические характеристики заболевания (источник инфекции, пути передачи, возраст заболевших, социальные, географические условия, сезонность и т. п.) в пользу его своеобразия.

Должны быть представлены данные в пользу вирусной этиологии болезни (т. е. данные, исключающие роль других микроорганизмов и неинфекционных причин).

От больного должен быть выделен предполагаемый вирусный агент или выявлены его нуклеотидные последовательности, а также установлена его таксономическая принадлежность.

Следует показать, что вирус не случайно присутствовал в организме пациента и не является контаминантом, полученным от использованных для выделения вируса животных или культур клеток.

Должны быть показаны сероконверсия или другие признаки иммунитета после перенесенного заболевания.

Заболевание должно быть воспроизведено при введении выделенного агента животным и изучены характеристики вызванного заболевания.

Вакцина или иммунная сыворотка должны предохранять от заболевания. Следует учитывать влияние на болезнь и других воздействий (например, интерференции с вакцинным вирусом полиомиелита у детей с энтеровирусной инфекцией).

Желательно, чтобы результаты этиологического изучения болезни были подтверждены другими исследователями.

Энтеровирусы очень часто вызывают бессимптомную инфекцию; доказаны случаи одновременной инфекции двумя, тремя и даже четырьмя энтеровирусами. Некоторые энтеровирусы (полиомиелита, Кок-

саки А7, А9, А16, А21 и другие, вирусы ECHO типов 4, 6, 9, 11, 16, 19, 30 и другие, энтеровирус типа 71) обнаруживаются периодически в качестве этиологических агентов эпидемических вспышек, и их патогенность для человека хорошо доказана. Однако эти же энтеровирусы часто выделяют от здоровых людей или на фоне очень лёгкого недомогания. Поэтому простое выделение вируса еще не является безоговорочным доказательством этиологической роли этого агента при заболевании и может быть случайным совпадением. Выделение энтеровируса из пищеварительного тракта даже при 4-кратном нарастании титра антител к этому вирусу может не иметь отношения к этиологии обследуемого случая заболевания. Вместе с тем, регулярное выделение энтеровируса одного типа от сходных случаев заболеваний и от клинически здоровых лиц из окружения больных в совокупности с гомотипичной иммунологической реакцией является веским доказательством этиологической роли соответствующего агента.

Выделение предполагаемого энтеровируса из стерильных жидкостей организма (СМЖ, крови и др.) или из тканей (центральной нервной системы, сердечной мышцы и др.), обнаружение характерных патологоанатомических признаков, обнаружение вирусного антигена (или геномных последовательностей вируса) в пораженных клетках рассматривают как убедительные доказательства этиологической связи выявленного агента с обследуемым заболеванием. Выделение одного и того же типа вируса от больных со сходными клиническими симптомами во время вспышки, особенно если оно подкрепляется результатами серологических исследований, указывает на этиологическую роль вируса этого типа. Для признания этиологической роли энтеровируса при изучении вновь возникающих заболеваний (например, вируса Коксаки А7 и энтеровируса типа 71 при вспышках полиомиелитоподобного заболевания, вирусов ECHO19 и ECHO11 при вспышках острого энтеровирусного увеита) помимо комплекса данных, полученных в одной лаборатории, чрезвычайно ценным является получение сходных эпидемиологических и лабораторных данных в других лабораториях, других районах и в другие годы.

3.3. Методы лабораторной вирусологической диагностики энтеровирусных инфекций

3.3.1. Безопасность работы в лаборатории, выполняющей диагностические исследования энтеровирусных инфекций

Согласно российским официальным нормативным документам, неполиомиелитные энтеровирусы отнесены к IV группе патогенности

(«Порядок учёта, хранения, передачи и транспортирования микроорганизмов I—IV групп патогенности» СП 1.2.036—95). Правила устройства микробиологических лабораторий, получения разрешений на работу с микроорганизмами и безопасности работы регламентируются СП 1.2.006—93 и СП 1.2.731—99.

Выполнение диагностических исследований энтеровирусных инфекций допускается в лабораториях, организациях, структурных подразделениях, имеющих санитарно-эпидемиологическое заключение и лицензию на выполнение работ с микроорганизмами III—IV групп патогенности.

Организация работы в лаборатории выполняется в соответствии с СП 1.2.731—99 «Безопасность работы с микроорганизмами III—IV групп патогенности и гельминтами».

Клинические материалы, которые используются для диагностических исследований энтеровирусных инфекций, могут быть инфицированы диким полиовирусом, поэтому при работе с ними необходимо соблюдать правила, изложенные в следующих нормативных документах:

- СП 1.2.036—95 «Порядок учёта, хранения, передачи и транспортирования материалов, инфицированных или потенциально инфицированных диким полиовирусом»;
- СП 1.3.1325—03 «Безопасность работы с материалами, инфицированными или потенциально инфицированными диким полиовирусом».

Основные рекомендации по работе лабораторий, выполняющих диагностические исследования энтеровирусных инфекций, содержатся в «Руководстве по лабораторным исследованиям полиомиелита» (4-е издание. ВОЗ. Женева, 2005) и в «Рекомендациях по эпидемиологическому надзору за энтеровирусами для поддержки программы ликвидации полиомиелита» (ВОЗ. Женева, 2005).

Среди лиц, работающих с энтеровирусами, точно документированные случаи лабораторных заражений являются редкими. Это – или следствие несчастного случая, или несоблюдение соответствующих предосторожностей. Известен случай заноса дикого вируса полиомиелита в семью работником производства полиовирусной вакцины. Хорошее владение техникой работы и употребление различных защитных приспособлений значительно снижают этот риск. Наиболее частой причиной лабораторных заражений является вдыхание аэрозолей вируссодержащих материалов, образующихся при работе с пипетками, шприцами, при центрифугировании, а также контакт с зараженными животными.

Работников, осуществляющих работу с инфекционными материалами, нужно инструктировать о необходимости обращения к врачу в случае заболевания лихорадочного типа. Следует периодически брать пробы крови у персонала и хранить сыворотки в замороженном виде для серологических исследований в случае заболевания. Для каждой лаборатории в соответствии с конкретными условиями работы следует разработать руководство по технике безопасности. Основное внимание следует уделять необходимости сознательного и ответственного отношения к работе со стороны персонала, а также тщательному обучению правилам безопасности новых сотрудников, поскольку само по себе существование правил безопасности и защитных приспособлений ещё не обеспечивает предупреждения лабораторных заражений.

Санитарными правилами СП 1.2.731—99 «Безопасность работы с микроорганизмами III—IV групп патогенности и гельминтами», определяются требования к организации работы, включая требования к помещениям и оборудованию лабораторий, проведению работ в лаборатории, средствам индивидуальной защиты, содержанию животных, обеззараживанию материала и уборке помещений, мероприятиям по ликвидации аварий и организации контроля за выполнением требований биологической безопасности. В этих санитарных правилах предписаны режимы обеззараживания различных зараженных материалов (поверхностей рабочих столов, стен и полов помещений, защитной одежды, лабораторной посуды и вируссодержащих материалов, инструментов). В этих правилах предписываются также режимы дезинфекции предметов, которые могут быть контаминированы выделениями больных людей (одежда, обувь, бельё, посуда, жидкие отходы, посуда из-под выделений, санитарно-техническое оборудование, уборочный материал, мусор, транспорт). Рекомендуются также средства и методы дезинфекции, используемые при работе с микроорганизмами III и IV групп патогенности и бактериологический метод контроля эффективности работы парового стерилизатора.

3.3.2. Правила забора и транспортирования материалов от больных для проведения вирусологических исследований

Для подтверждения вирусной этиологии заболевания необходимо проведение лабораторного исследования, эффективность которого зависит от правильного сбора соответствующих материалов (тканей, фекалий, носоглоточных смывов, крови, везикулярной жидкости, спинномозговой жидкости) и транспортирования их в лабораторию. Все пробы для выделения вируса необходимо брать с соблюдением соответствующих предосторожностей для исключения контаминации одной пробы

материалом другой пробы этого же больного или материалом пробы другого обследуемого. Для успешного лабораторного исследования необходимо производить как можно более ранний отбор проб.

Забор материалов осуществляется медицинскими работниками лечебно-профилактического учреждения, куда госпитализирован больной. Для отбора проб используют стерильную стеклянную или пластиковую посуду.

Две пробы фекалий для выделения вируса отбирают в течение 7 дней после начала болезни, но не позднее 14 дней, с интервалом 24—48 ч.

Носоглоточные/глоточные смывы отбирают в первые 3—4 дня от начала заболевания. Для получения носоглоточного/глоточного смыва можно использовать стерильную дистиллированную воду, бульон или солевой раствор. Отбор материала с помощью глоточного тампона производят в те же сроки. Тампоном протирают заднюю стенку глотки, миндалин и нёбных дужек. Тампоны помещают в пробирку с 1—2 мл раствора Хэнкса; пробу исследуют сразу или хранят в замороженном виде.

Спинно-мозговую жидкость берут в первые дни болезни в асептических условиях стерильным шприцем только по клиническим показаниям.

Пробы крови для серологической диагностики следует брать утром натощак. На всех этапах взятия и обработки крови принимают меры для предотвращения гемолиза. Первую пробу крови (5 мл) берут как можно раньше после начала болезни, вторую – на 3—4-й неделе, в стадии реконвалесценции. Параллельно кровь исследуют на выделение вируса – возбудителя болезни.

В случае летального исхода для исследования проводят забор секционного материала (ткани головного, спинного и продолговатого мозга и варолиева моста, содержимое кишечника и ткань кишечной стенки). При необходимости исследованию подвергают и другие материалы – ткань сердечной мышцы, печени, легких, селезенки, почек, лимфатических узлов, глаза и т. д. Пробу нужно брать как можно раньше после смерти. Ткани берут в заранее намеченном порядке, чтобы избежать их контаминации содержимым желудка и кишечника. Для иссечения тканей пользуются стерильными инструментами (отдельный набор для каждой пробы). Объём каждой пробы (кусочка) из тканей центральной нервной системы должен составлять примерно 1 $см^3$; из толстой кишки иссекается сегмент длиной 3—5 см, содержащий фекальные массы.

Собранные пробы немедленно отправляют в лабораторию. Все пробы, кроме фекалий, спинно-мозговой жидкости и крови сразу же после взятия помещают в транспортировочную среду. Если отправка проб задерживается, их помещают в холодильник при температуре 4—8 °С. Если время до отправки превышает 24 ч пробы замораживают при температуре –20° или ниже. Следует сохранять их замороженными до получения лабораторией. Сыворотки без добавления консервантов хранят в замороженном виде. Повторное замораживание и оттаивание сывороток (больше 4 раз) может оказывать неблагоприятное влияние на титр антител.

Пробы помещают в пластиковые мешки так, чтобы избежать протечек и повреждений. Все материалы должны сопровождаться соответствующими документами – направлением на исследование с указанием наименования учреждения, адреса, телефона, адреса электронной почты, факса и сопроводительными документами, содержащими основные сведения о больном.

Транспортирование проб осуществляют с соблюдением условий «холодовой цепи» в термоконтейнерах или термосах, обеспечивающих эти условия. При транспортировании проб руководствуются санитарными правилами «Порядок учёта, хранения, передачи и транспортирования микроорганизмов I—IV групп патогенности. СП 1.2.036—95».

При отборе, хранении и транспортировании проб руководствуются основными методическими документами:

- «Рекомендации по эпидемиологическому надзору за энтеровирусами для поддержки программы ликвидации полиомиелита» (ВОЗ. Женева, 2005);
- «Руководство по лабораторным исследованиям полиомиелита» (4-е издание. ВОЗ. Женева, 2005).

3.3.3. Выделение энтеровирусов

Основными методами лабораторного подтверждения энтеровирусной инфекции являются выделение вируса (в культуре клеток или на животных) и обнаружение РНК энтеровирусов с помощью ПЦР. Выделение вируса хотя и требует большего времени, даёт наиболее однозначный ответ на вопрос об этиологии заболевания и позволяет использовать выделенный вирус для последующих эпидемиологических исследований. ПЦР обладает большей чувствительностью, большей быстротой и позволяет выявлять вирусы, не размножающиеся в культуре клеток. ПЦР используют при исследовании спинно-мозговой жидкости и материалов из верхних дыхательных путей.

3.3.3.1. Культуры клеток

Универсальной культуры клеток (или культуральной системы), пригодной для выделения всех энтеровирусов, не существует. Некоторые штаммы энтеровирусов не обладают цитопатогенностью ни для одной из известных культур клеток и могут быть выделены только с использованием чувствительных лабораторных животных, что достаточно сложно в условиях практической лаборатории. Обобщенные сведения о чувствительности наиболее распространённых в лабораториях перевиваемых культур клеток к различным энтеровирусам представлены в табл. 6.

Таблица 6

Чувствительность перевиваемых культур клеток к различным энтеровирусам

Вирусы	Проявление цитопатического эффекта на культуре клеток			
	RD	HEp-2	L20B	BGM
Полиомиелита 1-3	+	+	+	+
ECHO	+	–	–	±
Коксаки А	± за исключением не размножающихся A1, A19, A22	–	(Коксаки А 2-6, 8, 10, 14)	–
Коксаки В	–	+	–	+
Энтеровирусы 68-71	+/–	–	–	–

Для увеличения вероятности выделения энтеровируса из исследуемого материала целесообразно использовать не менее двух видов культур клеток, одной из которых должна быть культура клеток RD.

Эффективность исследования материала зависит от состояния клеточных культур: клетки должны сохранять высокую чувствительность к энтеровирусам, аутентичность, стабильность и быть свободными от загрязнения микроорганизмами (простейшими, бактериями, грибами, дрожжами, микоплазмами, вирусами).

Культуры клеток должны быть получены из аттестованного официального источника. Подробные рекомендации по работе с культурами клеток изложены в «Руководстве по лабораторным исследованиям полиомиелита» (4-е издание. ВОЗ. Женева, 2005).

3.3.3.2. Подготовка проб для исследования в культуре клеток

Пробы фекалий. Готовят 10—20 %-ю суспензию фекалий в сбалансированном солевом растворе (ФСБ) с антибиотиками. Пробы обрабатывают хлороформом, к действию которого устойчивы энтеровирусы. Такая обработка позволяет избавиться от бактериального и грибкового загрязнения пробы, удаляет потенциально токсичные липиды, способствует диссоциации вирусных агрегатов.

В маркированную центрифужную пробирку последовательно добавляют 10 мл ФСБ с антибиотиками, 1 г стеклянных бус и 1 мл хлороформа. Вносят примерно 2 г фекальной пробы, плотно закрывают пробирку и интенсивно встряхивают в течение 20 мин. Центрифугируют с охлаждением в течение 20 мин при 1 500 g. Надосадочную жидкость отбирают для исследования. (Руководство по лабораторным исследованиям полиомиелита. 4-е издание. ВОЗ. Женева, 2005.)

Тампоны. Тампоны встряхивают в транспортировочной среде для высвобождения клеточного материала, избегая образования аэрозолей. Полученную суспензию обрабатывают хлороформом, как описано выше.

Спинно-мозговая жидкость. Пробы спинно-мозговой жидкости используют для исследования без дополнительной обработки. Если проба мутная, её осветляют центрифугированием при 1 600—2 000 g в течение 10 мин.

Тканевые пробы. Готовят 10—20 %-ю тканевую суспензию. Для этого ткани растирают в стерильной ступке, добавляя при необходимости стерильный песок и небольшое количество транспортировочной среды. Суспензию осветляют центрифугированием при 1 600—2 000 g в течение 10 мин.

3.3.3.3. Выделение и идентификация вирусов на культуре клеток

При выделении энтеровирусов с помощью чувствительных культур клеток следует руководствоваться принципами, изложенными в «Рекомендациях по эпидемиологическому надзору за энтеровирусами для поддержки программы ликвидации полиомиелита» (ВОЗ. Женева, 2005), «Руководстве по лабораторным исследованиям полиомиелита» (4-е издание. ВОЗ. Женева, 2005) МУ 4.2.2029—05 «Санитарно-вирусологический контроль водных объектов» (Москва, 2006).

Энтеровирусы обычно идентифицируют в реакциях нейтрализации инфекционности, связывания комплемента, преципитации, иммунофлюоресценции или подавления гемагглютинации. Проведение всех этих реакций возможно лишь при наличии диагностических типоспецифических иммунных сывороток высокого титра. Наиболее чувствитель-

ным, специфичным и распространённым способом идентификации является реакция нейтрализации инфекционности.

В основе реакции нейтрализации инфекционности лежит взаимодействие исследуемого вируса с гомологичной сывороткой (или смесью антисывороток), которая нейтрализует вирус, что проявляется в виде отсутствия ЦПЭ на культуре клеток. В опыте по нейтрализации вирусную суспензию, содержащую 100 $ТЦД_{50}$, смешивают в равном объёме с диагностическими сыворотками. После инкубации в течение 1—2 ч при 37 °С смесь вводят в культуры клеток. Иммунная сыворотка, которая предотвращает развитие ЦПЭ, указывает на тип вируса.

При постановке реакции нейтрализации для идентификации выделенного агента руководствуются вышеуказанными методическими документами.

3.3.4. Серологические методы диагностики энтеровирусных инфекций

В сыворотке пациента можно обнаружить специфические антитела (нейтрализующие, комплементсвязывающие, преципитирующие, подавляющие гемагглютинацию). Диагностика отдельных случаев заболевания только серологическими методами требует большого количества исследований со всеми известными серотипами энтеровирусов, поэтому её предпринимают только при наличии данных, позволяющих предполагать тип этиологического агента (характерной клинической картины болезни, выделения и идентификации энтеровируса от больного, наличия вспышки заболеваний, вызванных установленным типом вируса).

Определение антител проводят с диагностической целью или при изучении эпидемиологических аспектов инфекции.

Для диагностических целей необходимы, по крайней мере, две пробы сыворотки, первую из которых берут как можно раньше после начала болезни, а вторую – через 2—3 недели после первой. Диагноз инфекции подтверждается значительным подъёмом титра специфических антител во второй пробе. Диагностически значимым считают 4-кратный и больший подъём титра антител.

Для эпидемиологических исследований достаточно одной пробы сыворотки от каждого обследуемого; внимание следует обращать на правильный отбор обследуемых лиц и компоновку групп, чтобы получить наиболее представительные результаты.

В настоящее время для серологической диагностики используют преимущественно реакцию нейтрализации инфекционности. Другие методы выявления антител (реакцию связывания комплемента, преципитацию в агаре, подавление гемагглютинации) используют редко. В основе определения титров антител с помощью реакции нейтрализации

лежит принцип взаимодействия известного вируса с гомологичными антителами, присутствующими в сыворотке, что проявляется в виде отсутствия ЦПЭ на культуре клеток.

Разведения сыворотки (двукратные или пятикратные до, приблизительно, 1 : 2 500) смешивают с равными объёмами разведения вируса, содержащего 100 $ТЦД_{50}$ в том объёме смеси, который будет введен в культуру при заражении. Смесь выдерживают 2 ч при 37 °С и вносят в 2—3 пробирки или лунки с культурой клеток. Контроли должны включать: а) наименьшее (1 : 4) разведение сыворотки для проверки токсичности; б) контроль качества клеток со средой; в) титрование рабочей дозы вируса. Титром сыворотки считают наибольшее разведение, защищающее 50 % зараженных культур от действия 100 $ТЦД_{50}$ вируса.

3.3.5. Молекулярно-биологические методы диагностики энтеровирусных инфекций

Основные сведения об использовании молекулярно-биологических методов для индикации и идентификации энтеровирусов изложены в методических указаниях 4.2.2029—05 «Санитарно-вирусологический контроль водных объектов».

Разработанные в последние годы молекулярно-биологические методы индикации и типирования энтеровирусов позволяют выявить наличие энтеровирусных геномных последовательностей в исследуемом материале уже через несколько часов после начала работы и установить их типовую принадлежность в большинстве случаев уже через 2—3 дня.

Обязательным условием для получения достоверных результатов при проведении молекулярно-биологической диагностики является наличие квалифицированного персонала.

Набор помещений и оборудования (ОТ-ПЦР, электрофорез), организация работы должны исключать возможность случайной контаминации исследуемых проб.

Главное преимущество молекулярно-биологических методов – быстрота и достоверность выявления и типирования возбудителей. Это создаёт возможность раннего этиологического диагноза и экономию на средствах лечения и длительности пребывания в стационаре (например, при снятии диагноза бактериального менингита или сепсиса). При быстрой постановке этиологического диагноза возможно проведение быстрой специфической профилактики (например, введение гаммаглобулина при вспышках энтеровирусного менингита или увеита).

Главным недостатком традиционных методов выделения и типирования энтеровирусов является их длительность.

Быстрота и специфичность определения принадлежности возбудителя могут иметь исключительно важное значение при изучении вспышек заболеваний («молекулярная эпидемиология»). Создаётся надёжная основа для быстрого и точного установления источников инфекции, времени и путей распространения возбудителя, влияния бытовых условий, соблюдения режимов санитарии в больницах, эффективности проведения профилактических мероприятий.

Наиболее часто ОТ-ПЦР используют для диагноза энтеровирусной инфекции путём прямого выявления последовательностей геномной РНК вируса в клинических пробах. Имеется множество модификаций методики, но все методы, способные установить родовые последовательности энтеровирусов, имеют несколько общих узловых характеристик. Наиболее важной из них является использование праймеров для 5' нетранслируемой области вирусного генома. Опубликованы последовательности многих праймеров, специфичных для различных последовательностей этого региона у разных групп энтеровирусов. Однако значительная часть праймеров не проверена на достаточно большом числе штаммов, выделенных из клинических материалов, чтобы проконтролировать их реактивность со всеми серотипами и штаммами и поэтому не оценена достаточно хорошо для использования в диагностике. Главным преимуществом панэнтеровирусной ОТ-ПЦР является быстрое выявление энтеровируса даже с малым количеством исследуемого материала (как, например, СМЖ) и вирусов, которые не размножаются в культурах клеток. Главным недостатком ОТ-ПЦР-диагностики является вариабельность результатов, зависящая главным образом от природы исследуемой пробы. Хотя в некоторых случаях ОТ-ПЦР способна уловить единичные копии вирусной РНК, иногда её чувствительность оказывается намного ниже, например, при исследовании проб кала (но всё же не ниже чувствительности культур клеток).

Молекулярное типирование энтеровирусов основано на ОТ-ПЦР и определении нуклеотидной последовательности в области генома, кодирующей белок капсида VP1. Серотип исследуемого изолята определяют сравнением полученных последовательностей с имеющимися в генном банке последовательностями прототипных энтеровирусов человека. Этот метод несоизмеримо ускоряет типирование и может быть использован для идентификации изолятов, которые трудно или невозможно типировать, используя обычные иммунологические и вирусологические методы. Метод особенно полезен для оценки родства штаммов во время вспышек.

4. Эпидемиология неполиомиелитных энтеровирусных инфекций

Энтеровирусы обнаруживают у людей во всех районах земного шара. В тропических и субтропических странах они циркулируют постоянно. В странах с умеренным климатом энтеровирусы наиболее часто встречаются в конце лета и начале осени и могут быстро распространяться среди населения в виде скрытых или явных эпидемий. Из-за отсутствия иммунитета дети наиболее восприимчивы к инфекции энтеровирусами и служат основными их распространителями. Зараженность детей при низком санитарно-гигиеническом уровне жизни может доходить до 50 %. Уровень естественного иммунитета с возрастом увеличивается. Чем хуже санитарные условия, тем в более раннем возрасте происходит инфицирование, и вырабатывается невосприимчивость. В некоторых районах свыше 90 % детей оказываются иммунными к распространённым типам энтеровирусов уже в возрасте 5 лет. С возрастанием уровня личной и коммунальной гигиены циркуляция энтеровирусов сокращается, и увеличивается число лиц, доживающих до взрослого возраста без инфицирования и без иммунитета.

4.1. Пути передачи

Источником инфекции является больной человек или инфицированный бессимптомный носитель вируса. Вирус выделяется из носоглотки и кишечного тракта. Механизм передачи – фекально-оральный, аспирационный (аэрозольный). Пути передачи – водный, контактно-бытовой, пищевой, воздушно-капельный. Относительная роль каждого из путей передачи остаётся неясной и может варьировать в зависимости от сроков после начала болезни (или инфицирования), характеристик вируса и условий окружения. Факторы передачи инфекции – контаминированная энторовирусами вода, овощи, руки, игрушки и другие объекты внешней среды.

Энтеровирусы регулярно выделяют из сточных вод, и по видовому составу и количественному содержанию можно судить об их циркуляции на соответствующих территориях. Поверхностные воды часто контаминированы энтеровирусами (озёра, бассейны), их изредка обнаруживали даже в хлорированной водопроводной воде. Доказано, что некоторые вспышки серозного менингита в сибирских городах были связаны с потреблением контаминированной воды. Использование сточных вод для полива сельскохозяйственных угодий, приводящее к сохранению вируса на овощах, не является важным путём передачи вируса.

4.2. Инкубационный период и период заразительности

Инкубационный период широко варьирует, составляя от 2 до 35 дней, в среднем – до 1 недели. Высокая заразительность энтеровирусов убедительно доказана. Заболеваемость детей составляет обычно 10—20 %, достигая среди детей самых младших возрастов 50 %. Часто наблюдается внутрисемейное распространение инфекции. Эпидемиологические данные указывают, что заразительность инфицированных лиц выше в ранние периоды инфекции, когда возбудитель присутствует в экскретах организма в наибольших концентрациях. Вирус обнаруживают в крови, моче, носоглотке и фекалиях за несколько дней до появления клинических симптомов. Через 2 недели большинство энтеровирусов ещё выделяется с фекалиями, но уже не обнаруживается в крови или носоглоточном отделяемом.

4.3. Некоторые характеристики эпидемиологии энтеровирусных инфекций

Такие факторы, как возраст, пол и социально-экономический статус играют существенную роль в эпидемиологии энтеровирусных инфекций.

Большое число неполиомиелитных энтеровирусов, лёгкость и широта их распространения, зависящие от предыдущих инфекций и связанного с ними иммунитета, объясняют тот факт, что первичные инфекции имеют место преимущественно в детском возрасте. При первичных инфекциях количество выделяемого вируса и длительность его выделения являются наибольшими, поэтому дети представляют собой наиболее важный источник инфекции, особенно в семьях. Вероятность вторичного инфицирования и тяжесть клинических проявлений существенно варьируют для различных энтеровирусов. До 90 % и более членов семьи были заражены вирусами острого геморрагического конъюнктивита (энтеровирус типа 70 и Коксаки А24), в то время как другие вирусы – Коксаки и ECHO – инфицировали только около 50—75 % восприимчивых членов семьи, преимущественно детей в возрасте 5—9 лет.

Большинство энтеровирусных инфекций протекает более тяжело у взрослых лиц, в то же время, некоторые энтеровирусы (например, ECHO 11) вызывают в редких случаях у новорождённых исключительно тяжёлое заболевание и быстро приводят к летальному исходу («вирусный сепсис»).

Особую важность имеет распространение энтеровирусных инфекций в организованных детских коллективах (детских садах, школах), когда в группах детей до 50 % детей могут оказаться зараженными. Хо-

рошо документированные многочисленные случаи внутрибольничных энтеровирусных инфекций объясняются как недостаточно продуманным устройством больниц (их планировкой, системами сантехники), так и в ещё большей мере недостаточной обученностью и дисциплиной персонала по соблюдению мер профилактики внутрибольничных инфекций. Примерами являются вспышки острого энтеровирусного увеита в больницах Красноярска, Омска и Иркутска в 1980—1989 гг. с десятками и сотнями заболевших детей, потерявших зрение.

Почти все энтеровирусы могут вызывать как спорадические случаи заболевания, так и быть причиной крупных вспышек или даже пандемий. Энтеровирус 70-го типа вызвал пандемию геморрагического конъюнктивита, которая охватила десятки миллионов человек с большим количеством неврологических осложнений.

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

Характерно, что в одном месте одновременно циркулируют только несколько серотипов энтеровирусов.

Серологическое обследование населения показало, что значительная его часть имеет нейтрализующие антитела к определённым типам энтеровирусов, что говорит о контакте с инфекцией в прошлом. Наличие IgM антител к энтеровирусам у 4—6 % населения указывает на то, что эта часть популяции перенесла свежую (в течение 1—2 месяцев) энтеровирусную инфекцию. Было установлено также, что инфекция одним типом энтеровируса бустирует титры IgM и нейтрализующих антител к другим серотипам энтеровирусов. Наличие и уровень антител к определенному серотипу варьирует в зависимости от времени, места, возраста. Поэтому интерпретация результатов серологических обследований должна быть весьма осторожной.

4.4. Молекулярная эпидемиология

Нуклеотидная последовательность генома является непревзойдённым «маркером» любого вируса и даёт возможность проследить его «судьбу» (пути передачи на уровне конкретных пациентов, передачу

между географическими областями и т. д.). При высокой степени сходства нуклеотидных последовательностей генома нескольких изолятов из одной эпидемии можно с уверенностью утверждать, что эпидемия была вызвана одним генотипом вируса и, скорее всего, имела общий источник.

При изучении молекулярной эпидемиологии энтеровирусов наиболее часто определяют полную или частичную последовательность нуклеотидов в области генома VP1, поскольку результаты изучения последовательностей в этой относительно стабильной области генома совпадают с результатами серотипирования и дают ценную информацию о характеристиках штамма.

4.5. Основные направления эпидемиологического надзора за энтеровирусными инфекциями

Эпидемиологический надзор осуществляется органами и учреждениями, осуществляющими государственный санитарно-эпидемиологический надзор.

Целью эпидемиологического надзора является оценка эпидемиологической ситуации и разработка эпидемиологически обоснованных мероприятий, направленных на предупреждение возникновения случаев заболеваний, вызываемых энтеровирусами. Эпидемиологический надзор за энтеровирусными инфекциями представляет собой постоянное наблюдение за эпидемическим процессом и включает:

- слежение за заболеваемостью энтеровирусными инфекциями;
- слежение за циркуляцией энтеровирусов среди населения и в объектах окружающей среды (вода, продукты питания);
- изучение клинических проявлений инфекций (учет различных форм и тяжести течения заболеваний, частоты возникновения и характера осложнений, лабораторное подтверждение диагноза);
- оценка эффективности проводимых мероприятий и принятие административных решений;
- прогнозирование развития эпидемиологической ситуации.

Эпидемиологический анализ заболеваемости энтеровирусными инфекциями является составной частью проведения общего эпидемиологического надзора за заболеваемостью. Особое внимание уделяется анализу причин летальных исходов. Значение имеет анализ данных догоспитального периода, сроки обращения от начала заболевания, сроки госпитализации от момента обращения, первоначальный диагноз, а также анализ лабораторного вирусологического обследования, сроки забора и доставки материала в лабораторию. Эпидемиологический анализ проводится в целом по территории и по отдельным районам, а также по городам и сельской местности.

4.5.1. Учёт, регистрация и отчётность о заболеваемости энтеровирусными инфекциями

Диагноз энтеровирусной инфекции устанавливается только на основании лабораторного подтверждения (выделение энтеровируса из биологических материалов, нарастание титра антител).

Врачи всех специальностей, средние медицинские работники лечебно-профилактических, образовательных, оздоровительных, а также учреждений социального обеспечения, независимо от форм собственности и ведомственной принадлежности, при оказании всех видов медицинской помощи обязаны выявлять больных энтеровирусной инфекцией, а также лиц, подозрительных на эту инфекцию.

Выявление больных осуществляется при медицинском осмотре лиц, обращении за медицинской помощью, оказании медицинской помощи на дому, в детских дошкольных, образовательных, оздоровительных, социального обеспечения и других учреждениях.

На каждый случай энтеровирусной инфекции или подозрения на это заболевание лечебно-профилактическое учреждение немедленно представляет в филиал «Центра гигиены и эпидемиологии» в субъекте Российской Федерации экстренное извещение по форме № 058/у (по телефону, электронной почте). Ответственность за полноту и своевременность представления экстренного извещения в филиал «Центра гигиены и эпидемиологии» в субъекте Российской Федерации несет руководитель лечебно-профилактического учреждения.

Каждый случай энтеровирусного заболевания (или подозрения на это заболевание) подлежит регистрации и учету по месту его выявления в лечебно-профилактических, детских, подростковых, оздоровительных и других учреждениях, независимо от ведомственной принадлежности и форм собственности, а также в медицинских учреждениях, занимающихся частной практикой, в журнале учета инфекционных заболеваний (форма № 060/у). Лечебно-профилактическое учреждение, уточнившее, изменившее или отменившее диагноз, обязано отослать новое извещение.

Для персонального учета больных и лиц с подозрением на это заболевание, а также для контроля полноты и сроков представления информации в учреждения, осуществляющие государственный санитарно-эпидемиологический надзор, сведения из экстренных извещений вносятся в журнал учета инфекционных заболеваний как в учреждениях здравоохранения, так и в учреждениях, осуществляющих государственный санитарно-эпидемиологический надзор. На каждого больного с подозрением на это заболевание оформляется карта эпидемиологического расследования случая инфекционного заболевания в установленной форме.

При возникновении групповых заболеваний (10 и более случаев) в детских дошкольных, подростковых и лечебно-профилактических учреждениях направляется внеочередное донесение в «Центр гигиены и эпидемиологии» в субъекте Российской Федерации и управление Роспотребнадзора по субъекту Российской Федерации.

При подозрении на серозный менингит или другую форму поражения нервной системы инфекционной этиологии больные должны быть госпитализированы для уточнения диагноза и лечения. В большинстве спорадических случаев заболевания диагноз энтеровирусной инфекции устанавливается поздно, после получения результатов вирусологического исследования, в конце пребывания больного в стационаре или после его выписки.

4.5.2. Организация и проведение профилактических и противоэпидемических мероприятий

4.5.2.1. Организация профилактических мероприятий

Методы специфической профилактики неполиомиелитных энтеровирусных инфекций не разработаны как из-за особенностей их эпидемиологии, так и из-за большого числа серотипов. В 70-е годы в нашей стране была разработана инактивированная вакцина против инфекции энтеровирусом типа 71. Она была успешно применена для массовой вакцинации детей в Болгарии после случившейся в этой стране в 1975 году большой эпидемии полиомиелито-подобного заболевания, вызванной энтеровирусом типа 71. Не разработаны также методы неспецифической профилактики неполиомиелитных энтеровирусных инфекций. Массовая вакцинация всего детского населения живой вакциной против полиомиелита купировала вспышки серозного менингита и энтеровирусного увеита в нескольких сибирских городах в разные годы, по-видимому, в результате интерференционного прессинга аттенуированных вирусов полиомиелита.

Профилактические мероприятия, направленные на предупреждение распространения возбудителя, проводятся органами и учреждениями госсанэпидслужбы, здравоохранения, а также гражданами, индивидуальными предпринимателями и юридическими лицами в соответствии с действующим законодательством Российской Федерации.

Комплексные планы противоэпидемических мероприятий разрабатываются управлениями Роспотребнадзора по субъектам Российской Федерации, органами управления здравоохранением субъектов Российской Федерации и заинтересованными организациями.

Профилактические мероприятия направлены на предотвращение загрязнения возбудителем объектов окружающей среды, санитарное

благоустройство источников водоснабжения, соблюдение правил удаления и обезвреживания нечистот, обеспечения населения безопасными продуктами питания и доброкачественной питьевой водой.

4.5.2.2. Организация и проведение противоэпидемических мероприятий

Противоэпидемические мероприятия в очаге энтеровирусной инфекции направлены на его локализацию с целью максимального недопущения возможного распространения инфекции, выявление источника возбудителя инфекции, в частности пищевых продуктов или питьевой воды, которые могли бы являться факторами передачи энтеровирусов, а также на определение круга лиц, подвергшихся риску заражения.

При возникновении заболеваний, имеющих клиническую картину, характерную для энтеровирусной инфекции, необходимо провести следующие мероприятия.

1. Обязательная и как можно более ранняя изоляция заболевших. Особое внимание должно быть обращено на изоляцию больных с легкими формами болезни, являющихся основным источником распространения инфекции по причине ошибочной трактовки заболевания, проходящего часто под диагнозами «грипп», «острый гастрит» и другие. Ранняя изоляция особенно важна в детских организованных коллективах. С целью ранней диагностики и своевременной изоляции заболевших необходимо проводить медицинское наблюдение за контактировавшими детьми с ежедневным осмотром кожи, слизистой зева, с измерением температуры тела.

2. Изоляция больных с легкими формами болезни без ясных признаков поражения нервной системы (энтеровирусная лихорадка, эпидемическая миалгия, герпетическая ангина) проводится сроком на 10 дней, после чего переболевший может быть возвращен в коллектив без дополнительных сроков карантинизации.

3. При подозрении на серозный менингит или другую форму поражения нервной системы энтеровирусной этиологии больные должны быть госпитализированы в стационар с целью уточнения диагноза, проведения рационального лечения и режима, предупреждающего дальнейшие нарушения функций центральной нервной системы. Выписку из стационара больных после перенесенного серозного менингита или других форм поражения нервной системы целесообразно проводить не ранее истечения двух недель от начала болезни (учитывая сроки нормализации клинических проявлений заболевания, нормализации спинномозговой жидкости) с последующим щадящим режимом на такой же срок.

4. При появлении первых случаев заболевания карантин в детских коллективах накладывается сроком на 10 дней. При массовом распространении заболеваний среди населения города, района и так далее рекомендуется перевод детских дошкольных учреждений на круглосуточную работу. Обнаружение энтеровирусов у контактировавших здоровых лиц не требует специальных мер лечения и профилактики этой инфекции.

5. В случаях массового распространения заболевания следует запретить проведение массовых мероприятий.

6. Организовать подворные обходы с целью выявления лиц больных, подозрительных на заболевание и изоляцию их.

7. Проводить вирусологическое и серологическое (парные сыворотки) обследования больных.

8. Проводить вирусологическое и серологическое (по показаниям) обследования контактных лиц в очагах.

9. Дезинфекционные мероприятия в очагах проводить так же, как при инфекционных заболеваниях с фекально-оральным механизмом передачи вирусной этиологии.

10. Несмотря на определенные успехи, достигнутые в изучении клинки, этиологии и эпидемиологии заболеваний, вызванных вирусами Коксаки и ECHO, до настоящего времени не разработаны методы специфической и неспецифической профилактики этих инфекций.

Одним из перспективных методов борьбы с энтеровирусными инфекциями является антагонистическое действие на болезнетворный энтеровирус аттенуированных штаммов Сэбина (живой полиомиелитной вакциной). Этот способ был успешно использован для купирования вспышек серозного менингита в Республике Калмыкия, Свердловской и Иркутской областях, вспышек полиоподобного заболевания, вызванного EV71, в Болгарии и вспышек острого энтеровирусного увеита в ряде городов Сибирского федерального округа.

Принцип действия ОПВ при купировании эпидемии серозного менингита основан на быстром (2—3 дня) заселении кишечника в 80—90 % детей от 1 года до 14 лет вакцинным полиовирусом и, как следствие, вытеснение из циркуляции энтеровирусов – возбудителей серозного менингита. Вакцинацию (1-кратно) надо проводить на подъеме заболеваемости, не дожидаясь, когда число заболевших достигнет нескольких сот человек.

4.6. Гигиеническое воспитание и обучение граждан по вопросам профилактики энтеровирусных инфекций

4.6.1. Гигиеническое воспитание и обучение населения осуществляют в процессе воспитания и обучения в дошкольных и других образовательных учреждениях, при профессиональной и гигиенической подготовке и аттестации должностных лиц и работников организаций, деятельность которых связана с производством, хранением, транспортированием и реализацией пищевых продуктов и питьевой воды, воспитанием и обучением детей, коммунально-бытовым обслуживанием населения, а также при проведении профилактических медицинских осмотров.

4.6.2. Координацию и руководство гигиеническим воспитанием и обучением населения мерам личной и общественной профилактики энтеровирусных заболеваний осуществляют органы и учреждения, осуществляющие государственный санитарно-эпидемиологический надзор. Эта работа должна проводиться в тесном контакте с заинтересованными учреждениями и организациями.

4.6.3. В целях гигиенического воспитания и обучения населения используют каналы массовой информации (местная печать, радио, телевидение и т. д.), а также сотрудничают с общественными и культурно-просветительными организациями.

Энтеровирусные заболевания: клиника, лабораторная диагностика, эпидемиология, профилактика

Методические указания
МУ 3.1.1.2130—06

Редакторы Н Е Акопова Л С Кучурова
Технический редактор Е В Ломанова

Подписано в печать 01 11 06

Формат 60x88/16

Печ л 2,75
Тираж 1000 экз
Заказ 38
(1-й завод 1—300 экз)

Федеральная служба по надзору
в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
127994, Москва, Вадковский пер , д. 18/20

Оригинал-макет подготовлен к печати издательским отделом
и тиражирован отделом информационно технического обеспечения
Федерального центра гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора
117105, Москва, Варшавское ш , 19а
Отделение реализации, тел 952-50-89

gost.e-ecolog.ru