

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ЭНТЕРОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ И ОСОБЕННОСТИ ЦИРКУЛЯЦИИ НЕПОЛИОМИЕЛИТНЫХ ЭНТЕРОВИРУСОВ НА НЕКОТОРЫХ ТЕРРИТОРИЯХ РОССИИ В 2017 ГОДУ

Н.И. Романенкова¹, Л.Н. Голицына², М.А. Бичурина¹, Н.Р. Розаева¹, О.И. Канаева¹, В.В. Зверев², Д.В. Созонов², И.В. Черкасская³, Л.П. Кириллова⁴, М.В. Ермакова⁵, Л.С. Камынина⁶, М.Б. Петухова⁷, А.Б. Грицай⁸, Н.А. Новикова²

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия

² Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени академика И.Н. Блохиной, Нижний Новгород, Россия

³ Управление Роспотребнадзора по Саратовской области, Саратов, Россия

⁴ Центр гигиены и эпидемиологии в Саратовской области, Саратов, Россия

⁵ Управление Роспотребнадзора по Мурманской области, Мурманск, Россия

⁶ Центр гигиены и эпидемиологии в Мурманской области, Мурманск, Россия

⁷ Управление Роспотребнадзора по Республике Коми, Сыктывкар, Россия

⁸ Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Коми, Сыктывкар, Россия

Enterovirus infection morbidity and peculiarities of nonpolio enteroviruses circulation on some territories of Russia in 2017

N.I. Romanenkova¹, L.N. Golitsyna², M.A. Bichurina¹, N.R. Rozaeva¹, O.I. Kanaeva¹, V.V. Zverev², D.V. Sozonov², I.V. Cherkasskaya³, L.P. Kirillova⁴, M.V. Ermakova⁵, L.S. Kamynina⁶, M.B. Petukhova⁷, A.B. Gritsay⁸, N.A. Novikova²

¹ Saint-Petersburg Science Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur, Saint-Petersburg, Russia

² Nizhny Novgorod Science Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after academician I.N. Blokhina, Nizhny Novgorod, Russia

³ Department of the Federal Service of Surveillance for Protection of Consumers' Rights and Human Welfare for Saratov Region, Saratov, Russia

⁴ Centre of Hygiene and Epidemiology in Saratov Region, Saratov, Russia

⁵ Department of the Federal Service of Surveillance for Protection of Consumers' Rights and Human Welfare for Murmansk Region, Murmansk, Russia

⁶ Centre of Hygiene and Epidemiology in Murmansk Region, Murmansk, Russia

⁷ Department of the Federal Service of Surveillance for Protection of Consumers' Rights and Human Welfare for Republic Komi, Syktyvkar, Russia

⁸ Centre of Hygiene and Epidemiology in Republic Komi, Syktyvkar, Russia

Резюме

Цель: характеристика заболеваемости энтеровирусной инфекцией и изучение особенностей циркуляции неполиомиелитных энтеровирусов на ряде территорий России в 2017 г.

Материалы и методы: исследовано более 5000 проб фекалий от больных энтеровирусной инфекцией. Выделение и идентификацию энтеровирусов проводили вирусологическим методом и путём частичного секвенирования области генома VP1. Филогенетические деревья были построены методом Bayesian Monte Carlo Markov Chain.

Результаты: течение эпидемического процесса и клинические проявления энтеровирусной инфекции на разных территориях отличались. Особенности циркуляции энтеровирусов разных типов на территориях также были разными. В Саратовской области 65 %

Abstract

Aim: Characteristics of enterovirus infection morbidity and study of peculiarities of enterovirus circulation on some territories of Russia in 2017.

Materials and methods: We investigated more than 5000 samples from the patients with enterovirus infection. The isolation and identification of enteroviruses were conducted by virological method and by partial sequencing of the genome region VP1. Phylogenetic trees were constructed according to the method of Bayesian Monte Carlo Markov Chain.

Results: Epidemic process and clinical picture of enterovirus infection were not the same on different territories. Peculiarities of the circulation of different types of enteroviruses on the territories were also different. In Saratov region 65 % of cases were represented by enterovirus meningitis. In Murmansk region and in the Komi Republic enterovirus infection with exanthema prevailed, 95 % and 60 % corre-

заболеваний были представлены энтеровирусным менингитом. В Мурманской области и в Республике Коми преобладали экзантемные формы энтеровирусной инфекции, составившие 95% и 60% соответственно. В Саратовской области этиологическим фактором энтеровирусного менингита оказался энтеровирус ECHO 18. В Мурманской области и в Республике Коми заболевания были обусловлены в основном Coxsackievirus A6. Штаммы энтеровируса ECHO 18 распределились по трем кластерам. Штаммы, обусловившие заболевания энтеровирусным менингитом в Саратовской области, вошли в кластер 3, они сформировались отдельно от штаммов этого типа вируса и отличались от штаммов ECHO18, которые циркулировали на северо-западе России. Штаммы вируса Coxsackievirus A6, идентифицированные на северо-западе России, относились к трем субгенотипам пандемического генотипа вируса Coxsackievirus A6 – 5, 6 и 8. Большинство штаммов относились к субгенотипам 6 и 8, которые в 2017 г. доминировали в структуре Coxsackieviruses A6 на северо-западе России и в Российской Федерации в целом.

Заключение: эпидемические подъемы заболеваемости энтеровирусной инфекцией, представленной различными клиническими формами, были обусловлены разными типами энтеровирусов. Этиологическим агентом энтеровирусного менингита были энтеровирусы ECHO 18. Основным этиологическим фактором экзантемных форм заболевания были Coxsackieviruses A6 разных субгенотипов.

Ключевые слова: энтеровирусная инфекция, энтеровирусы, циркуляция, детекция, идентификация, филогенетический анализ.

Введение

Неполиомиелитные энтеровирусы вызывают заболевания с широким спектром клинических проявлений: асептический менингит, энцефалит, паралич, геморрагический конъюнктивит, увеит, герпангина, экзантема полости рта и конечностей [1–6]. Многообразие клинических форм энтеровирусной инфекции (ЭВИ) свидетельствует о способности энтеровирусов к репродукции в различных органах и тканях человека на основе специфического взаимодействия вирусов с рецепторами чувствительных клеток.

Доля энтеровирусного менингита (ЭВМ), возбудителями которого могут быть различные энтеровирусы, значительно колебалась в разные годы. Эпидемические подъемы ЭВМ неоднократно регистрировались на различных территориях РФ [4], в том числе на северо-западе РФ [7, 8, 9].

Удельный вес ЭВИ с клиникой экзантемы также не был одинаков в разные годы. Этиологическим фактором экзантемных форм ЭВИ чаще всего являются энтеровирусы вида А: ЭВ71, Coxsackievirus A 6, A10 и A16 [5, 6]. Во время вспышек этой инфекции в Европе, в том числе в РФ [2], Юго-Восточной Азии и Северной Америке наблюдались заболевания разной степени тяжести. Широкая цир-

сpondingly. In Saratov region enterovirus ECHO18 was the etiological agent of enterovirus meningitis. In Murmansk region and in the Komi Republic the cases were connected mainly with Coxsackieviruses A6. The strains of enterovirus ECHO18 were distributed to three clusters. The strains which provoked enterovirus meningitis in Saratov region belonged to cluster 3, they were formed separately from other strains of this enterovirus type and differed from the stains of ECHO18 which circulated in the North-West of Russia. The strains of Coxsackieviruses A6 identified in the North-West of Russia belonged to three sub-genotypes 5, 6, 8 of pandemic genotype of CoxsackievirusesA6.

The majority of the strains belonged to sub-genotypes 6 and 8 which in 2017 dominated in the structure of Coxsackieviruses A6 in the North-West of Russia and in Russia.

Conclusion: Epidemic peaks of enterovirus infection represented by different clinical forms of the disease were provoked by different types of enteroviruses. Enterovirus ECHO18 was the etiological agent of enterovirus meningitis. The main etiological factors of enterovirus infection with exanthema were Coxsackieviruses A6 of different sub-genotypes.

Key words: enterovirus infection, enteroviruses, circulation, detection, identification, phylogenetic analysis.

куляция Coxsackievirus (CV) A6 в мире наблюдается с 2008 г., когда в Испании, Финляндии и Китае были зафиксированы обусловленные этим вирусом крупные вспышки экзантемных заболеваний [10–12]. Ранее CVA6 выявлялся эпизодически, преимущественно в странах Азиатско-Тихоокеанского региона, активизация циркуляции связана с формированием нового генотипа CVA6 [13].

Согласно данным литературы, неполиомиелитные энтеровирусы обуславливают как спорадическую, так и вспышечную заболеваемость. Сезонные подъемы заболеваемости, связанной с энтеровирусами (ЭВ), в России отмечаются в летне-осенний период, однако вспышки ЭВИ могут регистрироваться в течение всего года [1, 2, 7–9]. Отдельные серотипы могут доминировать в циркуляции в течение нескольких лет, затем исчезать, чтобы появиться годы спустя [3]. Особенности циркуляции различных серотипов энтеровирусов и механизмы смены доминирующих в циркуляции серотипов [4, 5, 14] до настоящего времени не полностью ясны.

Цель исследования – характеристика заболеваемости энтеровирусной инфекцией и изучение особенностей циркуляции неполиомиелитных эн-

теровирусов на ряде территорий Российской Федерации в 2017 г.

Задачи исследования

1. Изучение распространенности энтеровирусной инфекции и ее разных клинических форм на некоторых территориях Российской Федерации.

2. Детекция неполиомиелитных энтеровирусов вирусологическими и молекулярными методами и изучение особенностей циркуляции неполиомиелитных энтеровирусов на некоторых территориях Российской Федерации в 2017 г.

3. Филогенетический анализ неполиомиелитных энтеровирусов, явившихся этиологическим агентом заболеваний на разных территориях.

Материалы и методы

Анализ заболеваемости энтеровирусной инфекцией проводили на основе сведений, полученных из формы № 2 государственной статистической отчетности.

В 2017 г. было исследовано более 5000 проб фекалий от больных энтеровирусной инфекцией с административных территорий РФ, курируемых Санкт-Петербургским региональным центром (СПб РЦ) по надзору за полиомиелитом и острыми вялыми параличами.

Выделение неполиомиелитных энтеровирусов (НПЭВ) проводили с помощью стандартных процедур, рекомендованных ВОЗ [15] на культурах клеток RD и Herp-2. Идентификацию энтеровирусов осуществляли с помощью реакции нейтрализации микрометодом с использованием специфических диагностических сывороток производства Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова.

Обнаружение РНК энтеровирусов в пробах фекалий и ликвора осуществляли методом ОТ-ПЦР с помощью диагностической тест-системы «АмплиСенс®Enterovirus-FL» производства ООО «ИнтерЛабСервис». Тип энтеровируса определяли путём частичного секвенирования области генома VP1 [16] в автоматическом режиме на генетическом анализаторе «GenomeLab™GeXP» (фирма «Beaman Coulter»). Выравнивание нуклеотидных последовательностей методом ClustalW и вычисление р-дистанций осуществляли с использованием программного обеспечения MEGA 5.2 [17]. Филогенетические деревья были построены методом Bayesian Monte Carlo Markov Chain (MCMC), включенным в пакет Beast v1.8.4 [18]. Группы последовательностей с апостериорной вероятностью узла менее 0,95 при анализе не учитывались.

Статистический анализ проводили с определением средних ошибок. Достоверность различий оценивали с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Санкт-Петербургский региональный центр по надзору за полиомиелитом и острыми вялыми параличами осуществляет научную, организационно-методическую и диагностическую деятельность на 14 территориях Российской Федерации.

Был проведен анализ заболеваемости энтеровирусной инфекцией, в том числе ее разных клинических форм, в 2017 г. на этих территориях, и было установлено, что на ряде территорий имели место эпидемические подъемы заболеваемости (рис. 1).



Рис. 1. Заболеваемость энтеровирусной инфекцией на ряде территорий Российской Федерации в 2012–2017 гг.

Всего в 2017 г. на территориях СПб РЦ было зарегистрировано 3688 случаев энтеровирусной инфекции. В большом числе случаев (45,4%) заболевания протекали в форме герпетической ангины и экзантемных заболеваний, в том числе в виде вирусной экзантемы полости рта и конечностей. В частности, высокий процент этих форм ЭВИ был констатирован в Мурманской области (95%) и в Республике Коми (60%). Заболеваемость энтеровирусным менингитом в 2017 г. практически на всех территориях была существенно ниже, чем в предыдущие годы. В форме энтеровирусного менингита протекали лишь 16% случаев заболевания, и только в Саратовской области ЭВМ преобладал среди клинических форм, составив 65% от всех зарегистрированных ЭВИ.

В 2017 г. в Саратовской области отмечался интенсивный рост заболеваемости энтеровирусной инфекцией, были зарегистрированы максимальные показатели заболеваемости с момента начала регистрации инфекции (2006 г.). Суммарный показатель заболеваемости ЭВИ составил 13,27 на 100 тыс. населения и превысил среднемноголетний показатель в 5,7 раза. Всего в области было зарегистрировано 330 случаев заболевания ЭВИ. Энтеровирусный менингит был зафиксирован у 215 больных. Заболеваемость ЭВМ превысила средне-

многолетний показатель в 4,5 раза, составив 8,6 на 100 тыс. населения. Наиболее высокий показатель заболеваемости зарегистрирован в возрастной группе 3–6 лет – 113,8 на 100 тыс. населения данной возрастной группы.

Подъем заболеваемости энтеровирусной инфекцией начался в июне с появления групповых случаев заболевания энтеровирусным менингитом, вызванных в основном энтеровирусом ЕСНО 18. Пик заболеваемости ЭВИ пришелся на август, когда в циркуляцию активно включились СВА и стали регистрироваться случаи заболевания с клиническими проявлениями вирусной экзантемы. Снижение заболеваемости ЭВИ было зафиксировано только в ноябре. В период подъема заболеваемости было зарегистрировано 19 очагов энтеровирусной инфекции с повторными случаями заболевания.

С диагностической целью был исследован материал от 667 больных. Были идентифицированы энтеровирусы ЕСНО 18 и CV A4, A6 и A10. Среди всех идентифицированных ЭВ энтеровирусы ЕСНО 18 составили 41,2%, Coxsackievirus A вида A составили 31,4%. Кроме того, 12,3% от всех энтеровирусов приходилось на долю ЭВ ЕСНО30, остальные серотипы ЭВ были представлены единичными штаммами.

В Мурманской области в 2017 г. было зарегистрировано 433 случая ЭВИ. Показатель заболеваемости составил 60,96 на 100 тысяч населения и превысил показатель 2016 г. в 3,2 раза. При этом удельный вес энтеровирусного менингита был равен лишь 0,5%. В структуре ЭВИ преобладали такие клинические формы, как экзантема – 45,3%; герпангина – 32%; экзантема в сочетании с герпангиной – 17,8%. Суммарный удельный вес экзантемных форм заболевания был равен 95%. В 2017 г. в области было зарегистрировано два групповых очага ЭВИ с 11 случаями заболевания в детских дошкольных учреждениях с контактно-бытовым путем передачи инфекции. Во всех случаях отмечена средняя и легкая форма вирусной экзантемы полости рта и конечностей. Диагноз был подтвержден обнаружением РНК энтеровируса методом ПЦР. В период регистрации группового очага в материале от двух больных детей с аналогичной клиникой из того же поселка при молекулярном исследовании был идентифицирован СВА6.

При исследовании проб от больных ЭВИ и контактных чаще всего были детектированы Coxsackieviruses A2, A4, A6, A10 и A16, а также EV71 (энтеровирус 71). Доля СВА, принадлежащих к виду А, составила 46,7% от всех обнаруженных энтеровирусов, доля EV71 была равна 26,7% (суммарная доля энтеровирусов вида А достигла 73%), что коррелировало с превалированием в клинической картине ЭВИ экзантемных форм заболевания. Кроме того, были идентифицированы

Coxsackieviruses B1–6 (в 20% случаев), а также вирус ЕСНО 6.

В Республике Коми в 2017 г. было зарегистрировано 558 случаев ЭВИ – в 7,5 раза больше, чем в 2016 г., показатель заболеваемости составил 65,4 на 100 000 населения. В структуре заболеваемости энтеровирусной инфекцией суммарная доля вирусной экзантемы и герпетической ангины была равна 60%. Было зарегистрировано три очага групповой заболеваемости ЭВИ в форме вирусной экзантемы с охватом 19 человек, в том числе два очага в детских учреждениях (5 и 9 больных) с контактно-бытовым путем передачи.

Исследование материала от больных было проведено с помощью вирусологического и молекулярного методов, были установлены типы энтеровирусов. Из них 12 ЭВ были идентифицированы как СВА6, по два вируса – как СВА10. В сумме СВА, относящиеся к виду А, и EV71 составили 57% от всех выявленных вирусов. Пять вирусов принадлежали к типу ЕСНО 30, вирусы ЕСНО 25 и ЕСНО 11 были представлены единичными штаммами.

В общей сложности в 2017 г. на территориях СПб РЦ при исследовании 5007 проб от больных ЭВИ было идентифицировано 9 вакцинных полиовирусов (0,2%), изолированных у детей, недавно привитых оральной полиомиелитной вакциной, и 488 неполиомиелитных энтеровирусов (9,8%).

С наибольшей частотой были идентифицированы Coxsackieviruses A, относящиеся к виду А, – 235 вирусов (48%). Среди этих вирусов преобладали СВА6 (71%), 17% вирусов принадлежали к типу СВА4, 6% вирусов относились к типу СВА10, 2,5% – к типам СВА8 и А16. Доля EV71 составила 4,9% среди всех неполиомиелитных энтеровирусов. Суммарная доля энтеровирусов, относящихся к виду А, была равна 53% от всех идентифицированных энтеровирусов. Доля энтеровирусов Coxsackievirus B1–6, в течение многих лет занимавших лидирующее положение среди неполиомиелитных энтеровирусов, была значительно меньше, чем обычно, и составила 10,7%.

Вирусы ЕСНО (всего 119) составили 24,4% среди всех выявленных энтеровирусов. Среди них наиболее высоким был процент выделения энтеровирусов ЕСНО 30 (37,8%) и ЕСНО 18 (20,2%), которые обусловили клиническую картину энтеровирусного менингита на нескольких территориях. Доля вирусов ЕСНО 6 и 9 составила 15,1%, а доля вирусов ЕСНО 11 и 13 была равна 16%.

Важно отметить, что впервые за много лет на одной из территорий СПб РЦ этиологическим агентом сезонного подъема заболеваемости энтеровирусным менингитом явился энтеровирус ЕСНО 18 [19], в Саратовской области в материале от больных ЭВМ был идентифицирован 21 вирус

этого серотипа. По одному вирусу ЕСНО 18 было детектировано в Ленинградской области и Ненецком автономном округе (НАО). В частности, в спортивном лагере на территории Ленинградской области было зарегистрировано групповое заболевание энтеровирусным менингитом (5 подростков из Санкт-Петербурга). У 1 больного был изолирован энтеровирус ЕСНО 18 и у 3 больных были выделены энтеровирусы ЕСНО 9.

При проведении филогенетического анализа нуклеотидных последовательностей 20 изученных штаммов энтеровируса ЕСНО 18 установлено, что они распределились по трем кластерам (рис. 2). Из этих штаммов 19 были выделены в 2017 г.: 17 – от

больных ЭВМ из Саратовской области, по 1 штамму – от больного ЭВМ из очага в Ленинградской области и от больного острой кишечной инфекцией из НАО. Один штамм был изолирован в 2012 г. в Санкт-Петербурге от мигранта из Таджикистана. Штамм, выделенный от мигранта из Таджикистана, и российские вирусы ЕСНО 18, которые циркулировали в 2007–2012 гг. и были выявлены у больных различными формами ЭВИ, образовали отдельный монофилетический кластер 1.

Штаммы, изолированные в Ленинградской области и НАО, вместе с современными европейскими и японскими штаммами сформировали кластер 2. Дивергенция нуклеотидных последовательностей

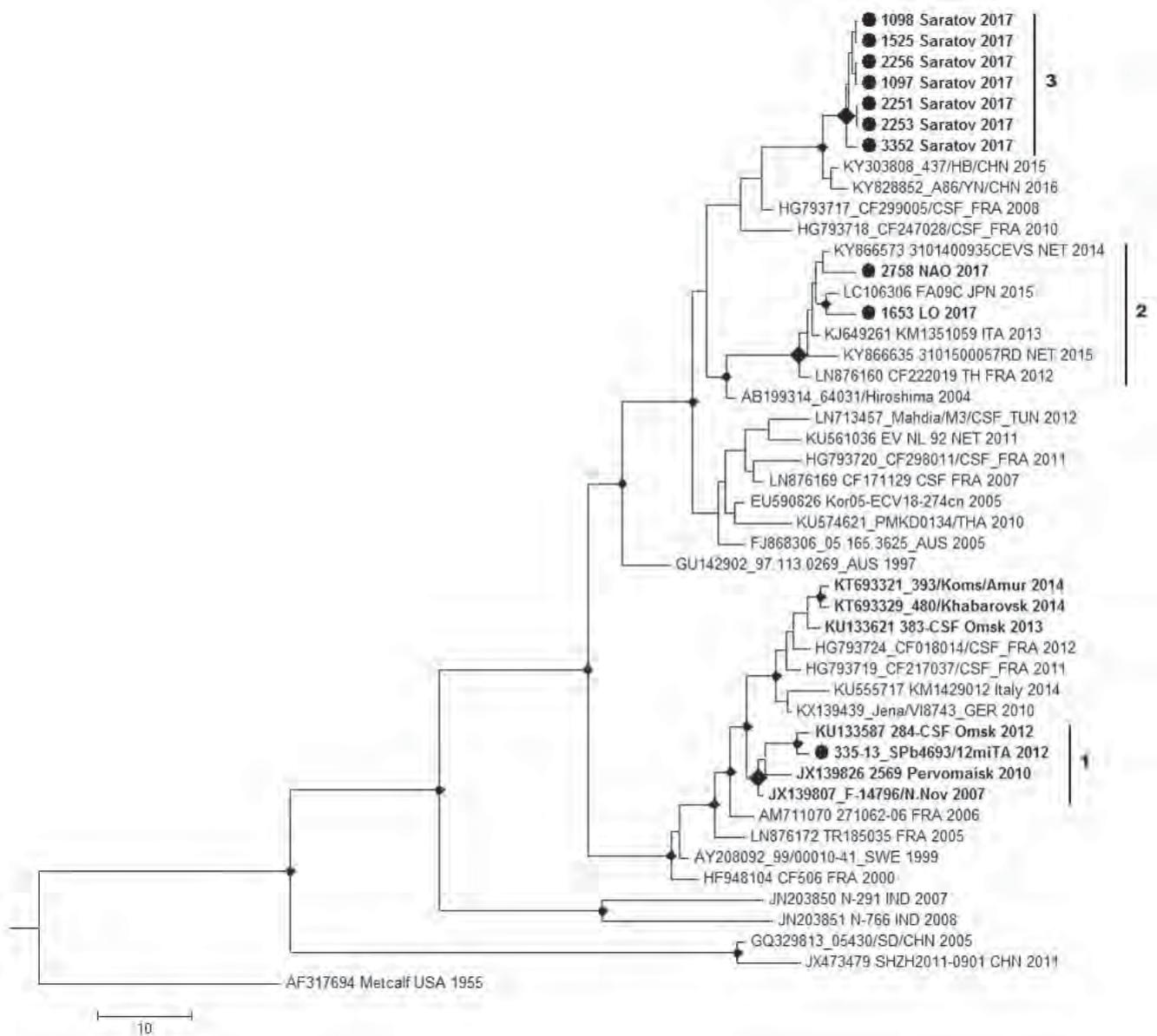


Рис. 2. Филогенетическое дерево для области генома VP1 энтеровирусов ЕСНО18 (324 н.о.). Жирным шрифтом отмечены штаммы, выделенные на территории РФ; ● – штаммы, выделенные на территориях, подконтрольных региональному центру по надзору за полио/ОВП; ♦ – узлы с апостериорной вероятностью выше 0,95

этих двух российских штаммов составила 4,3%, а общий гипотетический предок существовал приблизительно в 2010 г., что в совокупности свидетельствует об отсутствии эпидемиологической связи между случаями заболеваний, вызванных этими вирусами.

Штаммы вируса ЕСНО 18, выделенные в Саратовской области из разных очагов ЭВМ, сформировали монофилетический кластер 3, внутри которого гомология нуклеотидных последовательностей составляла не менее 98,8%, что указывает на единое происхождение этих вирусов и возможную эпидемиологическую связь данных случаев групповой заболеваемости. Сравнение последовательностей, представленных в международных базах данных, показало, что наиболее близкими (96,9–97,5% гомологии) к штаммам из Саратова были вирусы ЕСНО 18, выявленные в Китае во время вспышки

менингита/менингоэнцефалита в провинции Hebei в 2015 г. [19], а также в двух спорадических случаях энтеровирусной экзантемы полости рта и конечностей в провинции Yunnan в 2016 г. [20]. Результаты проведенного филогенетического анализа свидетельствуют о том, что группа штаммов вируса ЕСНО 18, обусловившего подъем заболеваемости ЭВМ в Саратовской области, сформировалась отдельно от штаммов данного типа энтеровируса, циркулировавших на северо-западе России.

Филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей 77 штаммов вируса СВА6, выделенных в 2017 г. от больных ЭВИ в 9 субъектах северо-запада России, показал, что идентифицированные вирусы были генетически неоднородны (рис. 3) и относились к трем субгенотипам современного пандемического генотипа Coxsackievirus A6 – «5», «6» и «8».

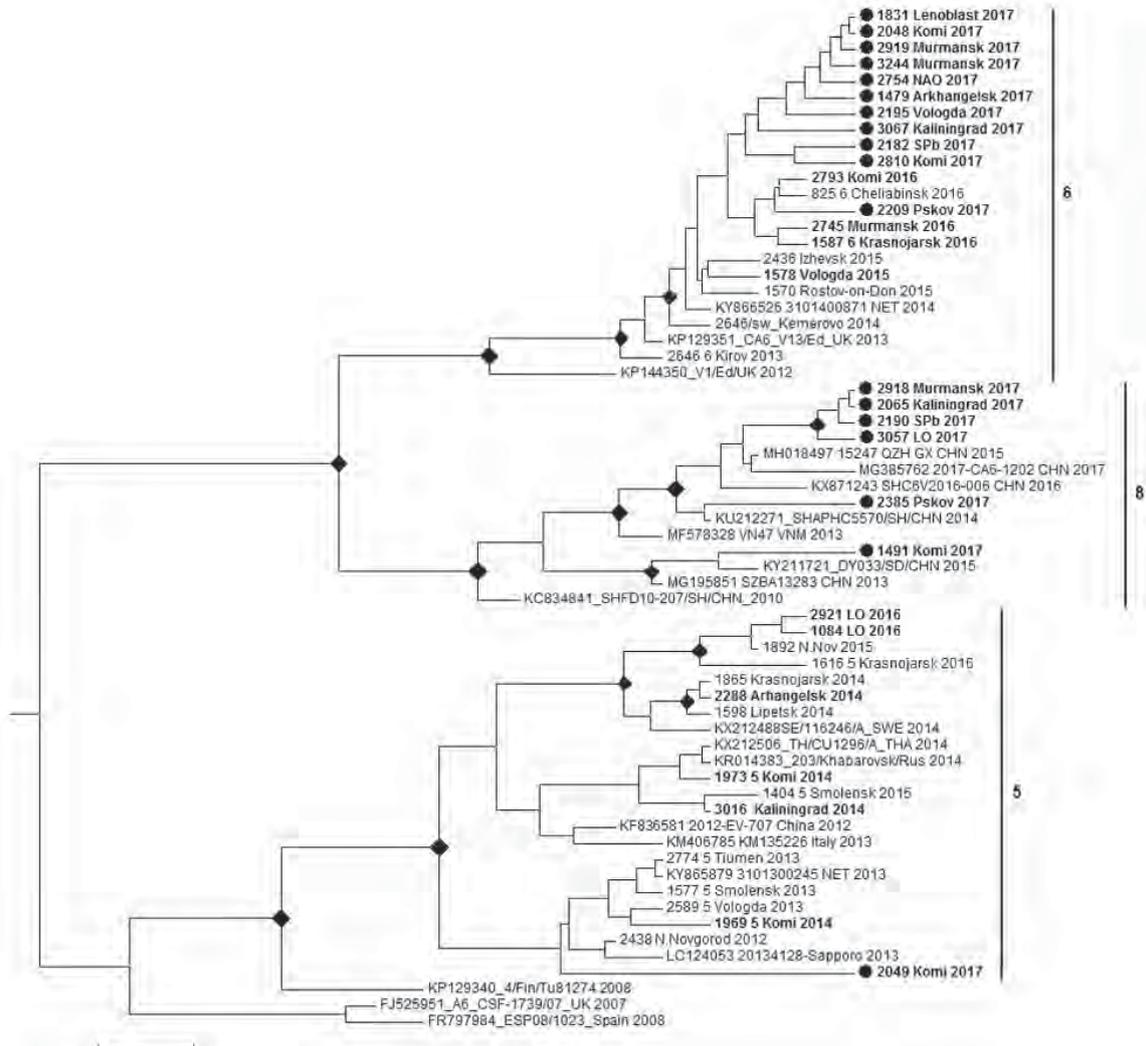


Рис. 3. Филогенетическое дерево для области генома VP1 энтеровирусов пандемического варианта Coxsackievirus A6 (284 н.о). Жирным шрифтом отмечены штаммы, выделенные на территориях СЗФО; ● — штаммы, идентифицированные в 2017 г.; ◆ — узлы с апостериорной вероятностью выше 0,95

Субгенотип 5 был представлен одним штаммом, выделенным от больного ЭВИ из Сысолского района Республики Коми. Этот штамм был генетически отличен от СVA6 субгенотипа 5, идентифицированных в очагах ЭВИ в Ленинградской области в 2016 г. [21]. Большинство идентифицированных штаммов вируса СVA6 относились к субгенотипам 6 и 8. Циркуляция вируса СVA6 субгенотипа 6 была отмечена на девяти территориях (в Республике Коми, Архангельской, Вологодской, Калининградской, Ленинградской, Мурманской, Псковской областях, Ненецком АО и в Санкт-Петербурге), субгенотипа 8 — на шести территориях северо-запада России (в Республике Коми, Калининградской, Ленинградской, Мурманской, Псковской областях и в Санкт-Петербурге).

Следует отметить, что активизация циркуляции энтеровирусов вида А была отмечена в России в 2010 г., и к 2017 г. доля этих вирусов в этиологической структуре ЭВИ составила более 57% [22, 23]. Начиная с 2014 г., СVA6 доминирует среди энтеровирусов, выявляемых у больных экзантемными формами ЭВИ и герпетической ангиной в России, в том числе и при вспышечной заболеваемости. В 2017 г. его циркуляция была отмечена на 64 территориях Российской Федерации. СVA6 был в числе ведущих этиологических агентов ЭВИ на всех территориях, обуславливая высокую заболеваемость, он был выявлен в 42 групповых очагах экзантемы, герпетической ангины, ОРВИ. Доминирование субгенотипов 6 и 8 в структуре CV A6, отмеченное на северо-западе России, наблюдалось в 2017 г. и в целом по России.

Таким образом, в летне-осенний период 2017 г. был отмечен подъем заболеваемости энтеровирусной инфекцией на нескольких административных территориях, курируемых СПб РЦ. При этом течение эпидемического процесса и клинические проявления заболеваний ЭВИ на разных территориях имели существенные отличия.

В Саратовской области большинство случаев заболевания ЭВИ (65%) было представлено энтеровирусным менингитом, показатель заболеваемости ЭВИ превысил среднемноголетний показатель в 4,5 раза. Подъем заболеваемости энтеровирусной инфекцией в Саратовской области в 2016 г. также характеризовался высоким удельным весом ЭВИ (77%) в структуре клинических форм ЭВИ. В 2016 г. эпидемический подъем заболеваемости ЭВИ был обусловлен энтеровирусом ЕСНО 30. Но, в отличие от 2016 г., в 2017 г. в Саратовской области, помимо ЭВИ, в значительном проценте случаев (29%) заболевания ЭВИ имели клиническую картину вирусной экзантемы.

В Мурманской области в 2017 г. большинство случаев ЭВИ (95%) были представлены экзантемными формами заболевания, преобладали такие

клинические формы как экзантема, герпангина — и экзантема в сочетании с герпангиной. Аналогичная ситуация была зафиксирована в Мурманской области в предыдущем 2016 году, когда удельный вес этих клинических форм составил в сумме 86% от всех ЭВИ.

В Республике Коми в 2017 году также преобладали экзантемные формы энтеровирусной инфекции, составившие 60% от всех клинических форм зарегистрированных заболеваний.

Особенности циркуляции энтеровирусов разных серотипов среди населения на отдельных территориях также отличались.

В Саратовской области основным этиологическим фактором заболеваний энтеровирусным менингитом был энтеровирус ЕСНО 18, его доля среди детектированных у больных вирусов составила 41%. У больных с экзантемными формами заболевания были обнаружены *Coxsackievirus A* трех серотипов [2, 21], половина из которых относилась к серотипу СVA6. Суммарная доля выявленных СVA вида А составила 31% от всех идентифицированных энтеровирусов.

В Мурманской области экзантемные формы заболевания были обусловлены СVA пяти серотипов [2, 21], по большей части энтеровирусами CV A4 и A6. Доля выявленных СVA, принадлежащих к виду А, составила 49% от всех идентифицированных энтеровирусов. В 2016 г. в Мурманской области из 36 выделенных энтеровирусов 56% штаммов были идентифицированы как CV A4, A6, A10 и EV71. Вирусы СVA6 были выделены в двух очагах групповых заболеваний в детских дошкольных учреждениях.

В Республике Коми у большинства больных ЭВИ с клинической картиной вирусной экзантемы были идентифицированы СVA6, часть обнаруженных вирусов были отнесены к типу СVA10. В сумме вирусы *Coxsackievirus A* вида А и энтеровирус 71 составили 57% от всех выявленных у больных вирусов.

Филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей штаммов энтеровируса ЕСНО 18 показал, что они распределились по трем кластерам. Штамм, выделенный от мигранта из Таджикистана, и российские вирусы ЕСНО 18, которые циркулировали в 2007–2012 гг., образовали отдельный монофилетический кластер 1. Штаммы, изолированные в Ленинградской области и Ненецком автономном округе, вместе с современными европейскими и японскими штаммами сформировали кластер 2. Штаммы вируса ЕСНО 18, выделенные в Саратовской области из разных очагов ЭВИ, сформировали монофилетический кластер 3. Наиболее близкими к штаммам из Саратова были вирусы ЕСНО 18, выявленные в Китае в 2015 г. Результаты проведенного филогенетического анализа свидетельствуют

о том, что группа штаммов вируса ЕСНО 18, обусловившего подъем заболеваемости ЭВМ в Саратовской области, сформировалась отдельно от штаммов данного типа энтеровируса, циркулировавших на северо-западе России.

Филогенетический анализ штаммов СVA6, выделенных в 2017 г. от больных ЭВИ на северо-западе России, показал, что идентифицированные вирусы относились к трем субгенотипам современного пандемического генотипа СVA6 — 5, 6 и 8. Субгенотип 5 был представлен одним штаммом, выделенным от больного ЭВИ в Республике Коми, который был генетически отличен от СVA6 субгенотипа 5, идентифицированных в очагах ЭВИ в Ленинградской области в 2016 г. Большинство идентифицированных на территориях северо-запада России штаммов СVA6 относились к субгенотипам 6 и 8. Доминирование субгенотипов 6 и 8 в структуре СVA6, отмеченное на северо-западе России, наблюдалось в 2017 г. и в целом по России.

Полученными данными подтверждено значение надзора за энтеровирусной инфекцией в системе эпидемиологического и вирусологического надзора за инфекционными заболеваниями. В постсертификационный период ликвидации полиомиелита надзор за энтеровирусной инфекцией рассматривается как составная часть надзора за полиомиелитом. Результаты проведенных исследований доказывают, что систематический вирусологический надзор за больными энтеровирусной инфекцией обеспечивает получение важных для программы ликвидации полиомиелита данных о циркуляции как полиовирусов, так и неполиомиелитных энтеровирусов среди населения и позволяет определить типы неполиомиелитных энтеровирусов, доминирующие в циркуляции среди населения на разных территориях в разные годы.

Выводы

1. В 2017 г. на ряде территорий Российской Федерации были зафиксированы эпидемические подъемы заболеваемости энтеровирусной инфекцией. На большинстве территорий преобладали экзантемные формы заболевания, и только на одной территории энтеровирусный менингит составил 65% от всех зарегистрированных случаев энтеровирусной инфекции.

2. На территориях, где ведущими были экзантемные формы энтеровирусной инфекции, в качестве этиологических агентов были идентифицированы Coxsackievirus A, принадлежащие к виду A, и энтеровирус 71. Впервые за много лет этиологическим агентом заболеваний энтеровирусным менингитом на одной территории явился энтеровирус ЕСНО 18.

3. Филогенетический анализ показал, что штаммы энтеровируса ЕСНО 18 распределились по

трем кластерам. Энтеровирусы ЕСНО 18, обусловившие подъем заболеваемости энтеровирусным менингитом в Саратовской области, вошли в кластер 3, они сформировались отдельно от других штаммов данного типа энтеровируса, которые циркулировали на северо-западе России.

4. Штаммы энтеровируса Coxsackievirus A6, идентифицированные в 2017 г. на северо-западе России, относились к трем субгенотипам пандемического генотипа вируса СVA6 — 5, 6 и 8. Большинство штаммов относились к субгенотипам 6 и 8. Доминирование субгенотипов 6 и 8 в структуре СVA6, отмеченное на северо-западе России, наблюдалось в 2017 г. и в целом по России.

Литература

1. Онищенко, Г.Г. Сезон энтеровирусного серозного менингита в Нижнем Новгороде в 2007 году: молекулярно-эпидемиологические аспекты / Г.Г. Онищенко [и др.] // Журн. микробиол. — 2009. — № 2. — С. 24–30.
2. Бичурина, М.А. Групповые заболевания энтеровирусной инфекцией, обусловленные вирусами Коксаки А16, на Северо-западе России / М.А. Бичурина [и др.] // Журн. микробиол. — 2014. — № 2. — С. 51–58.
3. Ray CG. Sherris Medical Microbiology. 4th ed. NY (USA): The McGraw-Hill Companies; c2004. Chapter 12, Enteroviruses; p. 531-41.
4. Лукашев, А.Н. Молекулярная эпидемиология вируса ЕСНО 6 — возбудителя вспышки серозного менингита в Хабаровске в 2006 г. / А.Н. Лукашев [и др.] // Вопросы вирусологии. — 2008. — Т. 53, № 1. — С. 16–21.
5. Khetsuriani N, Lamonte-Fowlkes A, Oberste S, et al. Enterovirus surveillance — United States, 1970 — 2005. Morbid. Mortal. Wkly Rep. 2006; 55 (8):1–20.
6. Zang Y, Wang D, Yan D, et al. Molecular evidence of persistent epidemic and evolution of subgenotype B1 coxsackievirus A16-associated hand, foot, and mouth disease in China. J. Clin. Microbiol. 2010 Feb; 48 (2): 619-22.
7. Бичурина, М.А. Сезонный подъем заболеваемости энтеровирусной инфекцией в Новгородской области / М.А. Бичурина [и др.] // Журнал Инфекция и Иммунология. — 2012. — Т. 2, № 4. — С. 747–752.
8. Шишко, Л.А. Этиология сезонных подъемов заболеваемости энтеровирусной инфекцией в Архангельской области / Л.А. Шишко [и др.] // Журнал Инфекция и Иммунология. — 2013. — Т. 3, № 2. — С. 65–72.
9. Бичурина, М.А. Роль энтеровируса ЕСНО30 в этиологии энтеровирусной инфекции на Северо-западе России в 2013 году / М.А. Бичурина [и др.] // Журнал инфектологии. — 2014. — Т. 6, № 3. — С. 84–91.
10. Österback R, Vuorinen T, Linna M, et al. Coxsackievirus A6 and Hand, Foot, and Mouth Disease, Finland. Emerg Infect Dis. 2009 Sep; 15(9):1485-88.
11. Bracho MA, Gonzalez-Candelas F, Valero A, et al. Enterovirus co-infections and onychomadesis after hand, foot, and mouth disease, Spain, 2008. Emerg. Infect. Dis. 2011 Dec; 17 (12): 2223-31.
12. He YQ, Chen L, Xu WB, 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 Nov; 51 (11): 3560-66.
13. Bian L, Wang Y, Mao Q, et al. Coxsackievirus A6: a new emerging pathogen causing hand, foot and mouth disease out-

breaks worldwide. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2015 Jun; 13 (9): 1061-71.

14. Романенкова, Н.И. Надзор за полиомиелитом и энтеровирусной инфекцией на ряде территорий Российской Федерации / Н.И. Романенкова, М.А. Бичурина, Н.Р. Розаева // *Журн. микробиол.* — 2011. — № 6. — С. 32–36.

15. Polio laboratory manual. WHO/IVB/04.10. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2004. 157 p.

16. Nix WA, Oberste MS, Pallansch MA. Sensitive seminested PCR amplification of VP1 sequences for direct identification of all enterovirus serotypes from original clinical specimens. *Clin. Microbiol.* 2006 Aug; 44 (8): 2698-704.

17. Tamura K, Peterson D, Peterson N, et al. MEGA5: Molecular Evolutionary Genetics Analysis using Maximum Likelihood, Evolutionary Distance, and Maximum Parsimony Methods. *Mol. Biol. Evol.* 2011 Oct; 28 (10): 2731-39.

18. Drummond AJ, Suchard MA, Xie D, Rambaut A (2012) Bayesian phylogenetics with BEAUti and the BEAST 1.7. *Mol Biol Evol.* 2012 Feb; 29 (8): 1969-73.

19. Chen X., Li J., Guo J., Xu W., Sun S., Xie Z. An outbreak of echovirus 18 encephalitis/meningitis in children in Hebei Province, China, 2015. *Emerg Microbes Infect.* 2017 Jun; 6(6): e54.

20. Zhang H., Zhao Y., Liu H., Sun H., Huang X., Yang Z., Ma S. Molecular characterization of two novel echovirus 18 recombinants associated with hand-foot-mouth disease. *Sci Rep.* 2017 Aug; 7(1): 8448.

21. Романенкова, Н.И. Непوليوмиелитные энтеровирусы, обусловившие подъем заболеваемости энтеровирусной инфекцией на ряде территорий России в 2016 году / Н.И. Романенкова [и др.] // *Журнал инфектологии.* — 2017. — Т. 9, № 3. — С. 98–108.

22. Новикова, Н.А. Молекулярный мониторинг непوليوмиелитных энтеровирусов на территории России в 2008-2011 г. / Н.А. Новикова [и др.] // *Журн. микробиол.* — 2013. — № 1. — С. 75–78.

23. Голицына, Л.Н. Непوليوмиелитные вирусы в Российской Федерации в 2017 году / Л.Н. Голицына [и др.] // *Заболеваемость, этиологическая структура и вопросы профилактики энтеровирусной (неполио) инфекции. Информационный бюллетень №5 [Internet].* — Нижний Новгород, 2018, Май [cited 2018 Jun 26];4:2-12. Available from: <http://www.nniem.ru/file/razrabotki/2018/byulleten-evi-2017-n5-may-18-1.pdf>

References

1. Onishchenko G.G., Novikova N.A., Efimov E.I., et al. *Jurnal mikrobiologii.* 2009; 2: 24-30 (in Russian).

2. Bichurina M.A., Romanenkova N.I., Novikova N.A. et al. *Jurnal mikrobiologii.* 2014; 2: 51-58 (in Russian).

3. Ray CG. *Sherris Medical Microbiology.* 4th ed. NY (USA): The McGraw-Hill Companies; c2004. Chapter 12, Enteroviruses; p. 531-41.

4. Lukashov A.N., Reznik V.I., Ivanova O.E. et al. *Voprosy virusologii.* 2008; 53(1): 16-21 (in Russian).

5. Khetsuriani N, Lamonte-Fowlkes A, Oberste S, et al. Enterovirus surveillance — United States, 1970 — 2005. *Morbidity Mortal. Wkly Rep.* 2006; 55 (8):1–20.

6. Zang Y, Wang D, Yan D, et al. Molecular evidence of persistent epidemic and evolution of subgenotype B1 coxsackievirus A16-associated hand, foot, and mouth disease in China. *J. Clin. Microbiol.* 2010 Feb; 48 (2): 619-22.

7. Bichurina M.A., Pinykh V.A., Novikova N.A. et al. *Infectsya i immunitet.* 2012; 2(4): 747-752 (in Russian).

8. Shishko L.A., Romanenkova N.I., Bichurina M.A. et al. *Infectsya i immunitet.* 2013; 3(2): 65-72 (in Russian).

9. Bichurina M.A., Romanenkova N.I., Golitsyna L.N. et al. *Jurnal infectologii.* 2014. 6(3): 84-91 (in Russian).

10. Österback R, Vuorinen T, Linna M, et al. Coxsackievirus A6 and Hand, Foot, and Mouth Disease, Finland. *Emerg Infect Dis.* 2009 Sep; 15(9):1485-88.

11. Bracho MA, Gonza'lez-Candelas F, Valero A, et al. Enterovirus co-infections and onychomadesis after hand, foot, and mouth disease, Spain, 2008. *Emerg. Infect. Dis.* 2011 Dec; 17 (12): 2223-31.

12. He YQ, Chen L, Xu WB, 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 Nov; 51 (11): 3560-66.

13. Bian L, Wang Y, Mao Q, et al. Coxsackievirus A6: a new emerging pathogen causing hand, foot and mouth disease outbreaks worldwide. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2015 Jun; 13 (9): 1061-71.

14. Romanenkova N.I., Bichurina M.A., Rozaeva N.R. *Zhurnal mikrobiologii.* 2011; 6: 32-36 (in Russian).

15. Polio laboratory manual. WHO/IVB/04.10. Geneva (Switzerland): World Health Organization; c 2004. 157 p.

16. Nix WA, Oberste MS, Pallansch MA. Sensitive seminested PCR amplification of VP1 sequences for direct identification of all enterovirus serotypes from original clinical specimens. *Clin. Microbiol.* 2006 Aug; 44 (8): 2698-704.

17. Tamura K, Peterson D, Peterson N, et al. MEGA5: Molecular Evolutionary Genetics Analysis using Maximum Likelihood, Evolutionary Distance, and Maximum Parsimony Methods. *Mol. Biol. Evol.* 2011 Oct; 28 (10): 2731-39.

18. Drummond AJ, Suchard MA, Xie D, Rambaut A (2012) Bayesian phylogenetics with BEAUti and the BEAST 1.7. *Mol Biol Evol.* 2012 Feb; 29 (8): 1969-73.

19. Chen X., Li J., Guo J., Xu W., Sun S., Xie Z. An outbreak of echovirus 18 encephalitis/meningitis in children in Hebei Province, China, 2015. *Emerg Microbes Infect.* 2017 Jun;6(6):e54.

20. Zhang H., Zhao Y., Liu H., Sun H., Huang X., Yang Z., Ma S. Molecular characterization of two novel echovirus 18 recombinants associated with hand-foot-mouth disease. *Sci Rep.* 2017 Aug;7(1):8448.

21. Romanenkova N.I., Bichurina M.A., Golitsyna L.N. et al. *Jurnal infectologii.* 2017; 9(3): 98-108 (in Russian).

22. Novikova N.A., Golitsyna L.N., Fomina S.G., Efimov E.I. *Zhurnal mikrobiologii.* 2013; 1: 75-78 (in Russian).

23. Golitsyna L.N., Zverev V.V., Epifanova N.V. et al. *Information bulletin (Internet).* Nizhny Novgorod; 2018. [cited 2018 Jun 26];5:2-12. Available from: [<http://www.nniem.ru/file/razrabotki/2018/byulleten-evi-2017-n5-may-18-1.pdf>] (in Russian).

Авторский коллектив:

Романенкова Наталья Ивановна — ведущий научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, к.м.н.; тел.: 8(812)233-21-56, e-mail: romanenkova@pasteurorg.ru

Голицына Людмила Николаевна — ведущий научный сотрудник Нижегородского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной, к.б.н.; тел.: 8(831)469-79-11, e-mail: mevirfc@rambler.ru

Бичурин Маина Александровна — заведующая лабораторией этиологии и контроля вирусных инфекций Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, д.м.н.; тел.: 8(812)233-21-56, e-mail: romanenkova@pasteurorg.ru

Розаева Надежда Рашитовна — старший научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, к.м.н.; тел.: 8(812)233-21-56, e-mail: rozaeva-n@mail.ru

Канаева Ольга Ильинична — научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера; тел.: 8(812)233-21-56, e-mail: ol.kanaeva@yandex.ru

Зверев Владимир Владимирович — старший научный сотрудник Нижегородского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной, к.б.н.; тел.: 8(831)469-79-11, e-mail: mevirfc@rambler.ru

Созонов Денис Владимирович — младший научный сотрудник Нижегородского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной; тел.: 8(831)469-79-11, e-mail: mevirfc@rambler.ru

Черкасская Ирина Валерьевна — главный специалист-эксперт отдела эпидемиологического надзора Управления Роспотребнадзора по Саратовской области; тел.: 8(845)220-29-29, e-mail: Cherkasskaja_IV@64.rospotrebnadzor.ru

Кириллова Лидия Петровна — начальник вирусологического отделения микробиологической лаборатории Центра гигиены и эпидемиологии в Саратовской области; тел.: 8(845)222-84-14, e-mail: fbuz@gigiena-saratov.ru

Ермакова Марина Васильевна — начальник отдела эпидемиологического надзора Управления Роспотребнадзора по Мурманской области; e-mail: epid@murmanpotrebnadzor.ru

Камынина Людмила Сергеевна — заведующая вирусологической лабораторией Центра гигиены и эпидемиологии в Мурманской области; тел.: 8(815)244-38-67, e-mail: virus@fguzmo.ru

Петухова Марина Борисовна — специалист отдела эпидемиологического надзора Управления Роспотребнадзора по Республике Коми; тел.: 8(821)221-96-90, e-mail: tu@gsenkomi.ru

Грицай Анна Борисовна — заведующая вирусологической лабораторией Центра гигиены и эпидемиологии в Республике Коми; тел.: 8(821)221-30-94, e-mail: grizay68@mail.ru

Новикова Надежда Алексеевна — заведующая лабораторией молекулярной эпидемиологии вирусных инфекций Нижегородского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной, д.б.н.; тел.: 8(831)469-79-11, e-mail: mevirfc@rambler.ru