

© Голицына Л.Н., Зверев В.В., Пономарева Н.В., Романенкова Н.И., Нгуен Thi Thanh Thao, Канаева О.И., Селиванова С.Г., Леонов А.В., Розаева Н.Р., Кашников А.Ю., Бичурина М.А., Новикова Н.А., 2021
УДК 557.083.2 578.522 578.53 578.7 578.835

Молекулярно-эпидемиологический мониторинг циркуляции вируса Коксаки А10

Л.Н. Голицына¹, В.В. Зверев¹, Н.В. Пономарева¹, Н.И. Романенкова²,
Т.Т.Т. Нгуен³, О.И. Канаева², С.Г. Селиванова¹, А.В. Леонов¹,
Н.Р. Розаева², А.Ю. Кашников¹, М.А. Бичурина², Н.А. Новикова¹

¹ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора, ул. Малая Ямская, д. 71, г. Нижний Новгород, 603950, Российская Федерация

²ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Роспотребнадзора, ул. Мира, д. 14, г. Санкт-Петербург, 197101, Российская Федерация

³Институт Пастера в Хошимине, ул. Пастера, д. 167, Хошимин, Социалистическая Республика Вьетнам

Резюме: *Введение.* Вирус Коксаки А10 (CV-A10) в настоящее время является одним из самых распространенных этиологических агентов энтеровирусной инфекции (ЭВИ). В последнее десятилетие увеличилась частота регистрации тяжелого течения и летальных случаев при CV-A10-инфекции, схожих по клиническим проявлениям с инфекцией, вызванной энтеровирусом А71. *Цель исследования* – охарактеризовать динамику циркуляции вируса Коксаки А10 в Российской Федерации в 2008–2019 гг., изучить филогенетические взаимосвязи штаммов, выявленных в России и во Вьетнаме. *Материалы и методы.* С использованием молекулярно-генетических методов в 2008–2019 гг. в Российской Федерации идентифицировано и изучено 220 штаммов CV-A10 от больных с различной клинической манифестацией ЭВИ и из проб сточной воды. Также изучено 26 штаммов CV-A10, выделенных в 2018–2019 гг. в Южном Вьетнаме от больных энтеровирусной экзантемой и острыми вялыми параличами. *Результаты.* Установлена двухлетняя периодичность активной циркуляции CV-A10 в России. В структуре клинических форм CV-A10-инфекции преобладала герпангина (30,8%), малая болезнь составила 25,25%, респираторные заболевания – 15,66%, экзантемные формы – 14,65%, желудочно-кишечные расстройства – 8,08%, бессимптомные инфекции – 2,02%. Симптомы поражения ЦНС (менингит, менингоэнцефалит) были отмечены в 3,53% случаев. Большинство штаммов CV-A10 из Вьетнама были выделены от больных с симптомами поражения ЦНС различной степени тяжести. В исследуемый период на территории РФ циркулировали штаммы CV-A10, относящиеся к генотипам С, Е и F3, штаммы из Южного Вьетнама были представлены генотипами F3 и F1. Изученные штаммы проявили генетическое родство с вирусами CV-A10, циркулировавшими в разных странах. Вьетнамские и некоторые российские штаммы генотипа F3 были генетически близки штаммам, выделенным от больных с тяжелой патологией. *Выводы.* Молекулярный мониторинг циркуляции CV-A10 является важной составляющей глобального эпидемиологического надзора за ЭВИ.

Ключевые слова: энтеровирусная инфекция, вирус Коксаки А10, генотипы.

Для цитирования: Голицына Л.Н., Зверев В.В., Пономарева Н.В., Романенкова Н.И., Nguyen Thi Thanh Thao, Канаева О.И., Селиванова С.Г., Леонов А.В., Розаева Н.Р., Кашников А.Ю., Бичурина М.А., Новикова Н.А. Молекулярно-эпидемиологический мониторинг циркуляции вируса Коксаки А10 // Здоровье населения и среда обитания. 2021. № 4 (337). С. 43–49. doi: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-337-4-43-49>

Информация об авторах:

✉ Голицына Людмила Николаевна – к.б.н., вед. науч. сотр. ФБУН НИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора; e-mail: lyudmila_galitzina@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8064-4476>.

Зверев Владимир Владимирович – к.б.н., ст. науч. сотр. ФБУН НИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора; e-mail: arceo@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7862-9488>.

Пономарева Наталья Вячеславовна – к.б.н., науч. сотр. ФБУН НИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора; e-mail: seife@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8950-6259>.

Романенкова Наталья Ивановна – к.м.н., ст. науч. сотр., вед. науч. сотр. Санкт-Петербургского НИИЭМ имени Пастера; e-mail: romanenkova@pasteurorg.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6970-6368>.

Нгуен Т.Т.Т., MD, Head of Enteroviruses Laboratory, Immunology and Microbiology Department, Pasteur Institute in Ho Chi Minh City, Vietnam; e-mail: thao1103@yahoo.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3979-1666>.

Канаева Ольга Ильинична – науч. сотр. Санкт-Петербургского НИИЭМ имени Пастера; e-mail: ol.kanaeva@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7699>.

Селиванова Светлана Григорьевна – к.б.н., вед. науч. сотр. ФБУН НИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора; e-mail: svetafor22@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6610-1774>.

Леонов Артем Викторович – мл. науч. сотр. ФБУН НИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора; e-mail: thelastmanintheworld@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5486-3264>.

Розаева Надежда Рашитовна – ст. науч. сотр. Санкт-Петербургского НИИЭМ имени Пастера; e-mail: romanenkova@pasteurorg.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1083-0537>.

Кашников Александр Юрьевич – науч. сотр. ФБУН НИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора; e-mail: mevirfc@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1033-7347>.

Бичурина Маина Александровна – д.м.н., заведующая лабораторией Санкт-Петербургского НИИЭМ имени Пастера; e-mail: romanenkova@pasteurorg.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5184-0315>.

Новикова Надежда Алексеевна – д.б.н., профессор, вед. науч. сотр. ФБУН НИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, заведующий лабораторией; e-mail: novikova_na@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3710-6648>.

Molecular Epidemiological Monitoring of Circulation of Coxsackievirus A10

L.N. Golitsyna,¹ V.V. Zverev,¹ N.V. Ponomareva,¹ N.I. Romanenkova,² T.T.T. Nguyen,³ O.I. Kanaeva,²
S.G. Selivanova,¹ A.V. Leonov,¹ N.R. Rozaeva,² A.Yu. Kashnikov,¹ M.A. Bichurina,² N.A. Novikova¹

¹Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology,
71 Malaya Yamskaya Street, Nizhny Novgorod, 603950, Russian Federation

²St. Petersburg Pasteur Institute, 14 Mira Street, Saint Petersburg, 197101, Russian Federation

³Pasteur Institute in Ho Chi Minh City, 167 Pasteur, Phường 8, Quận 3, Tp. Hồ Chí Minh, Vietnam

Summary. *Background:* Coxsackievirus A10 (CV-A10) is currently one of the most common etiological agents of enterovirus infection (EVI). Over the past decade, severe and fatal cases of CV-A10 infection have become more frequent while clinical manifestations of the disease are similar to those of Enterovirus A71 infection. The *objective* of our study was to characterize circulation of Coxsackievirus A10 in the Russian Federation in 2008–2019 and to study the phylogenetic relationships of strains isolated in Russia and Vietnam. *Materials and methods:* In 2008–2019, 220 CV-A10 strains were isolated from patients with various clinical manifestations of EVI and from sewage water samples taken in the Russian Federation and then studied using molecular genetic methods. In addition to that, we analyzed 26 CV-A10 strains isolated from patients with hand, foot, and mouth disease

(HFMD) and acute flaccid paralysis in South Vietnam in 2018–2019. *Results:* We established a two-year periodicity of CV-A10 active circulation in Russia. In the structure of clinical forms of CV-A10 infection, herpetic angina prevailed (30.8 %), followed by minor illness (25.25 %), respiratory diseases (15.66 %), exanthema (14.65 %), gastrointestinal disorders (8.08 %), and asymptomatic infections (2.02 %). Symptoms of CNS damage (meningitis, meningoencephalitis) were observed in 3.53 % of cases. Most CV-A10 strains from Vietnam were isolated from patients with CNS affection of varying degrees of severity. During the study period, CV-A10 strains of genotypes C, E, and F3 circulated in the territory of the Russian Federation whereas the strains from South Vietnam were represented by genotypes F3 and F1. The studied strains showed a genetic relationship with those of CV-A10 circulating in different countries. Vietnamese and some Russian strains of the F3 genotype were genetically close to the strains isolated from severe cases. *Conclusions:* Molecular monitoring of CV-A10 circulation is an important component of the global epidemiological surveillance of EVI.

Keywords: enterovirus infection, Coxsackievirus A10, genotypes.

For citation: Golitsyna LN, Zverev VV, Ponomareva NV, Romanenkova NI, Nguyen Thao Thanh Thi, Kanaeva OI, Selivanova SG, Leonov AV, Rozaeva NR, Kashnikov AY, Bichurina MA, Novikova NA. Molecular epidemiological monitoring of circulation of Coxsackievirus A10. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2021; (4(337)):43–49. (In Russian). doi: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-337-4-43-49>

Author information:

✉ Lyudmila N. **Golitsyna**, Candidate of Biological Sciences, Leading Researcher, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology; e-mail: lyudmila_galitzina@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8064-4476>.

Vladimir V. **Zverev**, Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology; e-mail: arceo@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7862-9488>.

Natalia V. **Ponomareva**, Candidate of Biological Sciences, Researcher, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology; e-mail: seife@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8950-6259>.

Natalia I. **Romanenkova**, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, St. Petersburg Pasteur Institute; e-mail: romanenkova@pasteurorg.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6970-6368>.

Thao Thanh Thi **Nguyen**, MD, Head of Enteroviruses Laboratory, Immunology and Microbiology Department, Pasteur Institute in Ho Chi Minh City, Vietnam; e-mail: tthao1103@yahoo.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3979-1666>.

Olga I. **Kanaeva**, Researcher, St. Petersburg Pasteur Institute; e-mail: ol.kanaeva@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7699>

Svetlana G. **Selivanova**, Candidate of Biological Sciences, Leading Researcher, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology; e-mail: svetafor22@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6610-1774>.

Artyom V. **Leonov**, Junior Researcher, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology; e-mail: thelastmanintheworld@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5486-3264>.

Nadezhda R. **Rozaeva**, Senior Researcher, St. Petersburg Pasteur Institute; e-mail: romanenkova@pasteurorg.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1083-0537>.

Alexander Yu. **Kashnikov**, Researcher, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology; e-mail: mevirfc@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1033-7347>.

Maina A. **Bichurina**, D.M.Sc., Head of the Laboratory, St. Petersburg Pasteur Institute; e-mail: romanenkova@pasteurorg.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5184-0315>.

Nadezhda A. **Novikova**, D.Biol.Sc., Leading Researcher, Head of the Laboratory, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology; e-mail: novikova_na@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3710-6648>.

Введение. Энтеровирусные инфекции (ЭВИ) занимают значительное место в структуре инфекционной патологии человека. Возбудителями ЭВИ являются многочисленные (более ста представителей) энтеровирусы видов *Enterovirus A–D* (EV–A–D) рода *Enterovirus* семейства *Picornaviridae* [1].

В связи с полиорганным тропностью энтеровирусов ЭВИ может проявляться в виде различных клинических форм: серозный менингит, энцефалит, полинейропатия, экзантема и энантема, герпангина, миокардит, геморрагический конъюнктивит и др. Тяжесть течения заболевания также может варьировать от бессимптомной инфекции или легких лихорадочных состояний до серьезных заболеваний, сопровождающихся поражением сердечно-сосудистой и центральной нервной систем. Высокая пластичность генома, свойственная всем онРНК-содержащим вирусам, обуславливает динамичную эволюцию энтеровирусов, которая может привести к формированию штаммов с повышенной вирулентностью или атипичной патогенностью, обладающих при этом эпидемическим потенциалом.

Вирус Коксаки А10 (CV-A10, вид *Enterovirus A*) входит в группу первых непوليوмиелитных энтеровирусов, которые были открыты в 1950-х годах при изучении вспышки инфекционного заболевания с проявлением симптомов поражения центральной нервной системы (серозный менингит или острый вялый паралич) в г. Коксаки, штат Нью-Йорк, США [2]. Тем не менее до начала нынешнего столетия CV-A10 выявлялся относительно редко, преимущественно при спорадической заболеваемости энте-

ровирусной экзантемой (сокр. HFMD от англ. Hand, Foot and Mouth Disease) и герпангиной в странах Юго-Восточной Азии и Тихоокеанского региона, где основными возбудителями ЭВИ в то время являлись энтеровирусы А71 (EV-A71) и CV-A16. В 2008–2010 гг. в ряде европейских стран и Сингапуре происходят вспышки энтеровирусной экзантемы, связанные с CV-A6 и CV-A10 [3–5]. Немногим позже рост числа заболеваний, связанных с этими вирусами, фиксируется в Китае, Индии, Вьетнаме и других азиатских странах [6–8]. В настоящее время CV-A6 и CV-A10 вместе с EV-A71 и CV-A16 являются доминирующими возбудителями энтеровирусных экзантемных заболеваний и составляют значительную долю в структуре этиологических агентов ЭВИ в целом [9]. Одновременно с активизацией циркуляции появились сообщения об увеличении частоты тяжелых и летальных случаев при CV-A10-инфекции, схожих по клиническим проявлениям с осложнениями, вызываемыми системной инфекцией EV-A71 [10–13].

В России за последнее десятилетие одновременно с ростом активности циркуляции вирусов вида *Enterovirus A* было отмечено, так же, как и в других странах, увеличение доли CV-A10 в структуре этиологических агентов ЭВИ [14].

Штаммы CV-A10 были идентифицированы и в результате совместных российско-вьетнамских исследований циркуляции энтеровирусов в Социалистической Республике Вьетнам (СРВ), проводимых в рамках мероприятий по реализации распоряжения Правительства Российской Федерации от 19.08.2017 № 1789-р¹.

по оказанию научно-методической и материально-технической поддержки Социалистической Республике Вьетнам по противодействующим угрозам инфекционных болезней и рискам, связанным с опасными для здоровья химическими веществами [15].

Цель исследования — охарактеризовать динамику циркуляции вируса Коксаки А10 в РФ в 2008–2019 гг., изучить филогенетические взаимосвязи штаммов, выявленных в РФ и СРВ.

Материалы и методы. Были исследованы штаммы вируса Коксаки А10, идентифицированного методом частичного секвенирования области VP1 генома [16]:

1) в рамках мониторинга энтеровирусной инфекции в РФ, проведенного в 2008–2019 гг. у 216 пациентов с различными клиническими формами ЭВИ и в 4 объектах окружающей среды [14, 17, 18];

2) в результате совместных российско-вьетнамских исследований циркуляции неполиомиелитных энтеровирусов в Южном Вьетнаме в 2018–2019 гг. у 20 больных экзантемными формами ЭВИ и у 6 больных острым вялым параличом [17]. Выравнивание нуклеотидных последовательностей, построение дендрограмм и анализ филогенетических взаимоотношений осуществляли с использованием программного обеспечения MEGA 5.0 [19] и пакета программ Beast v1.8.1 [20]. Группы последовательностей с апостериорной вероятностью узла менее 0,95 при анализе не учитывались.

Результаты исследования. Системный молекулярный мониторинг циркуляции энтеровирусов проводится в РФ с 2008 г. — с момента организации региональных научно-методических центров по изучению ЭВИ и референс-центра по мониторингу ЭВИ. В рамках этого мониторинга циркуляция CV-A10 была впервые зафиксирована в 2009 г. — вирус был идентифицирован у двух пациентов с ОРВИ. В целом за период 2009–2019 гг. у пациентов с ЭВИ было выявлено 216 штаммов CV-A10, что в среднем составило 4,38 % от всех идентифицированных штаммов неполиомиелитных энтеровирусов [14, 17, 18]. Самая большая доля этого вируса (9,14 %) в структуре российской популяции энтеровирусов

была отмечена в 2017 г.: 208 из 216 штаммов CV-A10 были выделены на территории Европейской части России и Северного Кавказа. Заметный рост числа случаев ЭВИ, связанных с CV-A10, был отмечен в 2012 г. (рис. 1). С этого момента прослеживается двухлетняя периодичность активности циркуляции вируса с пиками в 2013, 2015, 2017 и 2019 гг. В пробах сточной воды CV-A10 обнаруживался относительно редко — по 2 случая в 2017 и 2019 гг.

За период 2009–2019 гг. циркуляция вируса Коксаки А10 была отмечена в 32 из 58 субъектов Европейской части России и Северного Кавказа.

В структуре клинических форм CV-A10-инфекции преобладали герпангина (30,8 %) и малая болезнь (25,25 %), значительную долю составили респираторные заболевания (15,66 %) и экзантемные формы (14,65 %). У 8,08 % больных проявлялись симптомы расстройства желудочно-кишечного тракта, в 2,02 % инфекция была бессимптомной. Симптомы поражения ЦНС (менингит, энцефалитическая реакция) были отмечены в 3,53 % случаев; увеличения частоты проявления неврологических симптомов при CV-A10-инфекции в отдельные годы на территории Европейской части России не отмечалось. Доля пациентов с CV-A10-инфекцией среди больных ЭВИ составила в среднем 0,54 %.

Наиболее часто (60,51 % случаев) CV-A10 обнаруживался у детей до 3 лет (рис. 2), доля взрослых составила 3,08 %.

В рамках совместных российско-вьетнамских исследований проведено генотипирование штаммов энтеровирусов, выделенных от больных из провинций Южного Вьетнама в 88 случаях энтеровирусной экзантемы в 2018–2019 гг. и в 26 случаях острых вялых параличей в 2018 г. [15]. CV-A10 был идентифицирован в 20 (22,73 %) и 6 (23,08 %) случаях соответственно. Следует отметить, что большинство случаев энтеровирусной экзантемы, связанных с CV-A10, сопровождалось неврологическими осложнениями разной степени тяжести (ПА и ПВ по национальной классификации тяжести течения энтеровирусной инфекции [8]). Большинство

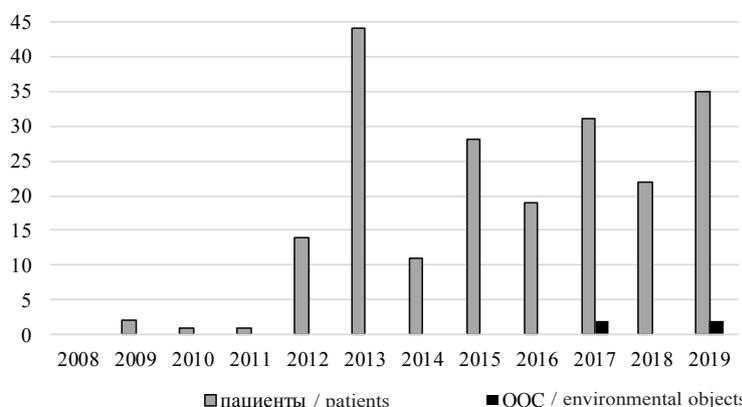


Рис. 1. Динамика обнаружения вируса Коксаки А10 у пациентов с ЭВИ и в объектах окружающей среды на территории Европейской части России в 2008–2019 гг.

Fig. 1. Dynamics of detection of Coxsackievirus A10 in patients with EVI and in environmental objects in the European part of Russia, 2008–2019

¹ Распоряжение Правительства РФ от 19.08.2017 № 1789-р «О выделении в 2017–2019 годах Роспотребнадзору, подведомственным Роспотребнадзору федеральным казенным учреждениям здравоохранения и федеральным бюджетным учреждениям науки бюджетных ассигнований».

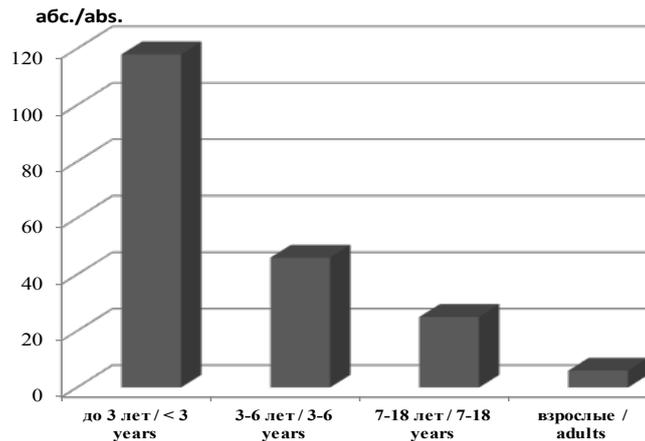


Рис. 2. Возрастная структура пациентов с CV-A10-инфекцией
Fig. 2. Age distribution of CV-A10 patients

(92,31 %) вьетнамских штаммов CV-A10 были выделены от детей до 3 лет.

В результате филогенетического анализа нуклеотидных последовательностей фрагмента области VP1 генома было установлено, что в исследуемый период на территории РФ циркулировали штаммы CV-A10, относящиеся к трем генотипам: С, Е и F3 (рис. 3). Генотип Е был представлен только четырьмя штаммами, выявленными в 2014–2016 гг.; к генотипам С и F3 относилось большинство идентифицированных российских штаммов. Штаммы CV-A10 генотипа С выявлялись ежегодно, за исключением 2016 г. Циркуляция штаммов CV-A10 генотипа F3 на территории РФ впервые была зафиксирована в 2013 г., затем ежегодно в период 2015–2018 гг.

Большинство охарактеризованных в данном исследовании вьетнамских штаммов относилось к генотипу F3, один штамм, выделенный от больного с тяжелым течением заболевания, — к генотипу F1.

Внутри генотипов С и F3 изученные штаммы были генетически неоднородны. Нуклеотидные последовательности российских штаммов генотипа С, идентифицированные в 2017–2019 гг., вместе с последовательностями CV-A10, выделенных в 2016–2018 гг. в ряде европейских стран (Нидерланды, Греция, Великобритания) и США, образовали монофилетический кластер отдельно от штаммов того же генотипа, циркулировавших в прежние годы и в России, и в Европе. Гомология нуклеотидных последовательностей внутри этого кластера составляла не менее 96,4 %, с последовательностями внешних штаммов генотипа С — не более 92,8 %. Все российские штаммы CV-A10 генотипа F3 относились к субгенотипу F3, были представлены не менее чем пятью геновариантами и проявили родство с разными штаммами, циркуляция которых отмечалась в Юго-Восточной Азии и Тихоокеанском регионе. В самый большой кластер вошли российские штаммы, циркулировавшие в 2015–2018 гг. Последовательности этого геноварианта имели не менее 98,2 % гомологии с последовательностями штаммов, циркулировавших в 2014–2018 гг. в китайских провинциях Гуандун, Цзянси, Цзянсу и в Австралии [12, 21]. Российские штаммы CV-A10 субгенотипа F3, вошедшие в минорные кластеры, проявили родство с другими китайскими

штаммами, включая вирусы, выделенные от больных с тяжелой формой заболевания и в летальных случаях ЭВИ [10].

Большинство штаммов из Южного Вьетнама, идентифицированных в результате совместных российско-вьетнамских исследований, образовали достоверную филогенетическую группу вместе с китайскими штаммами, выделенными в 2017–2018 гг. в провинции Юньнань. В состав этой группы вошли вирусы, выделенные от больных с разной тяжестью течения заболевания. В прежние годы циркуляция CV-A10, относящихся к этому геноварианту, во Вьетнаме не отмечалась. Штамм VND18/102, выделенный в 2018 г. от больного энтеровирусной экзантемой с серьезными неврологическими осложнениями, проявил близкое генетическое родство со штаммами CV-A10 генотипа F1, циркулирующими в Южном и Северном Вьетнаме в 2014–2017 гг. [22, 23].

Обсуждение. Активизация циркуляции вирусов вида EV-A наблюдается в РФ начиная с 2010 г. [14]. Одновременно с этим в структуре клинических форм ЭВИ увеличивается доля экзантемных заболеваний и герпангины. Начиная с 2014 г. и до настоящего времени вирусы EV-A преобладают в структуре этиологических агентов ЭВИ в России. В этот период, так же, как и в других странах, CV-A10 после CV-A6, EV-A71, CV-A16 занимает доминирующее положение среди возбудителей энтеровирусной экзантемы и герпангины. Значительна его доля и среди возбудителей ЭВИ в целом.

В течение проведенного в РФ мониторинга CV-A10 проявил свойства, характерные для других EV-A: наиболее часто CV-A10-инфекция проявлялась в экзантемной форме и как герпангина; самая высокая частота обнаружения вируса наблюдалась в группе детей до 3 лет; прослеживалась двухлетняя периодичность активности циркуляции вируса. Подобными свойствами обладали CV-A10, EV-A71, CV-A16, циркулировавшие в РФ и в других странах [17, 24, 25].

Следует отметить, что в Китае в недавнем прошлом было отмечено увеличение частоты регистрации случаев тяжелого течения заболеваний, связанных с CV-A10. Так, в 2015 г. в г. Сямынь доля осложненных случаев энтеровирусной экзантемы, связанных с CV-A10, была необычно высока — 38,9 %, при этом общая частота обнаружения этого вируса у

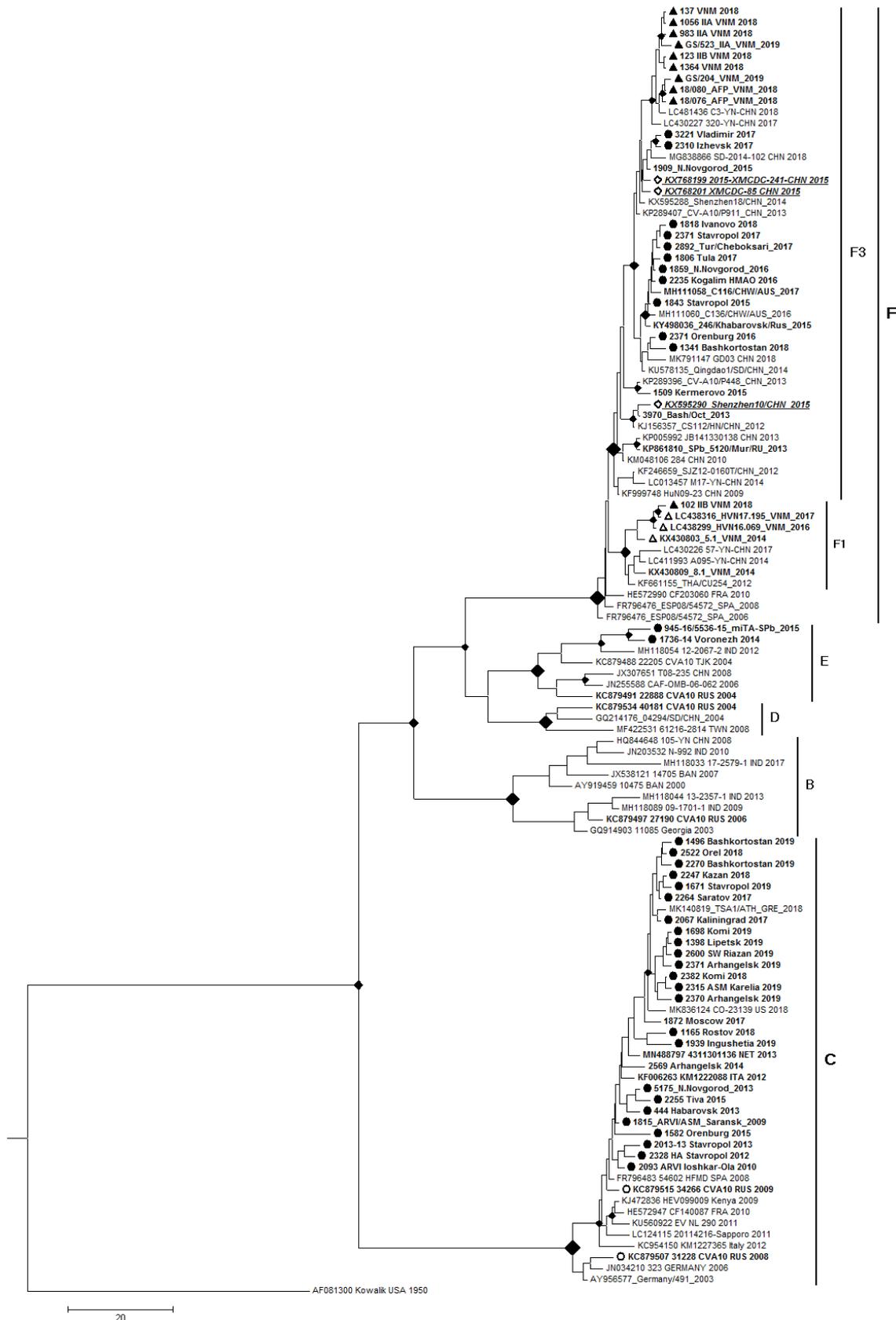


Рис. 3. Филлогенетические взаимоотношения штаммов CV-A10, идентифицированных в Российской Федерации в 2004–2019 гг. и в южных провинциях Социалистической Республики Вьетнам в 2018–2019 гг.

● – российские штаммы, ○ – российские штаммы, охарактеризованные в других исследованиях; ▲ – вьетнамские штаммы, Δ – вьетнамские штаммы, охарактеризованные в других исследованиях; ◇ – штаммы, выделенные от больных с тяжелым течением заболевания.

Fig. 3. Phylogenetic relationships of CV-A10 strains identified in the Russian Federation in 2004–2019 and in the Southern provinces of the Socialist Republic of Vietnam in 2018–2019.

● – Russian strains, ○ – Russian strains described elsewhere; ▲ – Vietnamese strains, Δ – Vietnamese strains described elsewhere; ◇ – strains isolated from severe cases.

больных была значительно меньше и составила 6,8 % [10]. В Шанхае частота выявления CV-A10 у больных менингитом, энцефалитом и менингоэнцефалитом в 2016 и 2018 гг. достигала 13,98 % и 38,53 % соответственно [26]. В нашем исследовании частота проявления симптомов поражения ЦНС у пациентов с CV-A10-инфекцией, госпитализированных в субъектах Европейской России, составила 3,53 %, а доля CV-A10 в типовой структуре энтеровирусов не превышала 9,14 %. Однако важно отметить, что в 2017 г. в субъектах Дальневосточного федерального округа доля CV-A10 среди типированных штаммов энтеровирусов была наибольшей и составила 33,0 %. Одновременно с этим в структуре клинических форм CV-A10-инфекции наблюдалось увеличение доли ЭВМ [27].

В научной литературе опубликован ряд сообщений, характеризующих циркуляцию CV-A10 в СРВ. В 2004 г. CV-A10 был выявлен у больного энцефалитом [28]. В одной из провинций Северного Вьетнама в 2016 г. доля CV-A10 в составе энтеровирусной популяции достигала 18,7 % [23]. В Южном Вьетнаме в 2013–2018 гг. частота обнаружения этого вируса у больных энтеровирусной экзантемой находилась в пределах 7,9–9,7 %; у больных с тяжелым течением заболевания CV-A10 был выявлен в 1,9 % случаев. По частоте обнаружения как в той, так и в другой выборке больных CV-A10 был на четвертом месте после EV-A71, CV-A6 и CV-A16 [8, 22]. В нашем исследовании CV-A10 занял второе место после EV-A71 среди вьетнамских энтеровирусов, выделенных от больных экзантемой в 2018–2019 гг. Важно отметить высокий процент выявления CV-A10 у больных острыми вялыми параличами: в этих случаях вирус также был вторым после EV-A71.

В результате проведенного филогенетического анализа удалось установить, что российские штаммы CV-A10, циркулировавшие в 2009–2019 гг., были генетически неоднородны и относились к трем генотипам: С, Е и F3. Ранее, в 2004–2008 гг., в России отмечалась циркуляция CV-A10 четырех генотипов: В, С, D и E [29]. В 2015–2019 гг. поочередно доминировали CV-A10 генотипов С и F3. Российские штаммы этих генотипов, выделенные в разные периоды времени, проявили родство с различными зарубежными изолятами. Родственные российским штаммы были идентифицированы в странах Юго-Восточной Азии и Тихоокеанского региона. Такая генетическая неоднородность российских штаммов CV-A10 может свидетельствовать о множественных заносах этого вируса на территорию РФ в течение последнего десятилетия.

Китайскими исследователями было отмечено, что осложненные формы CV-A10-инфекции, зарегистрированные в разных провинциях, были связаны с вирусом субгенотипа F3 [9, 10]. По нашим данным, CV-A10, обнаруженные во Вьетнаме у больных с тяжелыми формами ЭВИ и острыми вялыми параличами, в подавляющем большинстве относились к субгенотипу F3, один штамм принадлежал субгенотипу F1. Несколько случаев энтеровирусного менингита в РФ были вызваны CV-A10 генотипа С. В Индии в 2009–2017 гг. случаи острых вялых параличей были связаны с CV-A10 генотипов В и Е [7]. Установленные факты свидетельствуют о том,

что тяжелое течение CV-A10-инфекции может быть обусловлено вирусами, относящимися к разным генотипам.

Заключение

Таким образом, эволюция вируса Коксаки А10 привела к формированию вариантов, получивших широкое распространение в мире. Одновременно увеличилось число случаев CV-A10-инфекции, сопровождающихся серьезными поражениями ЦНС. В связи с этим мониторинг циркуляции, изучение молекулярных и патогенетических свойств этого вируса, отслеживание формирования и оценка рисков распространения высоковирулентных вариантов, разработка средств специфической профилактики являются важной составляющей глобального эпидемиологического надзора за энтеровирусной инфекцией.

Информация о вкладе авторов: Л.Н. Голицына – разработка дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи; В.В. Зверев, Н.В. Пономарева: генотипирование российских и вьетнамских штаммов – получение основного блока данных для анализа генетической информации; Н.И. Романенкова – организация взаимодействия с Институтом Пастера в Хошимине, проведение вирусологических исследований, редактирование текста рукописи, окончательное утверждение версии статьи; Т.Т.Т. Нгуен – систематизация первичных данных лабораторного исследования и формирование выборки вьетнамских штаммов; О.И. Канаева – молекулярно-генетические исследования при формировании выборки вьетнамских штаммов, вирусологические исследования; С.Г. Селиванова – систематизация информации по российским штаммам, генотипирование; А.В. Леонов – молекулярно-генетические исследования при формировании выборки вьетнамских штаммов, генотипирование; Н.Р. Розаева – вирусологические исследования; А.Ю. Кашников – генотипирование; М.А. Бичурина – редактирование текста рукописи, окончательное утверждение версии статьи; Н.А. Новикова – редактирование текста рукописи, окончательное утверждение версии статьи.

Финансирование: Исследование проведено на средства федерального бюджета, выделенные на финансирование отраслевой научной программы Роспотребнадзора и по распоряжению Правительства РФ от 13.07.2019 № 1536-р на мероприятия по оказанию научно-методической и материально-технической поддержки Социалистической Республике Вьетнам.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы (пп. 1–13, 16, 19–26, 28, 29 см. References)

- Голицына Л.Н., Зверев В.В., Сашина Т.А., Епифанова Н.В., Новикова Н.А.. Эпидемические варианты неполиомиелитных энтеровирусов в Российской Федерации // Сборник трудов IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молекулярная диагностика-2017», 18-20 апреля 2017 г. М., 2017. Т. 2. С. 351–352.
- Романенкова Н.И., Голицына Л.Н., Канаева О.И., Переладова И.В., Федюшкина И.В., Столярова Е.А. и др. Эпидемиологические особенности и этиологическая структура энтеровирусной инфекции в России, Вьетнаме и других странах Юго-Восточной Азии. В кн.: Актуальные направления и перспективы российско-вьетнамского сотрудничества в сфере обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия: коллективная монография / Под ред. А.Ю. Поповой. Волгоград: ООО «Издательство «Волга-Пресс», 2019. С. 215–243.
- Голицына Л.Н., Зверев В.В., Селиванова-Фомина С.Г., Пономарева Н.В., Кашников А.Ю., Созонов Д.В. и др. Этиологическая структура энтеровирусных инфекций в Российской Федерации в 2017–2018 гг. // Здоровье

населения и среда обитания. 2019. № 8 (317). С. 30–38. doi: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2019-317-8-30-38>

18. Голицына Л.Н., Зверев В.В., Пономарева Н.В., Кашников А.Ю., Леонов А.В., Сашина Т.А. и др. Эпидемиологическая ситуация по энтеровирусной инфекции в РФ в 2019 году: заболеваемость, результаты лабораторной диагностики, прогноз на 2020 г. // Заболеваемость, этиологическая структура и вопросы профилактики энтеровирусной (неполио) инфекции. 2020. № 7. С. 5–12. Доступно по <https://www.nniem.ru/file/razrabotki/2020/byulleten-evi-2019-n7-may-2020-02.pdf> Ссылка активна на 28 февраля 2021.

27. Сапега Е.Ю., Бутакова Л.В., Троценко О.Е., Горяев Д.В., Дмитриева Г.М., Детковская Т.Н. и др. Молекулярно-эпидемиологический анализ энтеровирусов, циркулирующих на территории Дальневосточного и Сибирского федеральных округов Российской Федерации, в том числе участвующих в возникновении очагов групповой заболеваемости // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2018. № 35 (35). С. 5–14.

References

1. Zell R, Delwart E, Gorbalenya AE, Hovi T, King AMQ, Knowles NJ *et al*. ICTV virus taxonomy profile: Picornaviridae. *J Gen Virol*. 2017;98(10):2421–2422. doi: 10.1099/jgv.0.000911

2. Dalldorf G. The coxsackie virus group. *Ann N Y Acad Sci*. 1953;56(3):583–6. doi: 10.1111/j.1749-6632.1953.tb30251.x

3. Blomqvist S, Klemola P, Kaijalainen S, Paananen A, Simonen M-L, Tuvorinen T, *et al*. Co-circulation of coxsackieviruses A6 and A10 in hand, foot and mouth disease outbreak in Finland. *J Clin Virol*. 2010;48(1):49–54. doi: 10.1016/j.jcv.2010.02.002

4. Bracho MA, González-Candelas F, Valero A, Cyrdoba J, Salazar A. Enterovirus co-infections and onychomadesis after hand, foot, and mouth disease, Spain, 2008. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(12):2223–31. doi: 10.3201/eid1712.110395

5. Wu Y, Yeo A, Phoon MC, Tan EL, Quak SH, *et al*. The largest outbreak of hand; foot and mouth disease in Singapore in 2008: the role of enterovirus 71 and coxsackievirus A strains. *Int J Infect Dis*. 2010;14(12):e1076–81. doi: 10.1016/j.ijid.2010.07.006

6. Lu QB, Zhang XA, Wo Y, Xu H-M, Li X-J, Wang X-J *et al*. Circulation of Coxsackievirus A10 and A6 in hand-foot-mouth disease in China, 2009–2011. *PLoS ONE* 2012;7(12):e52073. doi: 10.1371/journal.pone.0052073

7. Munivenkatappa A, Yadav PD, Nyayanit DA, Majumdar TD, Sangal L, Jain S, *et al*. Molecular diversity of Coxsackievirus A10 circulating in the southern and northern region of India [2009–17]. *Infect Genet Evol*. 2018;66:101–110. doi: 10.1016/j.meegid.2018.09.004

8. Hoang MTV, Nguyen TA, Tran TT, Vu TTH, Le NTN, Nguyen THN, *et al*. Clinical and aetiological study of hand, foot and mouth disease in southern Vietnam, 2013–2015: Inpatients and outpatients. *Int J Infect Dis*. 2019;80:1–9. doi: 10.1016/j.ijid.2018.12.004

9. Bian L, Gao F, Mao Q, Sun S, Wu X, Liu S, *et al*. Hand, foot, and mouth disease associated with coxsackievirus A10: more serious than it seems. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2019;17(4):233–242. doi: 10.1080/14787210.2019.1585242

10. Chen M, He S, Yan Q, Xu X, Wu W, Ge S, *et al*. Severe hand, foot and mouth disease associated with Coxsackievirus A10 infections in Xiamen, China in 2015. *J Clin Virol*. 2017;93:20–24. doi: 10.1016/j.jcv.2017.05.011

11. Fuschino ME, Lamson DM, Rush K, Carbone LS, Taff ML, Hua Z, *et al*. Detection of coxsackievirus A10 in multiple tissues of a fatal infant sepsis case. *J Clin Virol*. 2012;53(3):259–61. doi: 10.1016/j.jcv.2011.12.011

12. Ji H, Fan H, Lu PX, Zhang X-F, Ai J, Shi C, *et al*. Surveillance for severe hand, foot, and mouth disease from 2009 to 2015 in Jiangsu province: epidemiology, etiology, and disease burden. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):79. doi: 10.1186/s12879-018-3659-7

13. Okada H, Wada M, Sato H, Yamaguchi Y, Tanji H, Kurokawa K, *et al*. Neuromyelitis optica preceded by hyperCKemia and a possible association with coxsackie virus group A10 infection. *Intern Med*. 2013;52(23):2665–8. doi: 10.2169/internalmedicine.52.1042

14. Golitsyna LN, Zverev VV, Sashina TA, Epifanova NV, Novikova NA. [Epidemic variants of non-polio enteroviruses in the Russian Federation] In: *Proceedings of the 9th All-Russian Scientific and Practical Conference with international participation “Molecular Diagnostics-2017”, Moscow, April 18–20, 2017*. Moscow, 2017;2:351–352. (In Russian).

15. Romanenkova NI, Golitsyna LN, Kanaeva OI, Pereladova IV, Fedyushkina IV, Stolyarova EA, *et al*. [Epidemiological features and etiological structure of enterovirus infection in Russia, Vietnam and other countries of Southeast Asia]. In: *Current Directions and Prospects of Russian-Vietnamese Cooperation on Ensuring Sanitary and Epidemiological Wellbeing: Collective Monograph*. Popova AYU, ed. Volgograd: Volga-Press Publ., 2019:215–243. (In Russian).

16. Nix WA, Oberste MS, Pallansch MA Sensitive, seminested PCR amplification of VPI sequences for direct identification of all enterovirus serotypes from original clinical specimens. *J Clin Microbiol*. 2006;44(8):2698–704. doi: 10.1128/JCM.00542-06

17. Golitsyna LN, Zverev VV, Selivanova SG, Ponomareva NV, Kashnikov AYU, Sozonov DV, *et al*. Etiological structure of enterovirus infections in the Russian Federation in 2017–2018. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2019;(8(317)):30–38. (In Russian). doi: 10.35627/2219-5238/2019-317-8-30-38

18. Golitsyna LN, Zverev VV, Ponomareva NV, Kashnikov AYU, Leonov AV, Sashina TA, *et al*. [Epidemiological situation on enterovirus infection in the Russian Federation in 2019: incidence, results of laboratory diagnostics, forecast for 2020.] *Zabolevayemost', Etiologicheskaya Struktura i Voprosy Profilaktiki Enterovirusnoy (Nepolio) Infektsii*. 2020;(7):5–15. (In Russian). Accessed February 28, 2021. <https://www.nniem.ru/file/razrabotki/2020/byulleten-evi-2019-n7-may-2020-02.pdf>

19. Tamura K, Peterson D, Peterson N, Stecher G, Nei M, Kumar S. MEGA5: molecular evolutionary genetics analysis using maximum likelihood, evolutionary distance, and maximum parsimony methods. *Mol Biol Evol*. 2011;28(10):2731–9. doi: 10.1093/molbev/msr121

20. Drummond AJ, Suchard MA, Xie D, Rambaut A. Bayesian phylogenetics with BEAUti and the BEAST 1.7. *Mol Biol Evol*. 2012;29(8):1969–73. doi: 10.1093/molbev/mss075

21. Ji T, Guo Y, Huang W, Shi Y, Xu Y, Tong W, *et al*. The emerging sub-genotype C2 of CoxsackievirusA10 Associated with Hand, Foot and Mouth Disease extensively circulating in mainland of China. *Sci Rep*. 2018;8(1):13357. doi: 10.1038/s41598-018-31616-x

22. Nhan LNT, Khanh TH, Hong NTT, Van HMT, Nhu LNT, Ny NTH, *et al*. Clinical, etiological and epidemiological investigations of hand, foot and mouth disease in southern Vietnam during 2015 – 2018. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020;14(8):e0008544. doi: 10.1371/journal.pntd.0008544

23. Hoa-Tran TN, Nguyen AT, Dao ATH, Kataoka C, Ta HTT, Nguyen HTV, *et al*. Genetic characterization of VPI of coxsackieviruses A2, A4, and A10 associated with hand, foot, and mouth disease in Vietnam in 2012–2017: endemic circulation and emergence of new HFMD-causing lineages. *Arch Virol*. 2020;165(4):823–834. doi: 10.1007/s00705-020-04536-3

24. Gonzalez G, Carr MJ, Kobayashi M, Hanaoka N, Fujimoto T. Enterovirus-associated hand-foot and mouth disease and neurological complications in Japan and the rest of the world. *Int J Mol Sci*. 2019;20(20):5201. doi: 10.3390/ijms20205201

25. Kang HJ, Yoon Y, Lee YP, Kim H-J, Lee D-Y, Lee JW, *et al*. A different epidemiology of enterovirus A and enterovirus B co-circulating in Korea, 2012–2019. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2020;pii:111. doi: 10.1093/jpids/piaa111

26. Li J, Wang X, Cai J, Ge Y, Wang C, Qiu Y, *et al*. Non-polio enterovirus infections in children with central nervous system disorders in Shanghai, 2016–2018: Serotypes and clinical characteristics. *J Clin Virol*. 2020;129:104516. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104516

27. Saпeга EYu, Бутакова LV, Троценко OE, Горяев DV, Дмитриева GM, Детковская TN, *et al*. Molecular-epidemiologic analysis of enteroviruses circulating on the territory of the Far Eastern and Siberian Federal Districts of the Russian Federation including those that caused outbreaks of the disease. *Dalnevostochnyy Zhurnal Infektsionnoy Patologii*. 2018;35(35):5–14. (In Russian).

28. Tu PV, Thao NTT, Perera D, Truong KH, Tien NTK, Thuong TC, *et al*. Epidemiologic and virologic investigation of hand, foot, and mouth disease, southern Vietnam, 2005. *Emerg Infect Dis*. 2007;13(11):1733–41. doi: 10.3201/eid1311.070632

29. Lukashev AN, Shumilina EYu, Belalov IS, Ivanova OE, Ereemeeva TP, Reznik VI, *et al*. Recombination strategies and evolutionary dynamics of the Human enterovirus A global gene pool. *J Gen Virol*. 2014;95(Pt 4):868–873. doi: 10.1099/vir.0.060004-0

