

*Е.О. Самойлович, Е.Ю. Свирчевская, М.А. Ермолович, И.Ф.Котова,
Э.В. Фельдман*

ВИРУСОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ С СИНДРОМОМ ОСТРОГО ВЯЛОГО ПАРАЛИЧА У ДЕТЕЙ

Согласно стратегии ВОЗ надзор за заболеваниями с синдромом острого вялого паралича (ОВП), основанный на вирусологическом обследовании, является "золотым стандартом" надзора за полиомиелитом. В Беларуси в течение 1996-2002 г. зарегистрировано 295 случаев ОВП. Вакцинные полиовирусы были изолированы от 28 (9,5%) детей: от 9 детей с вакцино-ассоциированным паралитическим полиомиелитом (ВАПП) и от 19 детей с другими ОВП. От детей с ВАПП полиовирусы с признаками антигенной или генетической изменчивостью выделялись достоверно чаще, чем от детей с другими ОВП (24 из 28 и 28 из 48 штаммов, соответственно).

Неполиомиелитные вирусы были изолированы от 28 (9,5%) детей. Согласно результатам нейтрализации с диагностическими сыворотками и гнездовой ПЦР 83,0% штаммов были идентифицированы как энтеровирусы. Ключевые слова: полиомиелит, надзор, вакцинный полиовирус, непوليوмиелитные вирусы.

According to the WHO strategy acute flaccid paralysis (AFP) surveillance, based on the virological investigations, is a "gold standard" of poliomyelitis eradication. In 1996-2002 in Belarus 295 AFP cases were reported. Vaccine polioviruses were isolated from 28 (9.5%) of them: from 9 children with vaccine-associated paralytic poliomyelitis (VAPP) and from 19 children with other AFP. Antigenically or genetically modified PV were isolated more often from VAPP cases, then from other AFP cases (24 of 28 and 28 of 48 strains, respectively). Non-polio viruses were isolated from 28 (9,5%) children. According to the neutralisation test with diagnostic sera and nested PCR 83,0% strains were identified as enteroviruses.

Key words: poliomyelitis, surveillance, vaccine polioviruses, non-polio viruses

Инициатива ВОЗ глобальной ликвидации полиомиелита, принятая в 1988 г. [18], успешно реализуется. Три региона мира – Американский, Западно-Тихоокеанский и Европейский – уже сертифицированы как свободные от полиомиелита. Значительно снизилось количество подтвержденных случаев полиомиелита и в других регионах мира.

Вирусологическим данным принадлежит решающая роль в сертификации искоренения полиомиелита. Заболевания, по клиническим признакам сходные с полиомиелитом, полиэтиологичны. Они могут быть вызваны не только полиовирусами (ПВ), но и другими инфекционными агентами (включая другие энтеровирусы), а также поражением ЦНС невирусного генеза. Поэтому, согласно рекомендациям ВОЗ, надзор за заболеваниями с синдромом острого

вялого паралича (ОВП), основанный на вирусологическом обследовании, является "золотым стандартом" надзора за полиомиелитом [10].

Основными индикаторными показателями надзора за ОВП являются: ежегодное выявление и регистрация не менее одного случая ОВП на 100000 детей до 15 лет; вирусологическое исследование двух образцов стула, собранных в первые 14 дней от начала паралича, не менее чем от 80% случаев ОВП; повторное клиническое обследование через 60 дней от начала паралича для выявления остаточных явлений не менее 80% случаев ОВП [6].

При иммунизации живой оральная полиомиелитной вакциной (ОПВ), привитые дети в течение нескольких дней выделяют вакцинные ПВ со стулом. Поэтому на заключительном этапе ликвидации полиомиелита чрезвычайно важное значение имеет определение происхождения (вакцинный или дикий) каждого выделенного ПВ. Внутритиповая дифференциация должна осуществляться согласно рекомендованным ВОЗ методам, один из которых направлен на выявление антигенных различий между дикими и вакцинными ПВ, другой - на выявление генетических различий [17].

Рекомендованная ВОЗ система эпидемиологического надзора за ОВП, основанная на вирусологическом обследовании зарегистрированных случаев, существует в Беларуси с 1996 г.

Целью настоящей работы явилась вирусологическая характеристика заболеваний с синдромом ОВП у детей до 15 лет, зарегистрированных в Беларуси в 1996-2002 гг.

Материалы и методы

Регистрация случаев ОВП проводилась на основании экстренных извещений, поданных лечебными учреждениями в органы санитарно-эпидемиологического надзора при выявлении больного. Заключительный диагноз детям с синдромом ОВП ставился национальным комитетом экспертов на основании клинико-эпидемиологических данных, результатов вирусологического исследования и повторного осмотра больного невропатологом через 60 дней от начала паралича.

Выделение ПВ и неполиомиелитных вирусов осуществляли в культурах клеток Нер2С, RD, L20В согласно методам, рекомендованным ВОЗ [12].

Идентификацию изолятов осуществляли в реакции нейтрализации в культуре клеток с использованием гипериммунных сывороток к ПВ и неполиомиелитным энтеровирусам производства Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова, г. Москва, Россия или Национального института общественного здоровья и окружающей среды, Билтховен, Нидерланды. Для идентификации неполиомиелитных вирусов также использовали гнездовую ПЦР с группоспецифическими праймерами к высококонсервативному участку 5' нетранслируемой области генома энтеровирусов.

Внутритиповую дифференциацию выделенных ПВ осуществляли с использованием двух методов: реакции нейтрализации с типоспецифическими моноклональными антителами (Институт Пастера, Париж, Франция) в культуре клеток Нер2С [8] и анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов

(RFLP) области генома, кодирующей N-терминальный фрагмент капсидного белка VP1, предварительно амплифицированной в RT-PCR (RT-PCR-RFLP). Для выявления вирусов с рекомбинантным геномом параллельно с RT-PCR-RFLP1 тестом выполняли анализ фрагментов рестрикции области генома, кодирующей N-терминальный фрагмент неструктурного белка 3D-полимеразы (RT-PCR-RFLP-3D1). RT-PCR и RFLP проводили согласно методам, описанным Balanant et al.[5].

Результаты и обсуждение

В течение семи лет (1996-2002) в Беларуси зарегистрировано 295 случаев ОВП. Во все годы наблюдения основные показатели надзора за ОВП соответствовали критериям ВОЗ. Ежегодный показатель регистрации случаев ОВП был в пределах от 1,28 до 2,98 на 100 000 детей до 15 лет. Вирусологическое исследование проб стула было выполнено для 294 (99,5%) детей. При этом у 258 (87,5%) детей две пробы стула были собраны и исследованы в первые 14 дней от начала паралича. Вакцинные ПВ были изолированы от 9,5% детей, неполиомиелитные вирусы – так же от 9,5% детей. Основываясь на клинико-эпидемиологических данных и результатах вирусологического обследования, 11 случаев ОВП были классифицированы как вакцино-ассоциированный паралитический полиомиелит (ВАПП), 284 случая - как ОВП неполиомиелитной этиологии (неполио-ОВП) (Табл.1).

Таблица 1. Индикаторные показатели надзора за заболеваниями с синдромом ОВП в Беларуси (1996-2002 гг.)

	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002
Общее количество зарегистрированных случаев ОВП, в том числе ВАПП	28 2	35 2	40 0	50 4	46 1	44 2	52 0
Показатель регистрации на 100000 детей до 15 лет	1.28	1.53	1.77	2.50	2.25	2.11	2.98
Количество вирусологически обследованных случаев ОВП	27 (96,4%)	35 (100%)	40 (100%)	50 (100%)	46 (100%)	44 (100%)	52 (100%)
Количество случаев ОВП с двумя образцами стула, собранными в первые 14 дней от начала паралича	25 (89,3%)	30 (85,7%)	27 (67,5%)	44 (88,0%)	43 (93,5%)	40 (90,9)	49 (94,2%)
Количество случаев ОВП с выделением полновирюсов	2 (7,4%)	8 (22,8%)	4 (10,%)	3 (6,1%)	3 (6,5%)	3 (6,8%)	5 (9,6%)
Количество случаев ОВП с выделением неполиомиелитных вирусов	5 (18,5%)	4 (11,4%)	4 (10,0%)	9 (18,4%)	4 (8,7%)	1 (2,3%)	1 (1,9%)

Выделяемость вакцинных ПВ от детей с синдромом ОВП. ПВ были изолированы от 28 детей (от 26 детей - из обеих проб стула, от 2 детей - из одной пробы стула).

ВАПП. Из одиннадцати детей с заключительным диагнозом "ВАПП" для девяти роль вакцинного ПВ в этиологии паралича была доказана выделением вируса из образцов стула. Семеро из этих детей были недавно привиты ОПВ, два других - инфицированы вакцинным ПВ при контакте с недавно привитыми ОПВ детьми. От двух несвоевременно вирусологически обследованных детей вирус выделить не удалось и диагноз "ВАПП" был поставлен на основании клинико-эпидемиологических данных. Дети недавно были привиты ОПВ, имели типичную клиническую картину полиомиелита и остаточные параличи через 60 дней от начала заболевания, никуда не выезжали из Беларуси и не контактировали с лицами из эндемичных по полиомиелиту стран, что практически позволяет исключить у них паралич, вызванный диким полиовирусом.

Неполио-ОВП. Среди случаев неполио-ОВП наиболее часто регистрировались синдром Гийен-Барре - 118 случаев, травматические невриты (в основном малоберцового и седалищного нервов) - 63 случая, преходящие монопарезы конечностей - 35 случаев, миелиты (очаговые и поперечные) - 26 случаев.

Вакцинные ПВ были выделены от 19 (6,7%) детей с неполио-ОВП. В отличие от случаев ВАПП, у детей с другими ОВП выделенные ПВ вероятнее всего не были связаны с этиологией заболевания, а являлись простым совпадением паралича с недавней вакцинацией. Как правило (в 17 из 19 случаев, 89,5 %) это были дети в возрасте до 2 лет, привитые ОПВ. В большинстве случаев (15 из 19; 78,9%) интервал между введением последней дозы ОПВ и выделением ПВ составил от 1 до 60 дней. Ни у одного из детей при обследовании на 60-й день остаточные параличи не были выявлены.

Среди неполио-ОВП наименьшей частотой изоляции вакцинных ПВ (0,9%) характеризовался синдром Гийен-Барре (Табл. 2), что связано с преобладанием в этой группе детей старшего возраста. Наиболее высокая частота экскреции вакцинных ПВ (15,9%) отмечалась при травматических невритах. Частое совпадение паралича с вакцинацией при травматических невритах (в 21 среди 33 зарегистрированных случаев у детей до 2 лет), по-видимому, обусловлено традиционной для страны практикой введения АКДС в большую ягодичную мышцу одновременно с назначением ОПВ per os. При таком способе введения имеется достаточно высокий риск развития постинъекционного неврита.

Таблица 2. Выделение полиовирусов и неполиомиелитных кишечных вирусов от детей с неполио-ОВП

Диагноз	Число обследованных детей	Из них			
		с выделением полиовирусов		с выделением неполиомиелитных вирусов	
		число	процент	число	процент
Синдром Гийен-Барре	117	1	0,9	11	9,4
Травматический неврит	63	10	15,9	4	6,3
Миелит	26	1	3,8	3	11,5
Преходящий монопарез конечности	35	2	5,7	6	17,6
Другие диагнозы	42	5	11,9	4	9,5
Всего	283	19	6,7	28	9,9

Относительно высокая частота экскреции вакцинных ПВ (в 5 из 42 случаев, 11,9%) была отмечена и среди заболеваний, которые не были отнесены к наиболее часто встречающимся нозологическим формам неполио-ОВП (другие диагнозы) (Табл. 2). Вероятно, это объясняется тем, что в эту группу было включено несколько случаев генетически обусловленных нейропатий (синдром Вердника-Гоффмана, синдром Арнольда-Киари). Не исключено, что продолжительность экскреции, а соответственно, и частота изоляции вакцинных ПВ от этих детей является более высокой.

Таблица 3. Характеристика неполиомиелитных вирусов, выделенных от детей с синдромом острого вялого паралича

№	Инициалы/ возраст	Диагноз	Штамм	Результаты идентификации	
				реакция нейтрализации	гнездовая ПЦР
1.	Д.А./14 мес.	Преходящий монопарез	28979/96	Коксаки В1	Положительна
2.	П.Ю./8 лет	Преходящий монопарез	29218/96	Не типруется	Отрицательна
3.	Т.Р./19 мес.	Преходящий монопарез	29215/96	Не типруется	Отрицательна
4.	Д.В./12 мес.	Преходящий монопарез	29444/97; 29445/97	Коксаки В5	Положительна
5.	Т.А./21 мес.	Преходящий монопарез	29521/97; 29522/97	Коксаки В5	Положительна
6.	Ч.Е./17 мес.	Преходящий монопарез	31793/99	Не типруется	Положительна
7.	К.И./4 мес.	Травматический неврит	28973/96	Не типруется	Положительна
8.	Г.Н./16 мес.	Травматический неврит	31103/99	Экхо 24	Положительна
9.	Т.М./2 мес.	Травматический неврит	31841/99; 31842/99	Не типруется	Положительна
10.	Б.И./3 мес.	Травматический неврит	32079/00; 32090/00	Не типруется	Отрицательна
11.	П.В./12 мес.	Миелит	29791/98; 29792/98	Экхо 11	Положительна
12.	Ч.С./13 лет	Миелит	29902/98; 29904/98	Экхо 11	Положительна
13.	Е.А./ 4 мес.	Миелит	33652/02	Экхо 7	Положительна
14.	Л.Д./5 лет	Синдром Гийен-Барре	29318/97; 29320/97	Не типруется	Положительна
15.	С.И./23 мес.	Синдром Гийен-Барре	29441/97; 29442/97 29442/97	Коксаки В5 Экхо 14	Положительна
16.	В.П./2 года	Синдром Гийен-Барре	31020/99; 31021/99	Не типруется	Отрицательна
17.	К.Г./3 года	Синдром Гийен-Барре	31041/99; 31042/99	Экхо 24	Положительна
18.	В.Ф./4 года	Синдром Гийен-Барре	31899/99	Экхо 11	Положительна
19.	Б.С./4 года	Синдром Гийен-Барре	31066/99; 31067/99	Не типруется	Положительна
20.	Б.В./8 лет	Синдром Гийен-Барре	31099/99	Не типруется	Положительна
21.	Л.А./9 лет	Синдром Гийен-Барре	31706/99; 31707/99	Не типруется	Положительна
22.	А.И./2 года	Синдром Гийен-Барре	31977/00; 31978/00	Не типруется	Положительна
23.	К.С./10 лет	Синдром Гийен-Барре	31945/00; 31946/00	Не типруется	Отрицательна
24.	К.Т./3 года	Синдром Гийен-Барре	32437/01; 32438/01	Экхо 6	Положительна
25.	Т.Л./23 мес.	Энцефалит	29001/96	Коксаки В5	Положительна
26.	К.И./5 мес.	Нейропатия	29911/98; 29912/98	Экхо 11	Положительна
27.	Е.А./4 года	Полиомиелитоподобное заболевание	30386/98; 30387/98	Коксаки В4	Положительна
28.	Л.В./16 мес.	Энцефалит	32274/00; 32275/00	Экхо 25	Положительна

Характеристика выделенных ПВ. От девяти детей с ВАПП монотипы ПВ были изолированы в 6 случаях (ПВ1- в одном случае, ПВ2 - в трех случаях, ПВ3 - в двух случаях), смесь ПВ1 и ПВ2 - в одном случае, смесь всех трех типов - в

двух случаях. В целом от детей с ВАПП было изолировано 28 штаммов вакцинных ПВ.

От детей с неполио-ОВП было изолировано 48 штаммов ПВ (ПВ1 - 11, ПВ2 17, ПВ3 - 20).

Согласно результатам внутритиповой дифференциации все выделенные штаммы ПВ имели вакцинное происхождение.

Известно, что ПВ, как и другие РНК-содержащие вирусы быстро эволюционирует. Среди выделенных ПВ как от детей с ВАПП, так и от детей с неполио-ОВП были выявлены штаммы с признаками как антигенной, так и генетической изменчивости.

Антигенный дрейф наблюдался у 8 из 19 (42,0%) ПВ1, 8 из 29 (27,6%) ПВ2 и 7 из 28 (25,0%) ПВ3.

Среди ПВ2 и ПВ3 достаточно часто выявлялись штаммы с рекомбинантными геномами. Четыре из 17 ПВ2, изолированных от детей с ВАПП, и 6 из 12 ПВ2, изолированных от неполио-ОВП, являлись межтипowymi рекомбинантами с ПВ1 или ПВ3. Наиболее часто рекомбинантные штаммы были обнаружены среди ПВ3. При этом от больных ВАПП такие штаммы изолировались достоверно чаще, чем от детей с неполио-ОВП: 8 из 8 и 11 из 20 штаммов, соответственно ($p < 0,01$).

От одного из детей с ВАПП был выделен необычный вирус, который имел рекомбинантный геном вирусов Себина тип 1-тип 2-тип 3 с точкой перекреста в области генома, кодирующей капсидные белки [13].

Среди рекомбинантных ПВ2-ПВ1 и ПВ3-ПВ1 достаточно часто (в четырех случаях ВАПП и трех случаях неполио-ОВП) выявлялись штаммы с измененным профилем рестрикции по рестриктазе Rsa в 3D1 области генома. Известно, что такой рестрикционный профиль свидетельствует о наличии реверсной мутации 6203 нуклеотида (C?U), которая приводит к замене 73 аминокислоты (Tyr?His) белка 3D-полимеразы [10]. С этой реверсией связано уменьшение термочувствительности и увеличение нейровирулентности вакцинных ПВ1 [17].

В целом, среди 48 штаммов ПВ, изолированных от неполио-ОВП, 20 (41,7%) штаммов ни по фенотипическим ни по генетическим признакам не отличались от прототипных вирусов Себина. В то же время среди 28 ПВ, изолированных от детей с ВАПП, только 4 (14,3%) штамма были идентичны прототипным вирусам Себина ($p < 0,02$). При этом все неизмененные ПВ от детей с ВАПП были изолированы в смеси с измененными ПВ других типов.

Выделяемость неполиомиелитных вирусов от детей с синдромом ОВП. Неполиомиелитные вирусы (47 штаммов) были изолированы от 28 детей с неполио-ОВП (из обеих проб стула – от 18 детей, из одной пробы – от 10 детей).

Наиболее часто неполиомиелитные вирусы выделяли дети в возрасте до 2 лет. В этой возрастной группе частота изоляции неполиомиелитных вирусов составила 18,0%. В возрастных группах 2-9 и 10-14 лет неполиомиелитные вирусы выделяли 8,3% и 3,4% детей, соответственно.

В отличие от вакцинных ПВ, подавляющее большинство (83,4%) неполиомиелитных вирусов было изолировано в отдаленные (более 2 месяцев) от прививок ОПВ сроки.

При различных нозологических формах неполио-ОВП неполиомиелитные вирусы выделялись примерно с одинаковой частотой: от 6,3% при травматических невритах до 11,5% при миелитах (Табл. 2). Исключение составляли преходящие монопарезы конечностей, среди которых неполиомиелитные вирусы были выделены в 17,6% случаев.

Характеристика изолированных неполиомиелитных вирусов. Реакция нейтрализации пулами специфических антисывороток позволила идентифицировать 26 (55,3%) штаммов неполиовирусов. Это были вирусы Коксаки В1 (один штамм), Коксаки В4 (два штамма), Коксаки В5 (шесть штаммов), Экхо 6 (два штамма), Экхо 7 (один штамм), Экхо 11 (семь штаммов), Экхо 24 (три штамма), Экхо 25 (два штамма), смесь вирусов Коксаки В5 и Экхо 14. Двадцать один (44,6%) штамм идентифицировать в реакции нейтрализации не удалось.

При исследовании неполиовирусов в гнездовой ПЦР 39 (83,0%) штаммов были идентифицированы как энтеровирусы, в том числе 13 из штаммов, которые не реагировали ни с одним из пулов сывороток для типирования энтеровирусов.

Роль неполиомиелитных энтеровирусов в этиологии спорадических случаев ОВП труднодоказуема. Однако, в двух случаях она представлялась наиболее вероятной: в случае полиомиелитоподобного заболевания с незначительным остаточным параличом ноги и выделением вируса Коксаки В4, а также в случае энцефалита с мозжечковой атаксией и выделением вируса Экхо 25. В обоих случаях в сыворотках крови были выявлены нейтрализующие антитела к аутоштаммам в высоких титрах.

Таким образом, семилетний опыт надзора за заболеваниями с синдромом ОВП в Беларуси свидетельствует о достаточно высокой (в основном по всем показателям соответствующей критериям ВОЗ) эффективности существующей в стране системы клинико-эпидемиологического и вирусологического мониторинга подозрительных на полиомиелит заболеваний.

Как и в большинстве стран мира, осуществляющих надзор за ОВП, около половины (39,7%) случаев ОВП, выявленных в Беларуси, приходится на синдром Гийен-Барре [9,11]. Далее по частоте выявления следуют травматические невриты (16,6%), преходящие монопарезы (10,6%), миелиты (10,6%).

Вирусологическое обследование больных с ОВП подтвердило наши прежние данные об отсутствии циркуляции диких ПВ и связанных с ним заболеваний на территории Беларуси [1,2,3].

Единственной нозологической формой, при которой была доказана этиологическая роль вакцинных ПВ в развитии паралича, являлся ВАПП. В сравнении с ПВ, изолированными от других нозологических форм, вирусы от ВАПП характеризовались наибольшей изменчивостью. Даже при исследовании с моноклональными антителами только иммунодоминантного антигенного сайта и анализа фрагментов рестрикции только двух областей генома (общая протяженность – 770 н.о., что составляет примерно 10% геномной РНК)

признаки изменчивости были выявлены у 85,7% ПВ, изолированных от детей с ВАПП.

В отличие от ВАПП, где вакцинные ПВ были выделены во всех адекватно обследованных случаях, при других ОВП выделяемость ПВ составила 6,7%. Вероятнее всего выделенные ПВ не были связаны с этиологией паралича, а являлись результатом совпадения заболевания с недавней вакцинацией. Как и в случаях ВАПП среди неполио-ОВП вакцинные ПВ в основном были выделены от детей в возрасте до 2 лет, недавно привитых ОПВ. Частота их выделения была сравнима с частотой выделения вакцинных вирусов от здоровых детей того же возраста (16,2 % и 11,8%, соответственно; $p > 0,05$) [4]. В отличие от ВАПП, ни у одного из детей с другими ОВП, выделявших ПВ, не наблюдалось остаточных явлений через 60 дней от начала паралича.

При заболеваниях, вызванных неполиомиелитными энтеровирусами, ОВП развиваются реже, чем при полиовирусной инфекции. Тем не менее эти заболевания по клиническим признакам могут быть неотличимы от паралитического полиомиелита и дифференцировать их можно только на основании лабораторных исследований. Однако при идентификации неполиомиелитных кишечных вирусов лаборатории сталкиваются с рядом трудностей. Возможности традиционной процедуры идентификации энтеровирусов на основе реакция нейтрализации пулами специфических антисывороток не всегда отвечают требованиям эпидемиологического надзора. Из-за ограниченного числа серотипов, которые позволяют идентифицировать доступные в настоящее время пулы сывороток, часть энтеровирусов остаются нетипированными. По результатам нашей лаборатории в реакции нейтрализации не типировалась примерно половина из выделенных от детей с ОВП кишечных вирусов.

В настоящее время во многих лабораториях мира развиваются подходы к молекулярному типированию кишечных вирусов с использованием технологии сиквенса [7,15,16]. Эти подходы являются весьма перспективными, однако для проведения молекулярного типирования требуется дорогостоящее оборудование и реагенты, что затрудняет внедрение этих методов в лабораторную практику.

Подтвердить или исключить принадлежность кишечных вирусов к роду энтеровирусов можно на основании ПЦР. Этот подход и был использован в нашей лаборатории для исследования нетипирующихся в реакции нейтрализации кишечных вирусов. По результатам ПЦР 39 из 47 (83,0%) изолированных от детей с ОВП неполиомиелитных вирусов были идентифицированы как энтеровирусы.

Известно, что для энтеровирусов характерно широкое бессимптомное носительство. По нашим данным в различных регионах Беларуси уровень распространенности кишечных вирусов среди здоровых детей в возрасте до 3 лет составляет от 11,2% до 26,1% [4]. Выделяемость неполиомиелитных кишечных вирусов от детей с ОВП была не более высокой, чем от здоровых детей. Вероятнее всего этиологическая роль энтеровирусов в спорадических случаях ОВП, зарегистрированных в Беларуси, весьма ограничена.

1- RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism) assay – анализ полиморфизма длин рестрикционных фрагментов генома

Литература

Белецкая Т.С., Фельдман Э.В., Самойлович Е.О. и др. Молекулярно-биологический мониторинг циркуляции полиовирусов в Беларуси // Журн. микробиол.- 2003.- №1.- С. 29- 36.

1. Вотяков В.И., Фельдман Э.В. Закономерности эпидемического процесса при полиомиелите в условиях регулярной иммунизации населения живой вакциной // Журн. Микробиол.- 1983.- №1.- С. 74-78.

2. Липская Г.Ю., Кутикова О.К., Фельдман Э.В. и др. О природе штаммов вируса, выделенных от больных полиомиелитом в Белорусской ССР в 1967-1985 гг. // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология.- 1987.- №10.- С.11-37.

3. Самойлович Е.О., Фельдман Э.В., Белецкая Т.С. и др. Характеристика вакцинных штаммов полиовирусов, выделенных в стране с высоким уровнем охвата иммунизацией // Вопросы вирусологии.- 2002.- №3.- С.27- 32

4. Balanant J., Guillot S., Candrea A., Delpeyroux F., Crainic R. The Natural Genomic Variability of Poliovirus Analyzed by a Restriction Fragment Length Polymorphism Assay // Virology.- 1991.- Vol. 184.- P. 645-654.

5. Birmingham M.E., Linkins R.W., Hull B.P., Hull H.F. Poliomyelitis surveillance: The Compass for Eradication // J Infect Dis.- Vol. 175 (Suppl. 1).- P.146-150.

6. Caro V., Guillot S., Delpeyroux F., Crainic R. Molecular strategy for 'sepotyping' of human enteroviruses // J Gen Virol.- 2001.- Vol. 82.- P. 79-91.

7. Crainic R., Blondel B., Horaud F. Antigenic variation of poliovirus studied by means of monoclonal antibodies // Rev Infect Des.- 1984.-Vo. 6.- P.535– 539.

8. Epidemiologic study of Guillain-Barre syndrome in children <15 years of age in Latin America // J Infect Dis.- 1997.- Vol. 175 (suppl. 1).- S160-S164.

9. Furione M., Guillot S., Otelea D., Balanant J., Candrea and Crainic R. Poliovirus with natural recombinant genomes isolated from vaccine-associated paralytic poliomyelitis // Virology.-1993.- Vol. 196.- P.199–208.

10. Hull H.F., Ward N.A., Hull B.P., de Quadros C. Paralytic poliomyelitis: seasoned strategies, disappearing disease. Lancet.- 1994.- Vol. 343.- P.1331-1337.

11. Manual for the virological investigation of polio. Geneva, World Health Organization, 1997 (document WHO/EPI/GEN/97.01)

12. Martin J., Samoilovich E., Dunn G., Laskenby A. et al.: Isolation of an Intertypic Poliovirus Capsid Recombinant from a Child with Vaccine-Associated Paralytic Poliomyelitis // J. Virology.- 2002.- Vol. 76.- P. 10921-10928.

13. Marx A, Glass JD, Sutter RW. Differential diagnosis of acute flaccid paralysis and its role in poliomyelitis surveillance // Epidemiol Rev.- 2000.- Vol. 22.- P. 298-316.

14. Mulders M.N., Salminen M., Kalkkinen N, Hovi T. Molecular epidemiology of coxsackievirus B4 and disclosure of the correct VP1/2Apro cleavage site: evidence for high genomic diversity and long-term endemicity of distinct genotypes // J Gen Virol 2001.- Vol. 81.- P. 803-812

16. Norder H., Bjerregaard L., Magnus L.O. Homotypic Echoviruses Share Aminoterminal VP1 Sequence Homology Applicable for Typing. *J Med Virol.*- 2001.- Vol. 63.- P. 35-44.
17. Otella D., Guillot S., Furione M. et al. Genomic modification in naturally occurring neurovirulent revertants of Sabin 1 poliovirus // *Develop. Biol. Standard.*- 1992.- Vol. 78.- P. 33-38
18. Van der Avoort G.A., Hull B.P., Hovi T. et al. Comparative study of five methods for intratypic differentiation of polioviruses // *J. Clin. Microbiol.*- 1995.- Vol. 33, № 10.- P. 1562-2566.
19. World Health Assembly. Global eradication of poliomyelitis by the year 2000. Geneva, Switzerland: World Health Organisation, 1988. (WHO resolution no. WHA 41.28).