

## НЕПОЛИОМИЕЛИТНЫЕ ЭНТЕРОВИРУСЫ, ОБУСЛОВИВШИЕ ПОДЪЕМ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ЭНТЕРОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ НА РЯДЕ ТЕРРИТОРИЙ РОССИИ В 2016 Г.

Н.И. Романенкова<sup>1</sup>, М.А. Бичурина<sup>1</sup>, Л.Н. Голицына<sup>2</sup>, Н.Р. Розаева<sup>1</sup>, О.И. Канаева<sup>1</sup>, И.В. Черкасская<sup>3</sup>, Л.П. Кириллова<sup>4</sup>, А.Ю. Батаева<sup>5</sup>, А.С. Барышникова<sup>6</sup>, Н.А. Новикова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия

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

<sup>3</sup> Управление Роспотребнадзора по Саратовской области, Саратов, Россия

<sup>4</sup> Центр гигиены и эпидемиологии в Саратовской области, Саратов, Россия

<sup>5</sup> Управление Роспотребнадзора по Костромской области, Кострома, Россия

<sup>6</sup> Центр гигиены и эпидемиологии в Костромской области, Кострома, Россия

### Nonpolio enteroviruses which caused the rise of enterovirus infection on some territories of Russia in 2016

N.I. Romanenkova<sup>1</sup>, M.A. Bichurina<sup>1</sup>, L.N. Golitsyna<sup>2</sup>, N.R. Rozaeva<sup>1</sup>, O.I. Kanaeva<sup>1</sup>,

I.V. Cherkasskaya<sup>3</sup>, L.P. Kirillova<sup>4</sup>, A.Yu. Bataeva<sup>5</sup>, A.S. Baryshnikova<sup>6</sup>, N.A. Novikova<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> Nizhny Novgorod Science Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after academician

I.N. Blokhina, Nizhny Novgorod, Russia

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

<sup>4</sup> Centre of Hygiene and Epidemiology in Saratov Region, Saratov, Russia

<sup>5</sup> Department of the Federal Service of Surveillance for Protection of Consumers' Rights and Human Welfare for Kostroma Region, Kostroma, Russia

<sup>6</sup> Centre of Hygiene and Epidemiology in Kostroma Region, Kostroma, Russia

### Резюме

*Цель:* характеристика особенностей заболеваемости и этиологического фактора энтеровирусной инфекции (ЭВИ) на ряде территорий России в 2016 г.

*Материалы и методы:* исследовано 2138 проб фекалий от больных ЭВИ. 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:* Эпидемические подъемы заболеваемости ЭВИ в 2016 г. были отмечены на ряде территорий России. В Саратовской области средний многолетний показатель заболеваемости ЭВИ был превышен в два раза. Показатель заболеваемости энтеровирусным менингитом — 3,21 на 100 000 населения (77% от всех случаев ЭВИ) — был выше, чем на других территориях. В Костромской области показатель заболеваемости ЭВИ в 2016 г. был превышен в 11 раз по сравнению с предыдущим годом. На обеих территориях рост заболеваемости был связан с активным включением в циркуляцию энтеровируса ECHO30. Вирусы ECHO30 из Саратовской области принадлежали генотипу h и относились к двум филогенетическим группам, в одну из которых вошли также штаммы, изолированные от больных ЭВИ в Костромской области. В Мурманской и Ленинградской областях в 2016 г. заболевания протекали в основном в виде

### Abstract

*Aim:* Characteristics of the peculiarities and the etiological factor of enterovirus infection on some territories of Russia in 2016.

*Materials and methods:* We investigated 2138 samples from the patients with enterovirus infection. The isolation and identification of enteroviruses were conducted by the 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 peaks of enterovirus infection were fixed on some territories of Russia. In Saratov region the morbidity index of enterovirus infection in 2016 was twice as high as the median morbidity index over previous years. The morbidity level of enterovirus meningitis — 3, 21 for 100000 of the population (77% from all the cases of enterovirus infection) was higher than on the other territories. In Kostroma region the morbidity index of enterovirus infection in 2016 was 11 times higher than the index of the previous year. On both territories the rise of morbidity depends on the active circulation of enterovirus ECHO30. Enteroviruses ECHO30 from Saratov region belonged to two phylogenetic groups of genotype h. To one of them belonged viruses ECHO30 from Kostroma region. In Murmansk and Leningrad regions in 2016 most cases of enterovirus infection were represented by hand, foot and mouth disease (HFMD). The grouped foci of infection were registered in some preschool institutions. The

вирусной экзантемы полости рта и конечностей, были зарегистрированы групповые очаги в детских дошкольных учреждениях. Этиологическим фактором оказались вирусы Коксаки А6, которые относились к разным генетическим вариантам.

**Заключение:** эпидемические подъемы заболеваемости энтеровирусной инфекцией с преобладанием различных клинических форм заболевания были обусловлены разными этиологическими факторами. На территориях, где превалировала клиника энтеровирусного менингита, в качестве этиологического агента были детектированы энтеровирусы ЕСНО 30, которые принадлежали к разным вариантам генотипа h. У больных с клиникой вирусной экзантемы полости рта и конечностей на территориях, где эта клиническая форма была ведущей, основным этиологическим фактором были вирусы Коксаки А6 разных генетических вариантов.

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

## Введение

В постсертификационный период ликвидации полиомиелита надзор за энтеровирусной инфекцией (ЭВИ) рассматривается как составляющая часть надзора за полиомиелитом. 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 [1–5]. Отдельные серотипы могут доминировать в циркуляции в течение нескольких лет, затем исчезать, чтобы появиться годы спустя [6]. Особенности циркуляции различных серотипов энтеровирусов и механизмы смены доминирующих в циркуляции серотипов [7–9] до настоящего времени ясны не полностью. Неполиомиелитные энтеровирусы вызывают заболевания с широким спектром клинических проявлений: асептический менингит, энцефалит, паралич, геморрагический конъюнктивит, увеит, герпетическая ангина, экзантема полости рта и конечностей [1, 5, 6, 7, 9, 10]. Широкий спектр клинических форм ЭВИ свидетельствует о способности энтеровирусов к репродукции в различных органах и тканях человека на основе специфического взаимодействия вирусов с рецепторами чувствительных клеток.

Энтеровирусный менингит (ЭВМ), возбудителями которого могут быть различные серотипы энтеровирусов, является наиболее частым из тяжелых и требующих госпитализации проявлений ЭВИ. Эпидемические подъемы ЭВМ неоднократно регистрировались на различных территориях РФ [7], в том числе на Северо-Западе РФ [2–4].

Экзантема полости рта и конечностей наиболее часто связана с энтеровирусами вида А: ЭВ71, Кок-

саки А6, А10 и А16 [9, 10]. Во время вспышек этой инфекции в Европе, в том числе в РФ [5], Юго-Восточной Азии и Северной Америке, наблюдались заболевания разной степени тяжести. Широкая циркуляция вируса Коксаки А6 в мире наблюдается с 2008 г., когда в Испании, Финляндии и Китае были зафиксированы обусловленные этим вирусом крупные вспышки экзантемных заболеваний [11–13]. Ранее вирус Коксаки А6 выявлялся эпизодически, преимущественно в странах Азиатско-Тихоокеанского региона, активизация циркуляции связана с формированием нового генотипа вируса Коксаки А6 [14].

**Conclusion:** Epidemic peaks of enterovirus infection with the prevalence of different clinical forms of the disease were provoked by different etiological factors. On territories where enterovirus meningitis prevailed strains of enterovirus ECHO30 belonging to different variants of genotype h were detected. In patients with clinical picture of HFMD from territories where this form was leading the etiological factor of infection was Coxsackievirus A6 of different genetic variants.

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

саки А6, А10 и А16 [9, 10]. Во время вспышек этой инфекции в Европе, в том числе в РФ [5], Юго-Восточной Азии и Северной Америке, наблюдались заболевания разной степени тяжести. Широкая циркуляция вируса Коксаки А6 в мире наблюдается с 2008 г., когда в Испании, Финляндии и Китае были зафиксированы обусловленные этим вирусом крупные вспышки экзантемных заболеваний [11–13]. Ранее вирус Коксаки А6 выявлялся эпизодически, преимущественно в странах Азиатско-Тихоокеанского региона, активизация циркуляции связана с формированием нового генотипа вируса Коксаки А6 [14].

**Цель исследования** — характеристика особенностей заболеваемости и этиологического фактора энтеровирусной инфекции на ряде территорий Российской Федерации в 2016 г.

## Задачи исследования

1. Изучение клинических и эпидемиологических особенностей энтеровирусной инфекции на ряде территорий Российской Федерации.
2. Определение этиологического фактора энтеровирусной инфекции путем выделения и идентификация непوليوмиелитных энтеровирусов вирусологическими и молекулярными методами.
3. Анализ филогенетических связей непوليوмиелитных энтеровирусов, изолированных и идентифицированных у больных энтеровирусной инфекцией на разных территориях.

## Материалы и методы

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

В 2016 г. было исследовано 2138 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 Her-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 «Beckman 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 курирует 14 территорий Российской Федерации.

В 2016 г. из 2138 исследованных проб фекалий от больных ЭВИ, в том числе от больных ЭВМ, было изолировано 292 неполиомиелитных энтеровируса, процент выделения составил 13,7%. Из них 244 энтеровируса принадлежали к разным серотипам. С наибольшей частотой были изолированы ЭВ трех серотипов: ЭВ ЕСНО30 в 25,4% случаев, ЭВ Коксаки А разных серотипов – в 22,5% случаев, ЭВ Коксаки В1–6 в 20,5% случаев от общего числа изолированных энтеровирусов.

Энтеровирусы ЕСНО были обнаружены в 131 пробе от больных ЭВИ. Лидирующее положение занимал ЭВ ЕСНО30, на долю которого пришлось 47,4%, доля ЭВ ЕСНО 6 составила 18,3%, ЭВ ЕСНО 9 – 12,2%. Суммарная доля вирусов ЕСНО

других серотипов равнялась 22,1%. Кроме того, от больных ЭВИ было выделено 8 штаммов энтеровируса 71.

Эпидемические подъемы заболеваемости энтеровирусной инфекцией в 2016 г. были отмечены на ряде территорий СПб РЦ (рис. 1).

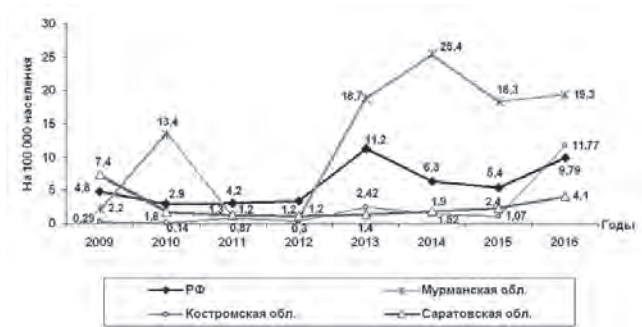


Рис. 1. Заболеваемость энтеровирусной инфекцией на ряде территорий Российской Федерации в 2009–2016 гг.

В 2016 г. в Саратовской области был отмечен более интенсивный, чем в 2012–2015 гг., эпидемический подъем заболеваемости ЭВИ, который продолжался с конца июня по сентябрь. Показатель заболеваемости энтеровирусной инфекцией на 88% превысил среднемноголетний показатель и составил 4,13 на 100 000 населения (см. рис. 1). Предыдущий эпидемический подъем заболеваемости ЭВИ на данной территории, когда показатель заболеваемости достиг 7,4 на 100 000 населения, был зафиксирован в 2009 г. Оба эпидемических подъема были связаны с активным включением в циркуляцию среди населения энтеровируса серотипа ЕСНО 30.

Всего в Саратовской области в 2016 г. было зарегистрировано 103 случая заболевания энтеровирусной инфекцией. Заболеваемость энтеровирусным менингитом превысила среднемноголетний показатель на 60% и составила 3,21 на 100 000 населения, диагноз «Энтеровирусный менингит» был установлен 80 заболевшим. Наибольшее количество больных зарегистрировано в городах Саратов и Энгельс, что составило 80,6% от всех случаев ЭВИ. Среди больных ЭВИ подавляющее большинство составили дети (94,2%), наиболее высокий показатель заболеваемости был зарегистрирован в возрастной группе 3–6 лет – 28,1 на 100 000 населения данной возрастной группы. Следует отметить, что имели место групповые случаи заболеваний ЭВИ. Было зарегистрировано три семейных очага энтеровирусной инфекции, из них два очага с двумя случаями заболевания и один очаг – с тремя случаями заболевания.

У всех 103 больных диагноз ЭВИ был подтвержден обнаружением РНК энтеровирусов в первич-



ном материале с помощью метода ПЦР. Этиологический агент был установлен у 45 больных с помощью вирусологического исследования. Неполиомиелитные энтеровирусы были изолированы и идентифицированы на культурах клеток. Большинство энтеровирусов принадлежали к серотипу ЕСНО30, эти вирусы были обнаружены у 29 больных (64,4%). Энтеровирус ЕСНО6 был выделен от одного больного так же, как ЭВ ЕСНО11, ЭВ Коксаки А 2, 4 и 9 — от 5 больных, энтеровирусы Коксаки В1 — 6 — от 4 больных.

Вирусологическое исследование проб сточной воды позволило выделить и идентифицировать неполиомиелитные энтеровирусы ЕСНО 30 из двух проб, энтеровирусы ЕСНО 3 — из одной пробы и вирусы Коксаки В1 — 6 — из 3 проб сточной воды.

В Костромской области в 2016 г. наблюдался эпидемический подъем заболеваемости энтеровирусной инфекцией, который начался в июле и продолжался до сентября, максимум случаев ЭВИ пришелся на июль — август. С 2006 по 2016 г. эпидемических подъемов заболеваемости ЭВИ на данной территории не было зафиксировано. Показатель заболеваемости энтеровирусной инфекцией в 2016 г. составил 11,77 на 100 000 населения (см. рис. 1), тогда как в 2015 г. он равнялся 1,07, а в 2014 г. — 1,52 на 100 000 населения. Показатель заболеваемости ЭВИ в 2016 г. был превышен в 11 раз по сравнению с показателем предыдущего года ( $p \leq 0,05$ ). Всего в Костромской области в 2016 г. было зарегистрировано 77 случаев заболевания энтеровирусной инфекцией. Следует отметить, что только шести больным, пять из которых — дети до 14 лет, был поставлен диагноз «Энтеровирусный менингит». Большинство случаев заболевания были классифицированы клинически как энтеровирусная инфекция или острая респираторная вирусная инфекция с нейротоксикозом. В 9 случаях заболевание протекало в виде гастроэнтерита, в семи случаях в виде энтеровирусной лихорадки и в редких случаях — в миалгической и герпетической формах. Среди больных ЭВИ подавляющее большинство составили дети до 14 лет — 73 человека (96,1%), среди которых 32 ребенка (43,2%) оказались организованными детьми возрастной группы 3 — 6 лет.

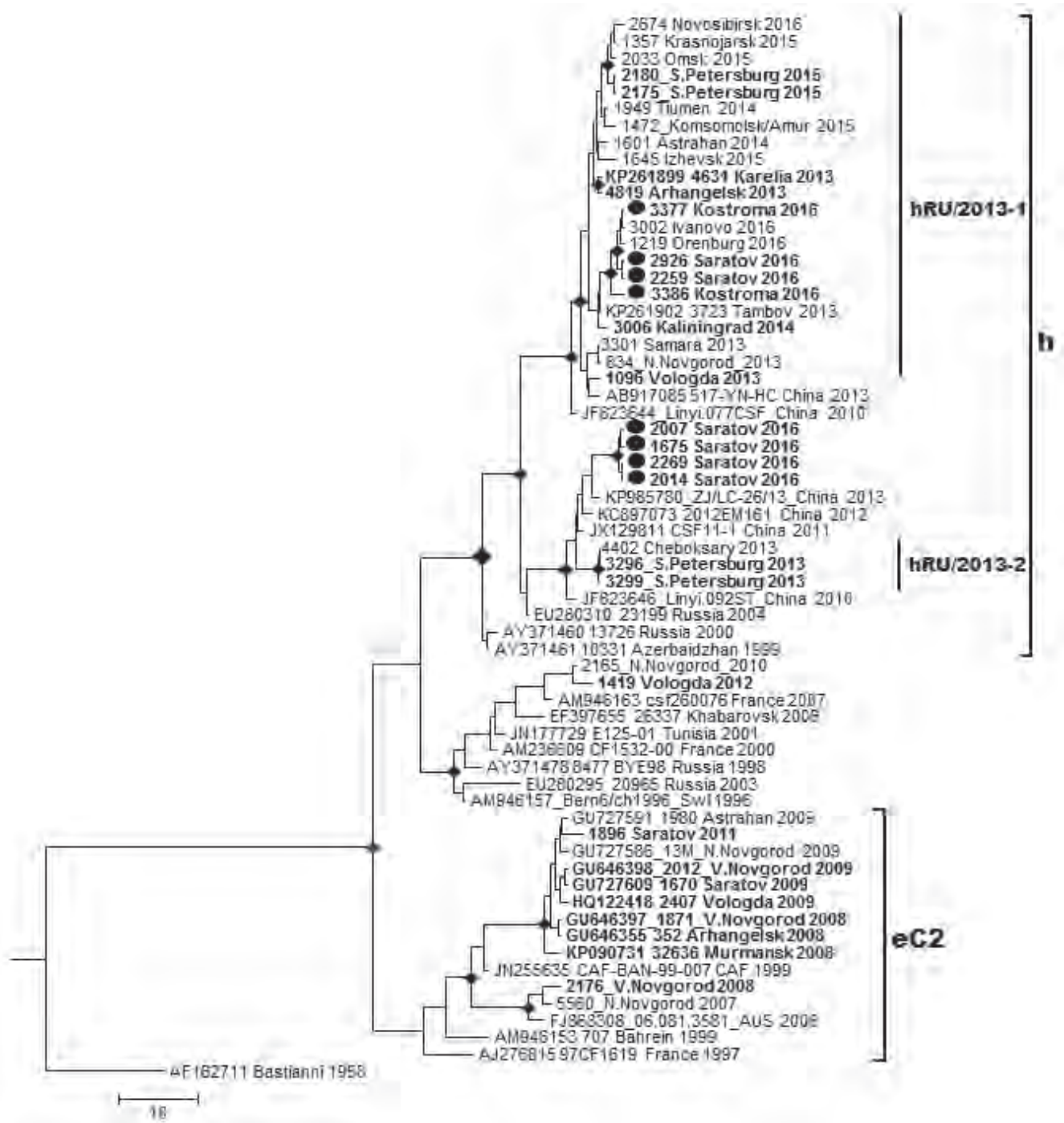
В вирусологической лаборатории СПб РЦ было исследовано 55 проб фекалий от больных энтеровирусной инфекцией из Костромской области. Из этих проб было выделено 35 неполиомиелитных энтеровирусов, то есть 63,6% проб были положительными. В 26 пробах из 55 (47,3%) были детектированы энтеровирусы ЕСНО30. При вирусологическом исследовании 26 проб сточной воды из двух проб были изолированы неполиомиелитные энтеровирусы ЕСНО30.

Установлены нуклеотидные последовательности семи штаммов вируса ЕСНО30, выделенных от

больных ЭВИ из Костромской области, и 18 штаммов — из Саратовской области, они были сравнены с последовательностями вируса ЕСНО30, представленными в международных базах данных и полученными при молекулярном мониторинге неполиомиелитных энтеровирусов в Российской Федерации в 2007 — 2016 гг. [19, 20]. Все изученные вирусы ЕСНО30 принадлежали к генотипу h по классификации J. Bailly [21] и распределились по двум филогенетическим группам (рис. 2).

Штаммы из Костромской области и два штамма из Саратовской области вошли в большой кластер, образованный российскими штаммами эпидемического варианта ЕСНО30-h/2013RU1 [22]. Этот вариант, занесенный на территорию России, предположительно в 2010 — 2011 гг., стал причиной подъема заболеваемости ЭВИ во многих регионах страны в 2013 г., и его распространение продолжалось в 2014 — 2015 гг. [4, 20, 22]. В 2016 г. циркуляция ЕСНО30-h/2013RU1 была зафиксирована на территории 12 субъектов Центрального, Южного, Приволжского, Уральского и Сибирского федеральных округов [20]. Большинство штаммов, изолированных в 2016 г. в Саратовской области, сформировали отдельный монофилетический кластер. Гомология нуклеотидных последовательностей этих штаммов была высока — не менее 97,3%, что свидетельствует об их эпидемиологической связи. Штаммы этого генетического варианта вируса ЕСНО30 значительно отличались от эпидемического варианта ЕСНО30-h/2013RU1 и минорного варианта ЕСНО30-h/2013RU2, выявлявшегося в 2013 г. в Республике Чувашия и Санкт-Петербурге (гомология нуклеотидных последовательностей не превышала 94,9% и 95,9% соответственно). Зарубежные изоляты ЕСНО30, представленные в международных базах данных нуклеотидных последовательностей, также были генетически далеки от саратовских штаммов, самыми близкими (гомология 96,6 — 96,9%) были вирусы ЕСНО30, выделенные в 2011 и 2013 гг. от больных энтеровирусным менингитом в китайских провинциях Fujian и Zhejiang [23]. Результаты филогенетического анализа свидетельствуют о том, что данная группа штаммов сформировалась отдельно от других российских вариантов ЕСНО30-h/2013RU1 и ЕСНО30-h/2013RU2 вследствие отдельного заноса вируса ЕСНО30 генотипа h на территорию РФ в 2014 — 2015 гг.

В Мурманской области во время эпидемического подъема заболеваемости энтеровирусной инфекцией в 2016 г. было зарегистрировано 143 случая ЭВИ, показатель заболеваемости составил 19,3 на 100 000 населения (см. рис. 1) и был выше аналогичного показателя 2015 г. на 3,7%. В предыдущие годы в Мурманской области также наблюдался высокий уровень заболеваемости ЭВИ.



**Рис. 2.** Филогенетическое дерево для области генома VP1 энтеровирусов ECHO30 (● – отмечены штаммы, выделенные в Костромской и Саратовской областях в 2016 г. ◆ – отмечены узлы с апостериорной вероятностью выше 0,95)

Предыдущий эпидемический подъем пришелся на 2010 г., когда показатель заболеваемости ЭВИ составил 13,4 на 100 000 населения.

Заболевания ЭВИ отмечались в 7 из 12 районов области. Было зарегистрировано 10 случаев энтеровирусного менингита, показатель заболеваемости составил 1,35 на 100 000 населения, в 2015 г. этот показатель равнялся 0,26. Удельный вес энтеровирусного менингита в структуре ЭВИ был равен 7% (в 2015 г. — 1,4%). Среди больных ЭВИ дети до 17 лет составили 92,3%. Наибольшие показатели заболеваемости регистрировались в возрастной группе 1–2 года — 355,2 на 100 000 детей данной возрастной группы. По нозологическим формам наибольший удельный вес составили герпетическая ангина (33%), вирусная экзантема полости рта и конечностей (24%) и вирусная экзантема в сочетании с герпетической ангиной (29%). В 2016 г. было зарегистрировано два групповых очага ЭВИ с контактно-бытовым путем передачи инфекции в детских дошкольных учреждениях, где общее число пострадавших составило 15 детей. У всех заболевших детей была отмечена легкая форма течения заболевания, в 11 случаях заболевание протекало в форме вирусной экзантемы полости рта и конечностей.

Вирусологическим методом были исследованы 164 пробы фекалий от больных и контактных. При этом было выделено 36 штаммов энтеровирусов, в том числе 6 вирусов Коксаки А4, 5 вирусов Коксаки А6 (в том числе в групповых очагах), 3 вируса Коксаки А10, 6 штаммов энтеровируса 71 и 16 штаммов энтеровируса Коксаки В4. В 2010–2011 гг. было установлено, что этиологическим фактором групповых заболеваний вирусной экзантемой полости рта и конечностей в Мурманской области были энтеровирусы серотипа Коксаки А16 [5]. В 2012–2015 гг. среди выделенных от больных энтеровирусов преобладали ЭВ Коксаки В1–6.

В Ленинградской области в 2016 г. было зарегистрировано 115 случаев энтеровирусной инфекции, в том числе 13 случаев (11,3%) энтеровирусного менингита. Большинство случаев ЭВИ (50,4%) клинически было представлено экзантемой полости рта и конечностей и герпетической ангиной. Показатель заболеваемости ЭВИ составил 6,73 на 100 000 населения, что в 1,8 раза выше среднегодовалого уровня заболеваемости. При этом были зарегистрированы групповые случаи заболеваемости ЭВИ в двух дошкольных образовательных учреждениях, где пострадал 21 ребенок. Клинически заболевания протекали в большинстве случаев в виде вирусной экзантемы полости рта и конечностей. При исследовании проб от больных из очагов ЭВИ было идентифицировано 16 энтеровирусов Коксаки А 6. В 2012 г., когда в Ленинградской области были зарегистрированы групповые заболе-

вания экзантемой полости рта и конечностей, в 2 дошкольных учреждениях у 18 детей был обнаружен энтеровирус Коксаки А 16 [5].

Следует отметить, что, начиная с 2014 г., вирус Коксаки А6 доминирует среди ЭВ, выявляемых у больных экзантемными формами ЭВИ и герпетической ангиной в РФ, в том числе и при вспышечной заболеваемости. В 2016 г. его циркуляция была отмечена на территории 34 субъектов РФ [20, 24]. В предыдущих исследованиях была выявлена гетерогенность российских штаммов пандемического генотипа Коксаки А6 — дифференцировано 8 генетических вариантов: условно «1–8» [25].

При проведении филогенетического анализа нуклеотидных последовательностей 16 штаммов вируса Коксаки А6, выделенных от больных из очагов энтеровирусной экзантемы в Ленинградской области, и 4 штаммов из очага ЭВИ в Мурманске было установлено, что вирусы Коксаки А6, идентифицированные на Северо-Западе России в 2016 г., были генетически неоднородны (рис. 3) и относились к двум генетическим вариантам: «5» и «6». Вирусы генетического варианта «5», выделенные в разных очагах ЭВИ в Ленинградской области, сформировали монофилетическую группу. Гомология нуклеотидных последовательностей внутри группы была не менее 98,9%, что свидетельствовало о близком родстве идентифицированных штаммов и возможной эпидемиологической связи данных очагов. Гомология 99,3–100% установлена с последовательностью штамма, идентифицированного в 2015 г. в Нижнем Новгороде. Самыми близкими (96,3–97,1%) среди зарубежных изолятов были вирусы Коксаки А6, выявленные в Швеции в 2014 г. [26]. Нуклеотидные последовательности вирусов из очага ЭВИ в Мурманске были полностью гомологичны, что свидетельствует о едином источнике инфекции. Генетически близкие вирусы были идентифицированы в 2014 и 2016 гг. в разных регионах России и в 2014 г. в Голландии. Установленные генетические отличия изученных штаммов говорят о том, что очаги ЭВИ в Ленинградской и Мурманской областях эпидемиологически не были связаны и являются следствием разных заносов вируса Коксаки А6.

Таким образом, на ряде административных территорий России в 2016 г. имели место эпидемические подъемы заболеваемости энтеровирусной инфекцией. Вместе с тем, течение эпидемического процесса на этих территориях имело существенные различия.

Самый высокий показатель заболеваемости ЭВИ был отмечен в Мурманской области (19,3 на 100 000 населения), где на долю энтеровирусного менингита пришлось только 7% от всех заболеваний ЭВИ. В большинстве случаев инфекция протекала в легкой форме и была представлена герпетической ангиной и вирусной экзантемой полости рта и конечностей.

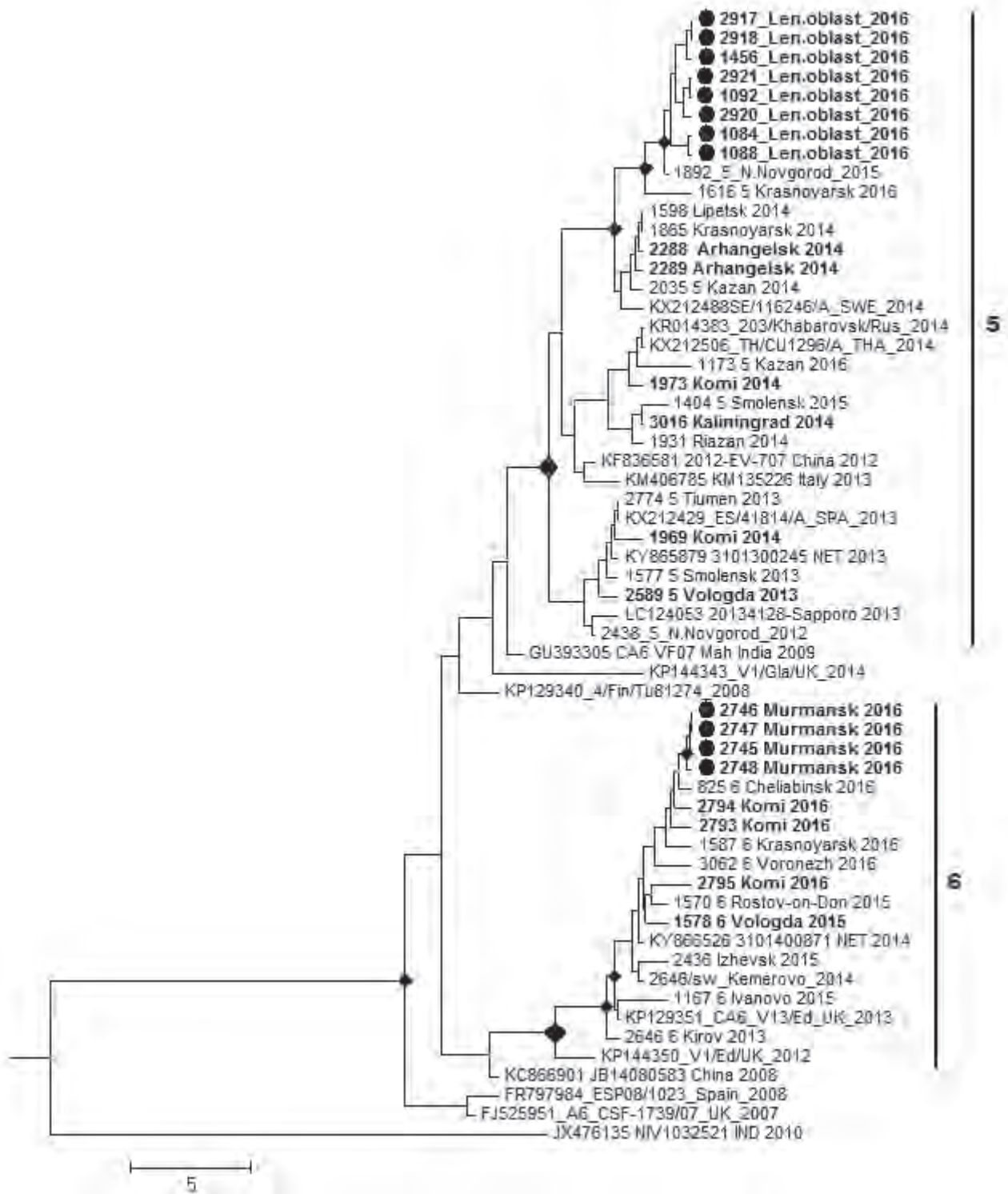


Рис. 3.



В Саратовской области суммарный показатель заболеваемости ЭВИ был самым низким — 4,13 на 100 000 населения, в то время как показатель заболеваемости энтеровирусным менингитом, который составил 77% от всех случаев заболевания ЭВИ, был наиболее высоким — 3,21 на 100 000 населения. При этом средний многолетний уровень заболеваемости ЭВИ в предыдущие несколько лет был превышен в 2 раза. Особенности сезонного подъема заболеваемости энтеровирусной инфекцией в Саратовской области в 2016 г. явились: раннее начало подъема заболеваемости (конец июня, первая половина июля), высокий удельный вес энтеровирусного менингита (77%), доминирование в циркуляции энтеровируса ЕСНО30 (64% от всех идентифицированных энтеровирусов). Предыдущий эпидемический подъем заболеваемости ЭВИ, наблюдавшийся в 2009 г. также был обусловлен энтеровирусом серотипа ЕСНО30. При этом важно отметить, что вирусы ЕСНО30, циркулировавшие на территории Саратовской области в 2009 и 2016 гг. принадлежали к разным генотипам. В 2009 г. в Саратовской области, как и на других территориях СПб РЦ, активно циркулировали энтеровирусы ЕСНО30 генотипа Ес2 [3], который был широко распространен в России в 2008 — 2009 гг. и ранее идентифицировался в Европе и на других континентах. Эпидемический подъем 2016 г. был вызван энтеровирусом ЕСНО30 другого варианта генотипа h, штаммы которого ранее не были идентифицированы на территории РФ.

В Костромской области эпидемический подъем заболеваемости ЭВИ в 2016 г. сопровождался значительным ростом показателя заболеваемости — в 11 раз по сравнению с показателями предыдущих лет, составив 11,77 на 100 000 населения ( $p \leq 0,05$ ). Этот подъем заболеваемости ЭВИ, в отличие от Саратовской области, был обусловлен вариантом генотипа h энтеровируса ЕСНО30, который, начиная с 2013 г., циркулирует на большинстве территорий РФ [19].

Хотя на всех территориях в основном болели дети до 17 лет (от 92,3 до 96,1%), показатели заболеваемости ЭВИ среди детей разного возраста отличались. В Саратовской области самый высокий показатель заболеваемости был зарегистрирован среди детей 3 — 6 лет (28,1 на 100 000 детей этой возрастной группы), у которых в подавляющем большинстве случаев протекало в форме энтеровирусного менингита. В Костромской области 43,2% среди заболевших были организованные дети возрастной группы 3 — 6 лет. Хотя диагноз ЭВИ был поставлен немногим больным, у большинства больных детей с другими диагнозами наблюдались неврологические нарушения. В Мурманской области, напротив, чаще болели дети возрастной группы 1 — 2 года, показатель заболеваемости со-

ставлял 355,2 на 100 000 детей этой возрастной группы. При этом клиническая картина инфекции характеризовалась главным образом вирусной экзантемой полости рта и конечностей.

Особенности циркуляции среди населения отдельных серотипов энтеровирусов на разных территориях также были разными. В Саратовской и Костромской областях доминировали энтеровирусы ЕСНО30 (64,4% и 47,3% соответственно). В Мурманской области более половины выделенных вирусов составили энтеровирус 71 и вирусы Коксаки А6 и 10.

Вероятным фактором распространения инфекции в Костромской области послужило купание в открытом водоеме [27], поскольку в воде из реки Волга была обнаружена РНК энтеровирусов, впоследствии присоединился контактно-бытовой путь передачи инфекции.

Наличие корреляции между серотипами энтеровирусов, изолированными из материала от больных ЭВИ и из проб сточной воды, подтверждают факт интенсивной циркуляции энтеровирусов ЭСНО30 в Саратовской и Костромской областях во время эпидемического подъема заболеваемости энтеровирусной инфекцией в 2016 г.

Полученными данными подтверждена неоспоримая важность эпидемиологического и вирусологического надзора за энтеровирусной инфекцией. Контроль циркуляции полиовирусов и неполиомиелитных энтеровирусов в окружающей среде [27, 28], которая является отражением циркуляции этих вирусов среди населения, также является эффективным инструментом надзора, по данным ВОЗ. Систематический вирусологический надзор за больными энтеровирусной инфекцией и за объектами окружающей среды обеспечивает получение важных для Программы ликвидации полиомиелита данных о циркуляции полиовирусов и неполиомиелитных энтеровирусов среди населения и в окружающей среде. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что только сочетание активного эпидемиологического и высококачественного вирусологического надзора гарантирует поддержание свободного от полиомиелита статуса территорий и позволяет определить серотипы неполиомиелитных энтеровирусов, доминирующие в циркуляции среди населения на разных территориях в разные годы.

## Выводы

1. В 2016 г. на ряде территорий Российской Федерации были зафиксированы эпидемические подъемы заболеваемости энтеровирусной инфекцией с преобладанием различных клинических форм заболевания на разных территориях.

2. Вирусологические и молекулярно-генетические исследования материала от больных ЭВИ с



территорий, где превалировала клиника энтеровирусного менингита, позволили идентифицировать в качестве этиологического агента энтеровируса ЕСНО30.

3. У больных с клиникой вирусной экзантемы полости рта и конечностей на территориях, где эта клиническая форма была ведущей, в качестве основного этиологического фактора ЭВИ были идентифицированы энтеровирусы Коксаки А6.

4. Установлено, что энтеровирусы ЕСНО30, циркулировавшие в Саратовской и Костромской областях в 2016 г., принадлежали к разным вариантам генотипа h. Идентифицированные в том же году энтеровирусы Коксаки А6 у больных из групповых очагов в Мурманской и Ленинградской областях также принадлежали к разным генетическим вариантам, обусловленные ими заболевания ЭВИ явились следствием разных заносов вируса Коксаки А6 на Северо-Запад РФ.

#### 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. Сезонный подъем заболеваемости энтеровирусной инфекцией в Новгородской области / М.А. Бичурина [и др.] // Инфекция и Иммунология. — 2012. — Т. 2, № 4. — С. 747–752.
3. Шишко, Л.А. Этиология сезонных подъёмов заболеваемости энтеровирусной инфекцией в Архангельской области / Л.А. Шишко [и др.] // Инфекция и Иммунология. — 2013. — Т. 3, № 2. — С. 65–72.
4. 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.
5. 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.
6. Ray CG. Sherris Medical Microbiology. 4th ed. NY (USA): The McGraw-Hill Companies; c2004. Chapter 12, Enteroviruses; p. 531-41.
7. 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.
8. 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.
9. Khetsuriani N, Lamonte-Fowlkes A, Oberste S, et al. Enterovirus surveillance — United States, 1970 — 2005. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2006; 55 (8):1–20.
10. Zang Y, Wang D, Yan D, et al. Molecular evidence of persistent epidemic and evolution of subgenotype B1coxsackievirus A16-associated hand, foot, and mouth disease in China. *J. Clin. Microbiol.* 2010 Feb; 48 (2): 619-22.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
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. Новикова, Н.А. Молекулярный мониторинг неполиомиелитных энтеровирусов на территории России в 2008–2011 г. / Н.А. Новикова [и др.] // Журн. микробиол. — 2013. — № 1. — С. 75–78.
20. Голицына, Л.Н. Неполиомиелитные вирусы в Российской Федерации в 2016 году. Заболеваемость, этиологическая структура и вопросы профилактики энтеровирусной (неполио) инфекции. Информационный бюллетень / Л.Н. Голицына [и др.]. — Нижний Новгород, 2017. — <http://www.nniem.ru/file/news/2017/byulleten-evi-n4-2017-sayt.pdf>.
21. Bailly JL, Mirand A, Henquell C, et al. Phylogeography of circulating populations of human echovirus 30 over 50 years: nucleotide polymorphism and signature of purifying selection in the VP1 capsid protein gene. *Infect. Genet. Evol.* 2009 Jul; 9 (4): 699-708.
22. Голицына, Л.Н. Молекулярная характеристика эпидемического варианта вируса ЕСНО30-2013 / Л.Н. Голицына [и др.] // Сборник трудов VIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молекулярная диагностика-2014». — М., 2014. — Т. 1. — С. 416–417.
23. Yang XH, Yan YS, Weng YW. Molecular epidemiology of Echovirus 30 in Fujian, China between 2001 and 2011. *J. Med. Virol.* 2013 Apr; 85 (4): 696-702.
24. Сапега, Е.Ю. Эпидемиологическая ситуация по энтеровирусной инфекции в Дальневосточном федеральном округе в 2016 году. Заболеваемость, этиологическая структура и вопросы профилактики энтеровирусной (неполио) инфекции. Информационный бюллетень / Е.Ю. Сапега, Л.В. Бутакова, О.Е. Троценко. — Нижний Новгород, 2017. — <http://www.nniem.ru/file/news/2017/byulleten-evi-n4-2017-sayt.pdf>.
25. Голицына, Л.Н. Вирус Коксаки А6 в Российской Федерации в 2014 году / Л.Н. Голицына [и др.] // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. — 2015. — № 28. — С. 12–20.
26. Puenpa J, Vonqpunawad S, Osterback R, et al. Molecular epidemiology and evolution of human coxsackievirus A6. *J. Gen. Virol.* 2016 Dec; 97 (12): 3225-31.

27. Новик, Е.С. Значимость водного фактора в возникновении вспышек энтеровирусной инфекции на территории Хабаровского края / Е.С. Новик [и др.] // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. — 2009. — № 14. — С. 6–13.

28. Hovi T, Stenvik M, Partanen H, Kangas A. Poliovirus surveillance by examining sewage specimens. Quantitative recovery of virus after introduction into sewage at remote upstream location. *J. Epidemiol. Infect.* 2001 Aug; 127 (1): 101-6.

#### References

1. Onishchenko G.G., Novikova N.A., Efimov E.I., et al. *Jurnal microbiologii.* 2009; 2: 24-30 (in Russian).
2. Bichurina M.A., Pinykh V.A., Novikova N.A et al. *Infectsya i immunitet.* 2012; 2(4): 747-752 (in Russian).
3. Shishko L.A., Romanenkova N.I., Bichurina M.A. et al. *Infectsya i immunitet.* 2013; 3(2): 65-72 (in Russian).
4. Bichurina M.A., Romanenkova N.I., Golitsyna L.N. et al. *Jurnal infectologii.* 2014. 6(3): 84-91 (in Russian).
5. Bichurina M.A., Romanenkova N.I., Novikova N.A. et al. *Jurnal microbiologii.* 2014; 2: 51-58 (in Russian).
6. Ray CG. *Sherris Medical Microbiology.* 4th ed. NY (USA): The McGraw-Hill Companies; c2004. Chapter 12, Enteroviruses; p. 531-41.
7. Lukashev A.N., Reznik V.I., Ivanova O.E. et al. *Voprosy virusologii.* 2008; 53(1): 16-21 (in Russian).
8. Romanenkova N.I., Bichurina M.A., Rozaeva N.R. *Zhurnal mikrobiologii.* 2011; 6: 32-36 (in Russian).
9. Khetsuriani N, Lamonte-Fowlkes A, Oberste S, et al. Enterovirus surveillance — United States, 1970 — 2005. *Morbidity Mortal. Wkly Rep.* 2006; 55 (8):1 — 20.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.

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

20. Golitsyna L.N., Zverev V.V., Epifanova N.V. et al. Zaboлеваemost, etiologicheskaya structura i voprosy proilaktiki enterovirusnoy (nepolio) infektsii. Information bulletin (Internet). Nizhny Novgorod; 2017. [cited 2017 Jun 6]; 4: 25-31. Available from: <http://www.nniem.ru/file/news/2017/byulleten-evi-n4-2017-sayt.pdf> (in Russian).

21. Bailly JL, Mirand A, Henquell C, et al. Phylogeography of circulating populations of human echovirus 30 over 50 years: nucleotide polymorphism and signature of purifying selection in the VP1 capsid protein gene. *Infect. Genet. Evol.* 2009 Jul; 9 (4): 699-708.

22. Golitsyna L.N., Novikova N.A., Fomina S.G., et al. *Sbornik trudov VIII Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii "Molekulyarnaya diagnostika"* [The 8th Russia-wide scientific conference with international participation "Molecular Diagnostics 2014"]. Vol.1. Moscow; 2014. P. 416-17 (in Russian).

23. Yang XH, Yan YS, Weng YW. Molecular epidemiology of Echovirus 30 in Fujian, China between 2001 and 2011. *J. Med. Virol.* 2013 Apr; 85 (4): 696-702.

24. Sapega E.Y., Trotsenko O.E., Butakova L.V. Zaboлеваemost, etiologicheskaya structura i voprosy proilaktiki enterovirusnoy (nepolio) infektsii. Information bulletin (Internet). Nizhny Novgorod; 2017. [cited 2017 Jun 6]; 4: 25-31. Available from: <http://www.nniem.ru/file/news/2017/byulleten-evi-n4-2017-sayt.pdf> (in Russian).

25. Golitsyna L.N., Zverev V.V., Parfenova O.V., et al. *Dalnevostochnyi zhurnal infektsionnoi patologii.* 2015; 28: 12-20 (in Russian).

26. Puenpa J, Vonqpunawad S, Osterback R, et al. Molecular epidemiology and evolution of human coxsackievirus A6. *J. Gen. Virol.* 2016 Dec; 97 (12): 3225-31.

27. Novik E.S., Reznik V.I., Karavanskaya T.N. et al. *Dalnevostochnyi zhurnal infektsionnoi patologii.* 2009; 14: 6-13 (in Russian).

28. Hovi T, Stenvik M, Partanen H, Kangas A. Poliovirus surveillance by examining sewage specimens. Quantitative recovery of virus after introduction into sewage at remote upstream location. *J. Epidemiol. Infect.* 2001 Aug; 127 (1): 101–6.

#### 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: poliospb@NR3854.spb.edu

*Бичурина 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: poliospb@NR3854.spb.edu

*Голицына Людмила Николаевна* — ведущий научный сотрудник Нижегородского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени академика И.Н. Блохиной, к.б.н.; тел.: 8(831)469-79-11, e-mail: mevirc@rambler.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: poliospb@NR3854.spb.edu

*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

*Черкасская Ирина Валерьевна* – главный специалист-эксперт отдела эпидемиологического надзора Управления Роспотребнадзора по Саратовской области; тел.: 8(8452)20-29-29, e-mail: Cherkasskaja\_IV@64.rosпотреbnadzor.ru

*Кириллова Лидия Петровна* – начальник вирусологического отделения микробиологической лаборатории Центра гигиены и эпидемиологии в Саратовской области; тел.: 8(8452)22-84-14, e-mail: fbuz@gigiena-saratov.ru

*Батаева Анна Юрьевна* – заместитель руководителя Управления Роспотребнадзора по Костромской области, тел.: 8(4942)42-33-31, e-mail: central@44.rosпотреbnadzor.ru

*Барышникова Анастасия Сергеевна* – врач-вирусолог отделения вирусологических исследований микробиологической лаборатории Центра гигиены и эпидемиологии в Костромской области; тел.: 8(4942)51-61-33, e-mail: central@fguz44.ru

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