

# ЭВОЛЮЦИЯ ДЕТСКИХ ИНФЕКЦИЙ

В. Ф. УЧАЙКИН, О. В. ШАМШЕВА

ГОУ ВПО РОССИЙСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ РОСЗДРАВА, МОСКВА

В статье представлены данные, подтверждающие эволюцию инфекционных болезней, в частности, детских инфекций, в основе которой лежит массовая многолетняя вакцинопрофилактика, генетическое разнообразие возбудителей, их изменчивость и глобальное перемещение возбудителей и их генотипов.

**Ключевые слова:** детские инфекции, эволюция, вакцинопрофилактика

УДК 616.9-053

**Контактная информация:** Шамшева Ольга Васильевна — д.м.н., проф., зав. каф. инфекционных болезней у детей Московского ф-та РГМУ; 117049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1; (495) 236-01-55

## EVOLUTION OF CHILDREN INFECTIOUS DISEASES

V. F. UCHAYKIN, O. V. SHAMSHEVA

RUSSIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY, MOSCOW

The article presents data about evolution of infectious diseases, particularly in children. It is based on total multiannual vaccine prophylaxis, genetic diversity of microorganisms, their variability and global migration of etiologic agents and their genotypes.

**Key words:** infectious diseases in children, evolution, vaccine prophylaxis

В структуре заболеваемости детского населения на долю инфекций, включая грипп и острые респираторные заболевания, приходится более 70%. Инфекционные заболевания остаются основной причиной смертности у детей раннего возраста. Глобальное распространение инфекционных заболеваний обусловлено легкостью передачи возбудителя, появлением новых нозологических форм (норавирусные инфекции, ротавирусный гастроэнтерит, легионеллез, вирусные гепатиты В, С, D, E, ВИЧ-инфекция, боррелиозы, короновиральная инфекция, лихорадки Эбола, Денге, Конго-Нил и др.), а также возвращением «старых», таких как полиомиелит, туберкулез, дифтерия, сибирская язва, сифилис, малярия, холера и др. Появление новых и возвращение старых инфекций свидетельствуют об «эволюции» инфекционных болезней.

Наши знания об эволюции инфекционных болезней стали возможны благодаря усовершенствованию лабораторной диагностики, а именно открытию таких методов, как ПЦР, ИФА, амплификации и секвенирования генов.

Эволюция инфекционных болезней неразрывно связана с эволюцией человека. При этом можно выделить множество факторов, влияющих на ход ее развития. Среди них особенно существенным было влияние природно-климатических катаклизмов, миграционных процессов, появление асептики и антисептики, противоэпидемических мероприятий, повсеместное использование антибиотиков, глобальное внедрение вакцинопрофилактики. В результате мы наблюдаем появление таких признаков эволюции детских инфекций как увеличение стертых и субклинических форм, смещение заболеваемости в старший возраст, появление проблемы инфекционных заболеваний, вызываемых сходными (родственными) возбудителями: вместо исчезнувшей натуральной оспы растет оспа

обезьян, вместо полиомиелита — энтеровирусные вялые параличи, вместо кори — парвовирусные инфекции и т. д. Возникла проблема заболеваний, вызываемых вакцинными штаммами: вакциноассоциированный полиомиелит, вакциноассоциированные корь, краснуха, эпидемический паротит и др. Существует реальная угроза возникновения заболеваний за счет вирусов — ревертантов (полиомиелит, краснуха, эпидпаротит и др.). Растет риск возникновения заболеваний, вызываемых мутантами: атипичная пневмония, «свиной» грипп, гепатит В и др.

Стало очевидным, что эволюция детских инфекций происходит за счет как медленных, так и взрывных мутационных процессов, закрепляемых, в том числе, и на генетическом уровне. При этом основным движущим механизмом является массовая вакцинация. В настоящее время вакцинные мутантные штаммы полиомиелита, кори, краснухи практически полностью колонизировали те страны и континенты, где проводится тотальная вакцинопрофилактика, тогда как дикие штаммы имеют широкое распространение в Африке, Юго-Восточной Азии. Кроме того во многих странах происходит смешение диких и вакцинных штаммов, возникают условия для появления штаммов — ревертантов и реассортантов, чему способствует активная деятельность человека в природных очагах инфекции. В итоге возникают вирусы гриппа H5N1, H1N1 (Калифорния), многочисленные геморрагические лихорадки, генотипы вирусных гепатитов В и С.

В 1974 году ВОЗ приняла расширенную программу иммунизации (РПИ), основная цель которой была и остается в настоящее время — добиться резкого сокращения заболеваемости дифтерией, полиомиелитом, корью, туберкулезом, столбняком и коклюшем, что в конечном итоге должно привести к ликвидации этих инфекций. Ликвидация (снижение заболеваемости до нулевых

показателей) возможна при условии проведения многолетней массовой широкомасштабной вакцинации с охватом не менее 95% декретированных возрастов, даже если регистрируются единичные случаи заболевания или заболевание вообще не регистрируется.

Сегодня широко известен печальный опыт некоторых стран, исключивших, по тем или иным причинам, ряд вакцин из своих рутинных календарей. В 1988 году, благодаря достижению спорадического уровня заболеваемости коклюшем, Япония отказалась от дальнейшего проведения прививок, ссылаясь на потенциальную опасность неврологических осложнений на цельноклеточные коклюшные вакцины. Последовавшая через три года эпидемия коклюша (когда число случаев увеличилось более чем в 100 раз) привела к резкому повышению смертности от этой инфекции. В России в результате массового отказа от прививок в 1993—1996 гг., спровоцированного СМИ, охват прививками против дифтерии упал ниже 80%, в результате чего возникла эпидемия, в которую было вовлечено 104 250 человек. Вспышка полиомиелита с выявлением паралитических форм у 144 детей в Чечне в 1995 году была связана с прекращением прививок вследствие военного конфликта. Последние события в Таджикистане ставят полиомиелит в один ряд с «возвращающимися» инфекциями. Так, по данным ВОЗ на 28 июня 2010 года, выявлено 334 лабораторно подтвержденных случаев полиомиелита (полиовирус 1 типа), а также 15 случаев летальных исходов.

В настоящее время появился термин «вакцинозависимость», означающий причинно-следственную связь между проводимой вакцинальной кампанией и уровнем заболеваемости.

С другой стороны, исследования последних лет показывают, что вакцинопрофилактика, проводимая в больших объемах и в течение многих лет, может влиять на сам возбудитель, а точнее, приводить к его биологической изменчивости, в результате чего меняется течение инфекционного заболевания. Так, на фоне многолетней массовой вакцинации против коклюша в конце 80-х годов прошлого века появились новые серовары возбудителя *B. pertussis*, содержащие протективные субстанции с измененными аминокислотными последовательностями. Итогом антигенного дрейфа стала смена штамма 1.2.3 на штамм 1.0.3. Данные серовары не соответствовали вакцинным штаммам и в результате был зафиксирован рост заболеваемости коклюшем среди привитых [1]. Смена штамма повлияла и на течение самой коклюшной инфекции, т. к. штаммы 1.0.3 ассоциированы с более редким развитием тяжелых форм коклюша, а также специфических осложнений (задержка дыхания, энцефалопатия). Таким образом, вакцинация, снижая, но не предотвращая заболеваемость, явилась действенным фактором уменьшения тяжести и риска развития осложнений. Однако отличие этих

штаммов от вакцинных, использовавшихся для изготовления цельноклеточной вакцины АКДС, послужило причиной развития заболевания у привитых. С этих позиций представляется важным слежение (мониторинг) за циркулирующими штаммами коклюшной палочки с последующей коррекцией штаммового состава АКДС. С другой стороны, появление бесклеточных коклюшных вакцин и включение их в рутинные календари прививок развитых стран ставит вопрос о необходимости проведения исследований их иммунологической активности и профилактической эффективности в России [2].

В настоящее время с помощью многолетнего поддержания уровня охвата дифтерийным анатоксином не менее 95—99,8% в РФ достигнута спорадическая заболеваемость дифтерией. Высокий уровень коллективного иммунитета ограничивает распространение токсигенных штаммов *Corynebacterium diphtheriae*. Однако сохраняется стабильно высокая доля непривитых взрослых, а также высокий процент тяжелых форм. С другой стороны, дифтерийный анатоксин, защищая от заболевания, не препятствует носительству.

Известно, что вид *Corynebacterium diphtheriae* отличается многообразием, в связи с гетерогенностью его генетической структуры (31 риботип). Для каждого эпидемического цикла характерно доминирование определенных штаммов. Так, в России в 40—70 гг. в период высокой заболеваемости дифтерией до введения массовой вакцинации доминировали штаммы биовара *gravis* риботипа Lyon (84,6%). В 80-е годы спорадической заболеваемости доминировали два биовара, в т. ч. *mitis*, в основном риботипа Otchako, и биовар *gravis* риботипов Sankt-Peterburg/Rossija. В 90-е годы (90—95) во время эпидемического подъема абсолютно доминировал биовар *gravis* риботипов Sankt-Peterburg/Rossija (96,1%), все риботипы которого принадлежали к единой клональной группе, что является доказательством их происхождения из единого источника [3]. В дальнейшем удельный вес риботипов Sankt-Peterburg/Rossija снижался, а Otchakov увеличивался. Впервые были зарегистрированы новые риботипы. Было показано, что в период эпидемических подъемов популяция возбудителя дифтерии гомогенна по штаммовому составу, а в период спорадической заболеваемости приобретает гетерогенную структуру. Высокий уровень гетерогенности позволяет популяции возбудителя выдвигать эпидемические (высокотоксигенные) штаммы, способные инфицировать большое количество людей, у которых нет иммунитета.

Таким образом, за время периода массовой иммунизации не произошло «сапрофитизации» дифтерийного микроба, напротив, в настоящее время имеется тенденция к усилению его патогенности. Высокий уровень коллективного иммунитета, с одной стороны, ограничивает распространение токсигенных штаммов *C. diphtheriae*, с другой — давление антитоксического

иммунитета может быть одной из причин изменения токсических свойств возбудителя.

За способность продуцировать дифтерийный токсин отвечает ген дифтерийного токсина (*tox*). Уровень экспрессии гена *tox* регулируется хромосомальным геном *dtxR*, т. е. он является регулятором токсинообразования. Структуру генов *tox* и *DtxR*, определенную с помощью секвенирования, у циркулирующих штаммов сравнивали с нуклеотидной последовательностью данных генов у российского производственного вакцинного штамма PW8. Несоответствие нуклеотидов расценивали как мутации. Исследования показали, что после завершения эпидемического цикла дифтерийной инфекции 90-х годов в популяции возбудителя дифтерии зарегистрированы изменения в структуре генов патогенности — *tox* и *dtxR*. Большинство штаммов (61%) отличались по структуре гена *tox* от вакцинных: зарегистрировано 7 точковых мутаций, на основании которых определено 10 аллельных вариантов гена. За все время с 1985 по 2005 год большинство мутаций в гене *tox* не приводило к изменению структуры белка и, т. о., к изменению дифтерийного токсина. Однако в гене *tox* биовара *mitis* риботипа Otchakov (2002) обнаружена точковая мутация в положении 1252, приводящая к замене аминокислот. Большинство штаммов (73%) отличались по структуре гена *DtxR* от вакцинного штамма (16 точковых мутаций). Отличительной особенностью структуры гена *dtxR* штаммов риботипа Sankt-Peterburg/Rossija, доминировавших в России во время эпидемии дифтерии в 90-х годах и во время снижения заболеваемости, было наличие мутации в нуклеотидной последовательности в положении 440, соответствующей замене аланина на валин. Данная мутация способна нарушать функцию белка и приводить к повышенной экспрессии гена *tox*. В результате наблюдается повышенный уровень токсинообразования у циркулирующих штаммов, что усиливает опасность возбудителя дифтерии, прежде всего для непривитых лиц. Об этом свидетельствует более тяжелое во время эпидемии 90-х годов, по сравнению с 80-ми, течение дифтерии (возрастание манифестных форм, появление гипертоксической дифтерии со 100% летальностью) при сохранении основных клинических симптомов заболевания. Накопление подобных мутаций в дальнейшем может привести к появлению штаммов с измененной структурой дифтерийного токсина, против которых современный анатоксин окажется не эффективным. Учитывая способность возбудителя к клональному распространению нельзя исключить новый эпидемический подъем и возвращение инфекции. Т. о., дифтерию можно отнести ко вновь возвращающимся инфекциям.

Для решения проблемы необходимо улучшение лабораторной диагностики, создание бактериальных вакцин и лечение бактерионосителей.

Благодаря проведению плановой вакцинации и ревакцинации, дополнительных прививочных кампаний заболеваемость корью неуклонно падает. В 2009 году был зарегистрирован всего 101 случай кори.

ВОЗ рекомендует усилить контроль за коревой инфекцией, проводить генотипирование изолятов, выделенных от больных корью в различных регионах, что позволяет отслеживать циркуляцию вируса и его генетическую изменчивость, а также выявлять эндемичные штаммы, дифференцировать завозные случаи.

На поверхности вириона вируса кори присутствует два гликопротеина: Н-белок и F-белок (белок слияния, с помощью которого происходит слияние клеточной и вирусной мембран). Большинство генотипов (всего 23) вируса кори имеют определенное географическое распространение, что позволяет мониторировать их циркуляцию. Генетические изменения у диких штаммов вируса кори обнаружены в кодирующей части Н, F, N, Р и N-белка протяженностью в 151 аминокислотный остаток, что отличает их от вакцинных штаммов. Исследование, проведенное в институте эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского с 2003 по 2005 год с помощью методов секвенирования и генотипирования, показало, что в образцах крови переболевших корью нуклеотидные последовательности принадлежат к 4 генотипам и большая часть — к D6 (D4, H1, C2). Если в первой половине 2003 г. представители типов D4 и D6 изолировались практически с одинаковой частотой, то со 2-й половины по декабрь 2005 г. штаммы D4 не были выявлены, а большинство изолятов принадлежало к генотипу D6. Данный генотип имел широкое распространение в 90-х годах в Западной Европе, Турции, Латинской Америке [4]. В настоящее время он является эндемичным в Турции, где высокая заболеваемость корью. Кроме того, единичные случаи выявлены в Украине в 2006 году, в Беларуси — в 2001 г. Таким образом, нельзя исключить завоз штаммов в Россию из других стран. Различные варианты генотипа D6 многократно изолировались в РФ, появляются новые варианты генотипа и, тем не менее, их вариабельность не превышает 0,67%, что характерно для регионов с контролируемой инфекцией. Кроме того, основные клинические симптомы кори сохранились.

Таким образом, в России, по-видимому, в 2003—2005 гг. произошла смена эндемичного генотипа вируса кори с D4 на D6, поскольку различные варианты генотипа D6 регистрируются в настоящее время повсеместно. Возможен также занос возбудителя из соседних стран, где циркулируют другие генотипы.

Для решения проблемы необходим молекулярный мониторинг циркуляции вируса кори, совместно с лабораториями ВОЗ, а также создание коревой вакцины с улучшенными свойствами (ДНК-вакцины, пептидные вакцины, мукозные и др.) для ревакцинации детей и взрослых в процессе элиминации инфекции.

Полиомиелит стоит на очереди ликвидации вслед за натуральной оспой. Европейский регион, включая Россию, был сертифицирован как территория, свободная от дикого полиовируса в 2002 году. В 1994 году ликвидация полиомиелита была сертифицирована в Американском регионе, в 2000 — в Западно-Тихоокеанском. Таким образом, программа глобальной ликвидации полиомиелита, принятая ВОЗ в 1988 году, вступила в свою завершающую фазу. Несомненно, что достигнуто это было благодаря повсеместному использованию живой оральной полиомиелитной вакцины (ОПВ) Сэбина. Однако дальнейшее использование живой полиовакцины создает риск возврата паралитического полиомиелита вследствие появления:

- 1) вакцинородственных вирусов с нейровирулентными свойствами;
- 2) вакциноассоциированных случаев паралитического полиомиелита.

Так, вследствие длительной вакцинации ОПВ появились ревертаны — полиовирусы, генетически происходящие от штаммов Сэбина, но приобретшие свойства диких (нейровирулентность) и получившие название вакцинно-родственных полиовирусов. Штаммы эволюционируют в течение 6 месяцев — 2-х лет и имеют > 1% нуклеотидных замен на участке генома, кодирующем белок VP1. Именно они явились источником вспышек (1999—2007 гг.) в Карибском бассейне, Филиппинах, Египте и Мадагаскаре.

Для решения проблемы необходимо отказаться от повсеместного использования ОПВ и перейти на инактивированную полиомиелитную вакцину (ИПВ).

### Заключение

Учитывая все вышесказанное, можно с уверенностью сказать, что одним из факторов эволюции детских инфекций является массовая широкомасштабная вакцинопрофилактика. В основе эволюции лежит биологическая изменчивость возбудителя, приводящая, если не к «потере» основных клинических симптомов, то, во всяком случае, к изменению течения инфекционного заболевания. С другой стороны, только с помощью вакцинопрофилактики мы сможем добиться решающих успехов в борьбе с инфекционным заболеванием. Решить эти противоречия можно путем совершенствования вакцинных препаратов, создания новых вакцин, осуществляя мониторинг за циркулирующей вирусом.

При этом мы не поддерживаем широко распространенное мнение о том, что детскими инфекциями лучше переболеть в детском возрасте. Связано это, в первую очередь, с доказательством возможности длительной персистенции вирусов в организме человека, результатом которого является развитие соматических заболеваний у взрослых. В настоящее время широко обсуждается воздействие на генный аппарат клетки таких

вирусов как вирус кори (подострый склерозирующий панэнцефалит, (ПСПЭ)), краснухи (ювенильный ревматоидный артрит, диабет, нейропатии), эпидемического паротита (эндокардиальный фиброэластоз, артриты, нефриты) и др.

Считается, например, что вирус кори способен инфицировать головной мозг путем интеграции вирусного генома в нервную клетку, с дальнейшей его внутриклеточной репликацией и продуцированием вирусных частиц. Неспособность вируса завершить свой репликативный цикл объясняется различными отклонениями в продуктивной функции вирусного генома, а именно экспрессии, устойчивости функции матричного белка или гемагглютинина. Данные отклонения, вероятно, связаны с мутацией вируса кори.

Кроме того, известен еще целый ряд микробов, способных вызывать соматическую патологию, включая онкогематологические заболевания. К ним относятся энтеровирусы, парвовирус, ретровирусы, альфа-вирусы, папилломавирусы, вирусы герпеса и др..

Признавая обоснованность этиопатогенетической связи многих соматических заболеваний с персистенцией различных патогенов — возбудителей детских инфекций, мы все же считаем, что решение этой проблемы лежит на пути массовой вакцинопрофилактики, позволяющей вытеснить из циркуляции дикие штаммы вакцинными штаммами. Хотя, конечно, в свою очередь, может возникнуть и проблема этиопатогенетической связи соматических заболеваний с персистенцией вакцинных штаммов.

В заключение следует сказать, что детские инфекции эволюционируют. Ведущим фактором эволюции детских инфекций является многолетняя массовая (> 95% охвата) вакцинопрофилактика. В основе эволюции лежит генетическое разнообразие возбудителей, их изменчивость, а также глобальное перемещение возбудителей и их генотипов. Тем не менее, основные закономерности патогенеза и клиническая картина детских инфекций остаются неизменными на данном этапе эволюции. Создаются предпосылки для постоянного совершенствования лабораторной диагностики, коррекции штаммового состава вакцин.

### Литература:

1. Борисова И.Э. Антигенный дрейф коклюшного микроба / И.Э. Борисова, Т.С. Селезнева // Ж. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. — 2008. — № 31 (38). — С. 39—44.
2. Сухинин М.В. Коклюш. Требуется новая стратегия диагностики и вакцинопрофилактики // Ж. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. — 2005. — № 6 (25). — С. 17—21.
3. Мониторинг возбудителя дифтерийной инфекции / И.К. Мазурова и др. // Ж. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2009. — № 3 (46).
4. Комбарова С.Ю., Борисова О.Ю., Мельников В.Г. и др. // Ж. Молекулярная микробиология. — 2009. — № 1. — С. 7—11.