

© Сапега, Е.Ю., Бутакова Л.В., Троценко О.Е., Лапа С.Э., Пережогин А.Н., Щучинов Л.В., Ханхареев С.С., Горяев Д.В., Салчак Л.К., Романова Т.Г., 2019

УДК 001.891:[616.98:578.835.1Enterovirus-036.22(571.1/5)»2017/2018»

Современные молекулярно-генетические технологии в изучении интенсивности эпидемического процесса энтеровирусной инфекции в ряде субъектов Сибирского федерального округа Российской Федерации

Е.Ю. Сапега¹, Л.В. Бутакова^{1,9}, О.Е. Троценко¹, С.Э. Лапа², А.Н. Пережогин³, Л.В. Щучинов⁴, С.С. Ханхареев⁵, Д.В. Горяев⁶, Л.К. Салчак⁷, Т.Г. Романова⁸

¹ФБУН «Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора, ул. Шевченко, д. 2, г. Хабаровск, 680610, Российская Федерация

²Управление Роспотребнадзора по Забайкальскому краю, ул. Амурская, д. 109, г. Чита, 672000, Российская Федерация

³Управление Роспотребнадзора по Иркутской области, ул. Карла Маркса, д. 8, г. Иркутск, 664003, Российская Федерация

⁴Управление Роспотребнадзора по Республике Алтай, пр-т Коммунистический, д.173, г. Горно-Алтайск, 649002, Российская Федерация

⁵Управление Роспотребнадзора по Республике Бурятия, ул. Ключевская, д. 45 б, г. Улан-Удэ, 670013, Российская Федерация

⁶Управление Роспотребнадзора по Красноярскому краю, ул. Каратанова, д. 21, г. Красноярск, 660049, Российская Федерация

⁷Управление Роспотребнадзора по Республике Тыва, ул. Калинина, д. 116, г. Кызыл, 667010, Российская Федерация

⁸Управление Роспотребнадзора по Республике Хакасия, ул. Маршала Жукова, д. 5 А-1, г. Абакан, 655017, Российская Федерация

⁹ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Муравьева-Амурского, д. 35, г. Хабаровск, 680610, Российская Федерация

Резюме: *Введение.* Энтеровирусная инфекция (ЭВИ) широко распространена в мире, имеет разнообразные эпидемиологические и клинические проявления. Однако к настоящему времени информации о закономерностях эпидемического процесса этой инфекции на территории ряда субъектов Сибирского федерального округа Российской Федерации (СФО) накоплено недостаточно. *Цель исследования.* Были изучены особенности эпидемического процесса ЭВИ в охваченных наблюдением субъектах СФО, в том числе с использованием высокотехнологичных молекулярно-генетических методов исследования. *Материалы и методы.* Проведен анализ многолетней динамики заболеваемости ЭВИ в анализируемых субъектах СФО. Методом секвенирования определены 237 типов энтеровирусов, циркулировавших в 2017–2018 гг. в изучаемых регионах, проведен филогенетический анализ полученных нуклеотидных последовательностей возбудителей. *Результаты.* Эпидемиологическая ситуация в отношении энтеровирусной инфекции в большинстве анализируемых субъектов СФО за последние два года характеризовалась неблагоприятием. Значительный подъем заболеваемости наблюдался в Иркутской области, Забайкальском крае и республике Алтай. В регионах Сибири установлены основные проявления эпидемического процесса ЭВИ, к которым относятся: многолетнее превышение среднероссийского уровня заболеваемости с тенденцией роста ежегодных показателей; преобладание герпангины, экзантемы и энтеровирусного менингита в клинической картине заболевания; доминирование среди заболевших лиц детей в возрасте 3–6 лет; превалирование вирусов Коксаки А-6 и Коксаки А-9 в пейзаже циркулирующих на территории ряда субъектов СФО энтеровирусов; регистрация групповых и завозных случаев заболеваний. *Обсуждение.* Результаты исследования продемонстрировали важность такого компонента эпидемиологического надзора за ЭВИ, как молекулярно-генетический мониторинг циркулирующих энтеровирусов, проводимый на современном методическом уровне и позволяющий выявлять возможные эпидемиологические связи случаев заболеваний.

Ключевые слова: энтеровирусная инфекция, энтеровирусы, заболеваемость, очаги групповой заболеваемости, молекулярно-генетический анализ, нуклеотидные последовательности, генотип.

Для цитирования: Сапега Е.Ю., Бутакова Л.В., Троценко О.Е., Лапа С.Э., Пережогин А.Н., Щучинов Л.В., Ханхареев С.С., Горяев Д.В., Салчак Л.К., Романова Т.Г. Современные молекулярно-генетические технологии в изучении интенсивности эпидемического процесса энтеровирусной инфекции в ряде субъектов Сибирского федерального округа Российской Федерации // Здоровье населения и среда обитания. 2019. № 12 (321). С. 42–50. DOI: <http://doi.org/10.35627/2219-5238/2019-321-12-42-50>

State-of-the-art molecular genetic techniques in surveillance over intensity of enterovirus infection epidemic process in some constituent entities of the Siberian Federal District of the Russian Federation

E.Yu. Sapega¹, L.V. Butakova^{1,9}, O.E. Trotsenko¹, S.E. Lapa², A.N. Perezhogin³, L.V. Shchuchinov⁴, S.S. Khankhareev⁵, D.V. Goryaev⁶, L.K. Salchak⁷, T.G. Romanova⁸

¹Khabarovsk Research Institute of Epidemiology and Microbiology, 2 Shevchenko Street, Khabarovsk, 680610, Russian Federation

²Zabaikalsy Krai Rospotrebnadzor Regional Office, 109 Amurskaya Street, Chita, 672000, Russian Federation

³Irkutsk Regional Rospotrebnadzor Office, 8 Karl Marx Street, Irkutsk, 664003, Russian Federation

⁴Altai Republican Rospotrebnadzor Office, 173 Kommunisticheskiy Ave., Gorno-Altaysk, 649002, Russian Federation

⁵Republic of Buryatia Rospotrebnadzor Regional Office, 45 Kluchevskaya Street, Ulan-Ude, 670013, Russian Federation

⁶Krasnoyarsk Regional Rospotrebnadzor Office, 21 Karatanov Street, Krasnoyarsk, 660049, Russian Federation

⁷Tuva Republican Rospotrebnadzor Office, 116 Kalinin Street, Kyzyl, 667010, Russian Federation

⁸Khakassia Republican Rospotrebnadzor Office, 5, A-1, Zhukov Street, Abakan, 655017, Russian Federation

⁹Department of Microbiology, Virology and Immunology, Far Eastern State Medical University, 35 Muravyev-Amursky Street, Khabarovsk, 680610, Russian Federation

Abstract: *Background.* Enterovirus infection is widely spread around the world. It has different epidemiologic and clinical manifestations. However, to date, the amount of accumulated information on the epidemic process of enterovirus infection in different constituent entities of the Siberian Federal district of the Russian Federation is insufficient. *Objectives.* Our objectives were to investigate characteristics of the enterovirus infection epidemic process in Siberian constituent entities subjected to surveillance using the innovative molecular genetic analysis. *Materials and methods.* The analysis of long-term enterovirus infection incidence in the investigated constituent entities of Siberia was performed. The total number of 237 enterovirus strains circulating during 2017-2018 epidemic seasons in the analyzed regions were isolated using sequencing technique. A phylogenetic analysis of the obtained nucleotide sequences was performed. *Results.* The epidemiologic situation related to enterovirus infection was unfavorable in the majority of the Siberian constituent entities in the past two years. A significant increase in incidence rates was registered in the Irkutsk Region, Zabaykalsky Krai and Altai Republic. We distinguished major manifestations of the enterovirus infection epidemic process including a years-long excess of the national average and a rising trend in the annual incidence rate, prevalence of herpangina, exanthema and enterovirus meningitis in the clinical course of the disease among children aged 3–6. Prevalence of Coxsackievirus A-6 and Coxsackievirus A-9 in the landscape of circulation was revealed in a number of Siberian regions. Group incidence and imported cases were also registered. *Discussion.* Our results demonstrated the importance of molecular genetic monitoring of circulating enteroviruses as part of the epidemiologic surveillance. This state-of-the-art approach can reveal potential epidemiologic links between cases of the disease.

Key words: enterovirus infection, enteroviruses, incidence, foci of group incidence, molecular genetic analysis, nucleotide sequence, genotype.

For citation: Sapega EYu, Butakova LV, Trotsenko OE, Lapa SE, Perezhogin AN, Shchuchinov LV, Khankhareev SS, Goryaev DV, Salchak LK, Romanova TG. State-of-the-art molecular genetic techniques in surveillance over intensity of enterovirus infection epidemic process in some constituent entities of the Siberian Federal District of the Russian Federation. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya.* 2019; 12(321): 42–50. (In Russian) DOI: <http://doi.org/10.35627/2219-5238/2019-321-12-42-50>

Information about the authors: Sapega E.Yu., <https://orcid.org/0000-0003-4438-6913>; Butakova L.V., <https://orcid.org/0000-0002-7238-3691>; Trotsenko O.E., <https://orcid.org/0000-0003-3050-4472>; Lapa S.E., <https://orcid.org/0000-0002-6895-1000>; Perezhogin A.N., <https://orcid.org/0000-0003-3537-7564>; Shchuchinov L.V., <https://orcid.org/0000-0003-4691-752X>; Khankhareev S.S., <https://orcid.org/0000-0002-4884-7919>; Salchak L.K., <https://orcid.org/0000-0001-6108-7638>.

Энтеровирусная инфекция (ЭВИ) широко распространена в мире и имеет разнообразные клинические проявления: от кратковременной лихорадки до тяжелых неврологических поражений [1, 5]. При этом четкой корреляции между клинической формой и типом энтеровируса до сих пор не установлено [13], что затрудняет постановку этиологического диагноза на основе только клинических проявлений заболевания и требует повышения качества эпидемиологической диагностики, основанной на лабораторном подтверждении случаев ЭВИ.

Следует отметить, что официальная регистрация всех форм ЭВИ введена в Российской Федерации (РФ) в 2006 г., однако в некоторых субъектах РФ, например, в Хабаровском и Красноярском краях, отдельные клинические формы ЭВИ фиксировались и ранее [2, 8]. В целом ежегодный мониторинг за заболеваемостью ЭВИ позволяет выявлять «неблагополучные» территории, на которых регулярно формируются очаги групповой заболеваемости, отмечаются случаи этой инфекции не только в характерный для ЭВИ летне-осенний сезон, но и вне сезона, а также у лиц, прибывших из зарубежных поездок.

К настоящему времени в РФ накоплено достаточно сведений об основных закономерностях проявлений эпидемического процесса ЭВИ, которые были получены с помощью эпидемиологических, вирусологических, иммунологических и молекулярно-генетических методов исследований [3, 4, 10]. Вместе с тем исследование в данной области в ряде регионов РФ, в том числе в субъектах Сибирского федерального округа (СФО), носят лишь разрозненный характер [6, 7, 9].

В целях совершенствования эпидемиологического надзора за энтеровирусными (неполио) инфекциями и повышения качества ее диагностики в декабре 2016 г. приказом Роспотребнадзора за Дальневосточным региональным научно-методическим центром по изучению ЭВИ (Центр), функционирующим на базе ФБУН «Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора, были закреплены семь субъектов СФО РФ (республики Алтай, Тыва, Хакасия и Бурятия, Красноярский и Забайкальский края, Иркутская область).

Произошедшие в последние годы изменения в качестве этиологической диагностики ЭВИ и активное внедрение высокотехнологичных молекулярно-генетических методов исследования диктуют более детальное изучение современной эпидемиологической ситуации по ЭВИ, в частности, в указанных выше субъектах СФО РФ, что и определило направление нашей работы.

Цель исследования — изучить особенности эпидемического процесса ЭВИ в анализируемых субъектах СФО, в том числе с использованием молекулярно-генетических методов исследования неполиомиелитных энтеровирусов, выделенных у заболевших этой инфекцией.

Материалы и методы. Двухлетним наблюдением (2017–2018 гг.) охвачены вышеперечисленные семь субъектов СФО, прикрепленные в качестве зон курации к Дальневосточному региональному научно-методическому центру по изучению ЭВИ. Мониторинг текущей заболеваемости ЭВИ осуществлялся путем сбора и обработки еженедельной информации о числе заболеваний в периоды сезонного подъема заболеваемости. Анализ многолетней динамики инцидентности ЭВИ проведен за весь период

Более того, в 2018 г. в четырех из семи курируемых Центром субъектов СФО (в республиках Тыва и Алтай, Забайкальском крае и Иркутской области) выявлено превышение среднесезонных показателей в 1,5 раза и более, что может свидетельствовать о нестабильной эпидемиологической обстановке по ЭВИ в указанных регионах (табл. 2).

Известно, что интенсивность проявлений эпидемического процесса определяется и степенью тяжести течения заболевания. Одной из наиболее тяжелых клинических форм ЭВИ является энтеровирусный менингит (ЭВМ). В четырех из семи охваченных наблюдением субъектов СФО (в Иркутской области, Забайкальском и Красноярском краях и Республике Бурятия) ЭВМ выявлялся ежегодно на протяжении с 2006 по 2018 г. Эпизодическая регистрация серозного менингита энтеровирусной этиологии отмечена в Республике Хакасия (в 2009, 2011, 2013, 2015–2017 гг.), а в республиках Тыва и Алтай ежегодное выявление ЭВМ зафиксировано в 2015 и 2016 гг. соответственно. Следовательно, с 2016 по 2018 г. заболеваемость ЭВМ диагностировалась среди населения всех семи субъектов СФО.

Динамика заболеваемости ЭВМ среди населения регионов СФО за последние годы наблюдения была разнонаправленной. Так, на фоне общей тенденции снижения суммарного по СФО числа больных ЭВМ в Республике Алтай в 2017 г. зарегистрирован рост заболеваемости ЭВМ (практически в 3,5 раза) по сравнению с 2016 г., а в Красноярском крае два года подряд (в 2017–2018 гг.) показатель заболеваемости ЭВМ в 2,3–1,6 раза превышал средний по РФ уровень.

Кроме того, при анализе распространенности всех зарегистрированных в СФО клинических

форм ЭВИ установлено, что ЭВМ преобладал только в Красноярском крае и его удельный вес составил $52,7 \pm 4,5 \%$ и $45,1 \pm 3,4 \%$ в 2017 и 2018 гг. соответственно. На других территориях СФО РФ спектр клинических проявлений был иным. Так, в 2018 г. среди манифестных форм ЭВИ в Иркутской области и Республике Бурятия превалировала герпангина, в республиках Хакасия и Алтай – экзантема, в Республике Тыва – кишечные проявления заболевания, в Забайкальском крае – смешанная форма (герпангина и экзантема).

Одной из важных эпидемиологических особенностей ЭВИ является преимущественное поражение детей дошкольного и школьного возрастов. В целом, в семи регионах СФО в возрастной структуре заболевших ЭВИ преобладали дети 3–6 лет, удельный вес которых составил $32,2 \pm 1,2 \%$ и $36,5 \pm 1,6 \%$ в 2017 и 2018 гг. соответственно.

Для ЭВИ, доминирующей по распространенности у детей, особенно в детских коллективах с обширной реализацией контактно-бытовой передачи возбудителя, естественным проявлением эпидемического процесса является групповая заболеваемость. При этом формирование очагов групповой заболеваемости ЭВИ также свидетельствует о неблагоприятной эпидемиологической обстановке по этому заболеванию в субъекте. В 2017 и 2018 гг. на трех из семи территорий СФО (в Иркутской области, Забайкальском и Красноярском краях) было зафиксировано 6 вспышечных очагов ЭВИ по 4 и 2 очага в год с числом пострадавших 25 и 20 человек соответственно (табл. 3).

Особенностью этиологической структуры групповых случаев ЭВИ, зарегистрированных в последние два года, является большая доля энтеровирусов Коксаки А-6 (4 из 6 вспышечных очагов

Таблица 1. Заболеваемость ЭВИ на территориях СФО в 2017 и 2018 гг.

Table 1. The incidence of enterovirus infection in the regions of the Siberian Federal District in 2017–2018

Административная единица/SFD Regions	Показатели заболеваемости ЭВИ/EVI incidence rates			
	2018		2017	
	Абс./Abs.	на 100 000 нас./ per 100,000	Абс./Abs.	на 100 000 нас./ per 100,000
Иркутская область/Irkutsk Region	404	16,8	550	22,8
Забайкальский край/Zabaykalsky Krai	267	24,7	182	16,8
Республика Бурятия/The Republic of Buryatia	130	13,2	288	29,3
Красноярский край/Krasnoyarsk Krai	213	7,8	417	14,6
Республика Алтай/Altai Republic	20	9,3	39	18,1
Республика Хакасия/Republic of Khakassia	43	8,0	32	6,0
Республика Тыва/Tuva Republic	62	19,6	70	22,2
Российская Федерация/Russian Federation	14 441	9,8	23 959	16,4

Таблица 2. Уровни заболеваемости ЭВИ в 2018 г. в сравнении со среднесезонными показателями в субъектах СФО, курируемых Центром

Table 2. EVI incidence rates in 2018 compared with the long-term average rates in SFD regions

Административная единица/SFD Regions	Показатели заболеваемости ЭВИ (на 100 000 нас.)/EVI incidence rates (per 100,000)	
	среднесезонные/long-term average	фактические в 2018 г./observed in 2018
Иркутская область/Irkutsk Region	9,3	16,8
Забайкальский край/Zabaykalsky Krai	7,8	24,7
Республика Бурятия/Republic of Buryatia	12,6	13,2
Красноярский край/Krasnoyarsk Krai	12,3	7,8
Республика Алтай/Altai Republic	2,9	9,3
Республика Хакасия/Republic of Khakassia	6,4	8,0
Республика Тыва/Tuva Republic	13,3	19,6

были обусловлены циркуляцией этого вируса). Причем в Иркутской области вспышки Коксаки А-6-вирусной инфекции регистрировались два года подряд, а в Красноярском и Забайкальском краях — только в 2017 и 2018 гг. соответственно. Очаги групповой заболеваемости, этиологически обусловленные энтеровирусами Коксаки А-6, явились отражением общей эпидемиологической ситуации, характеризующейся сезонным подъемом заболеваемости ЭВИ и эпидемической активностью данного серотипа среди населения указанных субъектов. Результаты исследований подтвердили факт активной циркуляции этого энтеровируса в субъектах Сибирского федерального округа и наличия не иммунной к нему прослойки детского населения.

Два других очага групповой заболеваемости, зафиксированные в детских учреждениях Красноярского края в 2017 г., были преимущественно связаны с энтеровирусами ЕСНО-18 и Коксаки А-9, которые в дальнейшем не получили широкого распространения среди населения Красноярского края. Однако были отмечены единичные находки этих серотипов энтеровирусов на территории других субъектов СФО. Так, энтеровирус Коксаки А-9 был определен у больных в республиках Алтай и Хакасия в 2017 г. и всего в одном случае — в Республике Алтай в 2018 г. Энтеровирус ЕСНО-18 в 2017 г. выявлялся в Иркутской области, республиках Бурятия и Хакасия, тогда как в 2018 г. его циркуляция на территориях СФО не зарегистрирована.

Из многообразия факторов, оказывающих влияние на эпидемический процесс ЭВИ, все большее значение приобретает миграция людей — как внутренняя (в пределах территории РФ), так и внешняя, способствующая завозу из других стран и дальнейшему распространению энтеровирусов (ЭВ) по территории России. В последние годы участились случаи

регистрации ЭВИ у людей, прибывших в РФ из зарубежных туристических поездок. Так, в летние сезоны 2017–2018 гг. в лабораторию Центра поступали биологические пробы от больных и контактных с ними лиц из Иркутской области, Красноярского края, прибывших из Турции, Вьетнама, Туниса и Армении (табл. 4). Клинические проявления у заболевших были разнообразными (экзантема, кишечная форма, герпангина), возникали либо перед окончанием отдыха, либо сразу по приезде в Россию, что укладывалось в 1 инкубационный период, свойственный ЭВИ, и указывало на высокую степень вероятности инфицирования в период пребывания на курортах.

При молекулярно-генетическом типировании 24 проб энтеровирусов, выделенных из биологического материала от больных, прибывших летом 2017 г. из Турции, Вьетнама и Туниса, в большинстве из них (в 83,3 %) идентифицированы вирусы Коксаки А-6. Остальные типы энтеровирусов (Коксаки А-2, Коксаки А-10, энтеровирус А71С1 и энтеровирус С104, впервые выявленный на территории России) определены в единичных случаях.

В 2018 г. продолжилась регистрация случаев ЭВИ у прибывших из-за рубежа; в лабораторию Центра поступили 14 проб от 12 больных, проживающих в Красноярском крае и прибывших из Вьетнама, Турции, Туниса и Армении. При молекулярно-генетическом исследовании получены нуклеотидные последовательности ЭВ, в 85,7 % случаев идентифицированные как вирусы Коксаки А-6, в 7,1 % — Коксаки А-2 и еще в 7,1 % — Коксаки А-16.

Следует отметить, что спектр циркулирующих ЭВ в конкретной местности оказывает определенное влияние на эпидемический процесс ЭВИ. В современных условиях существенное значение для эпидемиологии ЭВИ приобретают вопросы генетической пластичности геномов

Таблица 3. Очаги групповой заболеваемости ЭВИ в курируемых Центром субъектах СФО в 2017 и 2018 гг.

Table 3. The foci of EVI group incidence in SFD regions in 2017–2018

Субъект/ SFD regions	Детское образовательное учреждение/ Children's educational establishment	Диагноз/ Clinical form of EVI	Число пострадавших/ Number of cases	Год наблюдения/ Year of observation	Тип идентифицированных ЭВ (количество полученных штаммов)/Types of identified enteroviruses (the number of obtained strains):
Иркутская область/ Irkutsk Region	СОЛ «Орленок»/ Children's summer camp	ЭВИ (без уточнения)/EVI (unspecified clinical form)	4	2017	Коксаки А-6 /CVA-6 (6)
Красноярский край/ Krasnoyarsk Krai	МБОУ «Березовский д/с № 2»/ Rural kindergarten	ЭВИ, ЭВМ/ Meningitis	4	2017	ЕСНО-18 (3)
	г. Красноярск, МАОУ «Сокол»/Urban children's summer camp	ОРВИ/acute respiratory infection	6	2017	Коксаки А-9/ CVA-9 (5) Коксаки В-4/ CVB-4 (1)
	г. Красноярск МКДОУ «Елочка»/Urban Kindergarten	ЭВИ, экзантемная форма/HFMD	11	2017	Коксаки А-6 / CVA-6 (7); ЕСНО-3 (1)
Забайкальский край/ Zabaykalsky Krai	д/с № 85/Kindergarten	ЭВИ, герпангина, экзантемная форма/herpangina, HFMD	8	2018	Коксаки А6 / CVA-6 (3)
Иркутская область/ Irkutsk oblast	ОГКУЗ «Иркутский областной специализированный дом ребенка № 1»/Orphanage	ЭВИ, экзантемная форма/HFMD	12	2018	Коксаки А-6 / CVA-6 (12)

Таблица 4. Характеристика завозных в СФО случаев ЭВИ в 2017 и 2018 гг.

Table 4. Characteristics of EVI imported cases in the SFD in 2017–2018

Год и территория СФО с регистрацией завозных случаев ЭВИ/ Year and region of the SFD with registration of EVI imported cases		Страна пребывания на отдыхе/Country of vacation	Диагноз /Clinical form of EVI	Тип идентифицированных ЭВ (количество полученных штаммов)/Types of identified enteroviruses: (number of obtained strains)
2017	Красноярский край/ Krasnoyarsk Krai	Турция/Turkey	ЭВИ, острый гастроэнтерит/ acute gastroenteritis	Коксаки А-2/CVA-2 (1)
		Турция/Turkey	ЭВИ (без уточнения) / EVI (unspecified clinical form)	Коксаки А-6/CVA-6 (10)
		Турция/Turkey	ЭВИ (без уточнения) / EVI (unspecified clinical form)	Коксаки А10 /CVA-10 (1)
		Вьетнам/Vietnam	ЭВИ (без уточнения) / EVI (unspecified clinical form)	Коксаки А-6 /CVA-6(7)
		Тунис/Tunisia	ЭВИ (без уточнения) / EVI (unspecified clinical form)	Энтеровирус А71С1/ EV А71 С1 (1)
	Тунис/Tunisia	ЭВИ, экзантема / HFMD	Коксаки А-6 /CVA-6(1)	
	Иркутская область/ Irkutsk Region	Вьетнам/Vietnam	ЭВИ, экзантема / HFMD	Коксаки А-6/CVA-6 (1); Энтеровирус С104/EV С104 (1)
Вьетнам/Vietnam		ЭВИ (без уточнения) / EVI (unspecified clinical form)	Коксаки А-6/CVA-6 (1)	
2018	Красноярский край/ Krasnoyarsk Krai	Армения/Armenia	ЭВИ (без уточнения) / EVI (unspecified clinical form)	Коксаки А-2/CVA-2 (1)
		Турция/Turkey	ЭВИ (без уточнения) / EVI (unspecified clinical form)	Коксаки А-16/CVA-16 (1)
		Вьетнам/Vietnam	ЭВИ (без уточнения) / EVI (unspecified clinical form)	Коксаки А-6 / CVA-6(8)
		Тунис/Tunisia	ЭВИ (без уточнения) / EVI (unspecified localization)	Коксаки А-6/CVA-6 (4)

ЭВ, проявляющейся в процессе естественной циркуляции возбудителей [16]. При этом даже незначительные генетические изменения ЭВ могут способствовать возникновению эпидемических вспышек. Учитывая неоднородность популяции энтеровирусов, идентифицированных в регионах СФО в очагах групповой заболеваемости, а также при регистрации случаев завоза возбудителей ЭВИ из других стран, нами проведен молекулярно-генетический мониторинг и спорадических случаев ЭВИ с последующим филогенетическим анализом возбудителей. Важно было установить эндемичную для каждого региона циркуляцию определенных серотипов ЭВ на протяжении последних двух лет наблюдения, а также выявить новые или атипичные штаммы, имеющие эпидемиологическое значение.

Всего в 2017–2018 гг. в материале, поступавшем из регионов СФО, молекулярно-генетическим методом типировано 237 нуклеотидных последовательностей неполиомиелитных энтеровирусов 25 типов. При этом в циркуляции преобладали энтеровирусы вида А (Коксаки А-2, 4, 5, 6, 10, 16, ЭВ 71) – 54,4 и 66,3 % в 2017 и 2018 гг. соответственно. На втором месте по частоте выявления находились энтеровирусы вида В (Коксаки А-9, Коксаки В-2, 3, 4, 5, ЕСНО-3, 6, 7, 9, 11, 12, 18, 19, 30, 33) – 44,1 и 29,7 % в 2017 и 2018 гг. соответственно; а энтеровирусы вида С (Коксаки А-1, 19, ЭВ 104) составили 1,5 % в 2017 г. и 3,9 % в 2018 г.

Важно отметить, что последние два года подряд в изучаемых регионах СФО явно лидировал энтеровирус Коксаки А-6, удельный вес которого в структуре протипированных методом секвенирования возбудителей составил 31,6 и 45,5 % в 2017 и 2018 гг. соответственно. Этот вирус получил широкое распростране-

ние практически на всех территориях СФО, охваченных наблюдением. Его доля в 2017 г. оказалась наиболее высокой в Красноярском крае и Иркутской области, в 2018 г. – в тех же субъектах, а также в Забайкальском крае. Кроме того, как было показано выше, энтеровирус Коксаки А-6 стал этиологической причиной групповой заболеваемости в указанных субъектах СФО (табл. 3), а также завозных из Турции, Вьетнама и Туниса случаев ЭВИ (табл. 4). Спорадическая заболеваемость Коксаки-А6-вирусной инфекции регистрировалась у больных, проживающих и в других субъектах СФО (в республиках Бурятия, Алтай, Хакасия, Тыва).

Проведенный нами филогенетический анализ показал принадлежность всех идентифицированных в СФО штаммов Коксаки А-6 к единому генотипу D, широко распространенному в мире [15, 17]. При этом на филограмме сибирские штаммы сформировали 3 группы, имеющие незначительные отличия (процент дивергенции признаков между ними составил от 8 до 15 %), что указывает все же на их близкое генетическое сходство, а следовательно, и на вероятность некоторой их эпидемиологической связи (рис. 2). Несмотря на это, каждая из трех генетических групп Коксаки А-6 представляла определенный научно-практический интерес.

В первую группу вошли штаммы Коксаки А-6, выделенные в 2017 г. в Республике Алтай и Красноярском крае, а также штаммы 2018 г., циркулировавшие в Иркутской области и Красноярском крае. В эту же группу вошли вирусы, выявленные от больных, прибывших в регионы Сибири из Турции в 2017 г., из Вьетнама в 2018 г., и выделенные из очага групповой заболеваемости, зарегистрированного в Иркутской области в 2018 г. В первой группе оказались также вирусы, циркулировавшие в

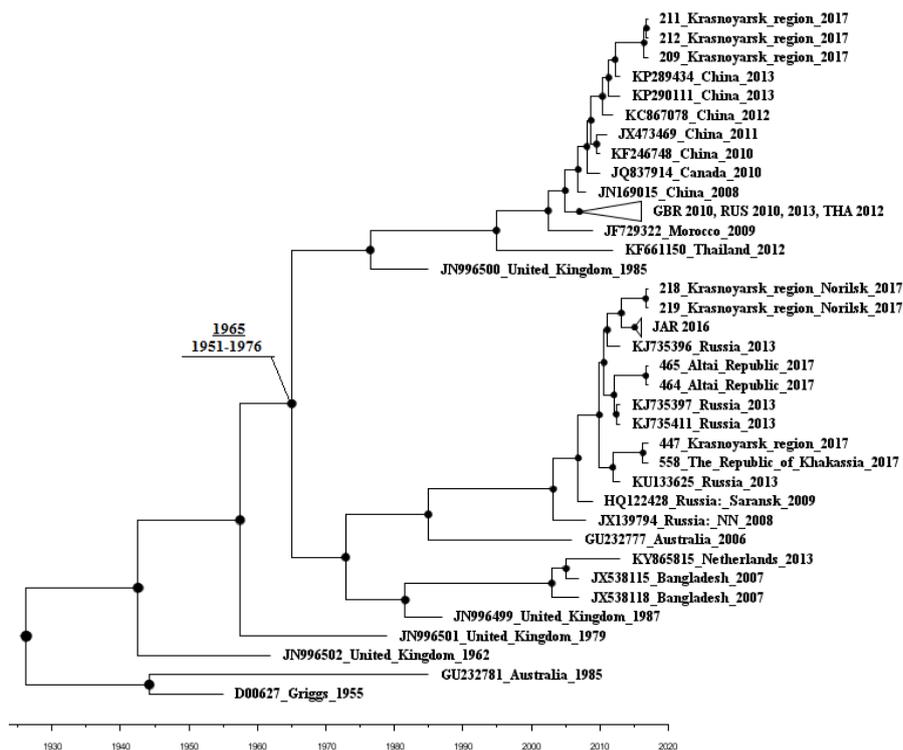


Рис. 3. Филогенетическое дерево, построенное на основе анализа частичной (340 н.о.) нуклеотидной последовательности области VP1 генома штаммов вируса Коксаки А-9, с использованием алгоритма Markov chain Monte Carlo, представленного в версии Beast v 1.8.1 (Кружочками отмечены узлы апостериорной вероятности выше 0,95)

Fig. 3. Phylogenetic tree, based on the analysis of partial VP1 Coxsackievirus A-9 sequences (340 b.p.) using the Markov chain Monte Carlo algorithm presented in Beast v 1.8.1. (The circles mark the nodes of the posterior probability above 0.95)

край Коксаки А-9 второго геноварианта, скорее всего, стали другие субъекты России.

Заключение. Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод о том, что эпидемиологическая ситуация в большинстве субъектов СФО РФ, курируемых Дальневосточным региональным научно-методическим центром по изучению ЭВИ, в последние два года была неблагоприятной. Значительный подъем заболеваемости наблюдался в Иркутской области, Забайкальском крае и Республике Алтай.

Основными проявлениями ЭВИ в регионах СФО, охваченных данным наблюдением, являются: превышение среднероссийского уровня заболеваемости с тенденцией роста ежегодных показателей, обусловленной большей настороженностью медицинского персонала к лицам с признаками заболевания, повышением качества лабораторного подтверждения случаев ЭВИ, а также с интенсификацией миграционных процессов; явное преобладание в клинической картине основных трех форм ЭВИ в виде герпангины, экзантем и энтеровирусного менингита; доминирование среди заболевших детей в возрасте 3–6 лет; преобладание вирусов Коксаки А-6 и Коксаки А-9 в пейзаже циркулирующих в СФО энтеровирусов; регистрация групповых и завозных случаев заболеваний. При этом местами риска формирования групповой заболеваемости ЭВИ являются детские учреждения дошкольного и школьного образования, а также оздоровительные летние лагеря, а странами эпидемиологически и эти-

ологически подтвержденного завоза случаев ЭВИ в СФО – Турция, Вьетнам, Тунис и Армения.

Результаты исследования продемонстрировали важность такого компонента эпидемиологического надзора за ЭВИ, как молекулярно-генетический мониторинг циркуляции энтеровирусов, проводимый на высокотехнологичном уровне и позволяющий осуществлять генотипирование, выявлять возможные эпидемиологические связи случаев заболеваний. Несмотря на то что из-за ограниченного срока наблюдений (2017–2018 гг.) в СФО не удалось установить четкую эндемичность циркуляции лидирующих в этиологии заболеваний вирусов Коксаки А-6 и Коксаки А-9, в результате проведенного филогенетического анализа была показана возможность множественного импортирования в Сибирский регион разных типов энтеровирусов, в том числе серотипов, никогда ранее не встречавшихся на территории России, например, энтеровируса С-104. Последний был завезен в Иркутскую область гражданином РФ из Вьетнама. Этот случай не получил дальнейшего распространения благодаря своевременной диагностике заболевания и изоляции больного.

Следовательно, изучение генетической изменчивости ЭВ имеет существенное эпидемиологическое значение. Появление не свойственных для изучаемой местности штаммов ЭВ позволяет предположить завозы возбудителей из других регионов и может являться своеобразным «индикатором» предстоящих изменений в интенсивности течения эпидемического процесса ЭВИ. В связи с этим вопросы обусловленности особенностей проявления эпидемического процесса от появления и широкого распространения эпидемически значимых штаммов ЭВ требуют дальнейшего изучения в СФО. Это позволит расширить имеющийся арсенал объективных показателей прогнозирования заболеваемости ЭВИ.

Список литературы (п. 12–21 см. References)

1. Канаева О.И. Энтеровирусная инфекция: многообразие возбудителей и клинических форм // Инфекция и иммунитет. 2014. Т. 4. № 1. С. 27–36.
2. Кожевникова Н.В., Резник В.И., Воронкова Г.М. и др. Проявления эпидемического процесса энтеровирусных инфекций в Дальневосточном федеральном округе // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2008. № 13 (13). С. 9–17.
3. Мартынова Г.П., Кутищева И.А., Бойцова Е.Б. и др. Энтеровирусная инфекция у детей: клинико-эпидемиологические особенности на современном этапе. // Детские инфекции. 2016. Т. 15. № 3. С. 15–18.

4. Романенкова Н.И., Бичурина М.А., Голицына Л.Н. и др. Непوليوмиелитные энтеровирусы, обусловившие подъем заболеваемости энтеровирусной инфекцией на ряде территорий России в 2016 г. // Журнал инфектологии. 2017. Т. 9. № 3. С. 98–108.
5. Романенкова Н.И., Канаева О.И., Бичурина М.А., Розаева Н.Р. Детекция непوليوмиелитных энтеровирусов у детей с острыми вялыми параличами из организованных коллективов и семей мигрантов // Журнал инфектологии. 2014. Т. 9. № 3. С. 43–48.
6. Севостьянова А.В., Борисова Т.И., Гаврилова Т.А. и др. Этиологическая характеристика энтеровирусной инфекции в Иркутской области на основе молекулярно-генетического типирования // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2018. Т. 36. № 2. С. 93–98.
7. Сергеева И.В. Особенности течения энтеровирусной инфекции в Красноярском крае в августе–сентябре 2016 года // Международный академический вестник. 2016. № 5 (17). С. 38–40.
8. Тевеленок О.Г., Королева Г.А., Далматов В.В., Опейкина Н.Н. Эпидемиологические аспекты энтеровирусной инфекции в Красноярском крае // Здоровье населения и среда обитания. 1999. № 7. С. 21–25.
9. Тихонова Е.П., Андронova Н.В., Кузьмина Т.Ю. и др. Особенности клиники и эпидемиологии энтеровирусной инфекции в сезон 2016 г: в Красноярском крае // Успехи современной науки и образования. 2017. Т. 6. № 2. С. 107–111.
10. Хохлова З.А., Гилёва Р.А., Середина Т.В. и др. Клинико-эпидемиологические особенности энтеровирусного менингита в период сезонной вспышки 2015 года // Журнал инфектологии. 2016. Т. 8. № 3. С. 83–91.
11. Фомина С.Г., Голицына Л.Н., Новикова Н.А. и др. Молекулярно-генетическая характеристика энтеровирусов человека, обнаруженных у детей с гастроэнтеритом в Нижнем Новгороде // Медицинский Альманах. 2009. № 2 (7). С. 121–123.
- region. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*. 1999; 7:21-25 (in Russian).
9. Tihonova EP, Andronova NV, Kuzmina TJu, et al. Features of clinic and epidemiology enterovirus infection in the 2016 season in Krasnoyarsk region. *Success of modern science and education*. 2017; 6(2):107-111 (in Russian).
10. Hohlova ZA, Giljova RA, Sereda TV, etc. Clinical and epidemiological peculiarities of enterovirus meningitis in the period of seasonal outbreak in 2015. *Journal Infectology*. 2016; 8(3):83-91 (in Russian).
11. Fomina SG, Golicyna LN, Novikova NA, etc. Molecular-genetic characteristics of human enteroviruses found at children with gastroenteritis in Nizhny Novgorod. *Medical Almanac*. 2009; 7(2):121-123 (in Russian).
12. Drummond AJ, Suchard MA, Xie D, etc. Bayesian phylogenetics with BEAUti and the BEAST 1.7. *Mol Biol Evol*. 2012; 29(8):1969-73. DOI: 10.1093/molbev/mss075
13. de Graaf H, Pelosi E, Cooper A, et al. Severe enterovirus infections in hospitalized children in the South of England: clinical phenotypes and causative genotypes. *Pediatr Infect Dis J*. 2016; 35(7):723-7. DOI: 10.1097/INF.0000000000001093
14. Guo WP, Lin XD, Chen YP, et al. Fourteen types of co-circulating recombinant enterovirus were associated with hand, foot, and mouth disease in children from Wenzhou, China. *J Clin Virol*. 2015; 70:29-38. DOI: 10.1016/j.jcv.2015.06.093
15. He Y-Q, Chen L, Xu W-B, et al. Emergence, circulation, and spatiotemporal phylogenetic analysis of Coxsackievirus A6- and Coxsackievirus A10-Associated hand, foot, and mouth disease infections from 2008 to 2012 in Shenzhen, China. *J Clin Microbiol*. 2013; 51(11):3560-6. DOI: 10.1128/JCM.01231-13
16. Lukashv AN, Shumilina EY, Belalov IS, et al. Recombination strategies and evolutionary dynamics of the human enterovirus A global gene pool. *J Gen Virol*. 2014; 95(4):868-73. DOI: 10.1099/vir.0.060004-0
17. Mirand A, Henquell C, Archimbaud C, et al. Outbreak of hand, foot and mouth disease/herpangina associated with Coxsackievirus A6 and A10 infections in 2010, France: a large citywide, prospective observational study. *Clin Microbiol Infect*. 2012; 18(5):E110-8. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2012.03789.x
18. Nguyen AT, Tran TT, Hoang VM, et al. Development and evaluation of a non-ribosomal random PCR and next-generation sequencing based assay for detection and sequencing of hand, foot and mouth disease pathogens. *J Virol*. 2016; 13:125. DOI: 10.1186/s12985-016-0580-9
19. Nix WA, Oberste MS, Pallansch MA. Sensitive, semi-nested PCR amplification of VP1 sequences for direct identification of all enterovirus serotypes from original clinical specimens. *J Clin Microbiol*. 2006; 44(8):2698-704.
20. Shapiro B, Rambaut A, Drummond AJ. Choosing appropriate substitution models for the phylogenetic analysis of protein-coding sequences. *Mol Biol Evol*. 2006; 23(1):7–9.
21. Puenpa J, Vongpunswad S, Psterback R, et al. Molecular epidemiology and the evolution of human Coxsackievirus A6. *J Gen Virol*. 2016; 97(12):3225-31. DOI: 10.1099/jgv.0.000619

References

1. Kanaeva OI. Enterovirus infection: variety of etiological factors and clinical manifestations. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2014; 4(1):27-36 (in Russian).
2. Kozhevnikova NV, Reznik VI, Voronkova GM, et al. Enteroviral epidemic process manifestations in the Far Eastern federal district. *The Far Eastern Journal of Infectious Pathology*. 2008; 13(13):9-17 (in Russian).
3. Martynova GP, Kutishheva IA, Boykova EB, et al. Enterovirus infection in children: clinical and epidemiological features at the current stage. *Detskii infeksii*. 2016; 15(3):15-18. (in Russian).
4. Romanenkova NI, Bichurina MA, Golicyna LN, et al. Nonpolio enteroviruses which caused the rise of enterovirus infection on some territories of Russia in 2016. *Journal Infectology*. 2017; 9(3):98-108 (in Russian).
5. Romanenkova NI, Kanaeva OI, Bichurina MA, et al. Detection of Nonpolio enteroviruses among children with acute flaccid paralysis from institutions and from migrants' families. *Journal Infectology*. 2014; 9(3):43-48 (in Russian).
6. Sevostyanova AV, Borisova TI, Gavrilova TA, et al. Etiological characteristics of enterovirus infection in Irkutsk region based on molecular-genetic typing. *Molecular genetics, microbiology and virology*. 2018; 36(2):93-98 (in Russian).
7. Sergeeva IV. Course features enterovirus infection in Krasnoyarsk region in August and September 2016. *International Academic Gazette*. 2016; 17(5):38-40 (in Russian).
8. Tevelenok OG, Koroleva GA, Dalmatov VV, et al. Epidemiological aspects of enterovirus infection in Krasnoyarsk

Контактная информация:

Сапега Елена Юрьевна, кандидат медицинских наук, руководитель Дальневосточного регионального научно-методического центра по изучению энтеровирусной инфекции ФБУН «Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора
e-mail: evi.khv@mail.ru

Corresponding author:

Elena Sapega, Candidate of Medical Sciences, Head of the Khabarovsk Research Institute of Epidemiology and Microbiology
e-mail: evi.khv@mail.ru

