

© Бутакова Л.В., Троценко О.Е., Сапега Е.Ю., 2018

УДК 616.98:578.835.1Enterovirus-054.7(048)(100)

ЭНТЕРОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ: ОБЗОР СИТУАЦИИ В МИРЕ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ В УСЛОВИЯХ АКТИВИЗАЦИИ МИГРАЦИОННЫХ ПРОЦЕССОВ

Л.В. Бутакова, О.Е. Троценко, Е.Ю. Сапега

ФБУН «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии»
Роспотребнадзора, ул. Шевченко, 2, г. Хабаровск, 680610, Россия

В обзоре рассматриваются эпидемиологические риски распространения энтеровирусной инфекции в мире в условиях активизации миграционных процессов. Проанализирована вспышечная заболеваемость одной из наиболее часто регистрируемых форм энтеровирусной инфекции – энтеровирусным везикулярным стоматитом с экзантемой (HFMD). В настоящее время все большую значимость в возникновении данного заболевания приобретает энтеровирус Коксаки А6. Обобщена существующая научная информация по клиническим проявлениям при атипичной Коксаки А6-инфекции. Приводятся сведения о напряженной эпидемиологической ситуации в мире, связанной с энтеровирусом D68, который может явиться причиной острого вялого паралича/миелита. В соответствии с последними рекомендациями молекулярно-генетические методы в настоящее время являются «золотым стандартом» диагностики энтеровирусной инфекции.

Ключевые слова: энтеровирусная инфекция, Коксаки А6, энтеровирус D68, вспышки, эпидемиологические риски.

L.V. Butakova, O.E. Trotsenko, E.Yu. Sapega □ **ENTEROVIRUS INFECTION: OVERVIEW OF THE CURRENT GLOBAL SITUATION IN THE CONTEXT OF INTENSIFIED MIGRATION FLOWS** □ Khabarovsk Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rospotrebnadzor, 2, Shevchenko str., Khabarovsk, 680610, Russia.

The review presents data on epidemiological risks concerning worldwide spread of enterovirus infection due to intensified migration flows. Outbreak incidence of the most frequently registered forms of enterovirus infection – hand, foot and mouth disease (HFMD) – was analyzed. At the present time, Coxsackievirus A6 plays ever-greater significance in HFMD incidence. The article summarizes currently available scientific data on atypical Coxsackievirus A6-infection clinical manifestations. Details on the tense epidemiological situation concerning Enterovirus D68 that can be the cause of acute flaccid paralysis/myelitis are presented. According to latest recommendations, the molecular genetic techniques are the «golden standard» in diagnostics of enterovirus infection.

Key words: enterovirus infection, Coxsackie virus A6, enterovirus D68, outbreaks, epidemiological risks.

Глобальные эпидемии энтеровирусной инфекции (ЭВИ) в мире представляют потенциальную опасность санитарно-эпидемиологическому благополучию населения Российской Федерации (РФ). В целях эффективного реагирования на вспышки ЭВИ и предотвращения трансграничного распространения возбудителей необходима динамическая оценка мирового состояния заболеваемости ЭВИ и циркуляции энтеровирусов (ЭВ), представляющих опасность для населения РФ с точки зрения возможности их завоза на территорию нашей страны.

Исходной информацией для настоящего обзора стали анализ и обобщение данных отечественной и зарубежной литературы, кратко отражающих современное состояние проблемы эпидемиологии, этиологии, клиники и диагностики ЭВИ в разных странах мира.

Среди явлений, оказывающих влияние на санитарно-эпидемиологическую обстановку по ЭВИ как в мире, так и в отдельно взятом регионе, следует особо выделить генетическое многообразие энтеровирусов, их высокую изменчивость, способствующую формированию рекомбинантных штаммов с высоким эпидемическим потенциалом.

При этом следует напомнить, что энтеровирусы – РНК-содержащие вирусы, относящиеся к большому семейству *Picornaviridae*. Согласно последнему отчету Международного комитета по таксономии вирусов (ICTV, 2017 г.), род *Enterovirus* включает в себя Энтеровирусы А–J,

среди которых патогенными для человека являются представители первых четырех видов (А, В, С и D), а также Риновирусы А–С. Несмотря на то, что с момента открытия первого возбудителя энтеровирусной инфекции – вируса полиомиелита (вид С рода *Enterovirus*) – К. Landsteiner и Е. Popper в 1908 году прошло более 100 лет, некоторые аспекты этого повсеместно распространенного заболевания до сих пор остаются не до конца изученными.

Важной особенностью энтеровирусной инфекции является длительное вирусоносительство. Вирус выделяется с фекалиями до 6 недель, что создает опасность для неиммунных лиц и людей с иммунодефицитом, а также увеличивает риск возникновения очагов групповой заболеваемости в организованных коллективах и внутрисемейных вспышек инфекции. В связи с этим в распространении заболевания большую роль играют реконвалесценты, а также лица, находившиеся в контакте с больными и реконвалесцентами.

Известно, что энтеровирусная инфекция характеризуется не только большим разнообразием возбудителей, но и широким полиморфизмом клинических проявлений – от инанпаратных форм до тяжелых случаев с летальным исходом. Энтеровирусы являются этиологической причиной параличей, менингитов, энцефалитов, синдрома Гийена-Барре, герпангины, экзантемы полости рта и конечностей (HFMD – *hand, foot and mouth disease*), острых респира-

торных заболеваний, болезни Борнхольма (эпидемическая миалгия), сепсис-подобного заболевания новорождённых, миоперикардитов, острого геморрагического конъюнктивита, гастроэнтеритов, гепатитов [23]. Широко изучается участие энтеровирусной инфекции в патогенезе сахарного диабета I типа. Имеются работы, авторы которых предположили наличие связи энтеровирусов с развитием синдрома Шегрена, болезни Грейвса, карциноидной опухоли, диабета центрального генеза у новорождённого.

Одним из наиболее распространенных клинических проявлений ЭВИ в мире является так называемый энтеровирусный везикулярный стоматит с экзантемой (обозначаемый также как синдром «рука-нога-рот», экзантема полости рта и конечностей, ящуроподобное заболевание, *hand-foot-and-mouth disease* или HFMD). Для HFMD характерны интоксикационный синдром, лихорадка, поражение полости рта в виде появления на слизистой оболочке афтозных элементов, везикулярная экзантема на коже верхних и нижних конечностей, ягодицах; возможен катаральный синдром в виде насморка, чихания, кашля.

Важно отметить, что до 2008 года в мире основными возбудителями заболевания HFMD были энтеровирусы A71 и Коксаки A16, при лидирующей позиции 71 типа. Однако начиная с 2008 года в этиологии экзантемы полости рта и конечностей среди детей и взрослых все большее значение приобретает энтеровирус Коксаки A6.

В литературе имеются сведения о том, что для Коксаки A6-инфекции характерно атипичное течение, маскирующееся под такие заболевания, как герпетическая экзема Капоши, мультиформная эритема, синдром Стивенса – Джонсона и другие аллергические экзантемы, ветряная оспа, синдром Джанотти – Крости, васкулит, сифилис, дерматофития. При этом высыпания при инфекции HFMD, обусловленной энтеровирусом Коксаки A6, могут локализоваться на коже головы, на лице, на губах, шее, туловище, в перианальной области, распространяться генерализованно по всему телу. Элементы сыпи могут быть в виде пузырей, эрозий, петехий, пурпуры. Встречаются нагноение высыпаний, десквамация эпителия, а также дистрофия ногтевой пластины с последующим отслоением – онихомадезис. У пациентов с атопическим дерматитом высыпания распространяются на области экзематозных поражений и напоминают герпетическую экзему. Для этого вида экзантемы был предложен специальный термин – *eczema coxsackium* [11, 19, 20].

Многочисленные клинические проявления Коксаки A6-инфекции могут приводить к ошибочным диагнозам и несвоевременному распознаванию источника инфекции, что в свою очередь обуславливает дальнейшее распространение ЭВИ в организованном коллективе, семье, внутрибольничной среде.

Аргументом в пользу заострения внимания на данном энтеровирусе является тот факт, что в последние годы он часто вызывает вспышечную заболеваемость по всему миру. В таблице представлены данные литературы о вспышках Коксаки A6, найденные нами за последние 10 лет в доступных информационных источниках.

Особого внимания заслуживает анализ распространённости энтеровирусов, особенно группы Коксаки A, в Азиатско-Тихоокеанском регионе (АТР). Последний занимает довольно крупную часть планеты, объединяющую 58 стран, расположенных как по периметру Тихого океана, так и на островах в самом океане.

Ряд стран АТР имеет высокий эпидемический потенциал вспышечной заболеваемости ЭВИ, способствующей распространению инфекции за пределы страны благодаря активной миграции населения. Особенно напряжённая эпидемиологическая ситуация наблюдается в Китайской Народной Республике (КНР), имеющей наибольшую протяжённость границы с РФ. Самой часто регистрируемой в КНР клинической формой энтеровирусной инфекции является энтеровирусный везикулярный стоматит с экзантемой (HFMD). По данным Регионального бюро Всемирной организации здравоохранения для стран Западной части Тихого океана, ежегодно данное заболевание поражает в КНР более полутора миллионов человек.

Несмотря на предпринимаемые профилактические меры, в том числе по разработке вакцин против высокопатогенного энтеровируса A71, показатели заболеваемости и смертности в Китае все еще остаются на высоком уровне, что связано с отсутствием единой национальной программы вакцинации, а также с наличием других возбудителей HFMD, против которых эта вакцина не эффективна. Эпидемические подъемы и вспышечная заболеваемость HFMD наблюдались во многих провинциях Китая. Основными патогенами экзантемы полости рта и конечностей в Китае на протяжении ряда лет являлись энтеровирус A71 и Коксаки A16, при этом за последнее десятилетие значительно возросла роль в возникновении заболевания таких энтеровирусов, как Коксаки A6 и Коксаки A10.

В КНР энтеровирус Коксаки A6 стал основным возбудителем вспышки HFMD, произошедшей в г. Чанчунь провинции Гири в 2013 году и затронувшей 1 125 человек. Среди пострадавших преобладали дети младше 5 лет. Кроме Коксаки A6 были идентифицированы энтеровирус A71, Коксаки A16 и в единичных случаях другие энтеровирусы – Коксаки A10, Коксаки A2, Коксаки A14 и ЕСНО30 [13].

Кроме того, в 2015 году была зарегистрирована вспышка экзантемы полости рта и конечностей, обусловленная энтеровирусом Коксаки A6, среди школьников в одном из районов Пекина [18].

В литературе имеются сведения о том, что вспышка HFMD, обусловленная энтеровирусом Коксаки A6, была зарегистрирована в 2010 году на острове Тайвань. Среди 130 вовлеченных во вспышку пациентов, у которых был выявлен Коксаки A6, помимо обычного симптомокомплекса ящуроподобного заболевания наблюдались высыпания в периоральной области (28,2 %), на шее и/или туловище (39,3 %), а также генерализованное распространение экзантемы (6,5 % случаев). У 66 человек (51,0 %) отмечалось шелушение стоп и ладоней. Онихомадезис был выявлен среди 48 заболевших (37,0 %). При этом вирус Коксаки A6 не был единственной причиной HFMD на острове Тайвань в 2010 году. У меньшей части пациентов были идентифицированы Коксаки A16, Коксаки A5, Кок-

саки А4, энтеровирус А71, Коксаки А2, Коксаки В5, в одном случае – ЕСНО 30 [28].

Достаточно высокий эпидемический потенциал энтеровируса Коксаки А6 проявился и в других странах АТР. Так, в 2008 году в крупнейшую вспышку HFMD в Сингапуре было вовлечено 29 686 человек, среди которых оказались дети, посещавшие детские сады или начальную школу. В клинических образцах в 23,5 % случаев был идентифицирован энтеровирус Коксаки А6, на энтеровирус А71 пришлось 21,6 %, Коксаки А10 был выявлен в 11,8 %, Коксаки А4 и Коксаки А16 – в 5,9 % и 3,9 % случаев соответственно. Остальные образцы были отрицательными. У 4 детей отмечена тяжелая форма заболеваний с поражением нервной системы, обусловленных энтеровирусом А71, – энцефалит, в том числе в 1 случае – со смертельным исходом [29].

В Таиланде до 2012 года заболеваемость HFMD была вызвана преимущественно энтеровирусами А71 и Коксаки А16. Причастность Коксаки А6 установлена только в 2012 году, когда в данной стране была зарегистрирована крупная вспышка – 672 случая HFMD среди пациентов в возрасте от 1 месяца до 38 лет, у большинства из которых (221 человек) был выявлен Коксаки А6. Филогенетический анализ частичных нуклеотидных последовательностей VP1 вирусов Коксаки А6, выделенных во время вспышки, показал высокую степень их гомологии между собой и с прототипным штаммом *Gdula*.

В 62 случаях также были идентифицированы энтеровирус А71 и Коксаки А16. В клинической картине помимо типичных проявлений заболевания отмечено наличие высыпаний на локтях, коленях, в перианальной области. У двух пациентов, инфицированных А71, наблюдалось поражение нервной системы с судорожным синдромом, нарушением сознания [24].

Важным является тот факт, что нуклеотидные последовательности вирусов Коксаки А6, полученные от больных ЭВИ Хабаровского края в 2012 году и от пациентов из Амурской области, отдыхавших в Таиланде в 2013 году, при построении дендрограммы расположились на одной ветви с тайландскими штаммами Коксаки А6, выделенными во время указанной вспышки 2012 года, что указывает на вероятный завоз ЭВИ на территорию РФ.

Вспышки экзантемы полости рта и конечностей, в которых главным этиологическим агентом выступил энтеровирус Коксаки А6, наблюдались и в Японии в 2011, 2013 и 2015 годах. Случаи заболеваний регистрировались среди пациентов от 1 месяца до 29 лет. Помимо Коксаки А6, причиной HFMD являлись энтеровирус А71, Коксаки А10 и Коксаки А16 [12, 17].

С декабря 2012 по май 2013 года в Новой Зеландии были зарегистрированы случаи атипичного течения HFMD среди детей до 2 лет. Наблюдалась генерализованное распространение сыпи и онихоматозис. В клиническом материале был идентифицирован Коксаки А6 [15].

Таблица. Вспышки экзантемы полости рта и конечностей (HFMD), в которых энтеровирус Коксаки А6 явился основным этиологическим агентом (по опубликованным данным)

Год	Страна/Регион	Возраст заболевших	Другие типы энтеровирусов, выявленные у заболевших	Автор публикации
2008	Финляндия	От 2,5 месяцев до 75 лет	Коксаки А10, Коксаки А4	Blomqvist S. et al., 2010 [6]
2009	Сингапур	Дети до 5 лет	ЭВ А71, Коксаки А10, Коксаки А4, Коксаки А16	Wu Y. et al., 2010 [29]
2010	Тайвань	Дети до 2 лет (среди пациентов с Коксаки А6-инфекцией)	Коксаки А16, Коксаки А5, Коксаки А4, ЭВ А71, Коксаки В5, ЕСНО 30	Wei S.H. et al., 2011 [28]
2010–2012	Испания	Дети до 7 лет и взрослые	Коксаки А16, ЭВ А71	Cabrerizo M. et al., 2014 [7]
2011–2012	США	Дети до 3 лет и взрослые	–	Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2012 [9]; Flett K. et al., 2012 [11]
2011, 2013, 2015	Япония	От 1 месяца до 29 лет	ЭВ А71, Коксаки А10, Коксаки А16	Kanbayashi D. et al., 2017 [17]; Fujimoto T. et al., 2012 [12]
2012	Таиланд	От 1 месяца до 38 лет	ЭВ А71, Коксаки А16	Puenpa J. et al., 2013 [24]
2012	РФ (г. Нижний Новгород)	Дошкольники	–	Голицына Л.Н. и др., 2013 [2]
2012–2013	Новая Зеландия	Дети до 2 лет	–	Hayman R. et al., 2014 [15]
2013	Китай	Дети до 5 лет	ЭВ А71, Коксаки А16	Han J.F. et al., 2014 [13]
2014	Великобритания	Дети до 2 лет	–	Sinclair C. et al., 2014 [27]
2015	Китай	Школьники (возраст не указан)	–	Li J.S. et al., 2016 [18]
2016	РФ (Ленинградская область)	Дошкольники	–	Романенкова Н.И. и др., 2017 [4]

Изложенное позволяет полагать, что большинство из стран АТР являются эндемичными в отношении ЭВИ, протекающей часто в форме HFMD. При этом в последнее время отмечены значимая роль России в международной интеграции государств АТР и рост их привлекательности для российских туристов. Следовательно, в условиях активизации миграционных процессов вполне вероятны трансграничное распространение энтеровирусов и их занос на территорию РФ.

Вспышки экзантемы полости рта и конечностей, обусловленные энтеровирусами, хотя и с меньшей степенью интенсивности, регистрируются и в других частях мира: в Европе, Америке, а также в РФ.

Так, в Финляндии вспышечная заболеваемость, вызванная энтеровирусом Коксаки А6, имела место в 2008 году и затронула пять из шести провинций. Следует отметить, что этот эпизод эпидемической заболеваемости является первой в мире официально зарегистрированной вспышкой HFMD, при расследовании которой Коксаки А6 выявлен в качестве главного этиологического агента. Первые случаи были отмечены в августе 2008 года, но большинство пострадавших пришлось на октябрь – ноябрь. Всего зарегистрировано 317 случаев. Возраст пациентов составлял от 2,5 месяцев до 75 лет, при этом основную массу лабораторно подтвержденных случаев ЭВИ составили заболевания у детей дошкольного возраста – младше 6 лет. В клиническом материале от больных помимо Коксаки А6 (71,0 % от всех 117 типированных образцов) в 28,2 % были выделены Коксаки А10 и в одном случае (0,8 %) – Коксаки А4 [6].

В Испании и принадлежащих ей территориях с 2010 по 2012 год были зарегистрированы шесть локальных вспышек: на Мальорке (2010 г.), в Виге (2011 г.), в Мадриде (2011–2012 гг.), в Касересе (2012 г.) и на Канарских островах (2012 г.). Кроме того, в эти же годы отмечена спорадическая заболеваемость HFMD. Клиническая картина у пациентов была представлена типичной экзантемой полости рта и конечностей, случаями с атипичной сыпью, а также развитием онихомадезиса после перенесенной типичной HFMD. В большинстве клинических образцов был идентифицирован энтеровирус Коксаки А6, в меньшем числе случаев – Коксаки А16 и энтеровирус А71 [7].

С ноября 2011 по февраль 2012 года произошла вспышка HFMD в США, которая затронула 4 штата: Алабаму, Коннектикут, Калифорнию и Неваду. Общее число пострадавших составило 63 случая. Большинство пострадавших были детьми до 2 лет, также инфекция была отмечена у взрослых, находившихся в контакте с заболевшими. Из 34 собранных клинических образцов энтеровирус Коксаки А6 был идентифицирован в 73,5 % случаев [9]. С февраля по март 2012 года вспышка Коксаки А6-инфекции была зарегистрирована и в Бостоне (штат Массачусетс) среди детей в возрасте от 4 месяцев до 3 лет. Помимо высыпаний на конечностях, у пациентов наблюдались везикулы и эрозии в перiorальной и перианальной областях [11].

В 2014 году 16 случаев HFMD, обусловленных энтеровирусом Коксаки А6, отмечены в

Великобритании. Высыпания занимали более 10 % поверхности тела, имели вид папул, далее эволюционировали в везикулы и буллы. У одного ребенка также развилась мультиформная эритема [27].

В РФ вспышки ящуроподобного заболевания, вызванного Коксаки А6, наблюдались в 2012 году в Нижнем Новгороде и в 2016 году в Ленинградской области среди детей, посещающих детские дошкольные учреждения [2, 4]. Другим энтеровирусом, вызвавшим вспышки экзантемы полости рта и конечностей в России, явился Коксаки А16. С 2009 по 2011 год случаи заболевания были зарегистрированы в Мурманской области среди детей, посещавших дошкольные учреждения и школы, воспитанников специализированного дома ребенка, в семьях. В 2010 году ящуроподобное заболевание наблюдалось среди детей в возрасте от 7 до 14 лет, отдыхавших в оздоровительном лагере в Новгородской области. В Ленинградской области в 2012 году случаи Коксаки А16-инфекции были выявлены среди детей до 6 лет из двух детских дошкольных учреждений [1]. В 2012 году в Оренбургской области в одном из сельских детских садов была зарегистрирована вспышка экзантемы полости рта и конечностей, также обусловленная энтеровирусом Коксаки А16 [3]. В поселке Де-Кастри Ульяновского района Хабаровского края в 2012 году в результате предполагаемого завоза из Еврейской автономной области был сформирован очаг групповой заболеваемости в детском дошкольном образовательном учреждении с 38 пострадавшими детьми и 1 взрослым. Из материала от больных были выделены энтеровирусы Коксаки А16 и Коксаки К4 [5].

Большинством авторов научных публикаций показано, что энтеровирусный везикулярный стоматит с экзантемой, как правило, имеет благоприятное течение. Однако в некоторых случаях, особенно обусловленных энтеровирусом А71, энтеровирусная инфекция может сопровождаться грозными осложнениями – менингоэнцефалитом, стволовым энцефалитом (ромбэнцефалитом), острым вялым параличом, сердечной недостаточностью, отеком легких с летальным исходом.

Кроме того, в последние годы китайскими исследователями было отмечено увеличение числа тяжелых форм HFMD с поражением ЦНС, вызванных Коксаки А10 [10]. При этом стоит отметить, что вспышки, в которых Коксаки А10 был выявлен в качестве основного этиологического агента экзантемы полости рта и конечностей, зарегистрированы во Франции в 2010 году и в провинции Хубэй КНР в 2012 и 2013 гг. [22, 30].

Особую настороженность в плане эпидемического распространения вызывает в последнее время редко встречаемый ранее в мире энтеровирус D68. Впервые энтеровирус D68 был выделен в США в 1962 году у четырех детей с клиникой бронхоолита и пневмонии [8]. Спорадическая и эпидемическая заболеваемость D68-инфекцией как среди детского, так и взрослого населения отмечена в США, Мексике, Австралии, Китае, Японии, Вьетнаме, Малайзии, Франции, Великобритании, Нидерландах, Норвегии, Германии, Швеции. Первая крупная вспышка тяжелых респираторных за-

болеваний, вызванная энтеровирусом D68, была зарегистрирована в США в 2014 году.

В последние годы в мире появляется все больше сообщений о том, что энтеровирус D68 вызывает не только респираторные заболевания различной степени тяжести, но и является причиной острых вялых параличей и миелитов [16]. При этом отмечается, что развитию неврологических осложнений предшествуют лихорадка и симптомы простуды. При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) выявляется поражение серого вещества спинного мозга с вовлечением у большинства пациентов нескольких сегментов одновременно [26]. Кроме того, описан клинический случай летального менингомиелоэнцефалита у 5-летнего мальчика из Нью-Гэмпшира.

В РФ вспышки D68, а также параличи/миелиты, обусловленные этим вирусом, до настоящего времени не были зарегистрированы. Отмечены лишь единичные находки данного серотипа при спорадических случаях ЭВИ, протекающих в легкой форме заболевания. Следует полагать, что у населения РФ отсутствует иммунитет к энтеровирусу D68. В связи с этим медицинскому персоналу следует сохранять настороженность, тщательно собирать эпидемиологический анамнез, в том числе обращая внимание на предшествующие неврологическим проявлениям респираторные заболевания, и независимо от возраста пациента назначать исследование образцов клинического материала на наличие РНК энтеровирусов. При этом для установления связи между острым вялым миелитом/параличом с инфекцией D68 важно учитывать, что энтеровирус D68 редко обнаруживается в спинномозговой жидкости и фекалиях, требует более низкой, чем другие серотипы, температуры (33 °C) при культивировании [21].

Авторами ряда научных публикаций отмечено, что случаи энтеровирусной инфекции могут иметь завозной характер в результате поездок за границу с целью туризма, проведения военных операций, посещения друзей или родственников [19, 25]. Ярким примером эпидемического распространения в 2017 году энтеровирусной инфекции, обусловленной возбудителями группы Коксаки А, являются курорты Турции. Так, летом 2017 года были зарегистрированы многочисленные случаи обращений в Роспотребнадзор граждан России, пострадавших во время пребывания на отдыхе в Турции от заболеваний, проявлявшихся преимущественно в виде лихорадки и высыпаний на коже лица, рук, ног, в полости рта. В ряде случаев по возвращении граждан в Россию в их биологическом материале были идентифицированы Коксаки А6, Коксаки А2, Коксаки А4 и Коксаки А10.

Оценивая ситуацию в целом, следует сделать вывод о том, что в мире сохраняется напряженная эпидемиологическая ситуация, проявляющаяся в высоком эпидемическом потенциале ряда стран, эндемичных по заболеваемости населения энтеровирусными инфекциями. Отмеченные в данном обзоре возрастающие риски трансграничного распространения ЭВИ требуют своевременного и адекватного реагирования с целью снижения угрозы эпидемических осложнений на территории РФ. Универ-

сальным механизмом предупреждения завоза ЭВИ в Россию должно стать и усиление санитарно-просветительской работы среди отечественных граждан, посещающих неблагополучные по ЭВИ тропические и субтропические регионы мира.

Необходимо принять во внимание и тот факт, что некоторые серотипы энтеровирусов практически не культивируются при использовании классических вирусологических методов. В связи с этим большинство исследователей пришли к выводу, что основными методами диагностики энтеровирусной инфекции в настоящее время являются ПЦР-скрининг и секвенирование VP1 участка генома возбудителя. Кроме того, представители Европейской онлайн-сети по надзору за (неполио)энтеровирусами (ENPEN) в случае отрицательного результата при амплификации участка VP1 рекомендуют использовать для секвенирования и другие участки генома – VP2 и VP4.

Более того, преимущество молекулярно-генетических методов по сравнению с классическими вирусологическими заключается в их более высокой чувствительности, специфичности и оперативности выдачи результата исследования. Типирование методом секвенирования позволяет идентифицировать энтеровирусы, вызывающие тяжелые формы ЭВИ, вспышечную заболеваемость, изучать молекулярную эпидемиологию заболевания, анализировать географическое распределение высокопатогенных энтеровирусов (ЭВ А71, D68), выявлять новые типы энтеровирусов или новые рекомбинантные формы известных типов энтеровирусов [14].

На высокотехнологическом уровне молекулярно-эпидемиологический мониторинг энтеровирусной инфекции осуществляется и учреждениями Роспотребнадзора РФ, а именно: Референс-центром по мониторингу за энтеровирусными инфекциями (ФБУН «Нижегородский НИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора), региональными научно-методическими центрами: Приволжским (ФБУН «Нижегородский НИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора), Урало-Сибирским (ФБУН «Екатеринбургский НИИ вирусных инфекций» Роспотребнадзора) и Дальневосточным (ФБУН «Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора).

Для оптимизации системы надзора за ЭВИ на современном этапе представляются необходимыми разработка и создание единой геоинформационной системы для пространственного анализа заболеваемости ЭВИ и ее прогнозирования, выявления проблемных регионов, картографической визуализации вспышечных очагов, основных циркулирующих типов энтеровирусов.

ЛИТЕРАТУРА

(п. 6–30 см. References)

1. Бичурин М.А., Романенкова Н.И., Новикова Н.А. и др. Групповые заболевания энтеровирусной инфекцией, обусловленной вирусами Коксаки А16, на северо-западе России // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2014. № 2. С. 51–58.
2. Голицына Л.Н., Фомина С.Г., Парфенова О.В. и др. Молекулярно-генетическая характеристика эпидемически значимых энтеровирусов вида А // Медицинский альманах. 2013. № 2 (26). С. 96–99.

3. Литяева Л.А., Ковалева О.В., Якубович И.С. и др. Клинико-эпидемиологические особенности групповой заболеваемости энтеровирусной инфекцией Коксаки А16 у детей // *Детские инфекции*. 2013. № 1 (12). С. 50–53.
4. Романенкова Н.И., Бичурина М.А., Голицына Л.Н. и др. Непролиомелитные энтеровирусы, обусловившие подъем заболеваемости энтеровирусной инфекцией на ряде территорий России в 2016 г. // *Журнал инфектологии*. 2017. № 3 (9). С. 98–108.
5. Троценко О.Е., Караванская Т.Н., Отт В.А. и др. Многолетний анализ проявлений эпидемического процесса энтеровирусной инфекции в Хабаровском крае и основные факторы, определяющие ухудшение эпидемиологической ситуации в условиях наводнения // *Проблемы особо опасных инфекций*. 2014. № 1. С. 75–78.

REFERENCES

1. Bichurina M.A., Romanenkova N.I., Novikova N.A. et al. Gruppovye zabollevaniya enterovirusnoj infektsiej, obuslovlennoj virusami Koksaki A16, na severo-zapade Rossii [Group enterovirus infection caused by Cocksackie virus A6 in the Northwestern Russia]. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*, 2014, no. 2, pp. 51–58. (In Russ.)
2. Golitsyna L.N., Fomina S.G., Parfenova O.V. et al. Molekulyarno-geneticheskaya kharakteristika epidemicheskij znachimykh enterovirusov vida A [Molecular-genetic characteristic of epidemically significant human enterovirus A]. *Meditsskiy al'manakh*, 2013, no. 2 (26), pp. 96–99. (In Russ.)
3. Lityaeva L.A., Kovaleva O.V., Yakubovich I.S. et al. Kliniko-epidemiologicheskie osobennosti gruppovoj zabollevamosti enterovirusnoj infektsiej Koksaki A16 u detej [Clinical epidemiological peculiarities of enterovirus Cocksackie virus A16 group morbidity in children]. *Detskie infektsii*, 2013, no. 1 (12), pp. 50–53. (In Russ.)
4. Romanenkova N.I., Bichurina M.A., Golitsyna L.N. et al. Nepoliomielitnye enterovirusy, obuslovivshie pod'em zabollevamosti enterovirusnoj infektsiej na rjade territorij Rossii v 2016 godu [Non-polio enteroviruses which caused the rise of enterovirus infection on some territories of Russia in 2016]. *Zhurnal infekologii*, 2017, no. 3 (9), pp. 98–108. (In Russ.)
5. Trotsenko O.E., Karavyanskaya T.N., Ott V.A. et al. Mnogoletnij analiz proyavlenij epidemicheskogo protsesssa enterovirusnoj infektsii v Khabarovskom krae i osnovnye faktory, opredelyayushchie ukhudshenie epidemiologicheskoy situatsii v usloviyakh navodneniya [Multiannual analysis of epidemiological process manifestations as regards enteroviral infection in the Khabarovsk Territory, and the key factors that predetermine aggravation of epidemiological situation under the terms of flood]. *Problemy osobo opasnykh infektsij*, 2014, no. 1, pp. 75–78. (In Russ.)
6. Blomqvist S., Klemola P., Kajjalainen S. et al. Co-circulation of coxsackieviruses A6 and A10 in hand, foot and mouth disease outbreak in Finland / S. Blomqvist, P. Klemola, S. Kajjalainen [et al.] // *Journal of clinical virology*. 2010. Vol. 48 (1). P. 49–54.
7. Cabrerizo M., Tarragó D., Muñoz-Almagro C. et al. Molecular epidemiology of enterovirus 71, coxsackievirus A16 and A6 associated with hand, foot and mouth disease in Spain / M. Cabrerizo, D. Tarragó, C. Muñoz-Almagro [et al.] // *Clinical microbiology and infection*. 2014. Vol. 20 (3). P. 150–156.
8. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Clusters of acute respiratory illness associated with human enterovirus D68 – Asia, Europe, and United States, 2008–2010. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2011. Vol. 60 (38). P. 1301–1304.
9. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Notes from the field: severe hand, foot, and mouth disease associated with coxsackievirus A6 – Alabama, Connecticut, California, and Nevada, November 2011–February 2012. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2012. Vol. 61 (12). P. 213–214.
10. Chen M., He S., Yan Q. et al. Severe hand, foot and mouth disease associated with Cocksackievirus A10 infections in Xiamen, China in 2015 / M. Chen, S. He, Q. Yan [et al.] // *Journal of clinical virology*. 2017. Vol. 93. P. 20–24.
11. Flett K., Youngster I., Huang J. et al. Hand, foot, and mouth disease caused by Cocksackievirus A6 / K. Flett, I. Youngster, J. Huang [et al.] // *Emerging infectious diseases*. 2012. Vol. 18 (10). P. 1702–1704.
12. Fujimoto T., Iizuka S., Enomoto M. et al. Hand, Foot, and Mouth Disease Caused by Cocksackievirus A6, Japan, 2011 / T. Fujimoto, S. Iizuka, M. Enomoto [et al.] // *Emerging infectious diseases*. 2012. Vol. 18 (2). P. 337–339.
13. Han J.F., Xu S., Zhang Y. et al. Hand, foot, and mouth disease outbreak caused by coxsackievirus A6, China, 2013 / J.F. Han, S. Xu, Y. Zhang [et al.] // *The journal of infection*. 2014. Vol. 69 (3). P. 303–305.
14. Harvala H., Broberg E., Benschop K. et al. Recommendations for enterovirus diagnostics and characterisation within and beyond Europe / H. Harvala, E. Broberg, K. Benschop [et al.] // *Journal of clinical virology*. 2018. Vol. 101. P. 11–17.
15. Hayman R., Shepherd M., Tarring C., Best E. Outbreak of variant hand-foot-and-mouth disease caused by coxsackievirus A6 in Auckland, New Zealand / R. Hayman, M. Shepherd, C. Tarring, E. Best // *Journal of paediatrics and child health*. 2014. Vol. 50 (10). P. 751–755.
16. Helfferich J., Meiners L.C., Brouwer O.F. Acute flaccid weakness associated with enterovirus D68 / J. Helfferich, L.C. Meiners, O.F. Brouwer // *European journal of paediatric neurology*. 2017. Vol. 21 (3). P. 594–595.
17. Kanbayashi D., Kaida A., Yamamoto S.P. et al. Impact of Cocksackievirus A6 emergence on hand, foot, and mouth disease epidemic in Osaka City, Japan / D. Kanbayashi, A. Kaida, S.P. Yamamoto [et al.] // *Journal of medical virology*. 2017. Vol. 89 (12). P. 2116–2121.
18. Li J.S., Dong X.G., Qin M. et al. Outbreak of hand, foot, and mouth disease caused by coxsackievirus A6 in a Juku in Fengtai District, Beijing, China, 2015 / J.S. Li, X.G. Dong, M. Qin [et al.] // *Springer Plus*. 2016. DOI: 10.1186/s40064-016-3307-x
19. Magnelli D., Zammarchi L., Antonelli A. et al. Atypical hand, foot and mouth disease due to Cocksackievirus A6 in a traveler returning from Indonesia to Italy / D. Magnelli, L. Zammarchi, A. Antonelli [et al.] // *Journal of travel medicine*. 2017. Vol. 24 (5). DOI: 10.1093/jtm/tax029
20. Mathes E.F., Oza V., Frieden I.J. et al. «Eczema coxsackium» and unusual cutaneous findings in an enterovirus outbreak / E.F. Mathes, V. Oza, I.J. Frieden [et al.] // *Pediatrics*. 2013. Vol. 132 (1). P. 149–157.
21. Messacar K., Asturias E.J., Hixon A.M. et al. Enterovirus D68 and acute flaccid myelitis – evaluating the evidence for causality / K. Messacar, E.J. Asturias, A.M. Hixon [et al.] // *The Lancet. Infectious diseases*. 2018. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30094-X
22. 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 / A. Mirand, C. Henquell, C. Archimbaud [et al.] // *Clinical microbiology and infection*. 2012. Vol. 18(5). P. 110–118. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2012.03789.x
23. Pallansch M.A., Roos R.P. (2001). Enteroviruses: Polioviruses, coxsackieviruses, echoviruses and newer enteroviruses. In book «Fields Virology, Fourth edition» (D.M. Knipe, and P.M. Howley, Eds.), Vol. 1, P. 723–775. Lippincott-Raven, Philadelphia.
24. Puenpa J., Chieochansin T., Linsuwanon P. et al. Hand, foot, and mouth disease caused by Cocksackievirus A6, Thailand, 2012 / J. Puenpa, T. Chieochansin, P. Linsuwanon [et al.] // *Emerging infectious diseases*. 2013. Vol. 19 (4). P. 641–643.
25. Rapp C., Aoun O., Ficko C. et al. Travel-related cerebro-meningeal infections: the 8-year experience of a French infectious diseases unit / C. Rapp, O. Aoun, C. Ficko [et al.] // *Journal of travel medicine*. 2010. Vol. 17 (1). P. 1–7.
26. Sejvar J.J., Lopez A.S., Cortese M.M. et al. Acute flaccid myelitis in the United States, August–December 2014: results of Nationwide Surveillance / J.J. Sejvar, A.S. Lopez, M.M. Cortese [et al.] // *Clinical infectious diseases*. 2016. Vol. 63 (6). P. 737–745.
27. Sinclair C., Gaunt E., Simmonds P. et al. Atypical hand, foot, and mouth disease associated with coxsackievirus A6 infection, Edinburgh, United Kingdom, January to February 2014 / C. Sinclair, E. Gaunt, P. Simmonds [et al.] // *Eurosurveillance. Europe's journal on infectious disease surveillance, epidemiology, prevention and control*. 2014. Vol. 19 (12). P. 20745.
28. Wei S.H., Huang Y.P., Liu M.C. et al. An outbreak of coxsackievirus A6 hand, foot, and mouth disease associated with onychomadesis in Taiwan, 2010 / S.H. Wei, Y.P. Huang, M.C. Liu [et al.] // *BMS infectious diseases*. 2011. DOI: 10.1186/1471-2334-11-346
29. Wu Y., Yeo A., Phoon M.C. et al. The largest outbreak of hand, foot and mouth disease in Singapore in 2008: The role of enterovirus 71 and coxsackievirus A strains / Y. Wu, A. Yeo, M.C. Phoon [et al.] // *International journal of infectious diseases*. 2010. Vol. 14 (12). P. 1076–1081.
30. Yang Q., Ding J., Cao J. et al. Epidemiological and etiological characteristics of hand, foot, and mouth disease in Wuhan, China from 2012 to 2013: outbreaks of coxsackieviruses A10 / Q. Yang, J. Ding, J. Cao [et al.] // *Journal of medical virology*. 2015. Vol. 87 (6). P. 954–960.

Контактная информация:

Бутакова Людмила Васильевна, научный сотрудник Дальневосточного регионального научно-методического центра по изучению энтеровирусных инфекций ФБУН «Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора
тел.: +7 (4212) 46-18-52, e-mail: adm@hniiem.ru

Contact information:

Butakova Lyudmila, Research Assistant of the Far East Regional Scientific and Methodical Center for Study of Enterovirus Infections of the Khabarovsk Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rospotrebnadzor
phone: +7 (4212) 46-18-52, e-mail: adm@hniiem.ru