

## МОНІТОРИНГ КИШКОВИХ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ У ДНІПРОПЕТРОВСЬКІЙ ОБЛАСТІ

Дніпровський національний університет ім. О. Гончара (м. Дніпро)

\*ДУ Дніпропетровський обласний лабораторний центр МОЗ України (м. Дніпро)

shtyba.dmitriy@gmail.com

Дана робота присвячена вивченню розповсюдження кишкових вірусних інфекцій у Дніпропетровській області, як у хворих, так і в об'єктах довкілля (стічній та воді відкритих водоймищ). Дослідження проводились на базі ДУ Дніпропетровський обласний лабораторний центр МОЗ України та на кафедрі мікробіології, вірусології та біотехнології Дніпровського національного університету ім. О. Гончара у рамках держбюджетної теми «Структурно-функціональні особливості природних біоценозів та механізми біологічної дії антимікробних препаратів», № державної реєстрації – 0115U002385.

**Вступ.** Кишкові віруси в об'єктах зовнішнього середовища є небезпечними для здоров'я людей, так як відрізняються високою стійкістю і довгим виживанням в навколишньому середовищі, повсюдним поширенням і масовим характером ураження, переважно дітей. У відношенні більшості вірусів, які викликають захворювання, відсутні ефективні заходи специфічної профілактики. Останнє пояснюється недостатньою вивченістю властивостей кишкових вірусів (вірусів гепатитів, ротавірусів) та численністю серотипів ентеровірусів і аденовірусів [8,9,10]. Тому в попередженні кишкових вірусних інфекцій в даний час першочергового значення набувають неспецифічні санітарно-гігієнічні заходи, спрямовані на обмеження циркуляції кишкових вірусів в об'єктах довкілля [1]. Актуальність дослідження зумовлена необхідністю визначення найбільш небезпечних серотипів ентеровірусів у населення, що є вкрай важливим для боротьби з ними та зменшення спалахів захворювань.

Найбільш епідемічно значущою групою є віруси роду *Enterovirus* із родини *Picornaviridae*. У даний рід об'єднуються віруси, для яких характерні такі вірусологічні ознаки: розмір 22-30 нм; геном представлений одноланцюговою нефрагментованою позитивною РНК; суперкапсид відсутній; тип симетрії – кубічний; кількість капсомерів – 60; стійкі до ефіру (у капсиді немає ліпідів); термостабільність підвищена в присутності іонів  $Mg^{2+}$  або  $Ca^{2+}$ ; стійкі до жовчі, а також до кислот і лугів (рН 3,0-10,0); здатні розмножуватися в певних культурах клітин; стійкі у зовнішньому середовищі [3].

Епідеміологічними особливостями ентеровірусів і хвороб, спричинених ними, є: виражена сезонність захворювань (літо-осінь); фекально-оральний шлях зараження; виділення вірусу з кишечника, носоглотки, ліквору і крові; виявлення вірусів у стічних водах; переважне ураження дітей до 12 років; широке носійство серед здорових людей [1,3].

Всього рід ентеровірусів людини включає 68 серотипів із різним антигенним складом, у тому числі: поліовіруси із серотипами 1-3; віруси Коксаки А (серотипи А 1 – А 22 і серотип А 24, всього 23 серотипи); Коксаки В (серотипи В 1 – В 6, всього 6 серотипів); віруси ЕСНО (*Enteric Cytopathogenic Human Orphan*) – серотипи 1-9; 11-27; 29-34 (всього 32 серотипи); ентеровіруси людини (серотипи 68-71, всього 4 серотипи [6].

Віруси групи Коксаки мають широке розповсюдження в природі, представлені безліччю варіантів. За вірусологічними та епідеміологічними властивостями вони багато в чому подібні поліовірусам і відіграють значну роль в патології людини. Слід зазначити, що віруси Коксаки є найбільш кардіотропними з усіх ентеровірусів. У 20-40% хворих у віці до 20 років Коксаки-інфекція ускладнюється міокардитом [2].

Віруси ЕСНО володіють гемаглютинуючими властивостями, і всі вони добре розмножуються в культурі клітин мавп. Серотипи 11,18,19 вірусів ЕСНО належать до числа найбільш частих збудників кишкових диспепсій людини.

Джерелом Коксаки- і ЕСНО-інфекцій є людина. Зараження вірусами відбувається фекально-оральним шляхом.

Віруси поліомієліту за антигенними ознаками підрозділяються на три типи: I, II, III. Найбільшою патогенністю для людини відрізняються поліовіруси I типу: всі значні епідемії поліомієліту були викликані цим типом. Поліовірус III типу викликає епідемії рідше. Для поліовірусів II типу більш характерні латентні форми інфекції [4].

Аденовіруси людини належать до родини *Adenoviridae*, роду *Mastadenovirus*. Нині відомо 49 серотипів аденовірусів людини, 39 з них спричиняють гострі респіраторні захворювання. Вони проявляються ринітом, фарингітом, трахеїтом, шийним лімфаденітом, тонзилітом, гіпертрофією піднебінних мигдаликів, кон'юнктивітом, кератокон'юнктивітом тощо. У дітей дошкільного віку аденовірусні інфекції часто зумовлюють бронхіт, пневмонію, навіть серозний менінгіт. Встановлено, що найбільше значення у патології людини мають аденовіруси 3, 4, 7, 8, 14 і 21 серотипів. Віруси 40 і 41 серотипів – спричиняють розвиток діарейних захворювань [3].

Особливістю ротавірусів (родина *Reoviridae*) людини є те, що вони погано розмножуються в лабораторних умовах, і тому потрібен тривалий час для адаптації їх до зростання в культурах клітин. Джерело зараження – людина. Хворіють головним чином

діти віком до 4 років. Ротавіруси щорічно викликають більш 130 млн. випадків захворювання діареєю [4].

**Метою дослідження** було проведення моніторингу вірусних кишкових інфекцій у Дніпропетровській області протягом 2012-2017 рр.

**Об'єкт і методи дослідження.** Об'єктами дослідження були віруси, що спричиняють кишкові розлади та інші побічні ускладнення, в тому числі представники роду *Enterovirus*, аденовіруси та рота віруси, виділені із клінічних зразків хворих у Дніпропетровській області. Ідентифікацію ентеровірусів здійснювали за допомогою реакції нейтралізації (РН) за пригніченням цитопатичної дії вірусів відносно культур тканин RD та Her-2. Цей метод набув широкого застосування у вірусологічній практиці як для серологічної діагностики вірусних хвороб, так і для ідентифікації вірусів. Метод базується на здатності антитіл блокувати біологічну активність вірусів, зокрема здатність вірусу репродукуватися в культурі клітин і викликати цитопатичну дію (ЦПД) або утворення бляшок. Це забезпечується взаємодією нейтралізуючих антитіл з поверхневими антигенами віріону, що відповідальні за його адсорбцію на клітині. Для ідентифікації виділених з клінічного матеріалу вірусів застосовували комерційні набори діагностичних імунних сироваток (полі- та моновалентних). Тип вірусу визначали за типом сироватки, що його нейтралізувала. При проведенні реакції брали однакові об'єми дози вірусу (100 ТЦД<sub>50</sub> – тканинна цитопатична доза 50) і діагностичної сироватки у робочому розведенні якої не менше 20 нейтралізуючих одиниць. Підготовку сироваток та ідентифікацію вірусів проводили згідно з інструкцією до наборів [5,7].

Через те, що ентеровіруси представлено значною кількістю серологічних типів під час типування використовували суміш діагностичних сироваток проти різних типів ентеровірусів поліомієліту (наприклад, ПВ1+2+3), Коксаки та ЕСНО (схема Лім, Беньяш-Мельник) [5]. Якщо штам вірусу цими сумішами не нейтралізувався, проводили РН з імунними сироват-

ками до інших вірусів. Оскільки дуже розповсюджені в популяції людей є аденовіруси, які при посиленій репродукції можуть знижувати імунітет, то у хворих з підозрою на ентеровірусні інфекції паралельно визначали наявність аденовірусів. Крім того, кишкові вірусні інфекції можуть бути пов'язані з зараженням ротавірусами тому для диференціальної діагностики проводився аналіз і наявності ротавірусної інфекції.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Аналіз виявлення вірусів у хворих і контактних осіб проводили за період з 2012 по 2017 (перший квартал). Всього було досліджено зразків: у 2012 р. – 1115, із них позитивними були 42; у 2013 – 417, позитивних – 8; у 2014 – 623, позитивних – 8; у 2015 – 715, позитивних – 30; у 2016 – 897, позитивних – 11; у 2017 р. – 266, позитивних – 9.

Як видно з **таблиці 1**, протягом 2012-2017 рр. найбільш часто у хворих з кишковими розладами виявляли аденовірусні інфекції з кишковими розладами та іншими проявами: при ГРВІ кількість отриманих позитивних результатів залежно від року коливалась у межах 0,8-8,0%; при гострих кишкових інфекціях – у межах 1,3-5,1%; також аденовіруси виявлялись і при нейроінфекціях: у 2012 р. – 3 випадки, у 2016 – 1 випадок.

Що стосується вірусу Коксаки, то як свідчать дані **таблиці 1**, його реєстрували у Дніпропетровській області у 2012-2014 рр.: у 2012 – 4 випадки при нейроінфекціях та 2 при ГРВІ; у 2013 – 2 позитивних результати при нейроінфекціях та 1 при серозному менингіті; у 2014 – 5 випадків при гострих кишкових інфекціях.

Певну кількість поліовірусів різних серотипів виділяли при ГРВІ: у 2012 і 2013 рр. – по одному випадку, у 2015 році – 2 випадки. При гострих кишкових інфекціях зафіксовано по 1 випадку в 2012, 2015, 2016 роках (**табл. 1**).

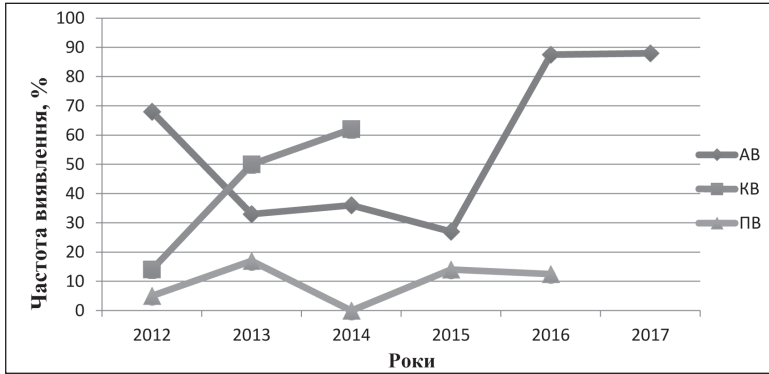
Вірус ЕСНО, було зареєстровано при серозному менингіті у 2015 році – одразу 7 позитивних результатів. В тому ж році отримано 3 позитивних результати нетипового неполіомієлітного ентеровірусу (НТЕВ)

**Таблиця 1.**

**Виявлення вірусів, що спричиняють кишкові та інші розлади, у населення Дніпропетровської області у 2012-2017 рр.**

Роки	Хворі з діагнозами								Контактні (здорові)	
	Гострі респіраторні вірусні інфекції		Гострі кишкові інфекції		Нейроінфекції		Серозні менингіти		Всього	Виявлено абс./%
	Всього	Виявлено абс./%	Всього	Виявлено абс./%	Всього	Виявлено абс./%	Всього	Виявлено абс./%		
2012	299	AB -14/4,6 PB -1/0,3 PV3 -1/0,3	412	AB -11/2,6 KB - 2/0,5 PB - 4/1 PV1-1/0,2	314	KB - 4/1,2 AB - 3/1	72	0	18	PB2 -1/5,5
2013	51	AB -2/3,4 PB2,3 -1/1,9	126	0	195	KB - 2/1	17	KB - 1/5,9	28	AB -1/3,5 PB1-1/3,5
2014	93	AB -3/3,2	151	KB -5/3,3	279	0	8	0	92	0
2015	89	PV3 -1/1,1 PB1,3 -1/1,1 AB -3/3,3	220	PV3 -1/0,4 НТЕВ -1/0,4 AB-3/1,3 PB-1/0,4	330	PB - 1/0,3	62	ЕСНО -7/11 НТЕВ -3/5	14	PB1,3 -3/21 PB(1,2,3) -2/14 PB1-1/7 AB-2/1 PB1 -1/0,5 PB2,3 -1/0,5
2016	118	AB -1/0,8	211	AB - 5/2,3 PB1,2 -1/0,4	352	AB - 1/0,2	32	0	184	0
2017	50	AB - 4/8	58	PB - 1/1,7 AB - 3/5,1	111	0	0	0	47	0

**Примітка.** KB – Коксаки вірус, PB – Поліовірус, НТЕВ – нетипований неполіомієлітний ентеровірус, AB – аденовірус, PB – ротавірус.



**Рис. Динаміка виявлення домінуючих збудників кишкових інфекцій.**

**Примітка.** KB – Коксаки вірус, ПВ – поліовірус, НТЕВ – нетипований неполіомієлітний ентеровірус, АВ – аденовірус, РВ – ротавірус.

при серозному менингіті та 1 – при гострій кишковій інфекції.

На **рисунку** відображена динаміка розповсюдження домінуючих вірусів збудників кишкових інфекцій (аденовірусів та ентеровірусів), де частота виявлення розраховувалась у відсотках відносно загальної кількості отриманих позитивних результатів.

Моніторинг аденовірусної інфекції протягом 2012-2017 рр. показав поступове зростання розповсюдження аденовірусів, хоча в 2016 році частота захворювань було меншою, у порівнянні з іншими роками (**рис.**). Саме аденовірусна інфекція була лідируючою серед вірусних хвороб, що супроводжуються кишковими розладами. У період з 2012 по 2014 рр. спостерігався стрімкий ріст у розповсюдженні інфекцій, викликаних вірусом Коксаки, проте у 2015-2017 рр. даний вірус не був виявлений у жодному випадку. Що стосується поліовірусів серотипів 1-3, то з невеликою частотою вони виділялись щорічно, окрім 2014 р.

Як видно з **таблиці 2**, у відкритих водоймищах протягом 2012-2015 років в основному виявляли аденовіруси. У стічних водах вірусне різноманіття було значно більшим, причому аденовіруси виявлялися кожного року. В 2015 році було зареєстровано одразу три випадки поліовірусних інфекцій (серотипи 1-3). Також фіксували поодинокі випадки ротавірусної (2015 р.) та Коксаки-інфекції серотипу B5 (2014 р.).

**Висновки.** Отримані дані свідчать про поширення кишкових вірусних інфекцій у Дніпропетровській області. Проведений моніторинг за період 2012-2017 рр. показав поступове зростання частоти виявлення аденовірусної інфекції, яка була лідируючою серед вірусних хвороб, що супроводжуються кишковими розладами. У період з 2012 по 2014 рр. спостерігався стрімкий ріст у розповсюдженні інфекцій, викликаних вірусом Коксаки. З невеликою частотою щорічно виділялись поліовіруси серотипів 1-3, окрім 2014 р. У відкритих водоймищах в основному виявляли аденовіруси. У стічних водах вірусне різноманіття було значно більшим. В 2015 році було зареєстровано одразу 3 випадки поліовірусних інфекцій. Також фіксували поодинокі випадки ротавірусної (2015) та Коксаки-інфекції серотипу B5

**Таблиця 2.**

**Віруси виявлені з об'єктів довкілля в Дніпропетровській області з 2012 по 2017 рр.**

Роки	Дослідженні проби, у т. ч.			
	Вода відкритих водоймищ		Стічна вода	
	Всього	Виявлено абс./%	Всього	Виявлено абс./%
2012	370	AB -2/0,5	584	AB – 13/2,2 KB – 7/1,2
2013	174	AB-1/0,6	287	AB – 8/2,8
2014	257	AB-1/0,4	491	KB(5) – 1/0,2 AB – 16/3,2
2015	266	AB-1/0,4	597	ПВ1+3 – 1/0,2 ПВ2+3 – 1/0,2 ПВ3 – 1/0,2 AB – 11/1,8 РВ – 1/0,2
2016	256	0	728	ПВ3 – 1/-0,1 AB – 1/0,1 AB – 5/0,7 ПВ3 – 2/0,3
2017	121	0	358	AB – 3/0,8

(2014).

**Перспективи подальших досліджень.** Актуальним і надалі є проведення постійного моніторингу розповсюдження поліо-, адено- та ротавірусів і встановлення їх ролі у вірусному пейзажі не тільки при кишкових розладах, а й при інших захворюваннях.

**Література**

1. Belyakov V.D. Vaktsinologiya i epidemiologiya v ih istoricheskom razvitii / V.D. Belyakov // Zhurn. mikrobiol., epidemiol. i immunol. – 2006. – № 5. – 114-117 s.
2. Borisov L.B. Meditsinskaya mikrobiologiya, virusologiya, immunologiya / L.B. Borisov. – M.: OOO «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo». – 2005. – 736 s.
3. Korotyaev A.I. Meditsinskaya mikrobiologiya i virusologiya / A.I. Korotyaev, S.A. Babichev. – SPb.: SpetsLit. – 2008. – 767 s.
4. Lobzina Y.V. Rukovodstvo po infektsionnyim boleznyam / pod red. Y.V. Lobzina. SPb.: IKF «Foliant», 2010. – 936 s.
5. Metodichni rekomendatsiyi «Virusologichna diagnostika poliomieliitu» № 196 [vid 14 lipnya 2001 roku]. – Kyiv MOZ Ukrainy, 2001. – 32 s.
6. Pozdeev O.K. Meditsinskaya mikrobiologiya / O.K. Pozdeev; pod red. RAMN V.I. Pokrovskogo. – M.: GEOTAR Med., 2001. – 765 s.

7. Pro zatverdzhennya metodichnih vkazivok «Virusologichniy monitoring u sistemi epidemiologichnogo naglyadu za enterovirusnimi infektsiyami ta shlyahi yogo udoskonalennya № 86 [vid 18.02.2008]. – Kyiv MOZ Ukrainy. – 54 s.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Rotavirus vaccine for the prevention of rotavirus gastroenteritis among children. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2012. – 48 p.
9. Maher K. «Molecular Evolution of the Human Enteroviruses: Correlation of Serotype with VP1 Sequence and Application to Picornavirus Classification» / K. Maher, D.R. Kilpatrick, M.A. Pallansch. – 2005. – 69 p.
10. Terletskain-Ladwig E. A new enzyme immunoassay of enteroviruses in faecal specimens Text. / E. Terletskain-Ladwig, Ch. Metzger, G. Schalasta [et al.] // J. Med. Virol. – 2010. – Vol. 60, № 4. – P. 439-445.

## МОНІТОРИНГ КИШКОВИХ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ У ДНІПРОПЕТРОВСЬКІЙ ОБЛАСТІ

**Штиба Д. В., Соколова І. Є., Бредихіна М. О.**

**Резюме.** У статті представлено результати моніторингу вірусних кишкових інфекцій у Дніпропетровській області за 2012-2017 рр., як серед населення так серед об'єктів довкілля. Ідентифікацію ентеровірусів здійснювали за допомогою реакції нейтралізації із застосуванням діагностичних імунних сироваток. Встановлено, що серед населення упродовж 2012-2017 рр. найбільш часто виявлялась аденовірусна інфекція, ентеровіруси мали теж досить велике розповсюдження у хворих. Що стосується довкілля, то у відкритих водоймищах домінували аденовіруси, а в стічних водах також виділялись поліовіруси різних серотипів.

**Ключові слова:** моніторинг, кишкові вірусні інфекції, ентеровіруси, аденовіруси, ротавіруси, реакція нейтралізації вірусів.

## МОНІТОРИНГ КИШЕЧНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ В ДНЕПРОПЕТРОВСКОЙ ОБЛАСТИ

**Штыба Д. В., Соколова И. Е., Бредихина М. А.**

**Резюме.** В статье представлены результаты мониторинга вирусных кишечных инфекций в Днепропетровской области за 2012-2017 гг. как среди населения так и среди объектов окружающей среды. Идентификацию энтеровирусов осуществляли с помощью реакции нейтрализации с применением диагностических иммунных сывороток. Установлено, что среди населения за 2012-2017 гг. наиболее часто выявлялась аденовирусная инфекция, энтеровирусы имели тоже довольно большое распространение у больных. Что касается окружающей среды, то в открытых водоемах доминировали аденовирусы, а в сточных водах также выделялись полиовирусы различных серотипов.

**Ключевые слова:** мониторинг, кишечные вирусные инфекции, энтеровирусы, аденовирусы, ротавирусы, реакция нейтрализации вирусов.

## MONITORING OF INTESTINAL VIRAL INFECTIONS IN THE DNIPROPETROVSK REGION

**Shtyba D. V., Sokolova I. E., Bredykhina M. A.**

**Abstract.** This work is devoted to study of the spread of intestinal viral infections in the Dnipropetrovsk region, both in patients with intestinal infections, and in objects of the environment (sewage and water-cooled waters). The most epidemically significant group is the viruses of the genus *Enterovirus* from the *Picornaviridae* family. In this genus are united viruses, which are characterized by virological signs: the size of 22-30 nm; the gene represented by single-chain unfragmented positive RNA; superkapsid is absent; cubic type of symmetry; quantity of capsomers – 60; resistant to ether (lipids are not present in the capsid); thermal stability increased in the presence of ions Mg<sup>2+</sup> or Ca<sup>2+</sup>; resistant to bile, as well as acids and alkalis (pH 3.0-10.0); capable of multiplying in certain cell cultures; stable in the external environment.

Identification of enteroviruses was carried out in the neutralization reaction (RN) by suppressing the cytopathic action of viruses against tissue cultures. This method has become widely used in virology practice for serological diagnostics of viral diseases and for the identification of viruses. The method is based on the ability of antibodies to block the biological activity of viruses, in particular the ability of the virus to be reproduced in cell culture and cause cytopathic action (CTS) or the formation of plaques. This is ensured by the interaction of neutralizing antibodies with surface virion antigens, which are responsible for its adsorption on the cell. During 2012-2017, the most commonly found in patients with intestinal disorders were adenoviruses: when acute respiratory disease, the number of positive results obtained varied from 0.8 to 8.0% depending on the year; for acute intestinal infections within the range of 1.3-5.1%; adenoviruses also appeared in neuroinfections. As for the Koksaky virus, monitoring data shows that it was registered in Dnipropetrovsk region in 2012-2014 years: in 2012 – 4 cases in neuroinfections and 2 in acute respiratory viral infections; in 2013 – 2 positive results in neuroinfections and 1 in serous meningitis, in 2014 – 5 cases in acute intestinal infections. A significant number of polioviruses of different serotypes were excreted in 2012 and 2013, in one case, in 2015 – 2 cases. In acute intestinal infections, one outbreak was detected in 2012, 2015, 2016. The ECHO virus was registered at serous meningitis in 2015 with 7 positive results at once.

In the open waters, mainly adenoviruses were released in 2012-2017, but in the sewage the viral diversity was significantly different, although adenoviruses were detected every year, but in 2015, results were obtained from three cases of the presence of polioviruses of different serotypes at once.

**Keywords:** monitoring, intestinal viral infections, enteroviruses, adenoviruses, rotaviruses, neutralization reaction.

Рецензент – проф. Лобань Г. А.

Стаття надійшла 03.11.2017 року