

**ШИШКО**  
**Лариса Александровна**

**ВИРУСОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭНТЕРОВИРУСОВ  
И ОСОБЕННОСТИ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА  
ЭНТЕРОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ  
(НА ПРИМЕРЕ АРХАНГЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ)**

03.02.02 – вирусология

14.02.02 – эпидемиология

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург-2017



## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы исследования.**

Актуальность энтеровирусных инфекций (ЭВИ) определяется убиквитарным распространением, высокой контагиозностью, наличием бессимптомного вирусоносительства, устойчивостью возбудителей во внешней среде, отсутствием средств специфической профилактики, возникновением вспышечной заболеваемости (Ахмадишина Л.В. и др., 2013, Бичурина М.А., 2013, Лукашев А.Н. и др., 2010). Высокая генетическая изменчивость энтеровирусов (ЭВ) способствует появлению новых генетических вариантов возбудителей, обладающих значительным эпидемическим потенциалом (Голицына Л.Н. и др., 2011).

Более 60 из 102 известных в настоящее время серотипов энтеровирусов (ЭВ) вызывают несколько десятков форм заболеваний, наиболее тяжелыми из которых являются энтеровирусный менингит (ЭВМ), менингоэнцефалит, вирусный сепсис и некроз печени новорожденных, увеит, миокардит, панкреатит, гепатит, летальный отек легких (Демина А.В. и др., 2009, Лашкевич В.А., 2008, Лукашев А.Н. и др., 2004, Ray C.G., 2004, Rhoades R.E., 2011).

Высокая социально-экономическая значимость ЭВИ, общественный резонанс, возникающий при массовых вспышках заболевания, требуют изучения закономерностей и региональных особенностей развития эпидемического процесса ЭВИ (Лялина Л.В. и др., 2013), дальнейшего совершенствования мероприятий по вирусологическому и эпидемиологическому надзору за данной группой инфекций.

### **Степень разработанности темы исследования.**

В РФ в официальную статистику регистрация ЭВИ введена в 2006 году. Ежегодно в стране регистрируется от 4 до 10 тысяч случаев заболеваний ЭВИ (от 3,0 до 11,0 на 100 тысяч населения) (Морозова Н.С., 2014).

Нестабильная эпидемическая ситуация в мире и процессы активной миграции населения создают постоянную угрозу завоза и распространения ЭВИ на территории РФ. Примером являются случаи полиомиелита, вызванные дикими штаммами полиовирусов, завезенными из Таджикистана в 2010 году, а также подъем заболеваемости ЭВИ, вызванный ЭВ 71 типа в 2013 году (Ахмадишина Л.В. и др., 2013, Бичурина М.А. и др., 2013).

Совершенствование лабораторной составляющей эпидемиологического надзора за ЭВИ возможно только при сочетании использования классических и современных молекулярных методов исследований. Длительность вирусологического метода ограничивает его применение для клинической диагностики, вместе с тем, использование данного метода незаменимо для последующих эпидемиологических наблюдений, изучения этиологии разных клинических форм, составления прогнозов эпидемического неблагополучия (Романенкова Н.И. и др., 2012, Лобзин Ю.В. и др., 2012, Brown B.A. и др., 2009, Oberste M.S. и др. 2004). Молекулярно-биологические методы исследований ЭВИ начали внедряться в практику вирусологических лабораторий Центров гигиены и эпидемиологии с 2005 года. Широкое использование молекулярно-биологических методов в настоящее время позволяет ускорить лабораторную диагностику ЭВИ и серотипирование вирусов, оперативно провести комплекс противоэпидемических мероприятий в групповых очагах инфекции, в том числе исследования с целью выявления путей и факторов передачи ЭВ (Бичурина М.А., 2014,

Голицына Л.Н. и др., 2011, 2014, Новикова Н.А. и др., 2013, Онищенко Г.Г. и др., 2009, Tamura K. и др., 2011, Yang X.H. и др., 2013).

С 2009 года в РФ реализуются ведомственные целевые программы по эпидемиологическому надзору и профилактике ЭВИ, утверждаемые Федеральной службой Роспотребнадзора. Реализация программ должна обеспечить снижение заболеваемости ЭВИ, предотвращение эпидемических подъемов и формирование локальных очагов инфекции, недопущение распространения клинических форм ЭВИ, приводящих к инвалидизации и летальным исходам, определение причин формирования эпидемических штаммов ЭВ, улучшение лабораторной диагностики ЭВИ с внедрением стандартизованных методик проведения исследований, совершенствование системы эпидемиологического надзора за ЭВИ (Онищенко Г.Г., 2012).

Изучение закономерностей эпидемического процесса ЭВИ, вирусологических и молекулярно-генетических характеристик циркулирующих штаммов ЭВ, выделенных от людей и из объектов окружающей среды, являются необходимыми для получения информации о циркулирующих неполиомиелитных энтеровирусах (НПЭВ) и установления закономерностей развития эпидемического процесса при этой инфекции.

### **Цель исследования.**

Изучение вирусологических и молекулярно-генетических характеристик энтеровирусов, циркулирующих на территории Архангельской области и их влияния на эпидемический процесс энтеровирусной инфекции для оптимизации системы надзора за этой инфекцией.

### **Задачи исследования.**

1. Изучить проявления эпидемического процесса полиомиелита (1950-2013 годы) и энтеровирусной (неполио) инфекции (2006-2013 годы) на территории Архангельской области.
2. Дать характеристику энтеровирусов, вызывающих эпидемические подъемы заболеваемости, с использованием вирусологических методов исследования и оценить клинико-эпидемиологические особенности групповых заболеваний энтеровирусной инфекцией.
3. Изучить генетическую характеристику неполиомиелитных энтеровирусов, выделенных в Архангельской области в разные годы из различных источников.
4. Оценить качество системы надзора за циркуляцией полиовирусов и других энтеровирусов в объектах окружающей среды и среди детей из групп риска.

### **Научная новизна исследования.**

Впервые выявлены и изучены серотипы и генетические варианты энтеровирусов, циркулировавших на территории области и обусловивших заболеваемость энтеровирусной инфекцией.

На примере Архангельской области показано, что возникновение эпидемических подъемов и групповых заболеваний энтеровирусной инфекцией на протяжении длительного периода времени (2006-2013гг.) связано со сменой преобладающих в циркуляции серотипов энтеровирусов.

Впервые на примере Архангельской области в 2013 году с помощью секвенирования участка VP1 генома энтеровируса ЭКХО 30 доказано, что для изменения эпидемической ситуации по энтеровирусной инфекции имеет значение не только смена серотипов циркулирующих ЭВ, но и появление на данной территории нового генетического варианта ЭВ того же серотипа.

Проведенные комплексные исследования с помощью вирусологических, молекулярно-генетических и эпидемиологических методов на протяжении длительного периода наблюдения в отдельном субъекте РФ позволили выявить закономерности развития эпидемического процесса энтеровирусной инфекции.

### **Теоретическая и практическая значимость работы.**

Доказана необходимость совершенствования надзора за ЭВИ, используя комплексный подход к проблеме, предусматривающий проведение вирусологических, молекулярно-генетических и эпидемиологических исследований в целях оптимизации системы профилактических и противоэпидемических мероприятий на территории отдельного субъекта РФ.

Полученными результатами доказано, что только плановое взаимодействие учреждений Роспотребнадзора, учреждений здравоохранения и научно-исследовательских учреждений, выполняющих функции надзора за ЭВИ (Референс-центр по мониторингу за ЭВ, Региональный и Национальный центры по надзору за ЭВИ и Координационный центр) будет способствовать совершенствованию системы надзора за ЭВИ в РФ.

Результаты работы, обобщенные в двух аналитических обзорах (по полиомиелиту и ЭВИ), способствуют повышению квалификации врачей разных специальностей (педиатров, инфекционистов, эпидемиологов, вирусологов и других).

Материалы диссертации используются в учебном процессе кафедры эпидемиологии Северо-западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова (Санкт-Петербург) и кафедры инфекционных болезней Северного государственного медицинского университета (г.Архангельск).

### **Методология и методы исследования.**

Методологической основой исследований послужила совокупность вирусологических, эпидемиологических и молекулярно-биологических методов. В ходе работы использовались классические вирусологические и молекулярно-биологические методы. Более подробно применение методов исследования отражено в разделе «Материалы и методы».

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Вакцинация живой полиомиелитной вакциной способствовала существенному снижению заболеваемости полиомиелитом в Архангельской области и полному прекращению регистрации случаев, вызванных диким полиовирусом, в 1982 г.; эпидемический процесс энтеровирусной (неполио) инфекции в Архангельской области имеет региональные особенности, проявляющиеся высокой интенсивностью, полиморфизмом клинических форм и цикличностью, связанной с изменением этиологической структуры возбудителей.

2. Использование вирусологических методов исследования позволило установить широкий спектр серотипов энтеровирусов, циркулирующих среди населения Архангельской области, показать смену преобладающих в разные годы серотипов энтеровирусов, вызывающих сезонные подъемы заболеваемости, выявить соответствие серотипов энтеровирусов, вызвавших эпидемические подъемы энтеровирусной инфекции среди людей, и серотипов вируса, изолированных из объектов окружающей среды.

3. Молекулярно-генетические исследования показали, что на территории Архангельской области в разные годы циркулировали различные генетические варианты энтеровирусов серотипов ЕСНО 6 и ЕСНО 30; данные секвенирования участка VP1 генома энтеровирусов ЕСНО 30, циркулировавших в разные годы, подтвердили, что для изменения эпидемической ситуации имеет значение не только смена серотипа энтеровируса, но и появление на данной территории нового генетического варианта энтеровируса того же серотипа.

**Личный вклад автора** заключается в планировании, непосредственном выполнении всех вирусологических исследований и ряда молекулярно-генетических исследований, анализе полученных результатов для установления закономерностей развития эпидемического процесса при энтеровирусной инфекции. Автором лично проведен анализ литературных и собственных данных, обобщены результаты исследований, статистическая обработка и подготовка материалов к публикациям.

### **Степень достоверности и апробации материалов диссертации.**

Достоверность и обоснованность результатов работы обеспечены использованием современных средств и методов проведения исследований, значительным объемом выполненных исследований, большим массивом обработанных данных и комплексным анализом полученных результатов.

Апробация работы осуществлялась на протяжении всего периода исследования. Основные положения диссертации были доложены на 5 конференциях, на 4 Региональных совещаниях по совершенствованию надзора за полиомиелитом и энтеровирусной инфекцией и на заседаниях Всероссийского общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов.

Материалы диссертации доложены на:

1. Российской научно-практической конференции «Высокотехнологичные виды медицинской помощи при инфекционных болезнях у детей» (Санкт-Петербург, 2009).
2. Всероссийском ежегодном конгрессе «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» (Санкт-Петербург, 2010).
3. Международной конференции «Молекулярная эпидемиология актуальных инфекций» (Санкт-Петербург, 2013).
4. III Всероссийской конференции с международным участием «Профилактическая медицина — 2013» (Санкт-Петербург, 2013).
5. 8-ой Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молекулярная диагностика 2014» (Москва, 2014).
6. Заседаниях Всероссийского общества эпидемиологов, микробиологов, паразитологов (Санкт-Петербург, 2013, 2014)
7. Региональных совещаниях по «Совершенствованию надзора за полиомиелитом и энтеровирусной инфекцией» (Нижний Новгород, 2010, Санкт-Петербург, 2011, 2012, Кисловодск, 2013)

### **Публикации.**

По теме диссертационной работы опубликовано **16** научных работ, в том числе **5 статей** - в российских журналах, входящих в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ.

### **Внедрение результатов исследования.**

Результаты настоящей работы использованы в двух аналитических обзорах:

- Совершенствование эпидемиологического и вирусологического надзора за полиомиелитом в постсертификационный период ликвидации инфекции. СПб. : ФБУН НИИЭМ имени Пастера, 2013. – 88 с.

- Особенности циркуляции неполиомиелитных энтеровирусов в постсертификационный период ликвидации инфекции. СПб. : ФБУН НИИЭМ имени Пастера, 2015. – 68 с.

Результаты исследования используются в учебно-педагогическом процессе кафедры эпидемиологии Северо-западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова (г.Санкт-Петербург), кафедры инфекционных болезней Северного государственного медицинского университета (г.Архангельск).

### Объем и структура диссертации.

Диссертация изложена на 151 странице машинописного текста, включая 19 таблиц и 33 рисунка. Работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов и списка цитируемой литературы. Список литературы включает 203 источника, из них 113 отечественных и 90 иностранных. Диссертация изложена в соответствии с общими требованиями к оформлению кандидатских и докторских диссертаций, утвержденными в ГОСТ Р 7.0.11-2011.

## 2. СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### 2.1 Материалы и методы исследования

В работе обобщены результаты исследований ЭВИ в Архангельской области за 2006-2013 гг. Использованные методологии, материалы и объем проведенных исследований представлен в таблице 1.

Таблица 1.

Задачи исследования	Виды и методы исследований	Материалы и объем исследований
1	2	3
Анализ заболеваемости полиомиелитом, заболеваниями с синдромом острого вялого паралича и энтеровирусной (неполио) инфекции в Архангельской области	Описательно-оценочный и аналитический методические приемы, ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости полиомиелитом за 1950-2013 гг., заболеваниями с синдромом острого вялого паралича за 2002-2013 гг., энтеровирусной (неполио) инфекцией, включая ЭВМ, за 2006-2013 гг. (интенсивность, динамика, возрастная и этиологическая структура, территориальное распределение)	- Формы федерального государственного статистического наблюдения «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» №№ 1, 2 за 2006-2013 гг. - Формы отраслевого статистического наблюдения №№ 6-05, 2-06, 2-10, 2-11, 2-13 за 2006-2013 гг. - Карты эпидемиологического расследования случая полиомиелита и острого вялого паралича (ОВП) за 2002-2013 гг. - Лабораторные формы первичной учетной документации №№ 512/у, 513/у за 2006-2013 гг.

<p>Установить особенности проявлений ЭВИ на территории Архангельской области за 2006-2013 гг. с помощью методов специфической лабораторной диагностики (исследование клинических образцов от больных)</p>	Лабораторные методы:	
	Вирусологический	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 1655 образцов фекалий;</li> <li>- 198 образцов спинномозговой жидкости (СМЖ);</li> <li>- 23 образца мазков из носоглотки;</li> <li>- 3 образца содержимого везикул;</li> <li>- 60 образцов аутопсийного материала;</li> <li>Всего 1939 образцов</li> </ul>
	Серологический (реакция нейтрализации)	-104 образца сывороток крови
<p>Изучить распространение ЭВ в коллективах «групп риска» (здоровые дети детских домов, лица, контактировавшие с больными ЭВИ). Оценить состояние индивидуального и коллективного иммунитета к полиомиелиту у детей декретированного возраста.</p>	Лабораторные методы:	
	Вирусологический	<ul style="list-style-type: none"> <li>-100 образцов фекалий от здоровых детей;</li> <li>- 91 образец фекалий от контактировавших детей;</li> <li>Всего 191 образец</li> </ul>
	Серологический	- 1342 образца сывороток крови
<p>Изучить спектр циркулирующих полио- и НПЭВ в объектах окружающей среды (ООС) с целью подтверждения статуса территории, свободной от полиомиелита, установления путей и факторов передачи ЭВИ в коллективных очагах инфекции</p>	Лабораторные методы:	
	Вирусологический	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 521 проба питьевой воды централизованного водоснабжения;</li> <li>- 33 пробы питьевой воды децентрализованного водоснабжения;</li> <li>- 484 пробы фекально-бытовых сточных вод до очистки;</li> <li>Всего 1038 проб</li> </ul>
	Молекулярно-биологический	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 422 пробы питьевой воды централизованного водоснабжения;</li> <li>- 18 проб питьевой воды децентрализованного водоснабжения;</li> <li>- 73 пробы фекально-бытовых сточных вод до очистки;</li> <li>Всего 513 проб</li> </ul>



Изучить генетические характеристики НПЭВ, выделенных от больных и из проб ООС в 2008-2013 гг. при регистрации групповых очагов ЭВИ	Молекулярно-генетический и секвенирование генома ЭВ	- 14 проб культуральной жидкости (индикация ЭВ в пробах питьевой воды); - 1 ЦПА (идентификация ЭВ, выделенного из сточной воды); - 47 образцов клинических проб от больных ЭВИ (ЦПА – 30, фекалии – 7, СМЖ – 10) Всего 62 пробы
--	---	--

Использованные в работе вирусологические и серологические методы лабораторных исследований соответствовали рекомендациям ВОЗ (WHO, 1997; WHO, 2004; WHO, 2003) и нормативной документации (НД) РФ, молекулярно-генетические методы – требованиям, изложенным в инструкциях к использованию соответствующих наборов реагентов.

**Выделение энтеровирусов** из клинических проб и проб воды проводилось на двух перевиваемых линиях культур клеток (RD - клетки рабдомиосаркомы человека, HEp-2 Cincinnati – клетки эпидермоидной карциномы человека) в посевной дозе  $2,5 \times 10^6$  кл./мл. Культуры клеток ежеквартально получали в вирусологической лаборатории Регионального центра по эпидемиологическому надзору за полиомиелитом и острыми вялыми параличами (ФБУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», г.Санкт-Петербург).

**Культивирование культур клеток** проводили с использованием питательных сред ДМЕМ и Игла МЕМ с двойным набором аминокислот и витаминов с добавлением 5-10% фетальной сыворотки. Оценка чувствительности клеточных линий проводилась ежеквартально с использованием эталонных вакцинных штаммов полиовирусов, полученных в Региональной референс-лаборатории по диагностике полиомиелита (РРЛ) (ФГБУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П.Чумакова» РАМН, г.Москва).

**Идентификацию энтеровирусов** проводили в реакции нейтрализации инфекционной активности вируса с использованием диагностических типоспецифических иммунных сывороток производства ФГБУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П.Чумакова». Нетипируемые штаммы ЭВ в 2006-2013г.г. направлялись в Региональный центр по эпидемиологическому надзору за ПОЛИО/ОВП и НЛ/РРЛ.

**Внутри типовая дифференциация (ВТД)** выделенных вирусов полиомиелита проводилась в НЛ/РРЛ ФГБУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П.Чумакова» РАМН, Москва.

**Реакцию микронейтрализации (РН)** инфекционной активности полиовирусов проводили на 96-луночных планшетах с использованием клеточной культуры HEp-2 и эталонных вакцинных штаммов вирусов полиомиелита (Sabin1, 2, 3), полученных в НЛ/РРЛ и находящихся в рабочей коллекции вирусологической лаборатории.

**Молекулярно-биологические исследования** проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием наборов реагентов производства ООО «ИнтерЛабСервис» (ФБУН ЦНИИЭ г.Москва). Для выделения РНК ЭВ из клинических образцов и проб ООС использовали набор реагентов «Рибо-преп». Для проведения обратной транскрипции с целью получения кДНК на матрице РНК использовали набор реагентов «Реверта-L». Амплификация ЭВ, вакцинных вирусов полиомиелита и ЭВ 71 типа проводилась с использованием наборов реагентов «АмплиСенс® Enterovirus-FL»,

«АмплиСенс® Poliovirus-FL» и «АмплиСенс® Enterovirus 71-FL» в соответствии с протоколами производителя. Для автоматизированного учета результатов амплификации в режиме «реального времени» использован программируемый амплификатор «Rotor-Gene» 6000 («Corbett Research», Австралия), программа версии 1.7 (build 67).

**Молекулярное серотипирование ЭВ и секвенирование генома** выполнялись в ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени академика И.Н.Блохиной», Нижний Новгород (Референс-центр по мониторингу ЭВИ). Тип энтеровируса идентифицировали путем определения нуклеотидной последовательности области генома VP1. Определение нуклеотидной последовательности проводилось в автоматическом режиме с использованием секвенатора ABI Prism 3100. Для филогенетического анализа использовали нуклеотидные последовательности, представленные в базе данных GenBank. Выравнивание нуклеотидной и аминокислотной последовательностей и филогенетический анализ осуществлялся с использованием программного обеспечения MEGA v. 4.0, 5.2. Филогенетические деревья были построены по алгоритму Neighbor-joining с опциями maximum composite likelihood для нуклеотидных последовательностей и poisson correction для аминокислотных последовательностей.

**Эпидемиологическая диагностика** проведена с использованием описательно-оценочного приема и аналитический метода исследования, проведен ретроспективный эпидемиологический анализ. Анализ заболеваемости выполнен с определением количественных характеристик динамического ряда, определением тенденций, характерных для различных групп населения. Полученные данные сгруппированы в аналитические таблицы, построены линейные, плоскостные, секторные и полярные диаграммы, визуально отображающие выявленные закономерности.

**Статистическая обработка** полученных данных проведена с использованием методов вариационной статистики. Достоверность полученных результатов оценивалась стандартными методами с помощью t-критерия Стьюдента. За величину статистической значимости было принято значение  $p < 0,05$ .

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

### **1. Характеристика эпидемического процесса полиомиелита на территории Архангельской области в 1950-2013 гг.**

В ходе анализа многолетней динамики заболеваемости полиомиелитом в Архангельской области (1950-2013г.г.) установлено, что заболеваемость имела те же тенденции, что и в целом по России: период роста заболеваемости (1950-1958 г.г.), при этом резкий подъем заболеваемости произошел в 1955 году, максимальный уровень был достигнут в 1958 году (15,6 на 100 тыс. населения, что превысило показатель заболеваемости населения РФ на 35,7%), период снижения заболеваемости вследствие проведения иммунизации ОПВ (1959-1962 г.г.) и период sporadic заболеваемости (1963-1982 г.г.). Последний случай полиомиелита, вызванный местным диким штаммом вируса, зарегистрирован в Архангельской области в 1982 году (рис.1).

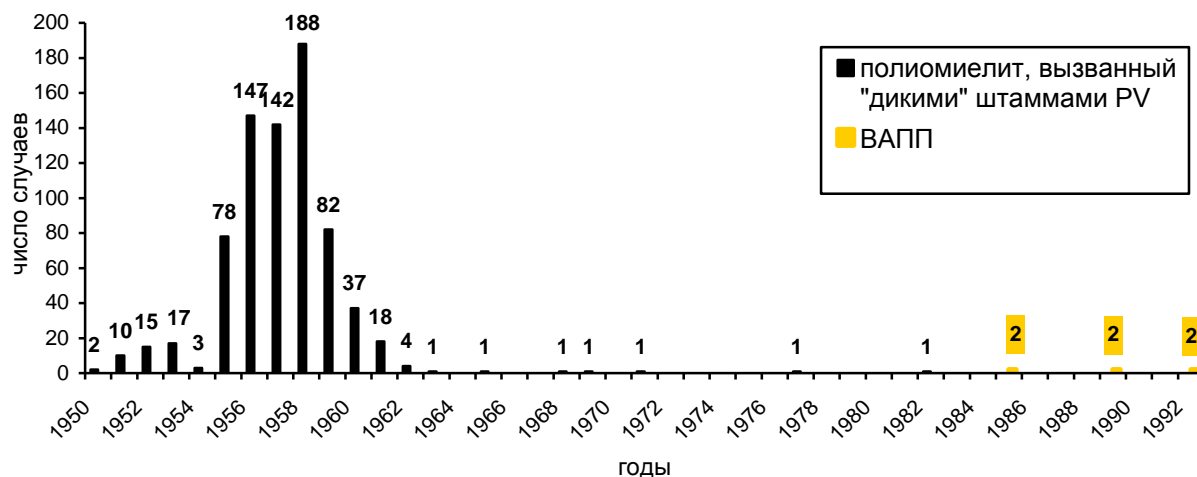


Рисунок 1. Заболеваемость полиомиелитом населения Архангельской области за 1950-1992 гг. (в абс. числах)

В период с 1982 года по 2013 год на территории области зарегистрированы 8 случаев заболеваний полиомиелитом, которые расценены как ВАПП. В 1985, 1989 и 1992 годах в Архангельской области зарегистрированы по 2 случая ВАПП у непривитых детей. Учитывая отсутствие в данный период времени обязательного вирусологического подтверждения диагноза «полиомиелит», результаты лабораторного обследования данных детей восстановить не удалось. Два последних случая ВАПП в области имели место у реципиента 1 дозы ОПВ (2006г.) и контактного непривитого ребенка (1998г.). Оба случая зарегистрированы у детей первого года жизни с неблагоприятным преморбидным фоном, не исключающим дефекты иммунной системы. Случай ВАПП у непривитого ребенка в 1998 году был обусловлен измененным вакцинным штаммом вируса полиомиелита 1 типа, имевшего 7 точечных мутаций на участке генома VP1. Процент нуклеотидных замен составил 0,5%, что предполагает циркуляцию данного штамма среди детей в течение 180 дней. Второй случай ВАПП в 2006 году был обусловлен вакцинными полиовирусами 2 и 3 типов у ребенка, получившего 1 дозу ОПВ.

## 2. Результаты эпидемиологического надзора за полиомиелитом и острыми вялыми параличами в период 2002-2013 гг.

«Золотым стандартом» реализации программы ликвидации полиомиелита является вирусологический мониторинг случаев ОВП, позволяющий провести вирусологическую классификацию каждого случая заболевания. За исследуемый период времени в лабораторию Регионального центра (РЦ) по надзору за ПОЛИО/ОВП направлены для исследования 96 проб фекалий от 48 больных ОВП, зарегистрированных в Архангельской области, и 6 проб от 3 больных ОВП, расцененных как «горячие» случаи, - в лабораторию Национального центра (НЦ). Всего выделено 16 штаммов вирусов полиомиелита и 4 штамма НПЭВ. В структуре выделенных полиовирусов преобладали вирусы 3 типа – 8 штаммов, выделены также 6 штаммов вирусов полиомиелита 2 типа и 2 штамма – 1 типа. НПЭВ группы ЕСНО выделены в 2002 году – 2 штамма ЕСНО 13 и в 2009 году – 2 штамма ЕСНО 30 (табл. 2).

Таблица 2.

Результаты обследования больных ОВП в Архангельской области в 2002-2013 гг.

Год	Расчетное число случаев	Число случаев по первичным диагнозам	Число случаев по окончательным диагнозам	Результаты вирусологических исследований
2002	3	4	3	ЕCHO 13 - 2
2003	2	9	6	PV 2 - 1
2004	2	5	4	PV 3 - 1
2005	2	5 ( в т.ч. «горячих» - 2)	4	PV 2 - 1
2006	2	2 ( в т.ч. «горячий» - 1)	1	PV2-1, PV3-1
2007	2	3	2	PV 2 - 1
2008	2	2	2	-
2009	2	4	2	ЕCHO 30 - 2
2010	2	3	3	PV1-2, PV2-2, PV3-2
2011	2	7	4	PV 3 - 2
2012	2	0	0	-
2013	2	7	3	PV 3 - 2
Всего	25	51	34	16 PV, 4NPEV

### 3. Особенности эпидемического процесса энтеровирусной инфекции в Архангельской области в 2006-2013 гг.

Анализ динамики заболеваемости ЭВИ за 2006-2013 гг. свидетельствует о том, что в течение четырех лет из восьми анализируемых показатель заболеваемости ЭВИ населения Архангельской области превышал показатель заболеваемости населения Российской Федерации: в 2006 г. – на 4,7%, в 2008 г. – в 5,1 раза, в 2009 г. – на 47%, в 2010 г. – в 2,1 раза (рис. 2). При этом в 2008 г. ( $21,6 \pm 1,4$ ), 2009 г. ( $6,97 \pm 0,75$ ) и 2010 г. ( $6,07 \pm 0,71$ ) превышение показателей было статистически достоверно выше ( $p < 0,05$ ).

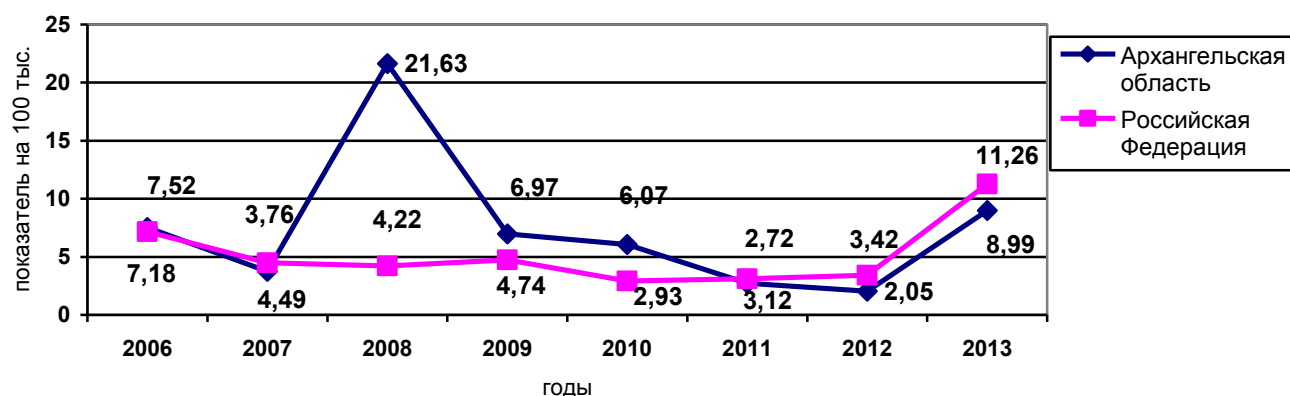


Рисунок 2. Динамика заболеваемости ЭВИ населения Архангельской области за 2006-2013 гг. (на 100 тыс. населения).

Возрастная структура заболеваний ЭВИ характеризуется ежегодным преобладанием возрастных групп детей 3-6 лет (от 25% в 2012г. до 44,7% в 2007г.) и 7 – 14 лет (от 25% в 2012г. до 50,6% в 2009г.). Заболевания ЭВИ в возрастной категории 3 – 6 лет в 97,1% случаев регистрировались среди организованных детей.

Анализ структуры нозологических форм ЭВИ, регистрируемых на территории Архангельской области, свидетельствует о преобладании ЭВМ, являющегося клинически выраженной и часто тяжело протекающей нозологической формой ЭВИ. Удельный вес данной нозологии в структуре всех форм ЭВИ составлял в разные годы от 58,3% в 2012г. до 98,9% в 2006г. В целом за анализируемый период в общей структуре нозологических форм ЭВИ доля ЭВМ составила 86%.

Динамика заболеваемости ЭВМ в течение 2006 – 2013 г.г. свидетельствует о том, что показатель заболеваемости населения Архангельской области ежегодно, за исключением 2012 года, превышал показатель заболеваемости населения РФ (рис. 3). Заболеваемость ЭВМ в течение анализируемых лет определял г.Архангельск, доля населения которого в общем числе зарегистрированных случаев ЭВМ составляла от 72,2% в 2009г. до 91,5% в 2006г.

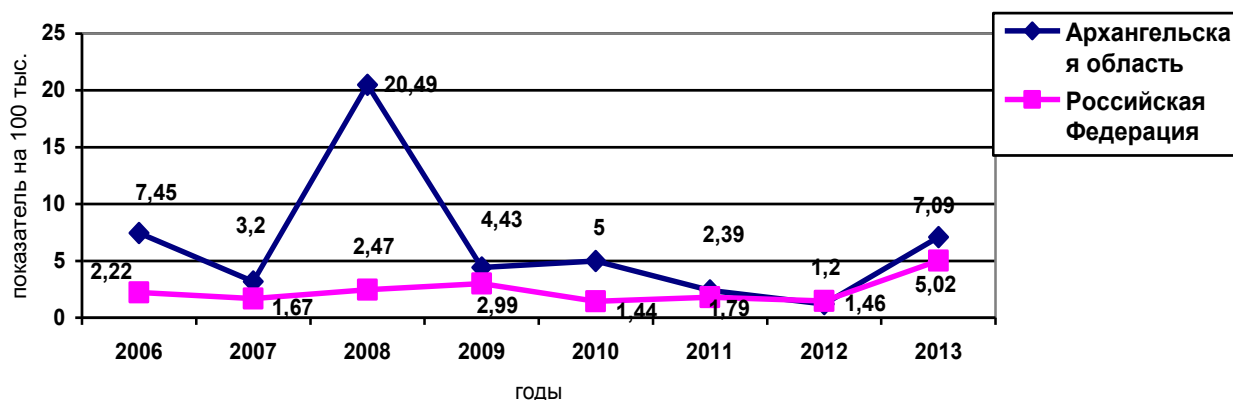


Рисунок 3. Динамика заболеваемости ЭВМ населения Архангельской области за 2006-2013 гг. (на 100 тыс. населения).

Анализ сезонности заболеваемости ЭВИ свидетельствует о том, что максимальные показатели заболеваемости регистрируются в сентябре-ноябре, когда уровень заболеваемости превышает среднемноголетний показатель в среднем в 3,3 раза, т.е. ЭВИ имеют выраженную осеннюю сезонность.

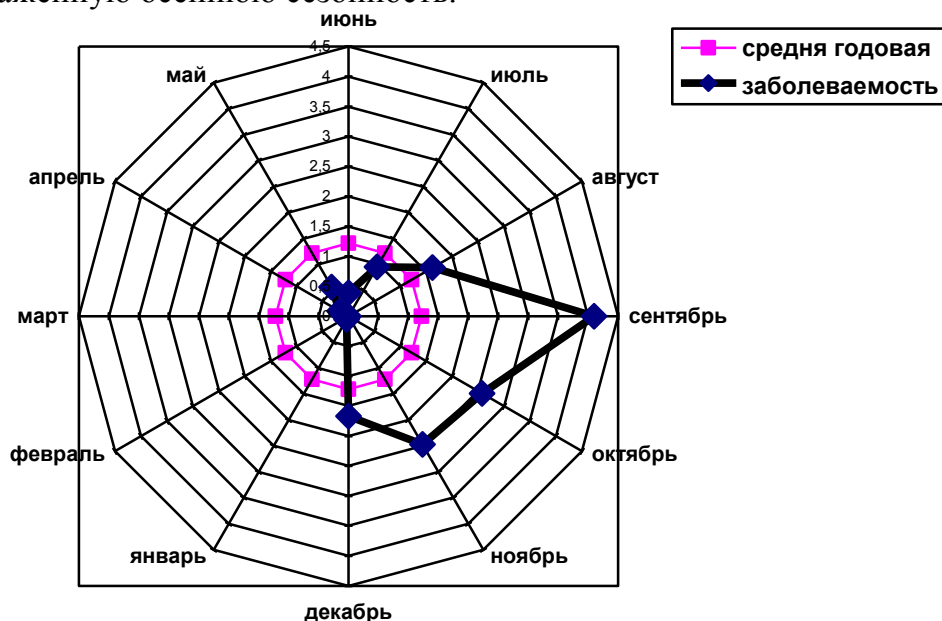


Рисунок 4. Сезонность заболеваемости ЭВИ в Архангельской области за 2006-2013 гг.

#### 4. Характеристика энтеровирусов, вызывающих эпидемические подъемы заболеваемости в Архангельской области.

Результаты вирусологических исследований материала от больных, выполненных в 2006-2013 годы свидетельствуют о циркуляции среди населения Архангельской области различных серотипов НПЭВ, вызывающих заболевания с различной клинической картиной. Наиболее активно циркулировали вирусы Коксаки В 1-6 (40%), ЕСНО 6 (24,5%), ЕСНО 30 (21,8%), проявившие свой эпидемический потенциал в годы подъемов заболеваемости ЭВИ. Доля остальных НПЭВ (ЕСНО 9, 11, 19, 25, СохА 4) не превышала 5% (рис.5).

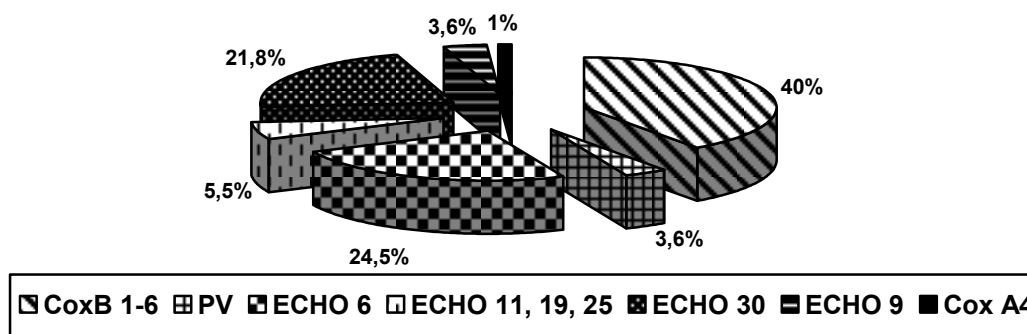


Рисунок 5. Пейзаж энтеровирусов, выделенных от больных ЭВИ в 2006-2013 гг.

Эпидемически значимыми для Архангельской области в разные годы были НПЭВ ЕСНО 30 (2008 г. – 73,7% в структуре НПЭВ, 2013 г. – 28,8% в структуре НПЭВ и 52,9% в структуре энтеровирусов ЕСНО), ЕСНО 9, сформировавший в 2009 году локальный очаг ЭВМ в с.Красноборск (66,7% в структуре НПЭВ), ЕСНО 6, обусловивший сезонные подъемы заболеваемости ЭВИ в 2010-2011 гг. (2010 г. – 55,5% в структуре НПЭВ, 2011 г. – 100% выделенных от больных НПЭВ). Эти вирусы обусловили развитие наиболее тяжелой формы ЭВИ – ЭВМ, удельный вес которого в структуре нозологических форм составлял от 63,5% в 2009 г. до 94,7% в 2008 г.

Вирусы Коксаки В 1-6 выделялись от больных ежегодно, кроме 2011 г., но только в 2006 г. их доля в структуре всех выделенных энтеровирусов составила 90%. Такие признаки, как стабильность циркуляции на невысоких уровнях, периодические невысокие подъемы заболеваемости, вызываемые этими вирусами, позволяют отнести вирусы Коксаки В 1-6 к «эндемическим», постоянно циркулирующим на территории Архангельской области.

Отмечена эпизодическая циркуляция вирусов ЕСНО 11 (2013г.), ЕСНО 19 (2012г.), ЕСНО 25 (2007, 2010г.г.), Коксаки А 4 (2013г.), вызывавших ЭВИ с легким течением.

Таким образом, на территории Архангельской области в 2008-2011 и 2013 гг. сезонные подъемы заболеваемости ЭВИ, в том числе ЭВМ, были обусловлены ЭВ разных серотипов – ЕСНО 6, ЕСНО 9, ЕСНО 30, которые в эти годы циркулировали и на других территориях РФ. Молекулярно-генетическими исследованиями подтверждено значительное генетическое разнообразие ЭВ, вызвавших сезонные подъемы заболеваемости ЭВИ. Очевидно, что высокий уровень генотипической изменчивости ЭВ является основой формирования «новых» эпидемических штаммов с выраженными патогенными свойствами.

## 5. Результаты надзора за циркуляцией полиовирусов и НПЭВ в объектах окружающей среды на территории Архангельской области.

Контроль за циркуляцией ЭВ в сточной воде проводился на регулярной основе в двух точках общих коллекторов на центральных водоочистных сооружениях городов Архангельск и Северодвинск. За 2006-2013 гг. исследованы 484 пробы сточной воды. В структуре выделенных ЭВ преобладали вирусы полиомиелита (58,8%), что связано с иммунизацией населения ОПВ. Всего выделено 10 полиовирусов (2,1%), в том числе PV1–1, PV2–4, PV3–5, все выделенные PV были вакцинными. В структуре НПЭВ преобладали ЭВ ЕСНО 30 (11,8%), ЕСНО 6 (5,9%) и Коксаки В 1-6 (17,6%), которые циркулировали среди людей и вызывали эпидемические подъемы заболеваемости (рис. 6).

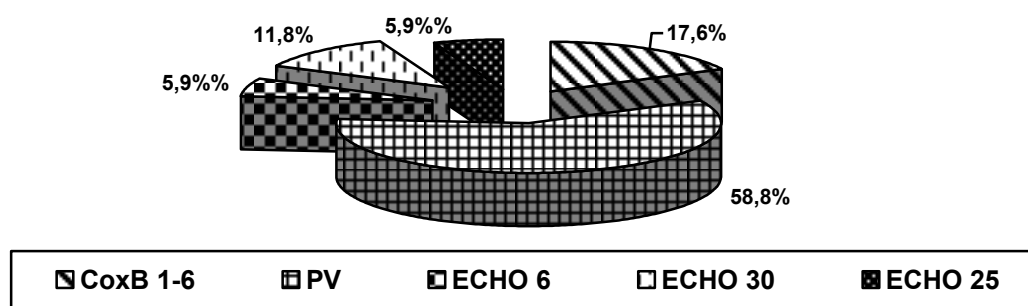


Рисунок 6. Пейзаж энтеровирусов, выделенных из сточной воды в 2006-2013 гг.

## 6. Молекулярно-генетическая характеристика НПЭВ, выделенных в Архангельской области, и оценка клинико-эпидемиологических особенностей энтеровирусной инфекции в 2006-2013 гг.

Результаты комплексного вирусологического, эпидемиологического и молекулярно-генетического анализов показали, что подъем заболеваемости ЭВИ в Архангельской области в 2008 году был вызван энтеровирусом ЕСНО 30. По данным вирусологической лаборатории СПб РЦ в 2008-2009 годах энтеровирус ЕСНО 30 широко циркулировал на большинстве территорий СЗФО, обусловив как спорадическую заболеваемость, так и сезонные подъемы ЭВИ. В 2009 году ЭВ ЕСНО 30 был также изолирован из двух проб фекалий от больного острым вялым параличом из Архангельской области.

По молекулярно-генетической характеристике энтеровирус ЕСНО 30, циркулировавший в Архангельске, был близок к энтеровирусу ЕСНО 30, изолированному от больных ЭВИ в Великом Новгороде в том же году и к одному из подтипов энтеровируса ЕСНО 30, вызвавшего эпидемический подъем заболеваемости ЭВИ в Нижнем Новгороде в 2007 году (рис. 7).

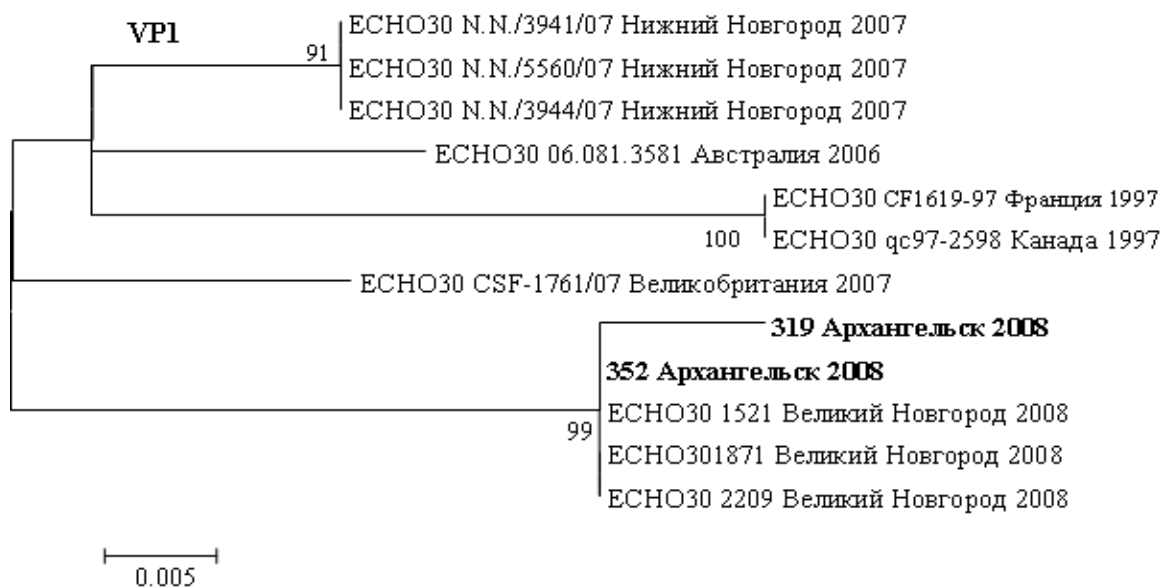


Рисунок 7. Филогенетическое дерево для области генома VP1 ЭВ ЕСНО 30, выделенных от больных ЭВИ Архангельской области в 2008 г.

Выделенные в этих городах штаммы ЭВ ЕСНО 30 имели общего предка со штаммами ЕСНО 30, циркулировавшими в Европе и в мире в предыдущие годы. По классификации генотипов вируса ЕСНО 30, предложенной J.Bailly et.al., энтеровирус ЕСНО 30, выделенный в Архангельске в 2008, относится к генотипу Es2, который широко распространился в Европе и на территориях России в 2007-2009 годах.

В июле 2009 года в селе Красноборск Архангельской области был зарегистрирован очаг ЭВМ. Вирусологическим методом у 4 больных из 7 обследованных был выделен ЭВ ЕСНО 9. Молекулярно-генетическим методом ЭВ того же серотипа был идентифицирован у 5 больных из 7 обследованных. В том же году энтеровирус ЕСНО 9 был изолирован от больных ЭВИ на ряде территорий России, в том числе на пяти территориях СЗФО.

ЭВ ЕСНО 9, изолированные от больных ЭВМ с.Красноборск в 2009 г., и от больного ЭВМ из Великого Новгорода в том же году, образовали собственную филогенетическую ветвь в субкластере, сформированном ЭВ ЕСНО 9, циркулировавшими в РФ в 2009г. (рис. 8).



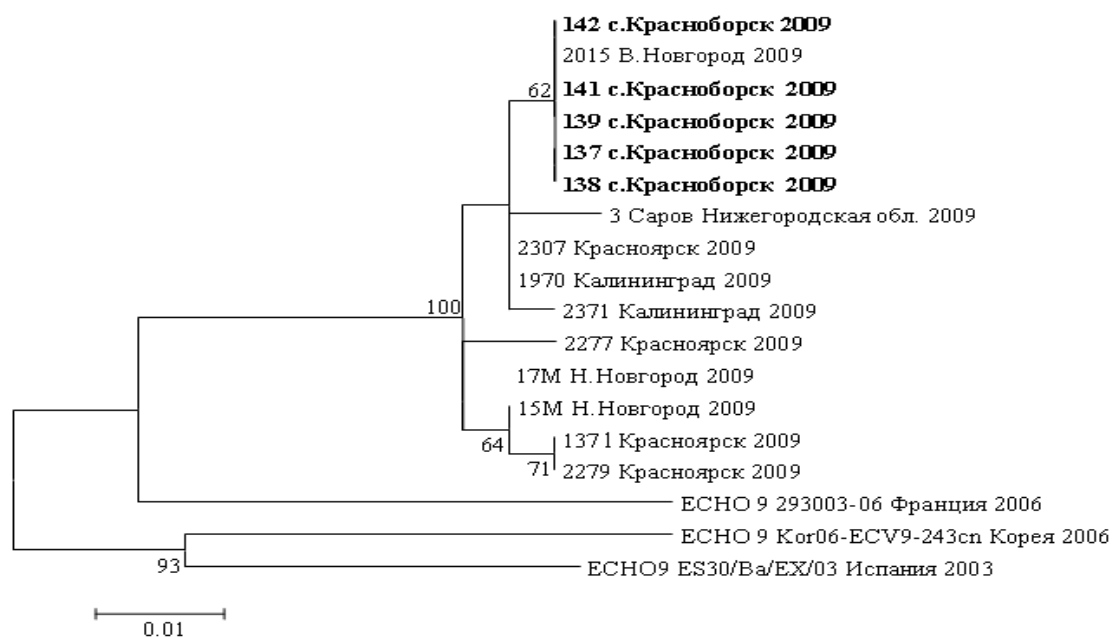


Рисунок 8. Филогенетическое дерево для области генома VP1 энтеровирусов ЕСНО 9, выделенных от больных ЭВМ в с.Красноборск в 2009 году.

Подавляющее большинство ЭВ ЕСНО 9, изолированных на различных территориях, характеризовались высокой гомологией (98,2-100%) нуклеотидных последовательностей области VP1 генома и отличались от вирусов, идентифицированных в Европе и Южной Корее в 2003 и 2006 гг. Образование собственной филогенетической ветви из штаммов Архангельска и В.Новгорода свидетельствовало об имевшем место едином заносе ЭВ на территорию Архангельской области.

ЭВ ЕСНО 6, циркулировавшие на территории Архангельской области в 2010-2011 гг., отличались генетическим разнообразием и образовали три отдельные филогенетические группы. Штаммы, изолированные в 2010 г., были отнесены к двум генетическим вариантам, один из которых был близок варианту вируса, идентифицированному при изучении сезонного подъема заболеваемости ЭВМ в Великом Новгороде в 2008 г. Штаммы 2010 г. были гомологичны штаммам, циркулировавшим в Великобритании в 2007 г. (рис. 9).

Вирусы ЕСНО 6, выявленные в Архангельской области в 2011 году отличались от вирусов 2010 года. Родственные данному варианту вирусы циркулировали в 2011 году на восьми территориях европейской части РФ, сформировали единую монофилетическую группу и имели 93-94% гомологии с родственными штаммами, циркулировавшими в 2006-2009 гг. в РФ, странах СНГ и Европе. Особенности молекулярно-генетической характеристики ЭВ ЕСНО 6 2010 и 2011 годов свидетельствуют об имевших место двух разных заносах ЭВ данного серотипа на территорию Архангельской области.

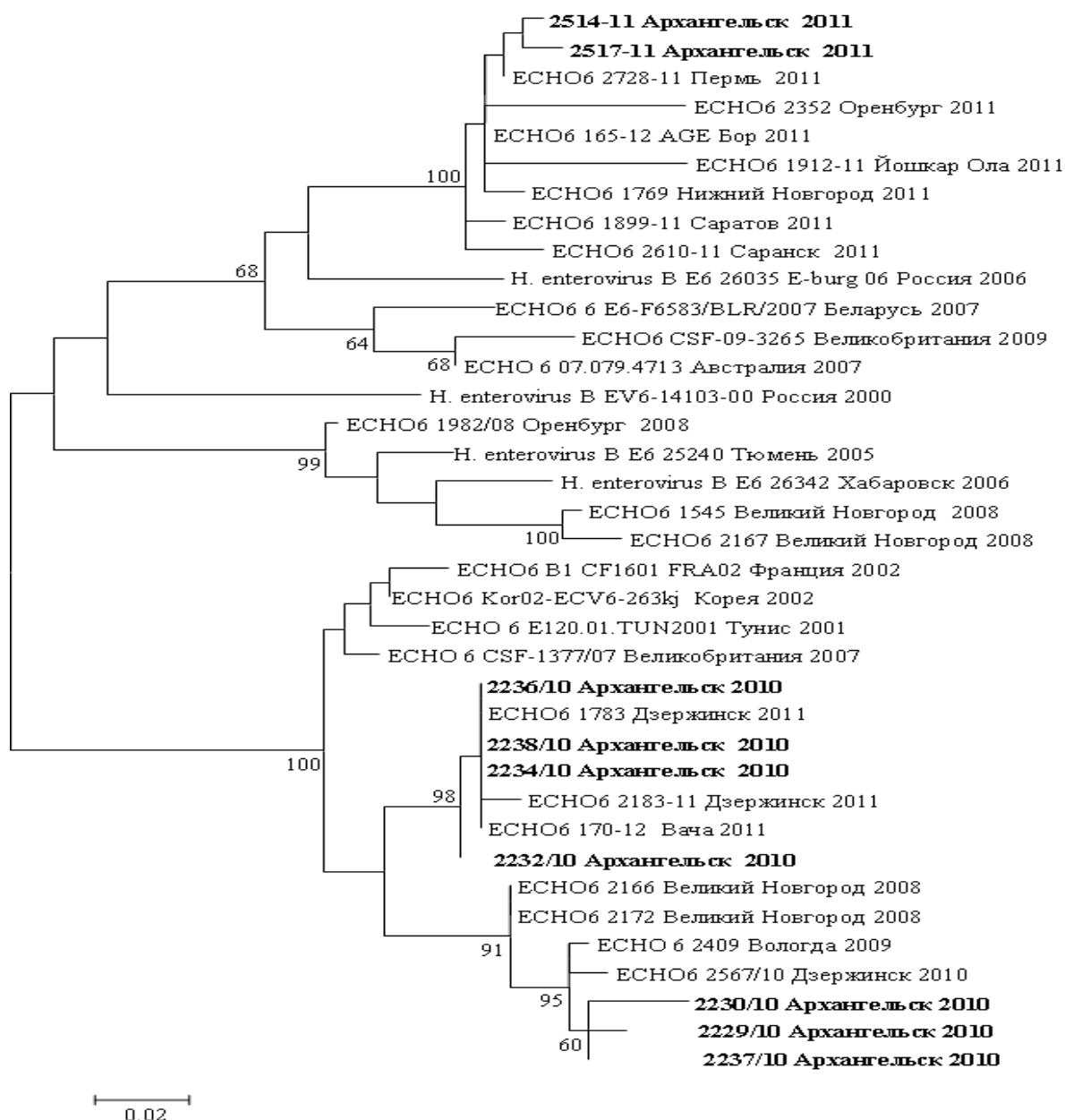


Рисунок 9. Филогенетическое дерево для области генома VP1 энтеровирусов ЕСНО 6, выделенных от больных ЭВИ в Архангельской области в 2010-2011 гг.

В 2013 году все идентифицированные в СЗФО и на территории Архангельской области ЭВ ЕСНО 30 принадлежали к генотипу Н (рис.10). Субтип вирусов, выделенных в Архангельске был близок к вирусам, циркулировавшим в 2010-2013 гг. в разных провинциях Китая. Наиболее близки (98,0-99,7% гомологии) российским штаммам были вирусы, выделенные в 2011 году от больных ЭВМ во время вспышек и при спорадических случаях заболеваний в провинциях Fujian, Shandong, Zhejiang. Вероятно, энтеровирусы ЕСНО 30 генотипа Н, широко циркулировавшие в России в 2013 году, и ранее практически не выявлявшиеся в стране, были импортированы на территорию России и в Архангельскую область из Юго-Восточной Азии. Энтеровирусы ЕСНО 30 генотипа Н, выделенные в Архангельской области в 2013 году, отличались от энтеровирусов ЕСНО 30 генотипа Ес2, который вызвал вспышку ЭВМ в Архангельской области в 2008 году и был близок ЭВ ЕСНО 30, циркулировавшим в тот период в Европе.

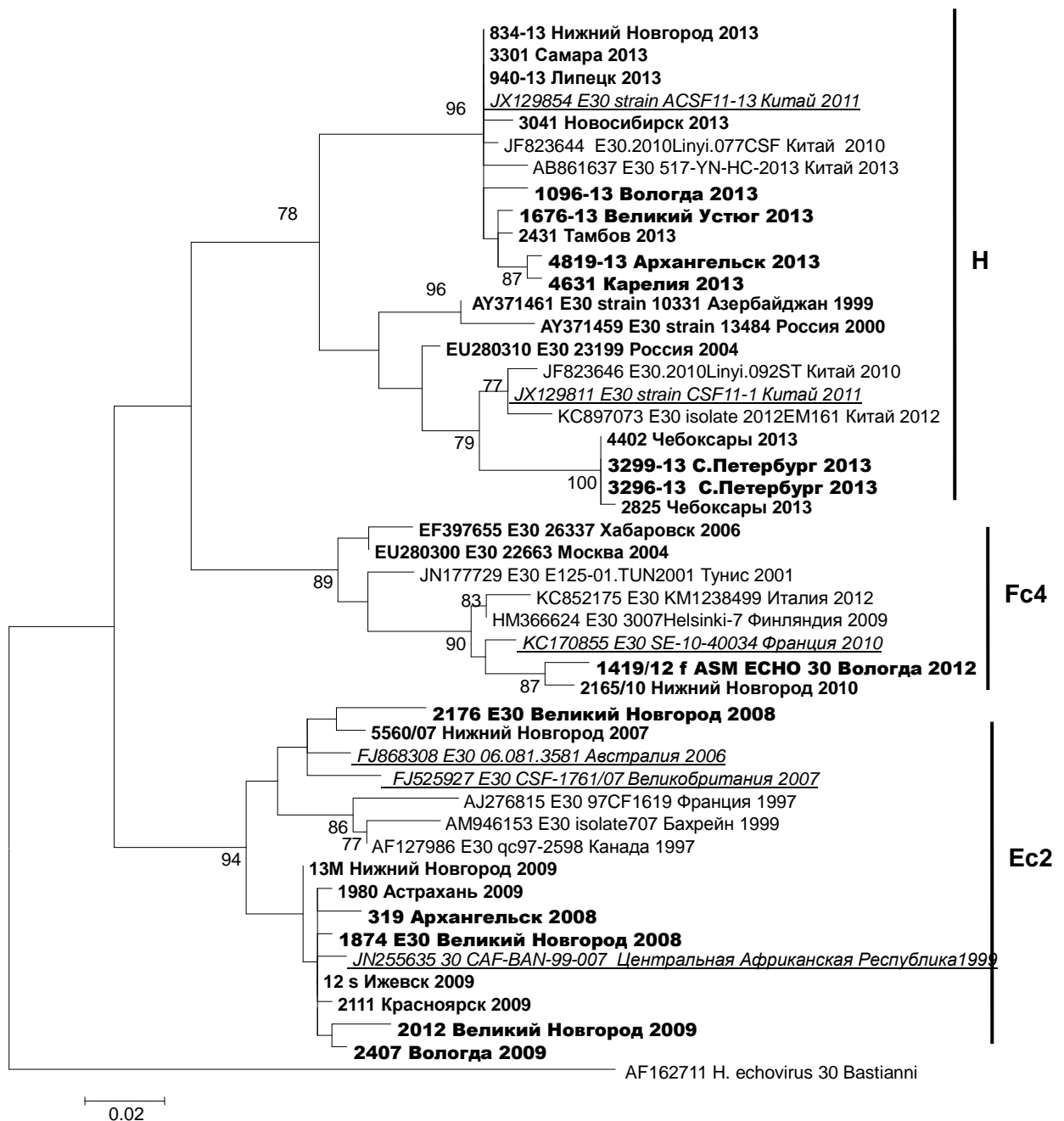


Рисунок 10. Филогенетическое дерево для области генома VP1 энтеровирусов ECHO 30, выделенных в СЗФО в 2013 году.

В настоящее время в европейских странах циркулирует преимущественно ЭВ ECHO30 генотипа Fc4, а ЭВ ECHO30 генотипа H не выявляются.

Таким образом, доказано, что подъемы заболеваемости ЭВИ в Архангельской области связаны не только со сменой серотипа энтеровируса, но и генотипа вируса одного серотипа.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Высокая эпидемическая значимость ЭВИ для населения Архангельской области, установленная роль различных серотипов ЭВ в развитии эпидемических подъемов заболеваемости и формировании локальных очагов инфекции, доказанное влияние на тяжесть клинического течения и интенсивность эпидемического процесса разных генотипов ЭВ одного серотипа, требуют постоянного проведения мероприятий по контролю за ЭВИ. Полученные результаты могут быть использованы при:

- изучении проявлений эпидемического процесса в межэпидемический период, позволяющем оценить фактическую распространенность инфекции, установить значимость ООС как факторов передачи ЭВИ, составить прогноз санитарно-эпидемиологической ситуации, разработать превентивные профилактические мероприятия;

- дальнейшем совершенствовании лабораторной диагностики с применением классических и современных методов, позволяющих изучить генетические характеристики возбудителей, определить пути и механизмы формирования эпидемических штаммов ЭВ;

- подготовке квалифицированных кадров по вопросам диагностики, эпидемиологии и профилактики ЭВИ.

## ВЫВОДЫ

1. Эпидемический процесс полиомиелита в Архангельской области включал три этапа: высокую заболеваемость в довакцинальный период (пятидесятые – начало шестидесятых годов 20-го столетия), резкое снижение заболеваемости после начала массовой вакцинации живой полиомиелитной вакциной с последним случаем полиомиелита, вызванного диким полиовирусом в 1982 году и в дальнейшем регистрация только вакциноассоциированного паралитического полиомиелита у реципиентов вакцины и контактных.

2. Интенсивность эпидемического процесса энтеровирусной инфекции на территории Архангельской области в 2006-2013 годах была выше общероссийской и характеризовалась высокими сезонными подъемами в течение четырех лет. На долю энтеровирусного менингита за эти годы приходилось в среднем 86% от общего числа больных ЭВИ. В 97,1% случаев болели дети из организованных коллективов. Сезонные подъемы ЭВИ приходились на август-октябрь месяцы.

3. Результатами вирусологического исследования материала от больных ЭВИ на протяжении длительного времени (2006-2013 гг.) установлена смена преобладающих в циркуляции серотипов энтеровирусов. Вспышка ЭВМ в городе Архангельске и Приморском районе (2008г) была связана с ЭВ ЕСНО 30, групповые заболевания ЭВМ в 2009 году были обусловлены энтеровирусом ЕСНО 9. Этиологическим агентом сезонных подъемов ЭВИ в 2010-2011 годах оказался энтеровирус ЕСНО 6. В 2013 году от больных ЭВМ в Архангельской области были выделены разные серотипы: ЭВ Коксаки В 1-6, ЕСНО 6, а также при групповых заболеваниях энтеровирус ЕСНО 30, который в данном субъекте РФ не циркулировал в течение 4-х лет.

4. Данные молекулярно-генетического изучения выделенных на территории Архангельской области энтеровирусов позволили не только подтвердить серотип энтеровируса, но и выявить генетические варианты одного и того же серотипа ЭВ. Вспышка ЭВМ в 2008 году была обусловлена ЭВ ЕСНО 30 генотипа Ес2, который широко циркулировал в Европе в тот период. Энтеровирус ЕСНО 30, выделенный в Архангельской области от больных ЭВМ в 2013 году, относился к другому генотипу – Н,

который широко циркулировал в 2010-2011 годах в Китае и в России до 2013 года практически не выделялся. Энтеновирусы ЕСНО 6, вызвавшие сезонные подъемы ЭВИ в 2010 и 2011 годах, относились к трем различным филогенетическим группам. ЭВ ЕСНО 6, выявленные у больных в 2011 году, отличались от энтеровирусов, обнаруженных в 2010 году, что свидетельствовало о повторных заносах вирусов этого серотипа на территорию Архангельской области.

5. Проведенные комплексные исследования, включающие вирусологический, эпидемиологический и молекулярно-генетический методы исследования на протяжении длительного периода наблюдения позволили выявить закономерности эпидемического процесса ЭВИ в отдельном субъекте РФ, расширить спектр серотипов, циркулирующих на территории области, установить корреляцию между серотипами энтеровирусов, выделенных в период эпидемических подъемов заболеваемости у населения и серотипами ЭВ, выявленных у здоровых детей из групп риска и в объектах окружающей среды.

## **СПИСОК ОСНОВНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

### Аналитические обзоры:

1. Бичурина, М.А. Совершенствование эпидемиологического и вирусологического надзора за полиомиелитом в постсертификационный период ликвидации инфекции: аналитический обзор / М.А.Бичурина, Л.В.Лялина, Н.И.Романенкова, Н.Р.Розаева, О.И.Кубарь, О.И.Канаева, Ж.В.Терентьева, О.Ю.Стебелько, Л.А.Шишко. – СПб.: ФБУН НИИЭМ имени Пастера, 2013. – 88с.
2. Романенкова, Н.И. Особенности циркуляции неполиомиелитных энтеровирусов в постсертификационный период ликвидации инфекции: аналитический обзор / Н.И.Романенкова, М.А.Бичурина, Н.Р.Розаева, О.И.Канаева, Л.А.Шишко. – СПб.: ФБУН НИИЭМ имени Пастера, 2015. – 68 с.

### Статьи:

1. Романенкова, Н.И. Иммуитет к полиовирусам у детского населения на ряде территорий Российской Федерации / Н.И. Романенкова, М.А. Бичурина, Н.Р. Розаева, Л.А. Шишко // **Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.** – 2012. - № 5. – С. 49-53.
2. Шишко, Л.А. Этиология сезонных подъемов заболеваемости энтеровирусной инфекцией в Архангельской области / Л.А. Шишко, Н.И. Романенкова, М.А. Бичурина, Т.А. Гордиенко, Н.Р. Розаева, Л.Н. Голицына, Л.Б. Фомина, О.И. Канаева, Л.В. Лялина, Н.А. Новикова // **Инфекция и иммунитет.** – 2013. – Т. 3, № 1. – С.65-72.
3. Бичурина, М.А. Роль энтеровируса ЕСНО 30 в этиологии энтеровирусной инфекции на Северо-Западе России в 2013 году / Н.И. Романенкова, Л.Н. Голицына, Н.Р. Розаева, О.И. Канаева, С.Г. Фомина, Т.И. Крайнова, Л.А.Шишко, Т.А.Гордиенко, В.А.Пьяных, Т.Г. Иванова, С.Н.Смелков, М.В.Лесникова, Н.А. Новикова // **Журнал инфектологии.** – 2014. – Т.6, № 3. – С. 84-91.

4. Романенкова, Н.И. Вирусы Коксаки В1–6 как этиологический фактор энтеровирусной инфекции/ Н. И. Романенкова, М. А. Бичурина, Н. Р. Розаева, О. И. Канаева, Л. А. Шишко, И. В. Черкасская// **Журнал инфектологии.** – 2016. – Т. 8. - № 2. – С. 65-71.
5. Бобун, И.И. Особенности вирусного загрязнения питьевой воды в Архангельской области / И.И.Бобун, Р.В.Бузинов, Л.А.Шишко, В.П.Болтенков, Б.А.Моргунов, А.Б.Гудков // **Экология человека.**-2016. - №2. – С. 3-7.
6. Лялина, Л.В. Заболеваемость энтеровирусной (неполио) инфекцией на территории Северо-Западного Федерального округа / Л.В.Лялина, М.А.Бичурина, Л.А.Шишко, О.И.Канаева // Материалы III Всероссийской конференции с международным участием «Профилактическая медицина – 2013». Санкт-Петербург, 27 ноября 2013г. Под ред. А.В.Силина – СПб.: Изд-во Мечникова, 2013. – С. 70-72.
7. Романенкова, Н.И. Изучение иммунитета к полиовирусам на отдельных «молчащих» территориях Российской Федерации / Н.И. Романенкова, М.А. Бичурина, Н.Р. Розаева, Л.А. Шишко // **Инфекция и иммунитет.** – 2011. – Т. 1, № 2. - С.161-166.
8. Сосницкий, В.И. Полиомиелит в Архангельской области на стадии ликвидации / В.И. Сосницкий, В.Ф. Фардзинова, Л.А. Шишко, Л.И. Чечуева // Сб. материалов по обмену опытом работы в регионах РФ «Эпидемиологический надзор за полиомиелитом и ОВП» под ред. Е.Н. Беляева, А.А. Ясинского. – М., 2002. – С.50-57.

#### Тезисы:

1. Илимурзина, Н.А. Энтеровирусные менингиты у детей Архангельской области / Н.А. Илимурзина, Л.В. Титова, О.В. Самодова, О.Ю. Леонтьева, Л.А.Шишко, Л.И. Чечуева // Сб. научных трудов Российской научно-практической конференции «Высокотехнологичные виды медицинской помощи при инфекционных болезнях у детей». Санкт-Петербург, 7-8 октября 2009 г. – СПб, 2009. – С. 29.
2. Самодова, О.В. Этиология внутриутробных инфекций / О.В. Самодова, Н.Л. Рогушина, Л.А. Шишко, Г.В. Ускова // Сб. научных трудов Всероссийского Ежегодного конгресса «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика». Санкт-Петербург, 5-6 октября 2010 г. – СПб, 2010. – С. 154.
3. Шишко, Л.А. Пейзаж энтеровирусов, циркулировавших на территории Архангельской области в 2006-2011 годах / Л.А. Шишко, Н.И. Романенкова, М.А. Бичурина, Л.Н. Голицына, Н.А. Новикова // Материалы международной конференции «Молекулярная эпидемиология актуальных инфекций». Санкт-Петербург, 5-7 июня 2013 г. **Инфекция и иммунитет.** – 2013.– Т.3, №2.– С. 188-189.
4. Гордиенко, Т.А. Эпидемиологический надзор за энтеровирусными инфекциями в Архангельской области / Т.А. Гордиенко, Л.Н. Гришина, Л.А. Шишко, Н.И. Романенкова // Материалы международной конференции «Молекулярная эпидемиология актуальных инфекций». Санкт-Петербург, 5-7 июня 2013 г. **Инфекция и иммунитет.** – 2013.– Т.3, №2.– С. 123-124.
5. Шишко, Л.А. Молекулярно-генетические исследования в вирусологическом надзоре за энтеровирусными инфекциями на территории Архангельской области / Л.А.Шишко, Л.И.Чечуева, Л.В.Семьина // Сборник трудов VIII Всероссийской научно-

практической конференции с международным участием «Молекулярная диагностика 2014». Москва, 18-20 марта 2014 г. – Т.1.-С.395.

6. Романенкова, Н.И. Сезонные подъемы заболеваемости энтеровирусными инфекциями на Северо-Западе России / Н.И.Романенкова, М.А.Бичурина, Н.Р.Розаева, О.И.Канаева, Л.А.Шишко // Сб. материалов Всероссийского ежегодного конгресса «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика». Санкт-Петербург, 13-14 октября 2016 г. Журнал инфектологии. – 2016.-Т.8, №3. – С. 104-105.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВАПП	вакциноассоциированный паралитический полиомиелит
ВОЗ	Всемирная Организация Здравоохранения
ИПВ	инактивированная полиомиелитная вакцина
НД	нормативная документация
НЛ/РРЛ	национальная лаборатория / региональная референс-лаборатория
НПЭВ	неполиомиелитные энтеровирусы
НЦ	национальный центр
ОВП	острый вялый паралич
ООС	объекты окружающей среды
ОПВ	оральная полиомиелитная вакцина
ПВ/РV	полиовирусы
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РНК	рибонуклеиновая кислота
РФ	Российская Федерация
РЦ	региональный центр
СЗФО	Северо-Западный Федеральный округ
СМЖ	спинно-мозговая жидкость
ЭВ	энтеровирусы
ЭВИ	энтеровирусные инфекции
ЭВМ	энтеровирусный менингит
VDPV	(vaccine-derived polioviruses) значительно дивергировавшие от вакцинного предка полиовирусы

## БЛАГОДАРНОСТИ

Автор выражает искреннюю и глубокую признательность научным руководителям д.м.н. **Маине Александровне Бичуриной** и д.м.н. **Людмиле Владимировне Лялиной** за постановку цели, задач, научное руководство, всестороннюю помощь и активную поддержку на всех этапах работы.

Особую благодарность за консультативную помощь в обобщении результатов исследований автор выражает к.м.н, ведущему научному сотруднику лаборатории этиологии и контроля вирусных инфекций ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» **Наталье Ивановне Романенковой**, а также сотрудникам данной лаборатории к.м.н., старшему научному сотруднику **Надежде Рашитовне Розаевой**, научному сотруднику **Ольге Ильиничне Канаевой** за активную помощь в вирусологических исследованиях.

Автор глубоко признательна сотрудникам НЛ/РРЛ ВОЗ ФГБНУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П.Чумакова», г. Москва за помощь в проведении вирусологических исследований полиовирусов и нетипируемых НПЭВ.

Автор выражает глубокую благодарность руководителю референс-центра по мониторингу за энтеровирусными инфекциями ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени академика И.Н.Блохиной» д.б.н., профессору **Надежде Сергеевне Новиковой** и сотрудникам центра за помощь в работе по диагностике и этиологической расшифровке групповых и спорадических случаев ЭВИ, проведение молекулярно-генетических исследований энтеровирусов.

Автор благодарит главного врача ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Архангельской области» **Виталия Петровича Болтенкова** за предоставленную возможность выполнить данную работу, своих коллег - сотрудников вирусологической лаборатории учреждения и отдела эпидемиологического надзора Управления Роспотребнадзора в Архангельской области за профессиональную помощь.