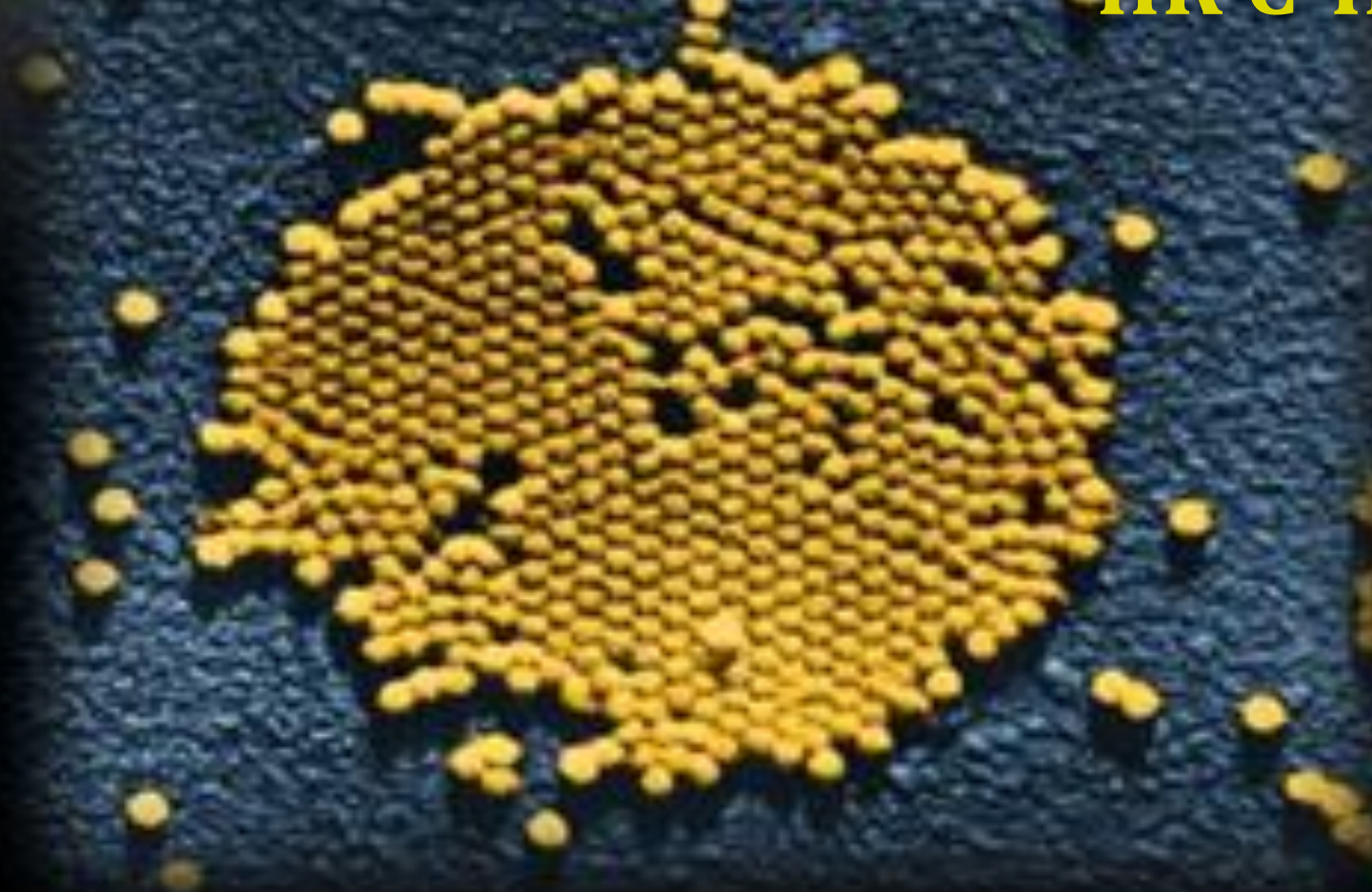


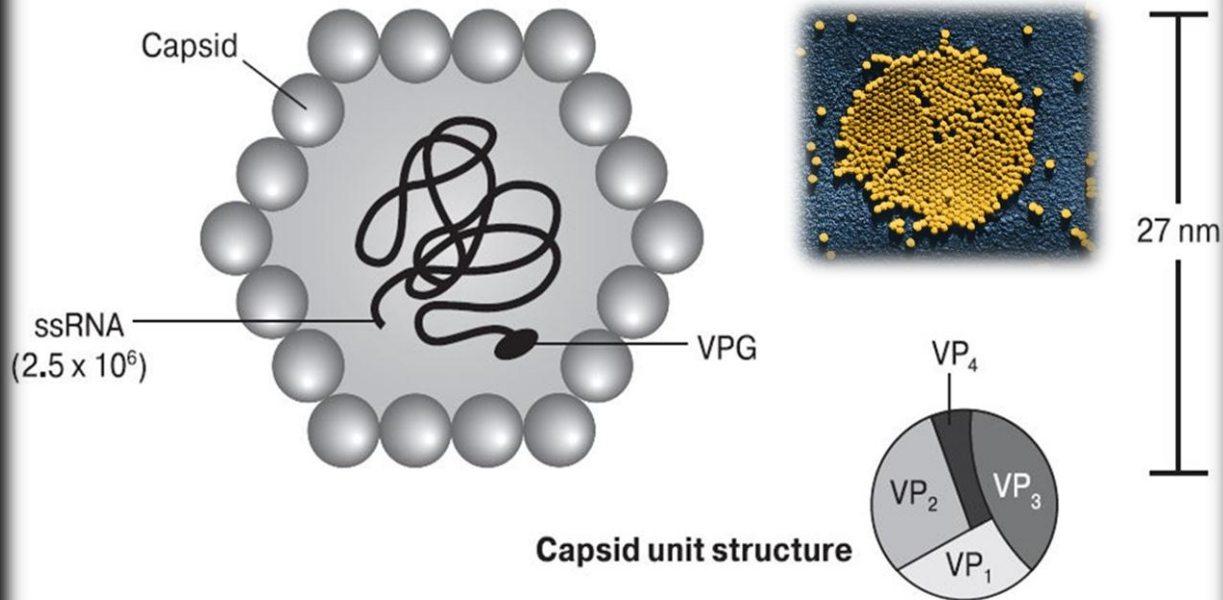
ПК С-П, РА



**Энтеровирусная инфекция:
многообразие возбудителей и проблемы
лабораторной диагностики**

- К роду **Enterovirus**, помимо вируса **полиомиелита**, относятся широко распространенные возбудители инфекционных заболеваний человека – так называемые **неполиовирусы**;
- У инфицированных **неполиовирусами** может наблюдаться широкий спектр симптомов: от признаков простуды до тяжелых заболеваний (серозного менингита, параличей, миокардита) с летальным исходом.
- **Энтеровирусы** способны вызывать вспышки и эпидемии энтеровирусной инфекции (ЭИ).
- В Российской Федерации, помимо программы ВОЗ, направленной на ликвидацию полиомиелита, проводится постоянный **эпидемиологический надзор** за всеми энтеровирусными инфекциями.
- Учитывая высокую генетическую изменчивость энтеровирусов, в будущем возможно появление их **новых высокопатогенных штаммов**.
- **Лабораторная диагностика** энтеровирусных инфекций (ЭИ) осложняется большим количеством серотипов возбудителя, поэтому наряду с классическими вирусологическими методами в диагностике используют молекулярно-биологические методы, позволяющие секвенировать геном возбудителя и определить филогенетические связи между различными штаммами энтеровирусов.

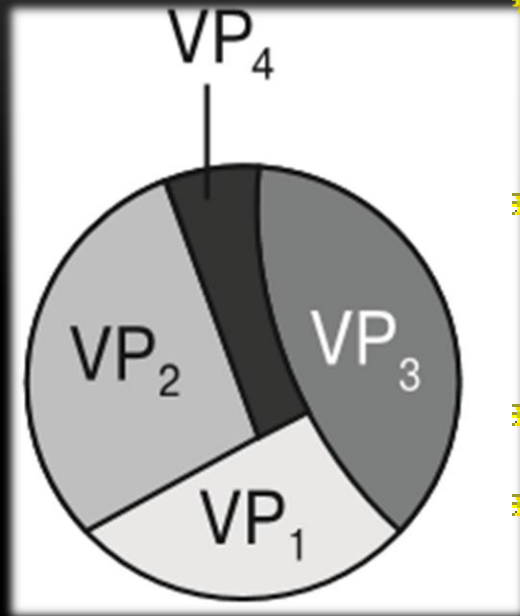
Строение и таксономия энтеровирусов



Капсид представителей сем. **Picornaviridae**, включающего род **Enterovirus**, характеризуется икосаэдрической симметрией.

- ✿ Геном – нефрагментированная однонитевая **+РНК**, связанная с белком **VPg** (от англ. *viral protein genome linked*, вирусный белок, соединенный с геномом). После удаления капсида экстрагированная РНК сохраняет инфекциозность.
- ✿ **Репликация** вируса и сборка вирусных частиц осуществляется в цитоплазме чувствительной клетки в течение нескольких часов. Являясь **позитивной**, вРНК непосредственно транслируется на рибосомах в вирусоспецифические белки. Одним из таких белков – **неструктурным** – является **РНК-репликаза**, при участии которой происходит репликация вРНК.
- ✿ Вирусные частицы высвобождаются из клетки при разрушении последней

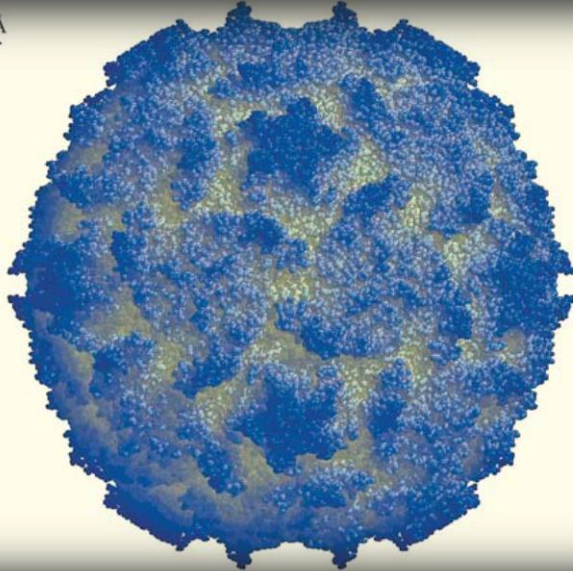
Строение и таксономия пикорнавирусов



- ☀ Белки капсида представлены четырьмя полипептидами: VP1, VP2, VP3, VP4 (пронумерованы согласно убыванию молекулярной массы).
- ☀ Части VP1–3 находятся на **поверхности** вириона, тогда как N-концы VP1–3 и все молекулы VP4 расположены полностью в его внутренней части.
- ☀ **VP1** — основная мишень нейтрализующих антител
- ☀ Вирусный серотип определяется соединительными петлями и C-концами **капсидных белков, которые находятся на внешней поверхности вириона** — это **главные антигенные участки вируса**.
- ☀ **Пикорнавирусы** принадлежат к числу самых мелких из известных РНК-содержащих вирусов, отсюда и происходит их название: **pico** — очень маленькие, **rna** — РНК.
- ☀ Они составляют одно из наиболее многочисленных и важных семейств возбудителей заболеваний человека, таких как полиовирус, вирус гепатита А, неполиомиелитные энтеровирусы, риновирусы

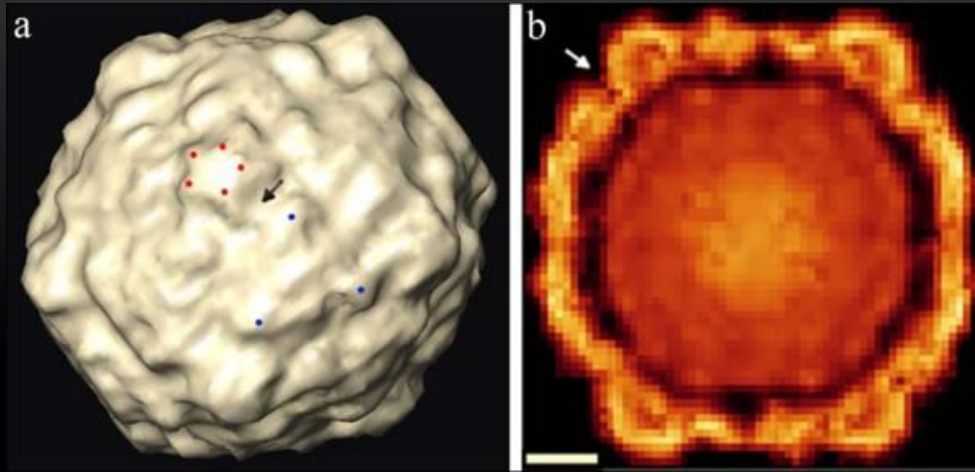
Модель энтеровируса

20 Å

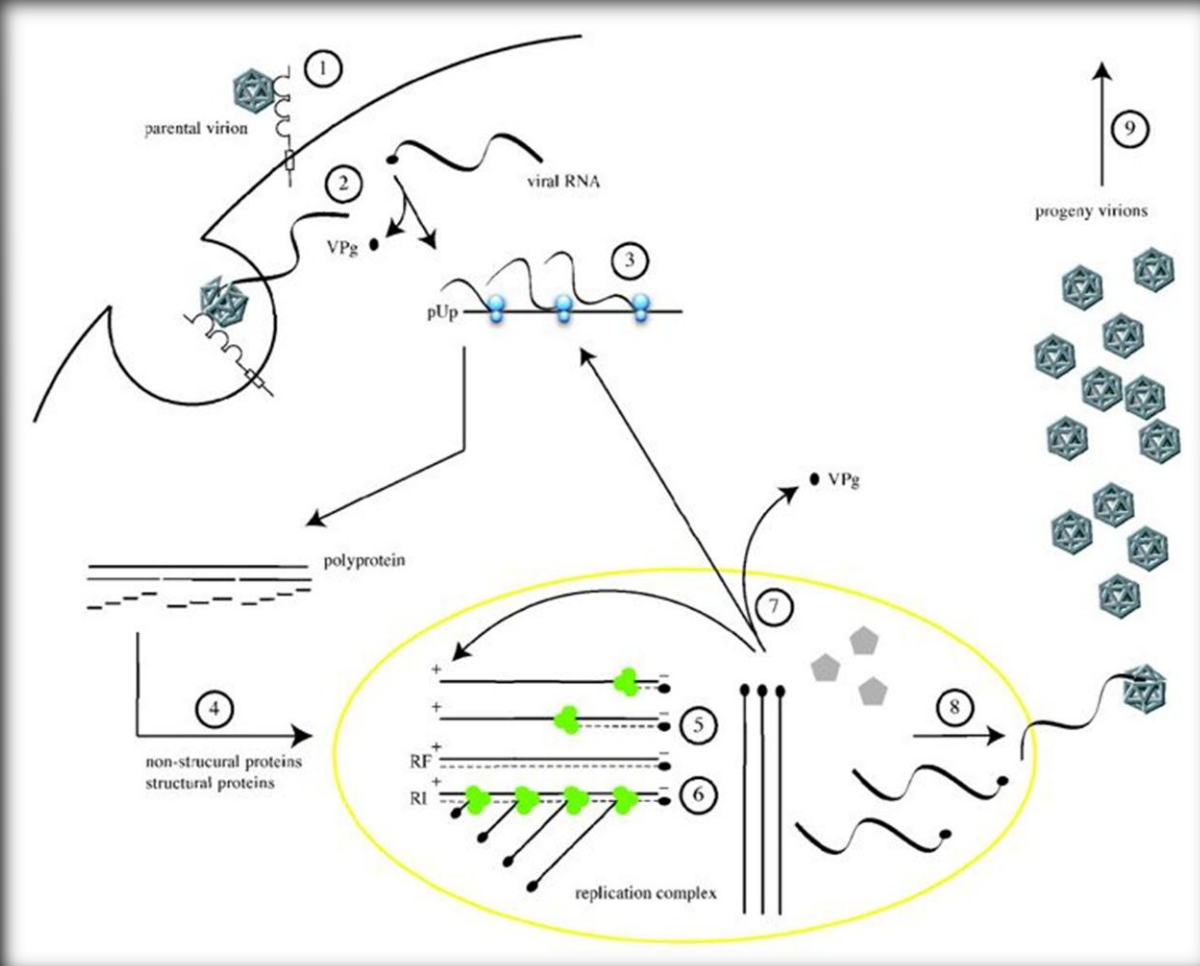


Название энтеровирусов связано с их **репродукцией в ЖКТ**, однако энтерит они вызывают крайне редко.

- **Полиовирус** патогенен только для приматов, главным образом из-за того, что только у них **есть соответствующие рецепторы**.
- Им нельзя заразить культуру клеток мыши, однако у **трансгенных мышей**, клетки которых содержат **соответствующий рецептор**, развивается **полиомиелит с поражением ЦНС**.



- Трехмерное изображение полиовируса. С помощью рентгеноструктурного анализа было получено трехмерное изображение вирусов полиомиелита.
- Углубление («каньон») на поверхности вируса является областью соединения с клеточным рецептором.
- Полиовирус связывается с **клеточными рецепторами**, относящимися к **суперсемейству иммуноглобулинов**; **ЕСНО-вирусы** серотипов 1 и 8 — с альфа-2бета-1-интегрином (VLA-2); **энтеровирус серотипа 7** — с CD55 (фактором ускорения распада).



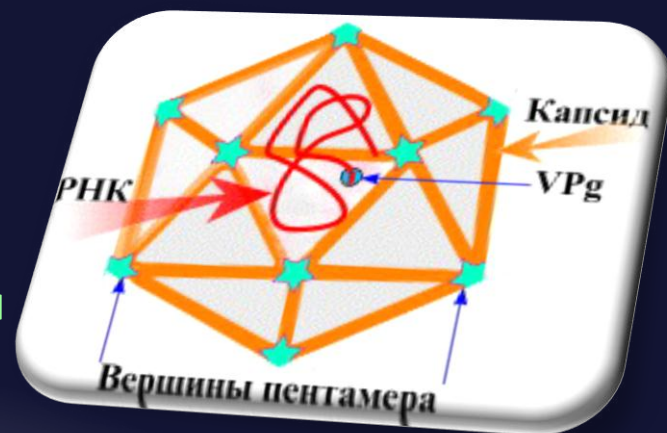
• **Жизненный цикл полиовируса:**

- 1 — присоединение исходного вириона к рецептору;
- 2 — вирион попадает в клетку;
- 3 — трансляция белков вируса с его РНК с образованием полипептида;
- 4 — полимеразы вируса реплицируют его РНК

Представители рода Enterovirus семейства Picornaviridae (по устаревшей классификации)

- Вирусы полиомиелита 1, 2, 3;
- Коксаки А и В; (24 и 6 сероваров);
- ЕСНО (34 серовара);
- Энтеровирусы 68-71, 73 (неклассифицированные)

Согласно первоначальной классификации, в зависимости от способности размножаться в клетках человека и приматов, инфекционности и патогенности для различных видов животных, от антигенных различий энтеровирусы делили на полиовирусы, вирусы коксаки А, коксаки В, эховирусы и неклассифицированные энтеровирусы (ЕСНО: **e**nteric **c**ytopathic **h**uman **o**rphan)



После введения молекулярных методов типирования и пересмотра ограничений старой классификационной схемы энтеровирусы делят на виды в зависимости от организации их генома, сходства последовательности нуклеотидов и биологических свойств

Таксономические виды рода *Enterovirus* человека

и входящие в виды серотипы (в соответствии с базой данных ICTV - Международного комитета по таксономии вирусов, 2012 г.

Группа/Вид	Относятся серотипы (более 100)
Энтеровирус человека A	Коксаки A 2-8, 10, 12, 14, 16 Энтеровирус 71, 76, 89-92, 114
Энтеровирус человека B	Коксаки A 9, Коксаки B 1-6, ЕСНО 1-7, 9, 11-21, 24-27, 29-33, Энтеровирусы 69, 73-75, 77-88, 93, 97, 98, 100, 101, 106, 107
Энтеровирус человека C	Коксаки A 1, 11, 13, 17, 19-22, 24 ЕСНО 95, 96, 99, 102, 104, 105, 109, 113, 116 <u>Полиовирус 1-3</u>
Энтеровирус человека D	Энтеровирусы 68, 70, 94, 111

Состав рода **Enterovirus** пережил ещё несколько ревизий и, по данным **международного комитета по таксономии вирусов (ICTV)**, на **сентябрь 2018** (выпуск 2018bв) таксон включают 13 видов*

- **Enterovirus A**
- **Enterovirus B**
- **Enterovirus C – Полиовирус** ^{3 типа}
- **Enterovirus D**
- **Enterovirus E**
- **Enterovirus F**
- **Enterovirus G**
- **Enterovirus H**
- **Enterovirus I**
- **Enterovirus J**
- **Rhinovirus A**
- **Rhinovirus B**
- **Rhinovirus C**

* Таксономия вирусов на сайте международного комитета по таксономии вирусов (ICTV), проверено 21 августа 2019 г.

Генетическая изменчивость энтеровирусов (ЭВ)

- ✿ ЭВ подвержены интенсивной **генетической изменчивости**, из-за чего время от времени появляются новые патогенные для человека серотипы (например, **ЭВ 70** и **71**).
- ✿ Результат – возникновение **полиовирусов вакцинного происхождения (ПВВП)**, обладающих повышенной нейровирулентностью.
- ✿ Важную роль играет процесс **рекомбинации**, когда **два вакцинных вируса**, находясь в одной клетке, обмениваются участками генетического материала. В результате получают гибридные формы вирусов, совмещающие признаки обоих родительских штаммов, с возможным изменением тропизма, антигенного профиля или **вирулентности**.
- ✿ Было установлено, что рекомбинантные потомки двух совместно культивируемых в течение одного пассажа штаммов составляют **от 1 до 20 %**.

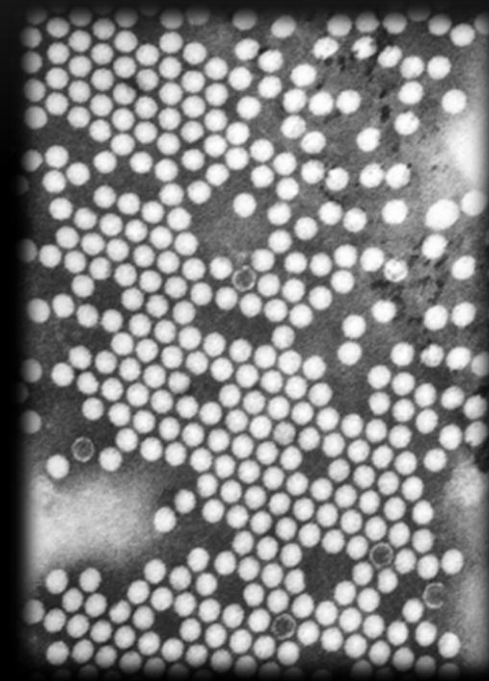
Генетическая изменчивость энтеровирусов (ЭВ)

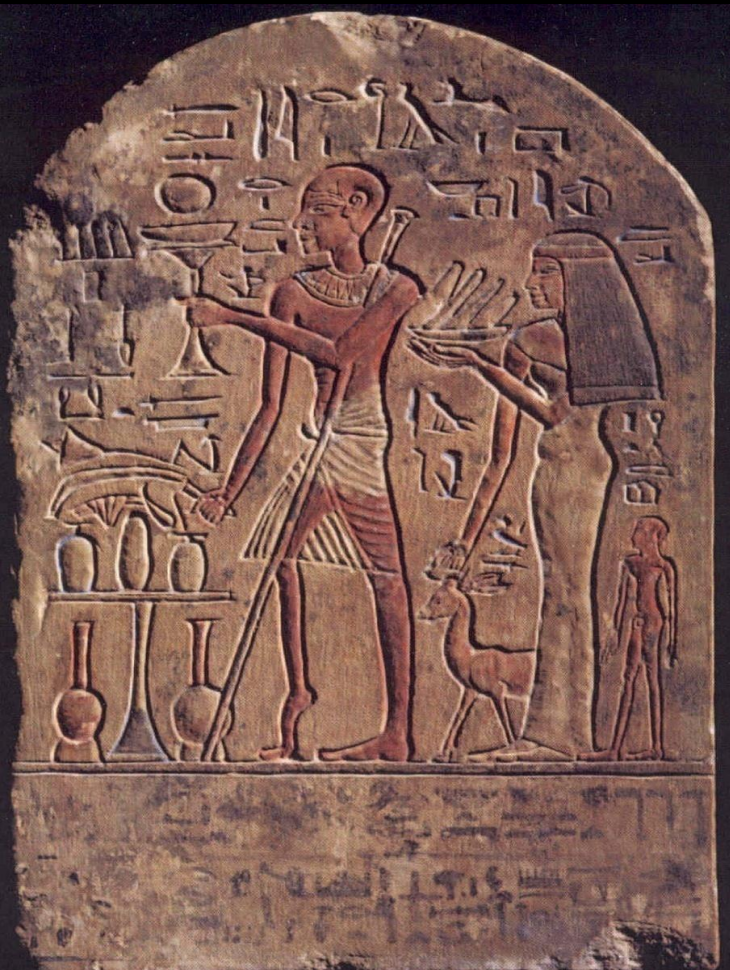
- **Полиовирусы** вакцинного происхождения в организме человека могут **рекомбинировать** с другими **штаммами ЭВ вида С**. В таком случае РНК рекомбинантного вириона заимствуется из генома вакцинного полиовируса, а **неструктурные участки** принадлежат **другому ЭВ**.
- Кроме того, в процессе репликации таких рекомбинантных вирусов могут иметь место нуклеотидные замены (**мутации**). Если это случается в сайте аттенуации, то происходит **возврат вируса к дикому типу**.
- Образуются **вакцинородственные** штаммы (**цВРПВ** – циркулирующие вакцинородственные полиовирусы), с мутацией в области генома капсидного белка **VP1**, обладающие повышенной нейровирулентностью и способные вызывать **паралитический полиомиелит, ассоциированный с вакцинацией**.
- Случаи спорадических заболеваний и вспышек, вызванных подобными **рекомбинантными вирусами**, зарегистрированы в разных странах

- **Патогенез** основных поражений, обусловленных ЭВ: После размножения в регионарных л/у и других образованиях лимфатической системы энтеровирусы гематогенно проникают в различные органы и ткани.
- Они обладают тропностью к **эпителиальным** клеткам, **нервной ткани** и **мышцам**, что и определяет различные варианты клинической картины.
- Энтеровирусы относятся к группе персистирующих вирусов.
- **Резистентность**. Все ЭВ кислотоустойчивы и относительно стабильны при низких значениях pH (менее 3,0), что позволяет им выживать в кислой среде желудка, а отсутствие суперкапсида делает их резистентными к действию жёлчных кислот.

ЭНТЕРОВИРУСЫ

- Энтеровирусы распространены **повсеместно**.
- Более 90 % инфекций, вызванных вирусом полиомиелита, и более 50-80 % остальных энтеровирусных инфекций **протекают скрытно**.
- Если симптомы появляются, то они чаще **неспецифичны** — лихорадка, воспаление верхних дыхательных путей.
- Характерная клиническая картина развивается лишь в небольшой части случаев.





Барельеф с изображением египетского жреца Румы, приносящего жертву в храме Ашторет (Астарты). Характерный вид и положение правой ноги свидетельствуют о перенесённом полиомиелите (18-я династия, 1580-1350 гг. до н.э.).

Слово полиомиелит (*poliomyelitis*) в переводе означает **воспаление серого вещества мозга** (греч. *polio* – серый, *myelitis* – воспаление спинного мозга). Дело в том, что важнейшим биологическим свойством полиовирусов является их **тропизм к нервной ткани**, они поражают **двигательные нейроны серого вещества спинного мозга**.

Биологические модели полиовирусной инфекции

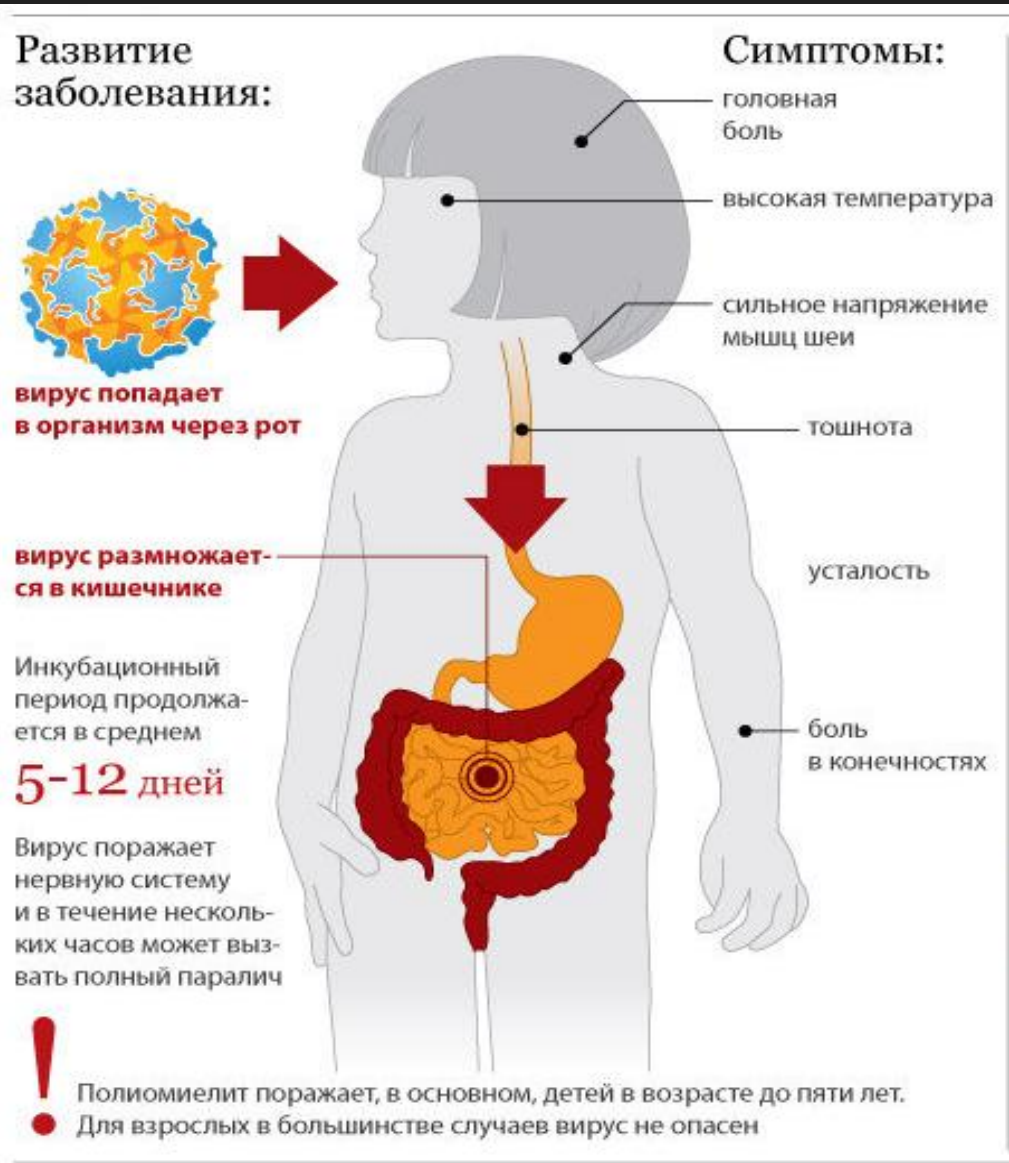


- Из лабораторных животных к вирусу полиомиелита наиболее восприимчивы приматы.
- Обезьяны могут быть заражены перорально, интраназально, подкожно, введением вируса в мозг. Экспериментальная инфекция сопровождается появлением менингеальных симптомов и параличей конечностей.
- Возможна адаптация вируса и к другим видам животных, особенно при внутримозговом введении – хомякам и белым мышам. Пассажи на грызунах сопровождаются постепенной потерей патогенности для обезьян и человека.

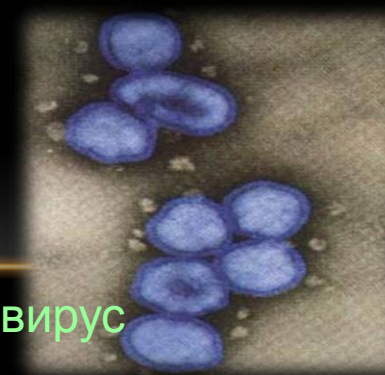
Эпидемиология полиомиелита

- **Источником** инфекции является человек – антропоноз
- Доминирующее значение имеет **фекально-оральный путь заражения** – основной. Возможны также воздушно-капельный, водный, алиментарный путь заражения,
- После инфицирования вирус размножается в ЖКТ и выделяется с фекалиями в огромном количестве с конца инкубационного периода (последние 3-7 дней) до 40-го дня болезни, а в ряде случаев – несколько месяцев.

Полиомиелит относится к числу **неизлечимых** инфекционных заболеваний



Хотя вирус первично реплицируется в эпителиальных и лимфоидных тканях верхних дыхательных путей, **воздушно-капельный** способ заражения существенной роли **не играет** из-за отсутствия катаральных явлений (но имеет место при кашле, чихании)



Полиовирус



- **Joaquin Sorolla**, «Triste herencia» – «Печальное наследство», 1899 г.
- Купание на море в Валенсии парализованных детей, пострадавших от **полиомиелита**, под присмотром монаха братства Святого Хуана.
- Эпидемия полиомиелита, которая произошла несколькими годами ранее в Валенсии, возможно, впервые отображена была в истории живописи через образы детей-инвалидов.

По **антигенным** признакам вирусы **полиомиелита** подразделяются на три типа: I, II, III.

- Наибольшей патогенностью для человека обладает **полиовирус I типа**: все значительные эпидемии полиомиелита были вызваны этим типом.
- **Полиовирус II типа** чаще вызывал **латентную** форму инфекции – в сентябре **2015** года полиовирус типа 2 был **объявлен уничтоженным на планете**. Последний вирус был обнаружен в округе Алигарх на севере Индии в **1999** г.
- **Полиовирус III типа** – 10 ноября **2012** года 11-месячный мальчик из штата Йобе на севере Нигерии стал последним ребёнком, парализованным вирусом дикого полиомиелита типа 3 (WPV3). После этого случая полиовирус типа 3 более никогда не обнаруживался ни в одной пробе по всему миру, но формально его не объявляют уничтоженным в глобальном масштабе, так как пока не исключено его скрытое циркулирование.

Полиомиелит в мире в 2015-17 гг.

- в **2015 г.** – 74 случая в 2 странах (Афганистан, Пакистан)
- в **2016 г.** – 37 случаев в 3 странах (Афганистан, Пакистан, Нигерия)
- в **2017 г.** – 12 случаев в 2 странах (Афганистан, Пакистан)

В **2017** г. в мире было зарегистрировано **12 случаев полиомиелита**, вызванного диким полиовирусом (ДПВ) I типа в **двух эндемичных** странах с продолжающейся местной циркуляцией дикого полиовируса (**Пакистан - 5, Афганистан - 7**, из которых вирус периодически заносится в другие страны).

В **2018** году в мире зарегистрировали **33** новых случая заболевания полиомиелитом, вызванным диким полиовирусом типа 1 и только в **2** странах – **Пакистане** и **Афганистане**.

Неспособность ликвидировать полиомиелит в этих устойчивых очагах может привести к эпидемиям и пандемии (клиника только в 1 % случаев)





- Ребёнок, переживший паралитический полиомиелит. Нигерия, 2014 год

Бюллетень ВОЗ, 2019: Основные факты

- В одном из 100-200 случаев инфицирования развивается необратимый **паралич** (обычно ног). 5-10 % из числа таких парализованных людей умирают из-за наступающего паралича дыхательных мышц.
- В большинстве стран благодаря глобальным усилиям расширены потенциальные возможности для борьбы с полиомиелитом путем создания эффективных систем **эпиднадзора** и **иммунизации**.
- С 1988 года число случаев заболевания полиомиелитом уменьшилось **более чем на 99 %**: по оценкам, с 350 000 случаев до **33** случаев, зарегистрированных **в 2018 году**. Такое уменьшение стало результатом глобальных усилий по ликвидации этой болезни, в основном – вакцинация.
- К **началу 2019 г.** осталось **две** страны (Афганистан , Пакистан) в которых никогда не прекращалась циркуляция дикого полиовируса **I типа**, из них **вирус периодически заносится в другие страны** (в 1988 году число таких стран превышало **125**).

- Самая крупная вспышка полиомиелита, вызванного импортированным диким полиовирусом, произошла в **2010 г.** в **Таджикистане** (**458** лабораторно подтвержденных случаев). Она была вызвана диким полиовирусом (ДПВ) серотипа **1**, генетически родственным штаммам из Индии, где в то время еще циркулировал дикий полиовирус).
- В **2011 г.** в **Китае** был зарегистрирован **21** случай паралитического полиомиелита, вызванного ДПВ типа **1**. Выделенные от больных вирусы были генетически родственны полиовирусам из Пакистана.
- В **РФ** в **2018 г.** **не зарегистрировано случаев ОПП (ассоциированных с вакциной); 2017 г.** - 6 случаев; **2016 г.** – 1 случай острого паралитического полиомиелита, ассоциированного с вакциной.

- В конце апреля **2013** года на Глобальном саммите по вакцинам в Абу-Даби (Объединенные Арабские Эмираты) был представлен **Новый Стратегический план ликвидации полиомиелита** и осуществления завершающего этапа в **2013-2018** годах.
- Это первый план по одновременной ликвидации всех типов болезни, вызванных как **диким** полиовирусом, так и **полиовирусами вакцинного происхождения**
- В плане поставлены 4 задачи:
 - ☀ выявление и прекращение передачи всех полиовирусов;
 - ☀ укрепление систем иммунизации и изъятие оральных полиовакцин;
 - ☀ сдерживание полиовируса и сертификация прекращения его передачи;
 - ☀ планирование использования наследия программы борьбы против полиомиелита.

Страны, где прервана местная передача дикого полиовируса (ДПВ), но зарегистрированы вспышки полиомиелита, связанные с завозом ДПВ или циркуляцией вакцинородственных полиовирусов: **В 2017 г. в мире** зарегистрирован **61** случай острого вялого паралича с выделением циркулирующего **вакцинородственного** полиовируса типа 2 (**цВРПВ2**): в Сирийской Арабской Республике - 52 случая, в Демократической Республике Конго – 9 случаев.

Патогенез поражений

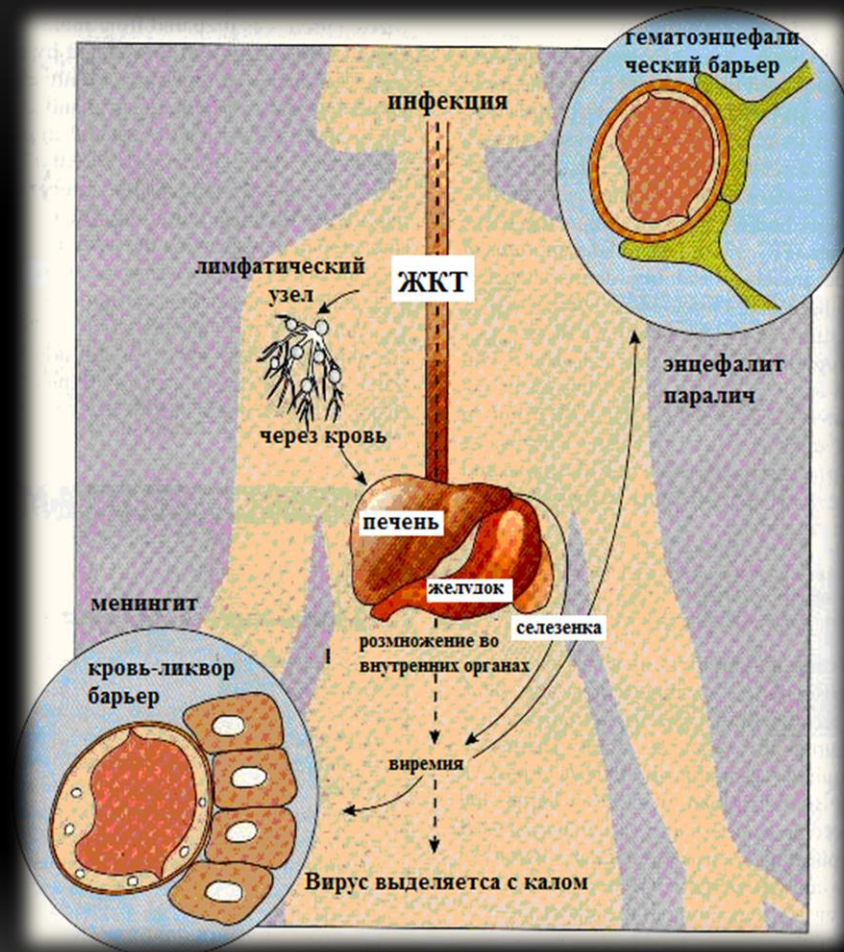
- Первично **полиовирус** размножается в эпителии рта, глотки, тонкой кишки, а также в лимфоидных тканях **кольца Пирогова-Вальдейера** и **пейеровых** бляшках.
- Затем возбудитель проникает в кровоток (первичная вирусемия) и в различные органы, **исключая ЦНС** – развивается «**малая болезнь**».
- При наличии сывороточных АТ (например, после введения ИПВ) дальнейшее диссеминирование возбудителя прекращается, то есть развивается abortивная инфекция.
- В противном случае развивается вторичная вирусемия, и возбудитель **попадает в ЦНС** («**большая болезнь**»).
- Тропизм возбудителя обусловлен наличием рецепторов для полиовируса на **нейронах передних рогов спинного мозга, продолговатого мозга и варолиева моста** – в 1 % случаев развиваются **острые вялые параличи**.

- Вызываемая полиовирусом **гибель двигательных нейронов передних рогов спинного мозга** приводит к развитию параличей скелетных мышц, вследствие чего больной либо умирает, либо остается инвалидом на всю жизнь.
- Помимо поражения ЦНС, могут развиваться **миокардит, менингит, гиперплазия лимфатической ткани, изъязвление лимфатических фолликулов.**

Основные клинические формы полиомиелита

- **абортивная** (малая болезнь);
- **непаралитическая (менингеальная)**, проявляющаяся самоограничивающимся серозным (асептическим) менингитом;
- **паралитическая** (большая болезнь);
- **инаппарантная** (скрытая).

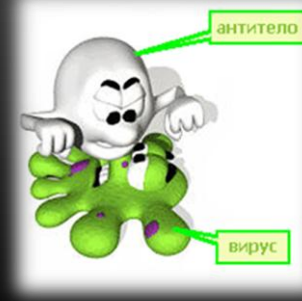
Форма течения полиомиелита определяется величиной инфицирующей дозы, степенью нейровирулентности вируса и иммунным статусом организма.





- **Паралитическая** форма (наблюдает у 0,1-1 % пациентов) начинается бурно, с подъёмом температуры тела до 39-40 °С, сочетающимся с неврологическими расстройствами. Параличи развиваются внезапно, на 3~5-е сутки.
- Обычно **диагноз на ранних стадиях** заболевания устанавливают лишь в **1 % случаев**.
- Частота и тяжесть паралитической формы заболевания **увеличиваются с возрастом**. Для детей старше 10-15 лет более характерно развитие тяжёлых, калечащих форм заболевания.
- Около 10 % больных паралитическими формами инфекции умирают и около 40 % остаются инвалидами

Иммунитет при полиомиелите



- После перенесенного заболевания (в том числе и в скрытой форме) и иммунизации остается прочный пожизненный **гуморальный** иммунитет, обусловленный вируснейтрализующими антителами и клетками иммунной памяти, а также резистентность клеток слизистой оболочки кишечника к **гомологичному типу** вируса (только оральная вакцина).
- Вируснейтрализующие **АТ** появляются вскоре после заражения, иногда до появления симптомов болезни.
- Однако **даже высокая концентрация АТ в сыворотке больных не предотвращает возникновение параличей после того, как вирус проник в ЦНС.**
- Перекрестный иммунитет слабо выражен и встречается в основном между 2-м и 3-м типами.
- Материнский иммунитет сохраняется в течение 3–5 нед жизни.

Лечение полиомиелита

- средства специфической **противовирусной** терапии **отсутствуют**;
- проводят **симптоматическое** лечение и предупреждают развитие вторичных бактериальных инфекций;
- после стихания клинических проявлений осуществляют коррекцию ортопедических дефектов, включая физиотерапию, оперативные вмешательства и применение специальных устройств.

Полиомиелит неизлечим, его можно только предотвращать. Полиомиелитная вакцина защищает ребенка на всю жизнь (ВОЗ, 2018 г.).



Иммунотерапия

- Иммунный сывороточный человеческий **γ-глобулин** при своевременном (профилактическом) введении предупреждает развитие паралитической формы, но не устраняет возникновение инаппарантной инфекции – экстренная профилактика в очаге.
- **При появлении клинических симптомов болезни (параличей) введение γ-глобулина уже не эффективно.**



Джонас Эдвард Солк,
создатель ИПВ –
инактивированной
полиовакцины (1954)



Инактивированная вакцина (Солка) – ИПВ (1954 г.)

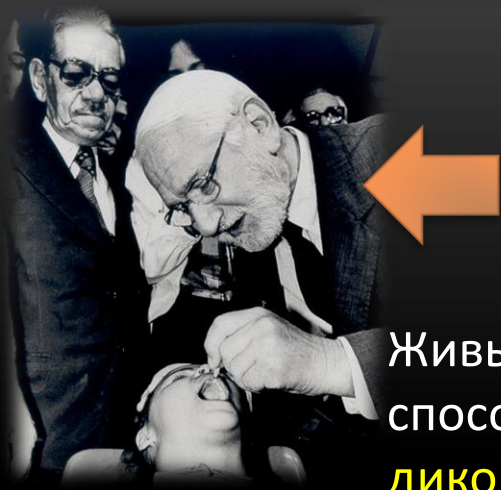
- Лишена возможности мутаций, приводящих к увеличению вирулентности – нет риска ВАПП
- Высокоэффективна
- Образование IgM- и IgG
- Не вызывает передачу вируса контактными лицам (но и не обеспечивает вторичную вакцинацию)

- Вводится парентерально, не вызывает развития местного иммунитета слизистых кишечника (но формирует иммунитет в полости рта)
- Требуется не менее 4 инъекций
- Сравнительно дорогая

Живая вакцина (Сэбина) - ОПВ

- Сравнительно дешевая, вводится перорально
- Вызывает развитие **местного (Ig A)** в полости рта и в кишечнике и **системного** иммунитета (IgM- и IgG)
- Способствует формированию **иммунной прослойки** в популяции – обеспечивает передачу контактными лицам и вторичную вакцинацию

- Вакцинный штамм способен **мутировать** и резко увеличивать вирулентность - (**цПВВП** и **цВРПВ** - циркулирующие полиовирусы вакцинного происхождения и вакцинородственный полиовирус)
- Требуется хранения в холодильнике



- Алберт Сэбин вводит детям пероральную **живую** аттенуированную полиовакцину (1959 г.)

Живые вакцинные штаммы после аттенуации утрачивают способность к репродукции в клетках ЦНС. Они **отличаются от дикого штамма по ряду нуклеотидов и аминокислот**, большая часть замен концентрируется в концевых участках VP1.

- Использование живой полиовакцины чревато опасными **осложнениями** — у некоторых вакцинированных живой вакциной и контактных с ними (иммунокомпромиссных) живая вакцина вызывает заболевание с развитием острых вялых стойких полиопараличей. В настоящее время существует термин для этого явления — «**ВАПП** — **вакциноассоциированный полиомиелитный паралич**». Для штаммов — **цПВВП** — циркулирующий полиовирус вакцинного происхождения

Полиовирусы вакцинного происхождения в организме могут рекомбинировать с другими штаммами ЭВ **вида С** – образуются **цВРПВ – циркулирующие вакцинородственные штаммы полиовируса**, обладающие повышенной нейровирулентностью и способные вызывать паралитические формы заболевания. Случаи спорадических заболеваний и вспышек, вызванных подобными рекомбинантными вирусами, описаны в разных странах.

Страны с циркуляцией цВРПВ (бюллетень ВОЗ, 2018):

- Нигерия (последние штаммы изолированы 23 марта 2016 года)
- Гвинея (последний случай 14 декабря 2015)
- Мадагаскар (последний случай 22 августа 2015)
- Корейская НДР (последний случай 11 января 2016)
- Мьянма (последний случай 5 октября 2015)

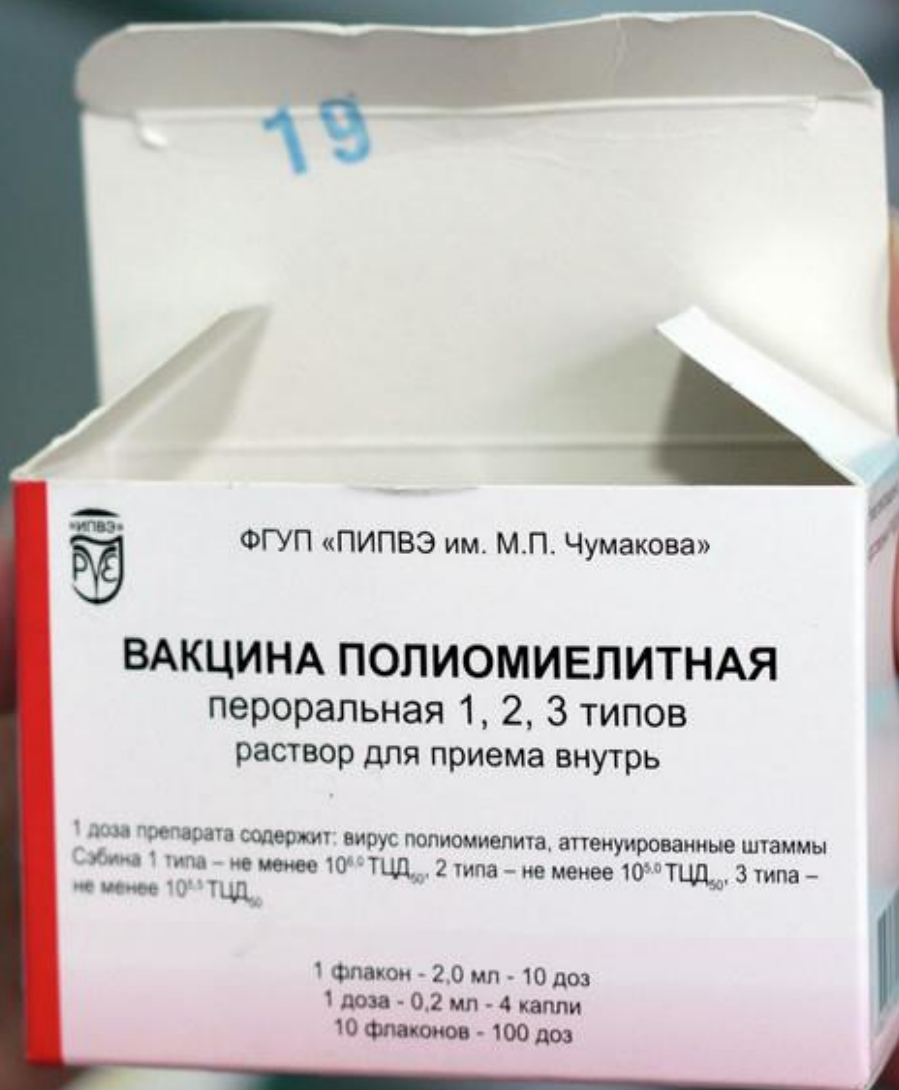
Страны, не зараженные сегодня диким полиовирусом или цВРПВ, но которые **уязвимы к их появлению и циркуляции** : Сомали, Экваториальная Гвинея, Камерун, Нигер , Чад (ДПВ1) и Украина (сVDPV1)

Для предотвращения рисков применения **ОПВ** предполагается **поэтапное прекращение использования ОПВ во всем мире**. Оно началось с изъятия компонента ОПВ, содержащего **полиовирус типа 2**, путем повсеместного перехода с *трехвалентной* ОПВ (**тОПВ**) к *бивалентной* ОПВ (**бОПВ**), содержащей вирус типа **1** и **3**, в **2016** г.

Основания для изъятия:

- **ДПВ типа 2** не циркулирует в природе с **1999** г., что исключает необходимость наличия вируса типа 2 в составе вакцины;
- С 2009 г. 97 % всех случаев **цВРПВ** (циркулирующих вакцинородственных полиовирусов) были вызваны вирусом типа **2**;
- 40 % всех случаев **ВАПП** связаны с компонентом **ОПВ**, содержащим вирус типа **2**;
- Наличие в вакцине компонента, содержащего вирус типа **2**, ослабляет иммунный ответ в отношении полиовирусов типа **1** и **3** и требует введения большего числа доз **тОПВ**, для того чтобы достигнуть пороговых показателей коллективного иммунитета в отношении этих типов вируса, в сравнении с числом доз **бОПВ**, необходимых для формирования такого же порогового показателя иммунитета

- Уже в 2009-2010 гг. в мире стали массово применять моновакцины и **бивалентные** вакцины (с вирусом типа **1**, вирусом типа **3**, или двумя сразу). Это резко увеличило число привитых, у которых образуется "нужное" количество антител (\geq на 50 % и более) – т.е. трехвалентная, стандартная вакцина давала такой результат только в половине случаев. С начала 2010 г. число случаев дикого полиомиелита резко пошло на убыль.
- **Применение обеих вакцин одновременно обеспечивает наилучшую защиту.**
- Российская Федерация уже в 2008-2009 гг. перешла на смешанный вариант полиовакцинации – **первая прививка осуществляется инактивированной вакциной (ИПВ), а последующие – оральной живой вакциной (ОПВ).** Это призвано исключить случаи **ВАПП.** И действительно, статистика показывает, что официально регистрируемые случаи **ВАПП в России с 2015 г. отсутствовали (в 2014 г. было 5 случаев), в 2017 г. – 3 случая ВАПП в Республике Ингушения.**
- Если эффективность предпринятых мер действительно такова, как надеется ВОЗ, дикий вирус всё-таки может быть ликвидирован в ближайшие годы.



ФГУП «ПИПВЭ им. М.П. Чумакова»

ВАКЦИНА ПОЛИОМИЕЛИТНАЯ
пероральная 1, 2, 3 типов
раствор для приема внутрь

1 доза препарата содержит: вирус полиомиелита, аттенуированные штаммы
Сэбина 1 типа – не менее $10^{6.5}$ ТЦД₅₀, 2 типа – не менее $10^{5.0}$ ТЦД₅₀, 3 типа –
не менее $10^{5.5}$ ТЦД₅₀

1 флакон - 2,0 мл - 10 доз
1 доза - 0,2 мл - 4 капли
10 флаконов - 100 доз



- Инактивированная вакцина против полиомиелита Полимилекс
- Нанолек ООО (Россия - упаковщик), Bilthoven Biologicals BV (Нидерланды - производитель)
- В составе вакцины 3 инактивированных вируса полиомиелита (1, 2 и 3 типов).



Самые распространенные инактивированные полиовакцины:

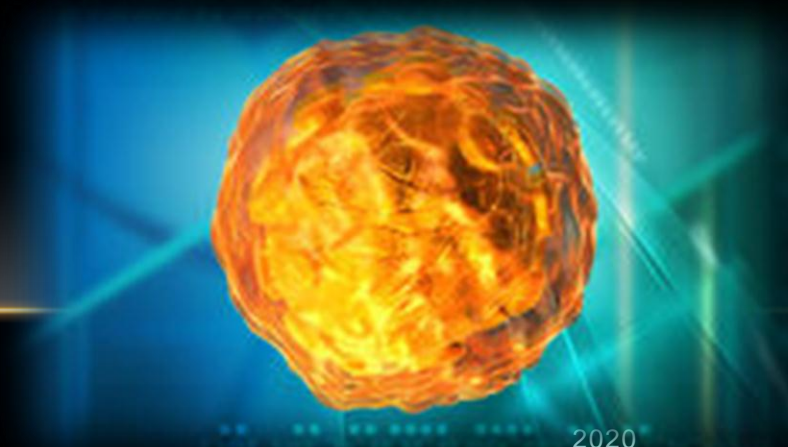
- Имовакс Полио;
- Инфанрикс ИПВ;
- Полиорикс;
- Тетракок;
- Пентаксим.



- В силу исторического прогресса, достигнутого в прерывании передачи ДПВ, **вакцинные вирусы**, согласно оценкам, вызвали в 2012-2018 годах **больше случаев** связанного с полиомиелитом паралича (ВАПП и цПВВП и цВРПВ) в мире, **чем дикие вирусы**, создающие уникальную эпидемиологическую ситуацию.
- Таким образом, использование **ОПВ** должно быть свернуто в ближайшее время в целях **искоренения полиомиелита**, вызванного **различными причинами**.
- Сегодня наблюдаются общемировые трудности с инактивированной полиомиелитной вакциной (ИПВ), которые объясняются возросшей мировой потребностью в данном препарате. Эта потребность связана с поэтапным **полным переходом на использование ИПВ к 2019 году** согласно Глобальному плану Всемирной организации здравоохранения по эрадикации (уничтожению) полиомиелита, — говорилось в сообщении ведомства в сентябре 2017 г.

В настоящее время **единственный** производитель вакцины против полиомиелита на территории России ФГУП «Предприятие по производству бактерийных и вирусных препаратов Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова» выпускает только **живые вакцины** против полиомиелита. Другие препараты для проведения вакцинации традиционно закупаются за рубежом.

Однако в феврале 2015 г. предприятие представило первые образцы **инактивированной** вакцины собственной разработки. Начало её использования было запланировано на 2017 г.



Диагностика полиомиелита

- Идентификация возбудителя полиомиелита имеет особое значение, так как многие энтеровирусы и герпесвирусы способны вызывать похожие поражения.
- Материалы для исследований — кровь, СМФ, кал, материал из носоглотки.
- **Выделение** возбудителя полиомиелита проводят в первичных культурах ткани (эмбрионы) или культурах клеток HeLa, Нер-2, СОЦ и др.
- **Идентификацию** полиовирусов осуществляют по цитопатическому эффекту и в РН с типовой антисывороткой.
- Вирусспецифические АТ к полиовирусу определяют в сыворотке и СМЖ; **выявление высоких титров IgM** указывает на наличие свежей инфекции.
- **ПЦР**

Неполиомиелитные энтеровирусы (неполиовирусы)

- **Неполиовирусы** образуют группу, близкую к полиовирусам и привлекают внимание в связи с тем, что вызываемые ими заболевания по эпидемиологической характеристике (одинаковые источники и пути распространения инфекции) сходны с **полиомиелитом**. Их отличием от полиомиелита является более широкий объем вспышек и более доброкачественное течение заболеваний.
- Повсеместная циркуляция **неполиоэнтеровирусов** среди населения обусловлена рядом факторов, среди которых следует отметить высокую **восприимчивость** людей, возможность **длительного вирусонительства** при отсутствии видимых проявлений, способность вирусов **долго сохраняться** в объектах окружающей среды (водоемах, сточной воде).

Эпидемиология ЭВИ

- ☀️ выраженная сезонность заболеваний (лето-осень);
- ☀️ выделение ЭВ из кишечника, носоглотки, ликвора и крови;
- ☀️ преимущественное поражение детей в возрасте до 12 лет;
- ☀️ широкое носительство ЭВ среди здоровых людей.
- **Источник** инфекции — больные, здоровые носители.
- Основной **путь передачи** вируса — контактно-бытовой, меньшую роль играют водный и пищевой пути.
- Основной **механизм передачи** — **фекально-оральный**, вероятен также аэрозольный. Выделение с фекалиями может продолжаться от нескольких недель до двух месяцев, когда вирус уже не обнаруживается ни в крови, ни в смывах из зева.

Эпидемиология ЭВИ

- Основным **резервуаром** в окружающей среде являются хозяйственно-бытовые **сточные воды**, загрязненные фекалиями. Эти сточные воды могут попадать в открытые водоемы, используемые для забора питьевой воды и для купания населения. Нередко из образцов воды, взятой из этих водоемов и системы центрального водоснабжения, обнаруживаются ЭВ тех же **серотипов**, которые **вызвали вспышку**.
- ЭВИ наблюдаются **повсеместно** в виде спорадических форм, групповых заболеваний и эпидемических вспышек.
- Некоторые штаммы могут доминировать в циркуляции в течение нескольких лет, затем исчезать, чтобы появиться годы спустя.
- **В России количество зарегистрированных случаев ЭВИ в 2018 г. составило 14441. Из них ЭВМ – 3171 случай** – приблизительно уровень 2016 г.

РФ: 2014 г. 9210 случаев ЭВИ, из них ЭВМ – 3194;
РФ: 2015 г. 7850 случаев ЭВИ, из них ЭВМ – 2994,
РФ: 2016 г. 14329 случаев ЭВИ, из них ЭВМ – 4367
РФ: 2017 г. 23959 случаев ЭВИ, ЭВМ – 251
РФ: 2018 г. 14441 случай ЭВИ, ЭВМ – 305

Значительное кол-во случаев ЭВИ осложняется ЭВМ!



- В США (2014 г.) крупную вспышку ОРВИ среди детей вызвал редкий и малоизученный энтеровирус **EV-D68**

Многообразие клинических форм ЭВИ

- ☀️ **Различные ЭВ** способны обусловить развитие одних и тех же симптомов,
- ☀️ вместе с тем, **один и тот же ЭВ** может быть причиной заболеваний с разной клинической картиной.
- ☀️ ЭВ обладают тропизмом к **нервной** ткани, **мышцам** и **эпителиальным** клеткам, что проявляется и в клинической картине болезни, и в морфологических изменениях тканей, причем разные виды энтеровирусов поражают различные участки ЦНС.

Характеристика течения ЭВИ (неполио) по данным НИИДИ, Санкт-Петербург (2015 г.)

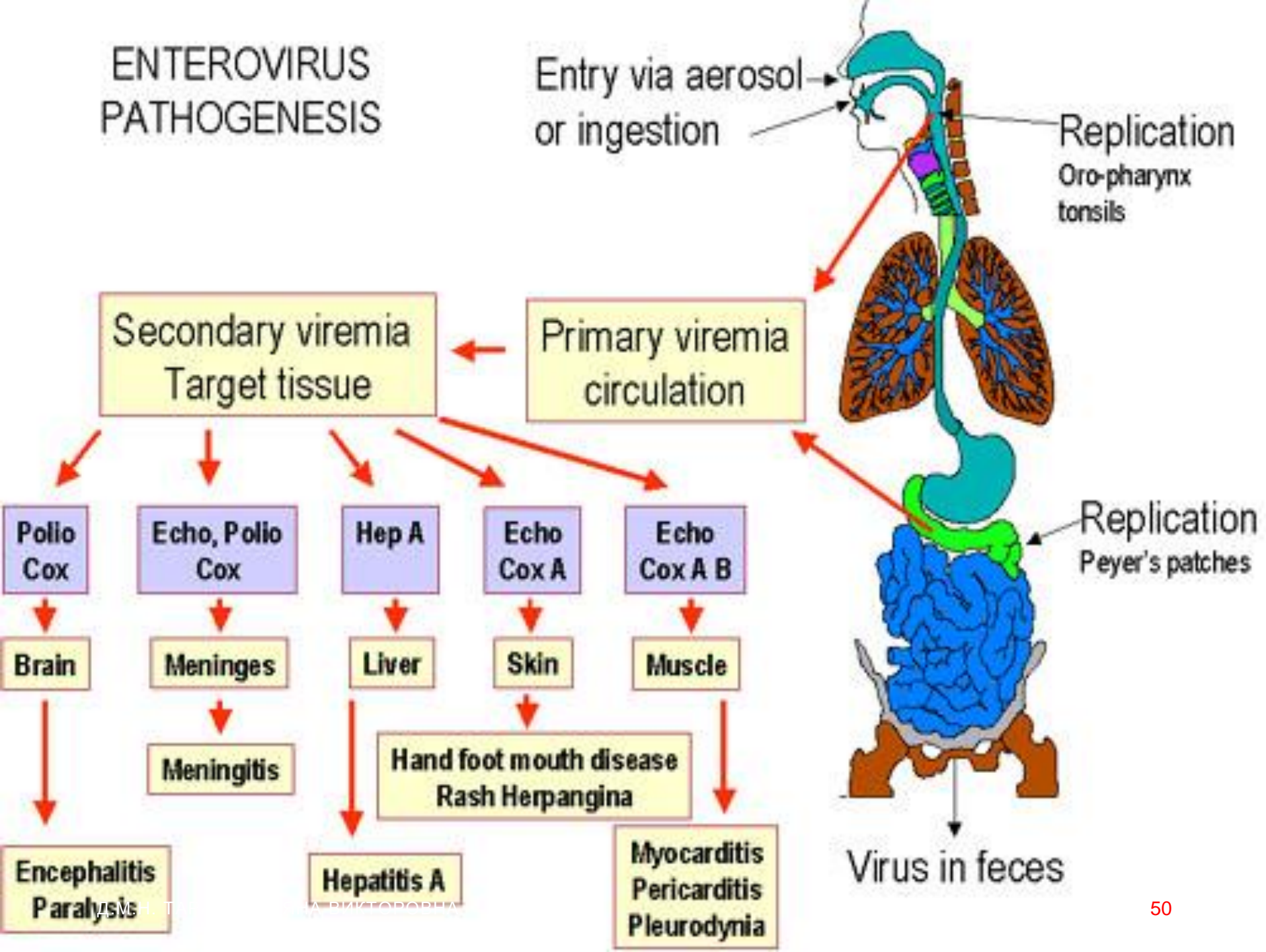


В большинстве случаев ЭВИ клинически никак не проявляется, однако у **12 %** пациентов может наблюдаться **широкий спектр симптомов**.

Клинические синдромы зависят :

- от вида ЭВ,
- локализации ЭВ в организме в результате вирусемии,
- вирулентности ЭВ,
- состояния иммунитета человека и др.

ENTEROVIRUS PATHOGENESIS



Клинические синдромы, наблюдающиеся при энтеровирусных инфекциях неполиомиелитной этиологии (Вирусы Коксаки А и В)

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)

Клинические синдромы, наблюдающиеся при энтеровирусных инфекциях неполиомиелитной этиологии

Вирусы ЕСНО

- 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 Гийена-Барре (типы 2,6,9,19, возможно 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 (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)



- ☀ Наиболее часто отмечают наличие «простудной» симптоматики, сыпи или лихорадки неясного генеза.

- ☀ Экзантема

- ☀ Герпангина

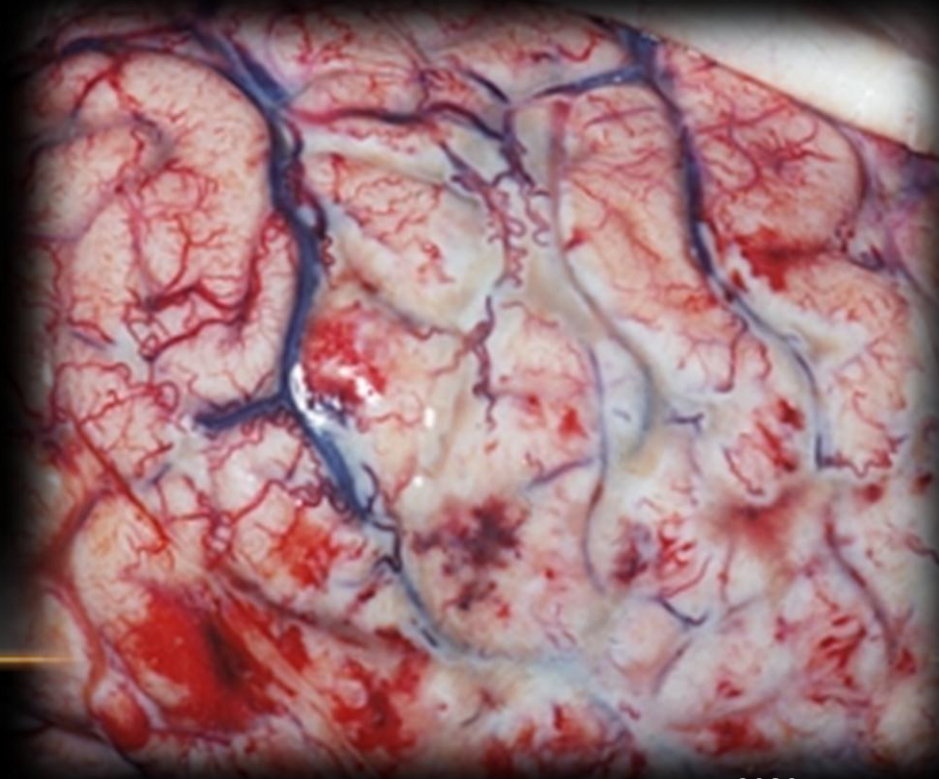
- ☀ Геморрагический конъюнктивит

- ☀ Ряд авторов указывают на возможность **летальных** исходов у людей с диагнозами энцефалит, ящуроподобное заболевание (ЯПЗ), полиомиелитоподобное заболевание, кишечные расстройства, миокардит, вызванными различными серотипами ЭВ.

- ☀ Так, летальность у новорожденных с энтеровирусным миокардитом может составлять от 30 до 83 %

- **ЭВ** считаются наиболее частой причиной серозного (**асептического, энтеровирусного, ЭВМ) менингита**, некоторые из них (Коксаки В5, ЕСНО 6, 9 и 30) вызывают крупные вспышки этого заболевания, другие чаще провоцируют отдельные случаи менингита.
- Серозные менингиты распространены повсеместно как в форме спорадической заболеваемости, так и в форме вспышек, нередко весьма масштабных.

Серозный
энтеровирусный
менингит



- ☀ **Энтеровирус 71 (ЭВ-71)** вызывает крупные вспышки вирусной экзантемы полости рта и конечностей (**ящуроподобное заболевание – ЯПЗ**) с возможными последующими **неврологическими** осложнениями (острые вялые параличи, серозный менингит, энцефалит).
- ☀ **Неврологические** проявления **ЭВ-71** : асептический менингит, острый вялый паралич, энцефалит и серьезные **системные расстройства**, включая отек легких и кардиореспираторный коллапс.
- ☀ В **2010 г.** в **Китае** было зарегистрирована эпидемия, **вызванная ЭВ-71**, было поражено около **3,5 млн человек**, погибло **1384 человека**. Почти все случаи неврологических осложнений и все случаи со смертельным исходом были связаны с диагнозом **ЯПЗ**.
- ☀ В **2011 г.** вспышка, вызванная ЭВ-71, была зарегистрирована на территории **Вьетнама**. Было поражено около 175 тыс. человек, 200 детей погибло.
- ☀ На территории **Европы** пока регистрируют спорадические случаи и немногочисленные групповые заболевания, вызванные **ЭВ-71**. Однако нельзя исключить заносы высокопатогенных штаммов, циркулирующих в Азии, на территории европейских стран.

- Несмотря на широту распространения ЭВ и экономический ущерб от случаев временной нетрудоспособности, вызванной ЭВИ, **вакцинация** доступна лишь в отношении полиовирусов.

- **Разнообразие серотипов** энтеровирусов и их **генетическая изменчивость** затрудняют разработку **вакцин** против этой группы возбудителей.
- В настоящее время исследователи пытаются разработать вакцину против **энтеровируса 71**, однако ни одна из заявленных кандидатных вакцин еще не прошла все стадии клинических испытаний.

Лабораторная диагностика ЭВИ

- С **2006 г.** в Российской Федерации введена **обязательная регистрация всех случаев энтеровирусной инфекции.**
- Надзор за энтеровирусными инфекциями включает мониторинг заболеваемости ЭВИ, в том числе **энтеровирусного менингита** — наиболее распространенной формы энтеровирусной инфекции, требующей госпитализации.
- И, кроме того, необходимо слежение за циркуляцией неполиомиелитных энтеровирусов путем исследования материала от больных с подозрением на энтеровирусную инфекцию и проб из объектов окружающей среды.

- Для **лабораторной диагностики ЭВИ** в зависимости от особенностей клинической картины заболевания используют следующие **типы клинического материала**: СМЖ; смыв из ротоглотки/носоглотки; отделяемое конъюнктивы, везикул, язв при герпангине; образцы фекалий и др.
- **Аутопсийный материал**: ткани головного, спинного, продолговатого мозга, печени, легких, миокарда, лимфоузлы, содержимое кишечника и ткань кишечной стенки (в зависимости от особенностей имевшей место клинической картины заболеваний).
- **Лабораторную диагностику ЭВИ** проводят как путем классических **вирусологических** методов, так и с помощью **молекулярно-биологических** методов.

- **Выделение вирусов** проводят на чувствительных культурах клеток. Согласно Руководству ВОЗ по лабораторным исследованиям полиомиелита [2005], для исследования материала, потенциально содержащего энтеровирус, рекомендованы **культуры клеток**:
- **RD** (клетки рабдомиосаркомы человека)
- **L20B** (генетически модифицированные мышечные клетки, экспрессирующие рецептор к полиовирусу).
- **HEp2**, чувствительную к полиовирусам и вирусам группы Коксаки В.

- **Идентификацию полиовирусов серологическим методом** проводят путем постановки **реакции микронейтрализации** с набором диагностических иммунных сывороток, специфичных к трем серотипам полиовирусов, в 96-луночном планшете.
- Идентификацию неполиомиелитных энтеровирусов осуществляют с помощью **смесей сывороток**, поскольку большое число различных серотипов энтеровирусов делает типирование моноспецифичными сыворотками практически невозможным.
- Смеси сывороток готовят по **перекрывающей схеме**, что позволяет определить большинство наиболее часто встречающихся энтеровирусов. Эти смеси производства Национального института охраны здоровья и окружающей среды (Нидерланды) рекомендуются для исследований в сети полиолабораторий ВОЗ. Однако не все энтеровирусы могут быть идентифицированы этим методом.

Молекулярно-биологические методы: полимеразная цепная реакция (**ПЦР**) и **секвенирование генома** вирусов, которые осуществляются в соответствии с нормативными документами [2009].

Применение ПЦР рекомендовано при:

- необходимости проведения исследований большого количества образцов при развитии вспышек ЭВИ;
- решении рутинных задач клинической диагностики;
- осуществлении эпидемиологического надзора за энтеровирусами как элемента скрининга в сочетании с методиками молекулярного генотипирования энтеровирусов и/или вирусологическими исследованиями;
- осуществлении оперативного надзора за определенными серотипами энтеровирусов, ассоциированными со вспышками заболеваний (EV71 — HFMD) с применением генотипо-специфических тест-систем;
- для выявления энтеровирусов, не вызывающих ЦПД на культуре клеток.

ПЦР в реальном времени

При проведении Real-Time ПЦР – одновременно происходят:

- ✦ амплификация,
- ✦ детекция
- ✦ количественное определение специфической последовательности ДНК в образце,
- ✦ автоматическая регистрация и
- ✦ интерпретация полученных результатов

- **Молекулярное типирование** основано на определении нуклеотидной последовательности области генома, кодирующей капсидный белок **VP1**, содержащий аминокислотные последовательности, определяющие серотип вируса. Путем секвенирования участка генома VP1 и сравнения полученной нуклеотидной последовательности с другими последовательностями, содержащимися в базе данных **GenBank**, возможно достаточно точное определение серотипа энтеровируса. Доказана 100 %-ная **корреляция** между серотипами энтеровирусов, определенными с помощью реакции нейтрализации специфическими сыворотками и секвенирования участка генома VP1.
- С помощью **секвенирования** были идентифицированы **новые серотипы** энтеровирусов (ЭВ 96, 99 и 102). Предполагается, что **штаммы, имеющие, по крайней мере, 75 % идентичности по участку генома VP1 и 88 % идентичных аминокислот, относятся к одному серотипу**.
- Помимо определения серотипа ЭВ с помощью данных, полученных в результате секвенирования, проводят **филогенетический анализ** изучаемых штаммов, позволяющий установить **источник** инфицирования, проследить **связи** между предполагаемым источником инфекции и зараженными людьми, а также выявить **территорию**, откуда произошел занос вируса.

Вирусологический метод диагностики энтеровирусных заболеваний

- Лабораторная диагностика энтеровирусов основана на выделении вирусов из клинического материала (**вирусологический метод**) и данных **серологического** обследования парных сывороток.
- **Серологическое** обследование парных сывороток проводят в РСК и РН;
- **иммуносерологические** исследования выделенного вируса проводят в культуре клеток и на мышах-сосунках с использованием эталонных препаратов энтеровирусов.
- Для выделения энтеровирусов используют кишечное содержимое, кровь, смыв и мазки из зева, реже (при менингитах) ликвор, а в случае смерти больного исследуют кусочки ткани из разных органов.
- Исследуемым материалом заражают **культуры клеток** (полиовирусы, ЕСНО, Коксаки В и некоторые серовары Коксаки А), а также новорожденных **мышей** (Коксаки А).

- Выделение вирусов проводят одновременно в первичной **культуре клеток почек обезьян** и **перевиваемых клетках амниона человека**.
- Все типы вирусов **ЕСНО** вызывают ЦПД, в то время как вирусы **Коксаки А** с трудом выделяются в культурах клеток, а ЦПД в культуре клеток почек обезьян вызывает только вирус **Коксаки А9**.
- Типирование вирусов проводят в **РН** в культуре клеток; в **РСК**; типирование вирусов, обладающих гемагглютинирующей активностью, проводят в **РТГА** с эритроцитами человека группы 0, в методе непрямой ИФ (**МФА**). Для типирования используют эталонные смеси сывороток различных сочетаний.
- [Канаева О.И. / Инфекция и иммунитет 2014, Т. 4, № 1, с. 27–36]

- Новорожденным **мышам** 14-дневного возраста, исследуемый материал вводят комбинированно **в/б** и **п/к**, при отсутствии реакции проводят следующий пассаж, **после двух слепых пассажей результат считают отрицательным**.
- Большие дозы вирусов *Коксаки* вызывают гибель мышей-сосунков через 13 дней, малые дозы вызывают характерную клиническую форму болезни, сопровождающуюся изменениями в основном поперечнополосатых мышц.
- Выделенный вирус идентифицируют в **РН** в культуре клеток и на **мышях-сосунках** с помощью набора **типоспецифических сывороток**.

Лечение, профилактика неполио инфекций

- Средства терапии и эффективной профилактики ЕСНО-вирусных инфекций отсутствуют;
- лечение поражений симптоматическое.



Сыпь при
энтеровирусной
инфекции

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- ☀ Одной из главных проблем в изучении энтеровирусов является их высокая изменчивость, которая в процессе эволюции привела к **большому разнообразию серотипов** этих вирусов, что затрудняет идентификацию энтеровирусов классическими вирусологическими методами - приходится ***секвенировать геном*** выделенных энтеровирусов.
- ☀ Многообразии возбудителей приводит к **разнообразию клинических** форм заболеваний. Хотя в большинстве случаев инфицирование проходит без клинических проявлений, энтеровирусы способны вызывать такие заболевания, как серозный менингит, увеит, инфекционный миокардит, ящуроподобное заболевание, паралич, перикардит, панкреатит, менингоэнцефалит и др.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- ☀ Создание **вакцин** для многих типов энтеровирусов является нереальным, и основные меры профилактики связаны с противоэпидемическими мероприятиями.
- ☀ Бессимптомное носительство, высокая контагиозность, способность длительно сохраняться в водных объектах, отсутствие специфической профилактики являются причинами возникновения **массовых вспышек энтеровирусных инфекций** по всему миру.

**Благодарю
за внимание!**





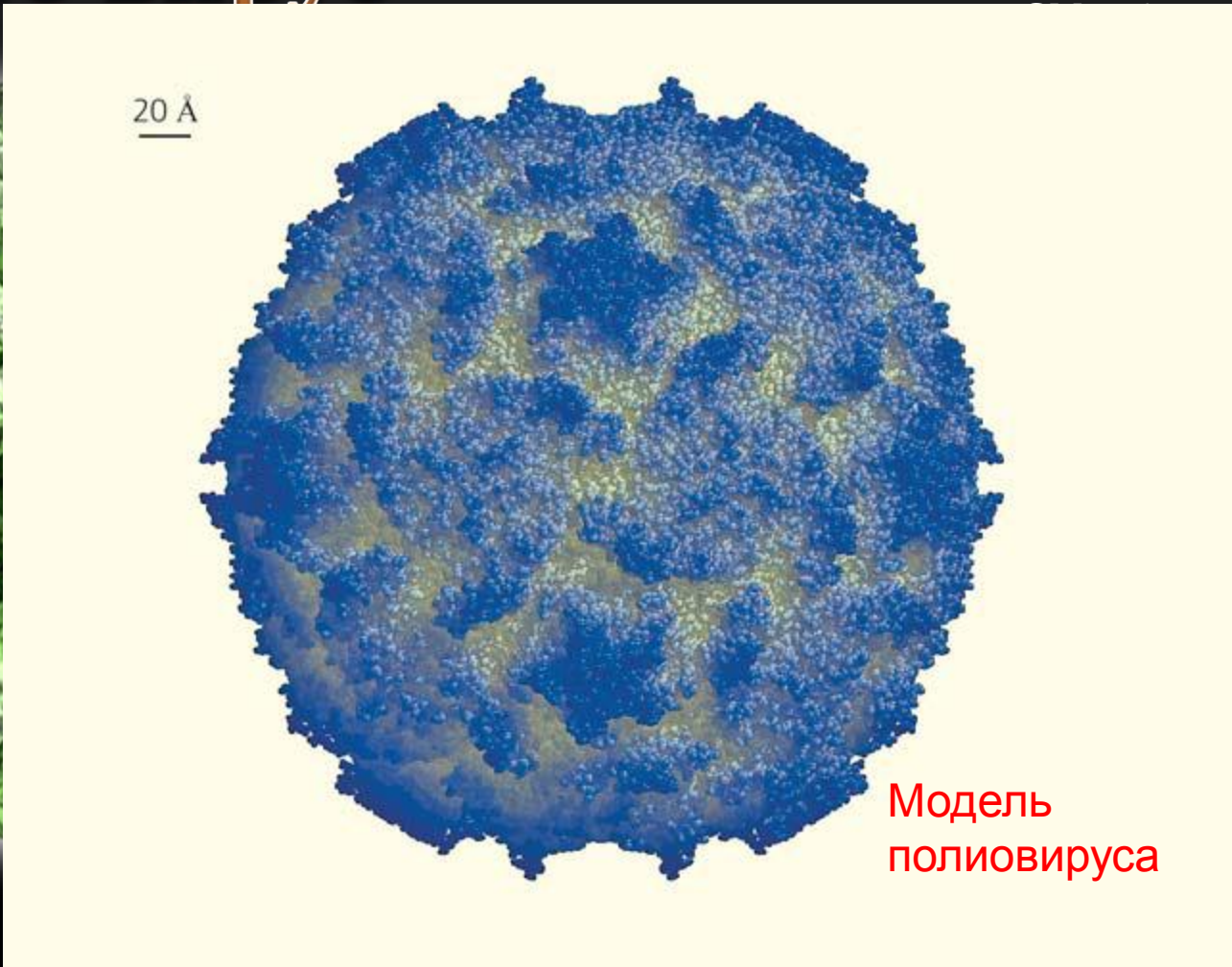
► Вирус SV40 был выделен из инъекционной формы вакцины от полиомиелита, выработанной в период от **1955** до **1961** года.

Вирус попал в вакцину из клеток почек инфицированных обезьян, которых использовали для выработки вакцины.

Заражена SV40 была и оральная вакцина, содержащая живой вирус, и инъекционная вакцина, содержащая убитый вирус.

- Анализ, представленный на Vaccine Cell Substrate Conference в 2004 г. показал, что вакцины, применяемые в странах бывшего Советского блока, в Китае, Японии и Африке, могли быть заражены SV40 до **1980** года, это означает, что сотни миллионов людей могли быть незаметно заражены вирусом [Vaccine scandal revives cancer fear, Debbie Bookchin, New Scientist, 07 July 2004] .

SV40 вирус

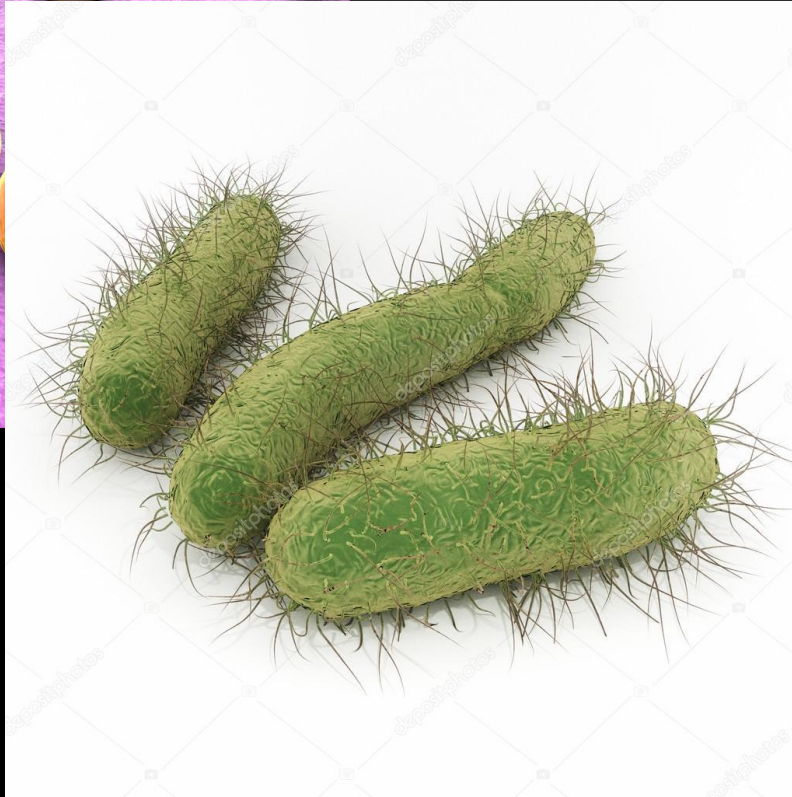


защитное от
SV40 virus
вирус,
клетках
эпите-

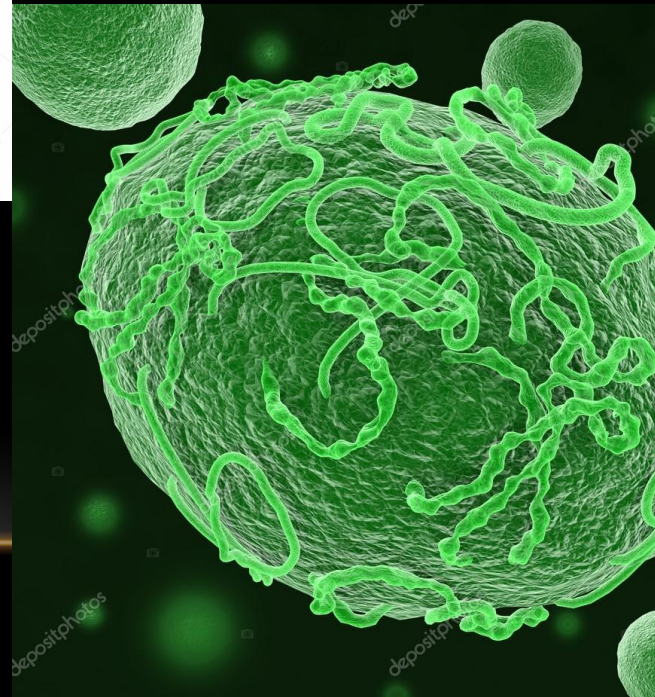
омавирусы,
К-
вирусом и может
заболевание
обычно находится
при инфекции.

были
созданы на основе
SV40, так как
они не вызывают
рак. Эта вакцина

- ☀ Инфицирование энтеровирусами Коксаки во время беременности может привести к спонтанному аборту, миокардиту у плода и задержке развития у новорожденного.
- ☀ Наиболее уязвимыми категориями населения являются новорожденные, дети и лица с иммунодефицитом, у которых заболевание может перейти в тяжелую форму или привести к летальному исходу.
- ☀ Ряд авторов указывают на возможность летальных исходов как у взрослых, так и у детей с диагнозами энцефалит, ящуроподобное заболевание (ЯПЗ), полиомиелитоподобное заболевание, кишечные расстройства, миокардит, вызванными различными серотипами вирусов.
- ☀ Так, летальность у новорожденных с вирусным миокардитом может составлять от 30 до 83 %



- Стрептококки и киш палочка
- эбола



depositphotos

Вирус нат оспы



Полиовирус