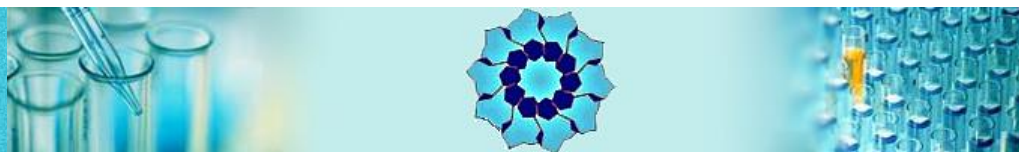




Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав
потребителей и благополучия человека



БЛОХИНА И.Н.
(1921-1999)



ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт
эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной»

Информационный бюллетень

*Заболеваемость, этиологическая структура и вопросы
профилактики энтеровирусной (неполио) инфекции*

№7 , май 2020

СОДЕРЖАНИЕ



Заболеваемость энтеровирусной (неполио) инфекцией в 2019 году в Российской Федерации



Разнообразие энтеровирусов в Российской Федерации в 2019 году



Вирус Коксаки А2

*Референс-центр по мониторингу
энтеровирусных инфекций*

Заболеваемость, этиологическая структура и вопросы профилактики энтеровирусной (неполио) инфекции // Информационный бюллетень Референс-центра по мониторингу энтеровирусных инфекций ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора (май 2020 года, г. Нижний Новгород).

Авторы: Новикова Н.А.

Голицына Л.Н.

Зверев В.В.

Морозова Н.С.

Михайлова Ю.М.

Рецензент: д.м.н. Н.Н. Зайцева

Информационный бюллетень посвящен характеристике особенностей проявлений эпидемического процесса энтеровирусной инфекции в сезон 2019 года и прогнозу на 2020 год.

Тел. (831) 469 79 12

Факс (831) 469 79 20

E-mail: mevirfc@mail.ru

Разрешается использование материалов бюллетеня со ссылкой на авторов.

Энтеровирусная (неполио) инфекция в Российской Федерации, 2019 г.

Н.С. Морозова, Ю.М. Михайлова

Федеральное бюджетное учреждение здравоохранения «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, г. Москва

Заболееваемость энтеровирусной (неполио) инфекцией (ЭВИ) в Российской Федерации характеризуется циклическими колебаниями при тенденции к росту. В 2019 г. отмечался рост показателя заболеваемости ЭВИ по сравнению с 2018 г. на 28,5%, по сравнению со среднегодовым показателем (СМП) за предыдущие 10 лет – в 1,9 раза (рис.). Показатель заболеваемости энтеровирусным менингитом (ЭВМ) остался на уровне 2018 г. и составил 2,16 на 100 тыс. населения.

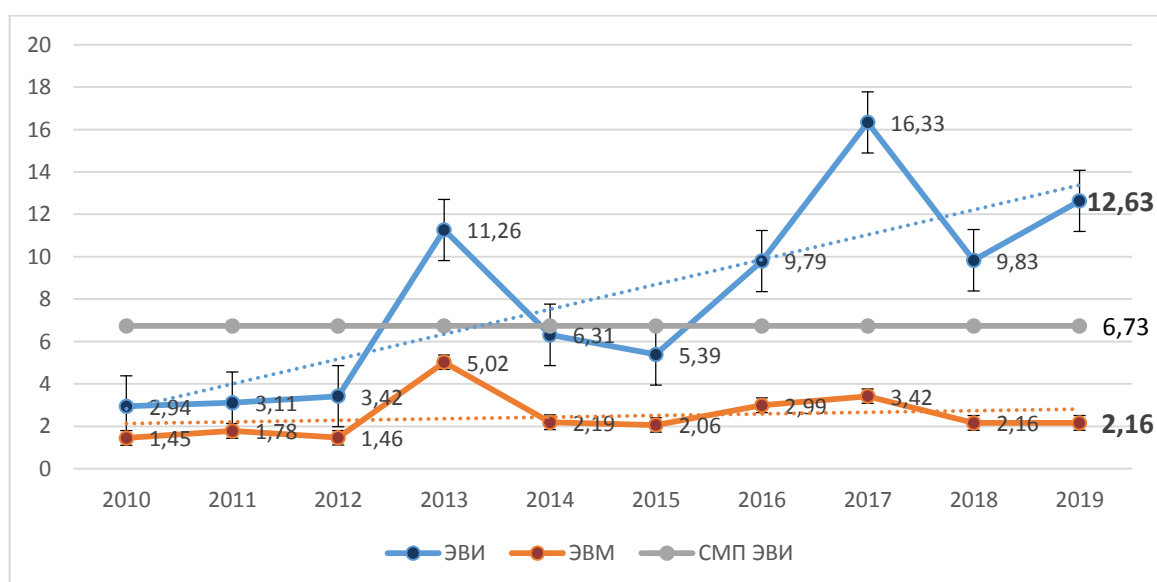


Рисунок. Динамика заболеваемости ЭВИ и ЭВМ, Российская Федерация, 2010-2019 гг., показатель на 100 тыс. населения

В 2019 г. случаи ЭВИ зарегистрированы во всех субъектах Российской Федерации. Территория Российской Федерации характеризуется неравномерностью распределения показателя заболеваемости ЭВИ. Наиболее высокие показатели заболеваемости ЭВИ в 2019 г. зарегистрированы в Республике Тыва (174,56 на 100 тыс. населения), Сахалинской (126,15), Республике Калмыкия (115,31), Мурманской области (73,25), Ханты-Мансийском автономном округе (63,88), Хабаровском крае (62,27), Еврейской автономной области (58,4). Вместе с тем, единичные случаи ЭВИ зарегистрированы в Чеченской Республике, Ненецком и Чукотском автономных округах.

Случаи ЭВИ зарегистрированы среди всех возрастных групп, удельный вес детей до 17 лет в 2019 г., как и прежде, составил более 90%.

Сезонный подъем заболеваемости ЭВИ в 2019 г. начался, как и в предыдущие года, в июле, длился 4 месяца, максимальная заболеваемость зарегистрирована в августе-сентябре (2,70 и 2,87 на 100 тыс. населения соответственно).

Продолжилась в 2019 г. и тенденция к снижению удельного веса ЭВМ в структуре клинических форм ЭВИ. В 2019 г. данный показатель составил в среднем по стране 17,1%. При этом в субъектах Российской Федерации отмечалась значительная разница в клинической структуре ЭВИ. Случаи ЭВМ отсутствовали в 11-ти субъектах страны (республики Ингушетия, Алтай, Кабардино-Балкарская, Карачаево-Черкесская республики, Камчатский край, Владимирская, Курская, Тверская, Псковская, Магаданская области, Чукотский автономный округ). Вместе с тем, удельный вес ЭВМ составил 100% из числа зарегистрированных случаев ЭВИ в Республике Северная Осетия-Алания и Ненецком автономном округе.

Подобные различия в показателях заболеваемости ЭВИ, в структуре клинических форм могут быть связаны с различным спектром циркулирующих неполиоэнтеровирусов в субъектах Российской Федерации, с разным качеством организации эпидемиологического надзора за ЭВИ, состоянием диагностики, уровнем фоновой заболеваемости, полноты регистрации малых клинических форм ЭВИ.

Традиционно актуальна ЭВИ при формировании очагов групповой заболеваемости, особенно в детских организованных коллективах и летних оздоровительных организациях. В 2019 г. в Российской Федерации зарегистрировано 60 очагов групповой заболеваемости ЭВИ с числом пострадавших 925 человек, из них 94,6% – дети в возрасте до 17 лет. Наибольшее число очагов (43 очага, 268 пострадавших), как и в предыдущие года, зарегистрировано в дошкольных образовательных организациях. При этом наибольшее число пострадавших (580 человек в 5-ти очагах) зарегистрировано среди неорганизованного населения. Объектами риска распространения инфекции последние годы являются также детские игровые комнаты при торговых (торгово-развлекательных) центрах.

Несмотря на большую проводимую работу в ряде субъектов Российской Федерации остаются проблемы организации выявления, обследования случаев ЭВИ. Регистрируются либо единичные случаи, либо только очаги групповой заболеваемости. При проведении исследований на неполиоэнтеровирусы методом ПЦР в медицинских организациях не всегда проводится дальнейшая расшифровка до типа вируса. Существует проблема недоучета лабораторно необследованных случаев с подозрением на ЭВИ, что особенно важно для регистрации и мониторинга заболеваемости тяжелыми и атипичными формами. Во многом эта проблема может быть связана с отсутствием лабораторных молекулярно-генетических исследований на энтеровирусы в стандартах оказания медицинской помощи больным с клиническими проявлениями ЭВИ.

Отсутствие специфической профилактики ЭВИ и сложность прогнозирования эпидемиологической ситуации (из-за многообразия типов энтеровирусов), мониторинг заболеваемости и выявление предпосылок и предвестников неблагополучия по ЭВИ является чрезвычайно важным для своевременной реализации профилактических и противоэпидемических мероприятий.

Эпидемиологическая ситуация по энтеровирусной инфекции в РФ в 2019 году: заболеваемость, результаты лабораторной диагностики, прогноз на 2020 г.

Голицына Л.Н.¹, Зверев В.В.¹, Пономарева Н.В.¹, Кашников А.Ю.¹, Леонов А.В.¹, Сашина Т.А.¹,
Епифанова Н.В.¹, Резайкин А.В.², Сапега Е.Ю.³, Новикова Н.А.¹

¹ФБУН «Нижегородский НИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора
²ФБУН «Екатеринбургский НИИ вирусных инфекций» Роспотребнадзора
³ФБУН «Хабаровский НИИЭМ» Роспотребнадзора

Заболеваемость. Согласно данным, предоставленным ФБУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии», в целом по России за январь-декабрь 2019 г. зарегистрировано 18504 случая энтеровирусной инфекции (ЭВИ), из них 3166 случаев энтеровирусного менингита (ЭВМ). Средние по России показатели заболеваемости ЭВИ составили 12,6 на 100 тыс. населения, что на 28,0 % выше аналогичных показателей 2018 г., когда было зарегистрировано 14441 случаев ЭВИ. Следует отметить, что в 2019 г. заболеваемость ЭВМ сохранилась на уровне 2018 г., а рост заболеваемости ЭВИ в целом произошел за счет увеличения числа случаев неменингеальных форм (Рис. 1).

Как и прежде, территория РФ в 2019 г. характеризовалась ярко выраженной неравномерностью распределения заболеваемости ЭВИ/ЭВМ по федеральным округам и субъектам. В большинстве субъектов (54 субъекта) наблюдался рост заболеваемости ЭВИ, в некоторых регионах заболеваемость оставалась высокой и превышала среднюю по России.

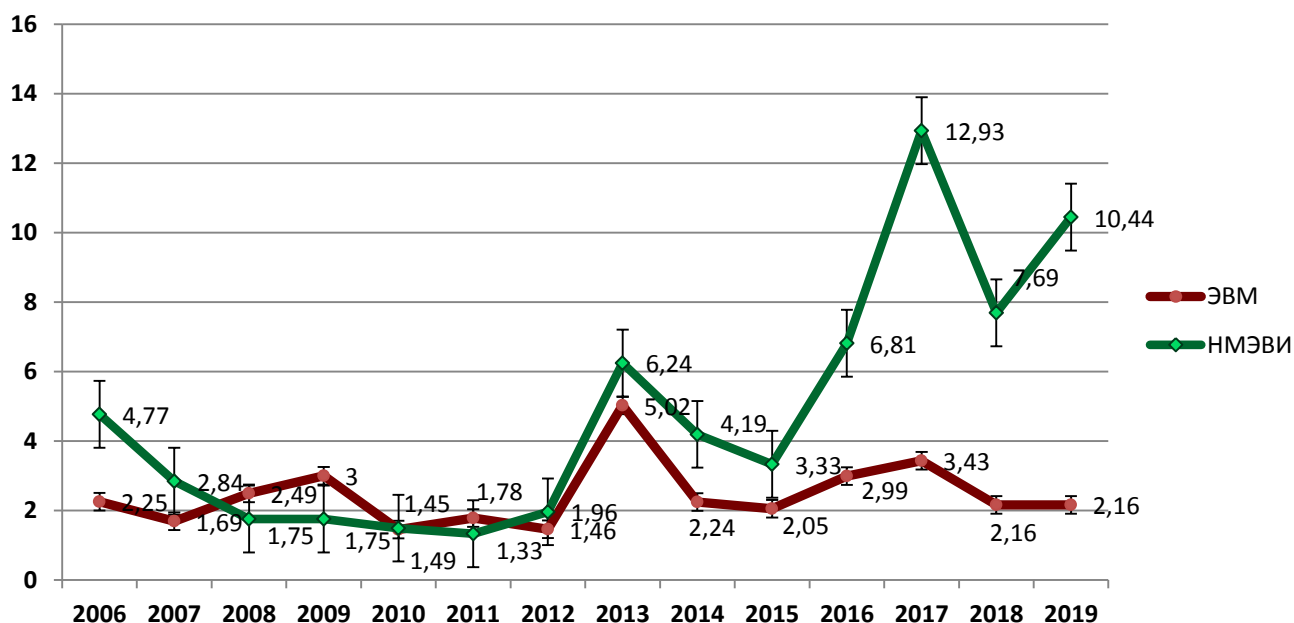


Рисунок 1. Многолетняя динамика заболеваемости ЭВМ и неменингеальными формами ЭВИ в Российской Федерации (на 100 тыс. населения)

В 31 субъекте показатели заболеваемости ЭВИ превышали средние по России, в 50 субъектах был превышен среднееголетний в среднем по РФ ($6,85^{0/0000}$) уровень. Самая высокая заболеваемость – 176,18, 126,44 и 114,20 на 100 тыс. населения, была

зарегистрирована, соответственно, в Республике Тыва, Сахалинской области и Республике Калмыкия. Показатели заболеваемости, значительно превышающие средние по России, были зарегистрированы в Мурманской области (72,79 ‰), Ханты-Мансийском АО – Югре (64,22 ‰), Хабаровском крае (61,99 ‰), Еврейской АО (57,63 ‰), Республике Алтай (47,81 ‰), Тюменской области (47,17 ‰), Республике Коми (44,58 ‰), Амурской области (42,75 ‰), Ямало-Ненецком АО (40,39 ‰). Наибольшее неблагополучие по ЭВИ наблюдалось в Дальневосточном федеральном округе. Рост заболеваемости ЭВИ зарегистрирован во всех, за исключением Курганской области, субъектах Уральского федерального округа. На территории Европейской части России, помимо Республики Калмыкия, Мурманской области и Республики Коми, рост заболеваемости ЭВИ был зафиксирован в г. Севастополь (рост 17,0 % второй год, 29,35 ‰), Астраханской (4,4 раза, 27,3 ‰) и Ярославской областях (11,8 %, 22,16 ‰), Удмуртской Республике (1,7 раз, 20,73 ‰), Липецкой области (2,6 раз, 17,52 ‰), Пермском крае (22,9 %, 16,06 ‰), Краснодарском крае (1,6 раз, 11,29 ‰). Несмотря на снижение, высокий уровень заболеваемости оставался в Калининградской (24,03 ‰) и Вологодской (16,52 ‰) областях.

Рост заболеваемости ЭВМ отмечен на территориях 17 субъектов РФ. Самые высокие показатели зарегистрированы в г. Севастополь (29,35 ‰), Республике Тыва (19,68 ‰), Астраханской области (18,27 ‰). Снизилась по сравнению с 2018 г., но по-прежнему была высокой заболеваемость ЭВМ в Хабаровском крае (10,82 ‰), Свердловской области (9,87 ‰). По итогам 2019 г. средняя по России заболеваемость ЭВМ (2,16 ‰) была превышена в 26 субъектах, случаи ЭВМ не были зарегистрированы в 11 субъектах.

Кроме ЭВМ, в структуре клинических форм ЭВИ регистрировались экзантема, герпангина, энтеровирусная лихорадка, ОРВИ, ОКИ. В среднем доля ЭВМ в структуре клинических форм ЭВИ была меньше, чем в 2018 г., и составила 17,11%, по сравнению с 21,9%.

По данным, представленным Управлениями Роспотребнадзора по 21 субъекту РФ, заболевания протекали преимущественно в среднетяжелой форме. В Санкт-Петербурге у 24,5 % больных ЭВМ, наблюдалось тяжелое течение заболевания.

Так же как и в предыдущие годы, в 2019 г. ЭВИ болело население всех возрастных групп. В возрастной структуре ЭВИ наибольшей была доля детей до 17 лет – 91,89 %. На территориях с низким удельным весом серозного менингита в структуре клинических форм ЭВИ наиболее пораженной была группа детей от 1 года до 2 лет. ЭВМ чаще болели организованные дети 3-14 лет.

Результаты лабораторной диагностики. Этиологическая структура ЭВИ. В 2019 г. был исследован материал от 1855 пациентов с ЭВИ и 242 пробы из объектов окружающей среды, поступивший в Референс-центр по мониторингу ЭВИ, Урало-Сибирский и Дальневосточный региональные научно методические центры по изучению ЭВИ (далее Центры) из 74 субъектов 8-ми ФО РФ. Методом секвенирования фрагментов генома тип вируса был установлен в 1638 случаях.

У пациентов с ЭВИ тип вируса установлен в 1516 случаях. Идентифицировано 42 типа неполиомиелитных ЭВ (Табл. 1). Соотношение вирусов видов ЭВА:ЭВВ:ЭВС составило 59,49%:36,60%:3,91%.

Таблица 1

Вирусы, идентифицированные у пациентов с ЭВИ в 2019 г.

	Тип ЭВ	Округ РФ								Всего
		ЦФО	СЗФО	ПФО	ЮФО	СКФО	УФО	СФО	ДФО	
1	CA2	10	4	15	2	1	7	18	9	66
2	CA4	11	3	8	2	17	2	3	15	61
3	CA5	1	1	1	0	0	2	2	9	16
4	CA6	18	13	31	6	19	75	83	192	437
5	CA8	0	0	0	0	0	2	3	1	6
6	CA10	11	10	10	1	3	3	2	11	51
7	CA16	24	27	15	27	9	36	17	37	192
8	ЭВА71	3	8	35	0	7	0	8	2	63
9	ЭВА89	0	0	1	0	0	0	0	0	1
10	CA9	2	2	2	0	0	4	6	2	18
11	CB1	1	0	5	0	0	3	3	5	17
12	CB2	1	0	5	0	1	2	3	9	21
13	CB3	0	1	6	0	4	1	4	32	48
14	CB4	2	1	3	1	0	7	6	5	25
15	CB5	9	4	15	3	13	13	6	15	78
16	E2	0	0	1	0	0	0	1	0	2
17	E3	0	0	1	0	0	0	0	0	1
18	E4	2	0	2	0	0	0	5	8	17
19	E5	0	0	0	0	0	1	0	7	8
20	E6	1	1	2	7	2	4	23	0	40
21	E7	1	0	0	1	0	1	2	5	10
22	E9	1	0	6	0	0	21	7	1	36
23	E11	1	0	5	4	0	4	12	8	31
24	E13	0	0	4	0	0	0	0	0	4
25	E14	0	0	2	0	0	0	1	10	13
26	E16	0	0	1	0	0	1	0	0	2
27	E18	0	0	1	0	0	13	9	0	23
28	E19	0	0	0	0	0	0	0	3	3
29	E20	2	0	0	0	0	0	0	0	2
30	E21	1	3	10	0	0	0	12	2	28
31	E25	0	0	1	0	0	2	0	0	3
32	E30	11	26	16	19	8	18	20	3	121
33	ЭВВ81	0	0	0	1	0	0	0	0	1
35	CA1	2	0	3	0	0	0	8	3	16
35	CA19	0	1	2	0	0	1	0	2	6
36	CA20	0	0	0	0	0	0	0	2	2
37	CA21	0	0	0	0	0	6	0	0	6
38	CA22	1	0	0	0	0	0	7	4	12
39	CA24	0	0	0	0	0	0	1	0	1
40	ЭВС96	0	0	6	0	0	1	1	0	8
41	ЭВС99	2	0	0	0	0	0	0	3	5
42	ЭВС116	0	0	1	0	0	0	1	1	3
43	ПВ1	0	0	0	0	0	2	1	2	5
44	ПВ3	0	0	1	1	0	0	1	1	4
45	Риновирис В	0	0	0	0	0	2	0	0	2
46	Риновирис С	0	0	0	0	0	1	0	0	1
	Всего	118	105	222	70	84	232	276	409	1516

Вирусы, идентифицированные в ООС в 2019 г.

	Тип ЭВ	Округ РФ								Всего
		ЦФО	СЗФО	ПФО	ЮФО	СКФО	УФО	СФО	ДФО	
1	CA2	0	0	3	1	0	0	0	0	4
2	CA4	3	0	0	0	4	0	0	0	7
3	CA5	0	0	0	10	0	0	0	0	1
4	CA6	0	0	2	0	0	0	0	0	2
5	CA8	0	0	1	0	0	0	2	0	3
6	CA10	1	0	1	0	0	0	0	0	2
7	CA16	1	2	1	0	0	0	0	3	7
8	EVA76	5	0	0	0	0	0	0	0	5
9	CB2	3	0	0	0	0	0	0	0	3
10	CB3	8	0	0	1	0	0	1	7	17
11	CB4	6	0	1	0	0	0	5	0	12
12	CB5	9	0	1	2	4	3	1	1	21
13	E3	0	0	2	0	0	0	0	0	2
14	E6	0	0	0	3	0	0	0	2	5
15	E7	0	0	0	0	0	0	1	0	1
16	E11	0	0	0	1	0	0	0	0	1
17	E19	1	0	0	0	0	0	0	0	1
18	E25	1	0	0	0	0	0	0	0	1
19	E30	10	0	0	0	0	0	0	0	10
20	CA1	0	0	1	1	0	0	0	1	3
21	CA20	0	0	0	0	0	0	0	1	1
22	ПВ1	2	0	0	1	0	0	0	2	5
23	ПВ3	0	0	0	3	0	3	2	0	8
Всего		50	2	13	14	8	6	12	17	122

В образцах из ООС были идентифицированы неполиомиелитные энтеровирусы 21 типа, один из которых – EVA76, не был обнаружен у больных с ЭВИ (Табл.2).

Таким образом, в 2019 г. на территории РФ была установлена циркуляция неполиомиелитных энтеровирусов **43 типов**.

В процессе работы всех Центров в 2019 г. было оказано содействие в этиологической расшифровке 38 групповых заболеваний, зарегистрированных на территориях 21 субъекта РФ. В основном ЭВИ проявлялась в форме экзантемы (16 очагов), герпангины (8 очагов), форме ЭВМ (4 очага), малых форм ЭВИ (10 очагов). В очагах ЭВМ выявлены вирусы ЕСНО30 (1 очаг), Коксаки А9 и Коксаки В5 (1 очаг), ЕСНО9, ЕСНО11. В очагах экзантемных заболеваний и малых форм выявлены вирусы Коксаки А6 (16 очагов), Коксаки А16 (11 очагов), Коксаки А2, Коксаки В3, ЕСНО18, ЕСНО21 и Коксаки А21 (по 1 очагу).

В 2019 году, в очередной раз после 2017 г., доминирующее положение среди типированных энтеровирусов занял вирус Коксаки А6 (28,98 %), который был выявлен у больных ЭВИ на территории 47 субъектов РФ. Сохранил свою активность и получил широкое распространение вирус Коксаки А16, который был выявлен на территории 46 субъектов РФ, в целом в 12,73 % случаев. Вирус ЕСНО30 был на третьем месте (8,02 %, выявлен на территории 23 субъектов) и преобладал среди возбудителей ЭВМ. Выросла активность циркуляции вирусов Коксаки А2, А4 и А10; среди возбудителей ЭВМ в целом по России сохранили активность или

активизировались вирусы Коксаки В3, Коксаки В5, ЕСНО6, ЕСНО9, ЕСНО11 и относительно редкий в последние годы вирус ЕСНО21. Следует отметить, что пейзаж ЭВ, выявленных при мониторинге ЭВИ на территории Европейской части России и Северного Кавказа отличался от пейзажа ЭВ, идентифицированных на Урале, Сибири и Дальнем Востоке (Рис. 2а,б).

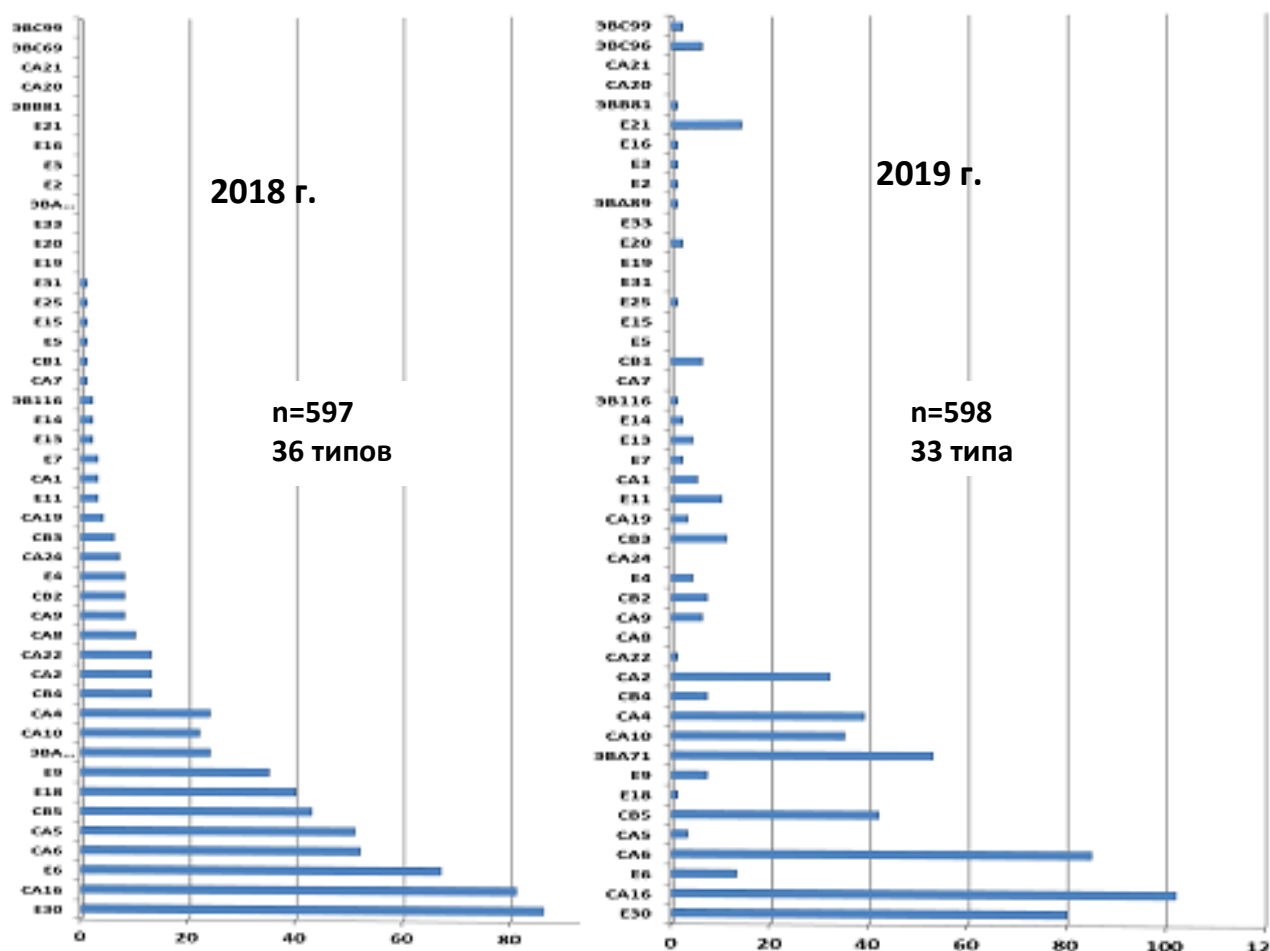


Рисунок 2а. Энтеровирусы, идентифицированные у пациентов с ЭВИ в 2018 и 2019 гг. на Европейской территории России и Северном Кавказе

На территории Европейской части России наиболее часто выявлялся вирус Коксаки А16. Его доля в этиологической структуре ЭВИ составила 17,09 %. С вирусом Коксаки А16 во многом был связан рост экзантемными формами ЭВИ в Республиках Калмыкия и Коми, Мурманской, Липецкой, Ярославской областях и др. субъектах. С вирусом Коксаки А6, который был выявлен в 14,24 % случаев, был связан рост заболеваемости энтеровирусной экзантемой в Республике Дагестан и Нижегородской области. Среди возбудителей ЭВМ на территории Европейской части России сохранилась активность циркуляции вирусов ЕСНО30 (13,4 % типированных штаммов ЭВ), Коксаки В5. По сравнению с 2018 г. значительно снизилось число случаев ЭВМ, связанных с вирусом ЕСНО6. На территории трех субъектов: Пермском крае, Оренбургской области и г. Санкт-Петербург, были выявлены случаи ЭВМ, связанные с вирусом ЕСНО21.

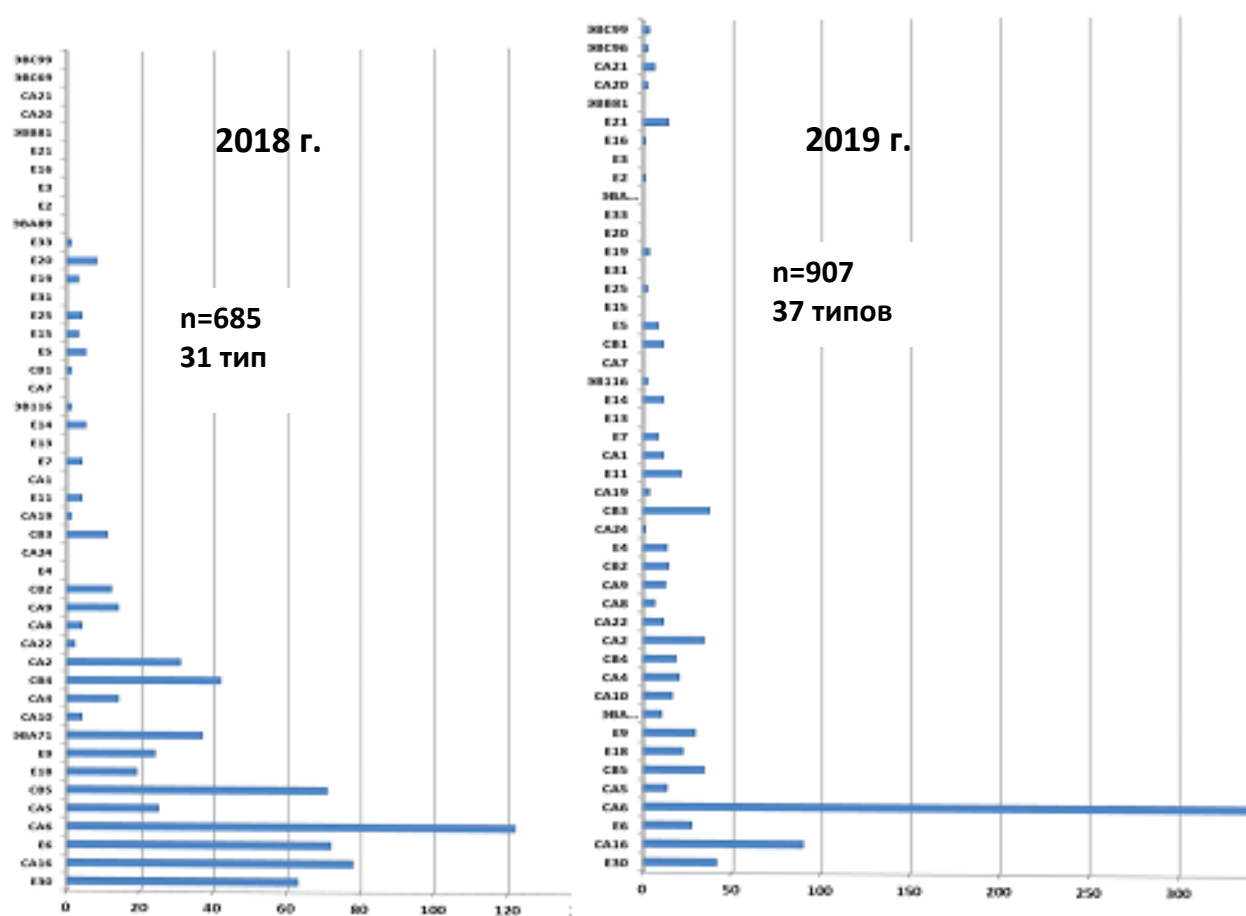


Рисунок 26. Энтеновирусы, идентифицированные у пациентов с ЭВИ в 2018 и 2019 гг. на территории Урала, Сибири и Дальнего Востока

На территории Урала, Сибири и Дальнего Востока рост или сохранение высокого уровня заболеваемости ЭВИ в большинстве субъектов было связано с вирусом Коксаки А6 (38,59 % типированных штаммов). На отдельных территориях активно проявился вирус Коксаки А16. В республике Тыва, где в 2019 г. были зафиксированы одни из самых высоких в РФ показатели заболеваемости ЭВИ/ЭВМ, эпидемическое неблагополучие было вызвано вирусом ЕСНО6. В других субъектах у больных ЭВМ наиболее часто выявлялись вирусы ЕСНО30, Коксаки В3, Коксаки В5, ЕСНО9, ЕСНО11.

При обследовании российских граждан, заболевших ЭВИ после посещения зарубежных стран, и въехавших в РФ иностранцев, в Центрах были выявлены энтеровирусы 9 типов, в том числе впервые обнаруженный на территории РФ Энтеновирус В81 (Таблица 3). Так же как и в 2017-2018 гг. при расследовании завозных случаев чаще других (7 из 17 случаев) обнаруживался вирус Коксаки А6.

Таблица 3

**Исследование материала от заболевших ЭВИ после посещения зарубежных стран в
2017 - 2019 гг.**

Страна	Число обследованных случаев			Идентифицированные вирусы (кол-во штаммов)		
	2017	2018	2019	2017	2018	2019
Турция	34	7	9	CVA6 (22) CVA10 (2) CVA2 (1) CVA4 (1)	CVA6 (3) ECHO9 (1) CVA16 (1)	CVA2 (1) CVA6 (3) CB1 (1) CVA6 и ECHO13 (1) ECHO21 (1)
Вьетнам	5	8	-	CVA6 (4) EVC104 (1)	CVA6 (8) ECHO6 (1)	-
Тунис	3	1	1	CVA6 (1) EVA71C1 (1) ECHO11 (1)	CVA6 (1)	ECHO13 (1)
Китай	-	1	-	-	ECHO6 (1)	-
Доминиканская р-ка	-	-	1	-	-	CVA6 (1)
Гвинея	-	-	1	-	-	ЭВВ81 (1)
Кипр	-	-	1	-	-	CVA6 (1)
Узбекистан	-	-	1	-	-	CVA20 (1)
Киргизия	-	-	2	-	-	CVA16 (1) EVC99 (1)
Таиланд	-	-	1	-	-	CVA6 (1)

Примечательно, что у туриста, вернувшегося из Турции, был обнаружен **вирус ECHO21**. За период деятельности Референ-центра энтеровирус этого типа у больных ЭВИ был выявлен лишь дважды – в 2015 и 2016 гг. В 2019 г. помимо завозного случая вирус ECHO21 был выявлен в материале от 27 пациентов, заболевших ЭВИ (ЭВМ, ОРВИ и ОКИ) на территории 11 субъектов 4-х федеральных округов РФ. В результате филогенетического анализа установлено, что российские штаммы этого вируса можно отнести к четырем разным генотипам, поскольку уровень гомологии нуклеотидных последовательностей генома представителей, входящих в разные филогенетические группы, образованные российскими штаммами, не превышает 90 % (Рис. 3). Таким образом, за последние 5 лет произошло, как минимум, 4 заноса вируса ECHO 21 на территорию РФ. Штаммы, идентифицированные в России в 2019 г., относились к двум разным генотипам. Вирусы условного 3-го генотипа были выявлены в Оренбурге, в том числе при расследовании очага, Перми и Санкт-Петербурге. Штамм, выявленный при расследовании завозного случая, и вирус, идентифицированный у больных из Республики Татарстан и г. Ярославля,

представляли генотип 4. Гомология нуклеотидных последовательностей фрагментов генома российских штаммов с последовательностями зарубежных изолятов, представленными в GenBank, была не высока, однако достаточно широкое распространение вируса ЕСНО21 на территории РФ и выявление при расследовании завозного случая может свидетельствовать о том, что вирус ЕСНО21 в настоящее время активизировался и распространился за рубежом.

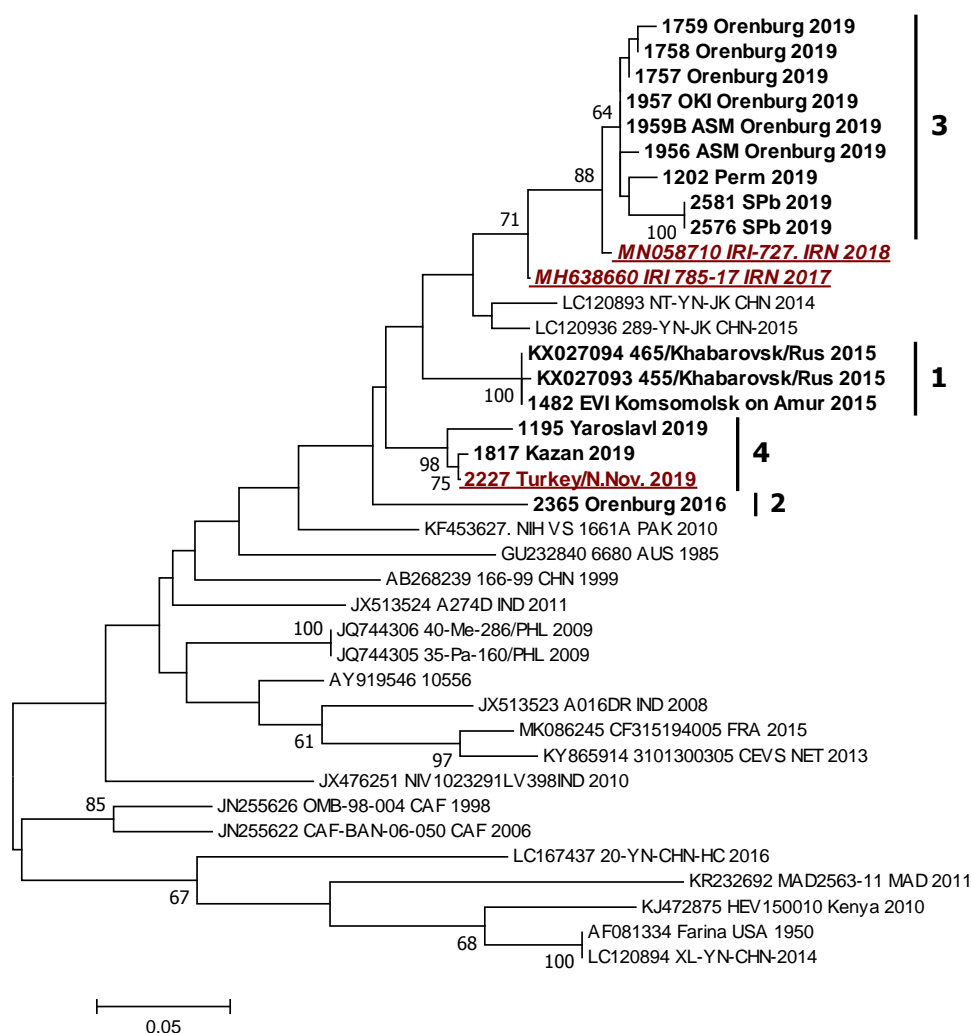


Рисунок 3. Филогенетические взаимоотношения штаммов вируса ЕСНО21

В результате изучения филогенетических взаимосвязей штаммов **вируса Коксаки А6**, идентифицированных в 2019 г. было установлено, что все изучаемые случаи Коксаки А6-инфекции, включая завозные, были связаны с вирусом недавно сформировавшегося генотипа, который в настоящее время имеет пандемическое распространение, а в РФ активно проявляется при вспышечной и спорадической заболеваемости энтеровирусной экзантемой, герпангиной и малыми формами ЭВИ начиная с 2012 г. Российские штаммы 2019 г. относились к 6-му и 8-му условно выделенным субгенотипам пандемического варианта вируса Коксаки А6. Рисунок 4 иллюстрирует тесные филогенетические взаимоотношения российских и зарубежных штаммов вируса Коксаки А6 на примере изолятов 6-го условного субгенотипа.

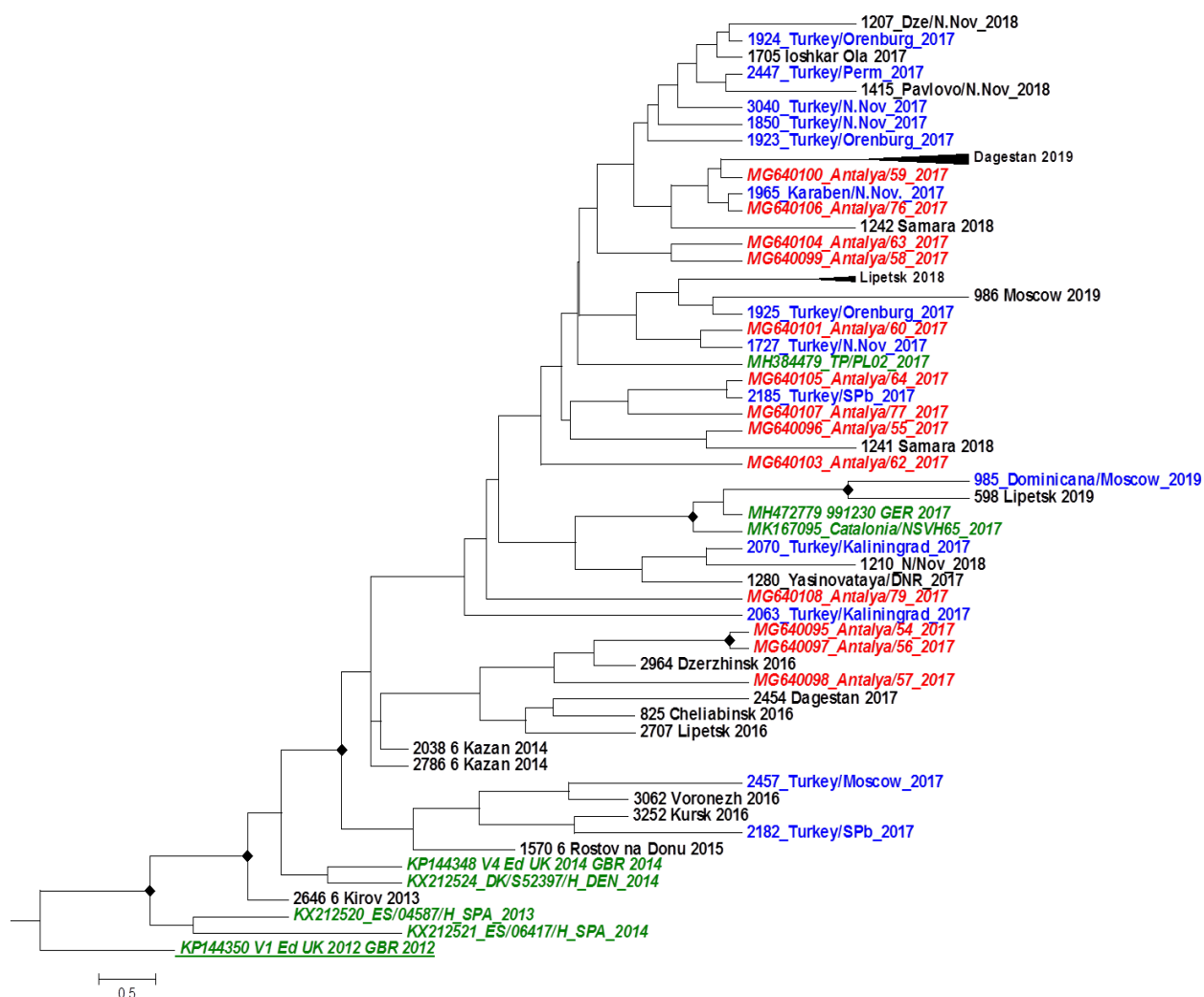


Рисунок 4. Филогенетические взаимоотношения штаммов вируса Коксаки А6 6-го субгенотипа.

♦ отмечены узлы с апостериорной вероятностью выше 0,95. Черным шрифтом обозначены российские штаммы, синим – штаммы идентифицированные у пациентов, заболевших ЭВИ после посещения зарубежных стран, красным – штаммы, идентифицированные в Турции, зеленым – штаммы идентифицированные в других европейских странах.

В 2018 г. на территории России было зафиксировано возобновление циркуляции эпидемического варианта **вируса ЕСНО30** – ЕСНО30 генотипа е. Этот вариант вируса ЕСНО30 был выявлен при спорадической и групповой заболеваемости ЭВИ/ЭВМ на территории 15-ти субъектов РФ. В 2019 г. циркуляция вируса ЕСНО30 генотипа е фиксировалась на территории 27 субъектов РФ. С этим вирусом был связан эпидемический подъем заболеваемости ЭВМ в г. Севастополь, Астраханской и Вологодской областях. Вирус ЕСНО30 генотипа h обнаруживался значительно реже, чем в предыдущие годы. Так в 2018 г. его штаммы были идентифицированы на территории 13 субъектов РФ, а в 2019 г. на территории 4-х субъектов: Вологодской, Новосибирской, Томской, Тюменской областей.

Как упоминалось выше, в 2019 г. выросла активность циркуляции некоторых минорных энтеровирусов, включая вирус Коксаки А2. Этот вирус был выявлен на территории 28 субъектов всех федеральных округов РФ. Доля вируса Коксаки А2 (4,3 %) в

структуре этиологических агентов ЭВИ была меньше, чем вирусов вида Энтеровирус А доминирующих типов. Следует отметить, что вирус Коксаки А2 был выявлен 2-х случаях энтеровирусного менингита и 3 -х случаях ОВП (1 – во Владимирской, 2 – в Нижегородской областях). В начале 2020 г. вирус Коксаки А2 был обнаружен у больного с тяжелым течением ОРВИ в Нижегородской области. Случаи ОВП, связанного с вирусом Коксаки А2, в прежние года отмечались и за рубежом, например, в Индии в 2010 г., на Тайване в 2014 г. Вирус, выявленный в 2019 г. от больного ОВП из Владимирской области, значительно отличался от этих зарубежных штаммов и относился к другому генотипу (Рис. 5). Российские штаммы вируса Коксаки А2, идентифицированные в 2019 г., относились к трем разным генотипам. При этом среди российских штаммов этого года, относящихся к условному генотипу 1, можно выделить как минимум 4 геноварианта. Установленное генетическое разнообразие российских вирусов Коксаки А2 свидетельствует о том, что в течение 2019 г. состоялись множественные заносы этого вируса на территорию РФ из разных географических зон.

Таким образом, в 2019 г., как и ожидалось, рост заболеваемости всеми формами ЭВИ в целом по России был связан как с очередной активизацией циркуляции эпидемического варианта вируса Коксаки А6, так и других вирусов вида *Энтеровирус А*: Коксаки А2, А4, А10, А16. Эпидпроцесс ЭВМ в текущем году поддерживался активизировавшимися или сохранившими активность вирусами ЕСНО30 генотипа е, Коксаки В3, Коксаки В5, ЕСНО6, ЕСНО9, ЕСНО11, ЕСНО21 и др. вирусами вида *Энтеровирус В*. Результаты филогенетического анализа последовательностей генома доминировавших в 2019 г. этиологических агентов ЭВИ, указывают, что в 2019 г., так же как и в предыдущие годы, состоялся множественный занос эпидемических вариантов энтеровирусов на территорию РФ, поддержавший эпидпроцесс ЭВИ/ЭВМ в целом по РФ и вызвавший осложнение эпидситуации в ряде субъектов.

Краткосрочный прогноз заболеваемости ЭВИ в Российской Федерации на 2020 г.

Средний расчетный прогностический показатель заболеваемости ЭВИ на 2020 г. в целом по РФ близок к показателю 2019 г. и составил 12,02 на 100 тыс. населения [$I^{\max.}_{\text{прогн.}} = 14,64 \text{ ‰}$, $I^{\min.}_{\text{прогн.}} = 9,71 \text{ ‰}$]. По итогам ретроспективного анализа заболеваемости ЭВМ на 2020 г. прогнозируется снижение заболеваемости в целом по РФ ($I^{\text{средн.}}_{\text{прогн.}} = 0,59 \text{ ‰}$, $I^{\max.}_{\text{прогн.}} = 2,16 \text{ ‰}$, $I^{\min.}_{\text{прогн.}} = 0,00 \text{ ‰}$). Сохранение относительно высокой заболеваемости экзантемными формами ЭВИ могло быть связано с активной циркуляцией и распространением в мире и в России эпидемических вариантов вирусов вида *Энтеровирус А*. Однако, вследствие ограничительных мер относительно международной и внутренней миграции населения, введенных в связи с пандемическим распространением коронавируса SARS-CoV-2, в 2020 г. в России можно ожидать снижения заболеваемости ЭВИ.

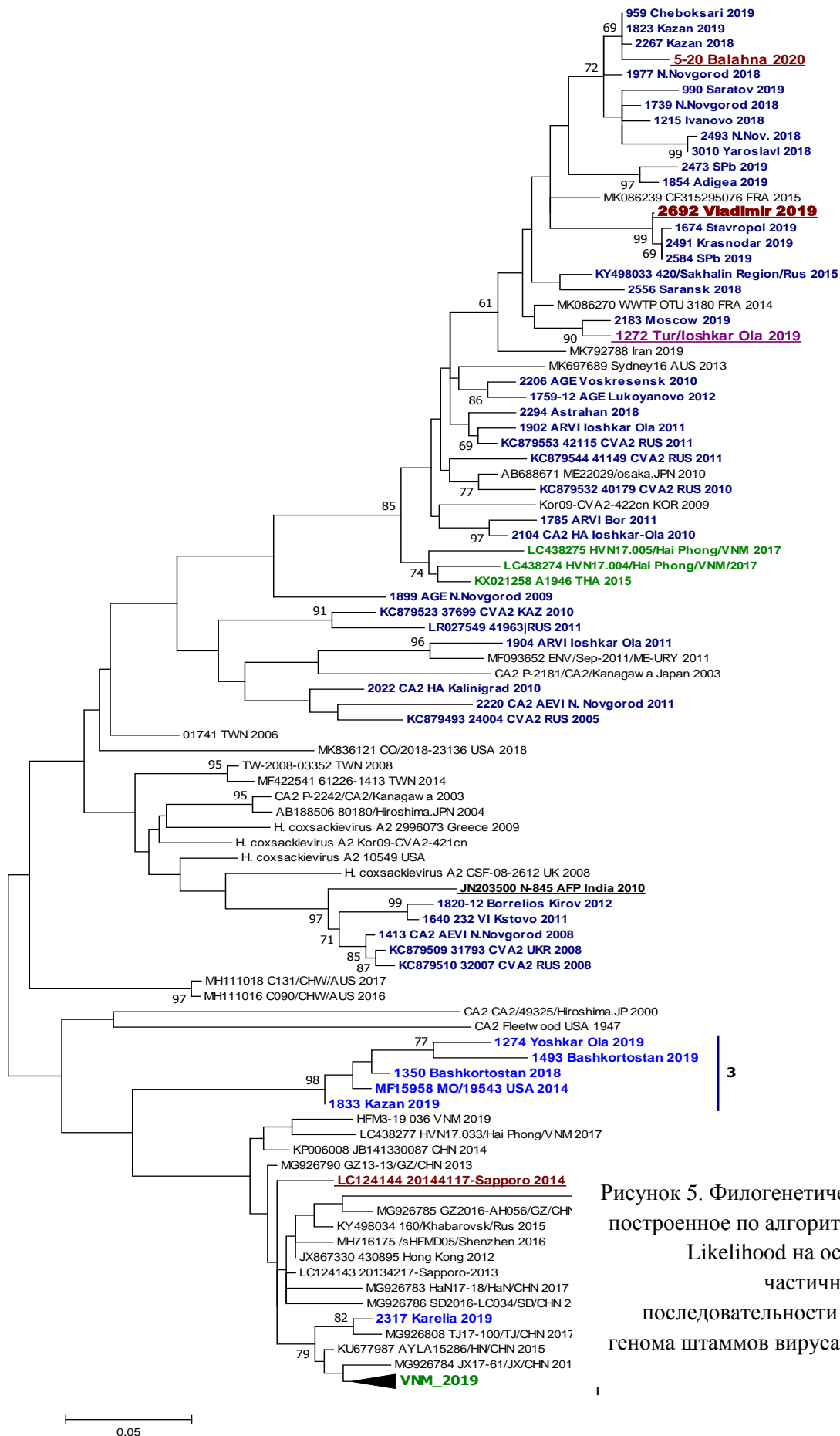


Рисунок 5. Филогенетическое дерево, построенное по алгоритму Maximum Likelihood на основе анализа частичной (279 н.о.) последовательности области VP1 генома штаммов вируса Коксаки А2.

Вирус Коксаки А2

Новикова Н.А., Зверев В.В

ФБУН «Нижегородский НИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора

История открытия

В 1948 году Г. Долдорф и Г. Сиклз выделили из содержимого кишечника больного полиомиелитоподобным заболеванием ребенка вирус, отличавшийся от полиовирусов не только антигенными свойствами, но и вирулентностью для новорожденных мышей. Этот вирус был выделен в местечке Коксаки (штат Нью Йорк, США), поэтому Г. Долдорф предложил временно назвать этот и сходные с ним выделенные вирусы вирусами группы Коксаки. Это название сохранилось до наших дней [Dalldorf G., Sickles G.M., 1948, 1953; Knipe D.M., 2013].

Позднее оказалось, что вирусы Коксаки широко распространены в природе и представлены двумя группами – Коксаки А (А1-А22, 24) и Коксаки В (В1-В6). Вирусы Коксаки группы А вызывают у новорожденных мышей вялый паралич, обусловленный поражением скелетной мускулатуры [Chansaenroj J. et al., 2017].

Таксономия

Вирус Коксаки А2 является рибовирусом (RNA viruses), находится в IV генетической группе ssRNA(+) содержащих вирусов (вирусы с позитивным РНК геномом).

Согласно современной таксономической классификации вирус Коксаки А2 входит в порядок (отряд) *Picornavirales* (7 сем.), семейство *Picornaviridae* (42 рода), род *Enterovirus* (15 видов, из которых 4 патогенны для человека - виды А, В, С, D), является представителем вида *Enterovirus A* (25 (серо)типов), имеет название Coxsackievirus A2 (CVA2). Штамм-прототип – Fleetwood [<https://viralzone.expasy.org/294>].

Разнообразие генотипов

Для генома вируса CVA2, как и для других энтеровирусов, характерна мутационная изменчивость, определяющая генетическое разнообразие вируса. Первые исследования генетического разнообразия CVA2 были сделаны на основе штаммов, выделенных от больных экзантемой полости рта и конечностей (HFMD) на материковой части Китая в течение 2008–2015 годов. По результатам национального эпидемиологического надзора за HFMD было выделено 20 штаммов CVA2 и проведен филогенетический анализ на основе нуклеотидных последовательностей гена капсидного белка VP1. Филогенетическая дендрограмма показала, что все штаммы CVA2 можно разделить на четыре генотипа (А, В, С, D). Единственным представителем генотипа А явился штамм-прототип Fleetwood. Штаммы CVA2, выделенные в Китае с 2008 по 2015 год, были разбиты на два генотипа (В и D), из которых штаммы генотипа D стали доминирующими среди вариантов, циркулирующих в Китае. Циркуляция CVA2 генотипов В и D наблюдалась в 2009-2017 годах в Китае и Вьетнаме. Генотипы А и В включают небольшое количество штаммов, что может быть связано с отсутствием полных нуклеотидных последовательностей гена VP1 или отражать тот факт, что эти вирусы уже не циркулируют. Генотип С (представлен 3 субгенотипами) имеет широкое распространение и включает штаммы, выделенные с 2004 по 2017 год в Индии, России, США, Вьетнаме, Японии, Австралии и других странах [Yang Q. et al., 2016; Hoa-Tran T.N., 2020].

У вируса CVA2 показано наличие рекомбинационной изменчивости – явления хорошо известного среди энтеровирусов одного вида [Lukashev A.N., 2014; Zhang Y. et al., 2010]. Так, например, летом 2012 года в Гонконге, Китай, у 4 детей с респираторными симптомами, двое из которых умерли, был обнаружен природный рекомбинант вируса Коксаки А2, штамм НК2012. У этого вируса 5'НТР и капсидный регион (Р1) генома показали наибольшую гомологию с прототипным штаммом Fleetfood. Неструктурные регионы (Р2 и Р3) всех 4х штаммов CVA2 имели наибольшую идентичность нуклеотидной последовательности с другими штаммами вида *Enterovirus A*: регион Р2 группировался с соответствующим регионом штамма субгенотипа В3 вируса EV71, область Р3 – с областью вируса Коксаки А4. В ходе анализа были установлены сайты рекомбинации, расположенные в области 2А (ген протеазы), в области 2В (ген белка, образующего поры в мембране клеток) и в области 3С (ген протеазы). В результате исследований не удалось установить, был ли этот вирус причиной смерти детей, тем не менее данный отчет дает информацию для других исследователей о циркуляции патогенного рекомбинантного энтеровируса [Yip C.C.Y et al., 2013].

Клинические проявления инфекции вирусом Коксаки А2

Вирус Коксаки А2 является широко распространенным, циркулирует среди населения разных стран. Это вирус выявляется при разных клинических формах инфекции – ОКИ, ОРВИ, экзантема полости рта и конечностей (HFMD), герпангина. При этом герпангина является наиболее частой формой инфекции данным вирусом. Заболевания, как правило, протекают в легкой форме, без осложнений со стороны центральной нервной системы [Chen S.P. et al., 2010; Li W. et al., 2016]. Тем не менее, в редких случаях вирус может быть ассоциирован с тяжелыми заболеваниями.

В 1999 году в Англии у 10-летней девочки, которая внезапно умерла, при вскрытии был обнаружен миокардит. Культивирование на культуре тканей образцов фекалий, селезенки или сердца не имело положительного результата, однако методом ПЦР в стуле и селезенке была обнаружена РНК энтеровируса. Инокулированные в мышей образцы фекалий вызывали у животных акцидентальный паралич. В образцах миокарда вирус обнаружен не был, но при секвенировании фрагментов кДНК было установлено, что амплифицированная последовательность гомологична соответствующей последовательности генома вируса Коксаки А2. Это необычно, так как данный серотип энтеровируса редко ассоциируется с миокардитом [Bendig J.W.A. et al., 2001]. Во Франции в одном из регионов Парижа (Иль-де-Франс) в 2013 году задокументированы тяжелые случаи энтеровирусной инфекции, связанные с вирусом Коксаки А2, сообщено об одном смертельном случае миокардита (Molet L. et al., 2016)

Вирус Коксаки А2 является эмерджентным патогеном и был причиной нескольких вспышек везикулярного стоматита и герпангины во всем мире начиная с 2008 года, в том числе на Тайване в 2008 году [Chen S.P. et al., 2010], Гонконге в 2012 году [Yip C.C.Y et al., 2013], Таиланде в 2015 году [Zhang Y. et al., 2010] и Ханчжоу, материковая часть Китая, в 2015 году [Li W. et al., 2016].

В 2008 году на Тайване произошла вспышка энтеровирусной инфекции. Было госпитализировано 287 человек, у 97 был обнаружен EV71, у 183 – Коксаки А2. У большинства пациентов, инфицированных EV71, отмечался везикулярный стоматит (78,3%), в то время как у большинства пациентов с инфекцией Коксаки А2 – герпангина (83,6%). Осложнения со

стороны центральной нервной системы были обнаружены у 18,6% детей, инфицированных EV71, и только у 1,1% детей, инфицированных Коксаки А2. Все пациенты с инфекцией Коксаки А2, включая двух пациентов с энцефалитом и энцефаломиелитом, полностью выздоровели без каких-либо последствий [Chen S.P. et al., 2010].

В Японии в 2013 году был зарегистрирован первый случай молниеносного (фульминантного) сахарного диабета 1 типа (FT1D), ассоциированного с инфекцией вирусом Коксаки А2. Больной поступил с 6-дневной историей лихорадки и усталости, 24-часовым анамнезом жажды, полиурии, температурой 37,8°C. Лабораторные исследования выявили тяжелую гипергликемию, неопределяемые уровни С-пептида и диабетический кетоацидоз. Анализ сывороточных антител подтвердил инфекцию вируса Коксаки А2. Была выдвинута гипотеза, что вирусная инфекция может играть определенную роль в патогенезе FT1D через быстрое и почти полное разрушение панкреатических бета-клеток [Imagawa A. et al., 2012]. Тестирование сыворотки крови на антитела показало наличие вируса Коксаки А2. Таким образом, это первый зарегистрированный случай FT1D, ассоциированный с Коксаки А2, что также подтверждает этиологическую роль распространенных вирусных агентов при FT1D [Ohara N. et al., 2016].

В период с апреля по август 2014 г. в Тайване были зарегистрированы вспышки энтеровирусной инфекции, преимущественно с клиникой герпангины. При этом чаще всех от пациентов был изолирован CVA2. Согласно записям Национальной системы наблюдения, во время вспышки были зарегистрированы четыре подтвержденных случая полиомиелитоподобного асимметричного паралича (AFP). У трех из этих детей лабораторно был подтвержден CVA2. Штаммы AFP-2014 были идентичны штамму из Гонконга (HK2012), 98 % гомологии нуклеотидной последовательности. Изучение полного генома штамма HK2012 показало, что он является естественным рекомбинантом, содержащим фрагменты гена капсидного белка как минимум 3х энтеровирусов (CVA2, EV71 и CVA4) [Kuo-Liang Chiang et al., 2018].

Летом 2015 года крупная вспышка герпангины произошла в китайском городе Ханчжоу. С мая по август у 10210 детей была диагностирована герпангина с самым высоким показателем заболеваемости в июне. Среди инфицированных детей 91,6% были младше 5 лет. Из 2 310 мазков из горла 1 651(71,5%) образец был положителен на энтеровирусы. Секвенирование фрагментов гена VP1 (22 образца из 35 проанализированных) показало их гомологию с нуклеотидными последовательностями вируса Коксаки А2 [Li W. et al., 2016].

В исследовании, проведенном в Тайланде в 2015 году, было протестировано на энтеровирусы 295 мазков из ротоглотки, взятых у детей с герпангиной. В 120 образцах были обнаружены энтеровирусы, из которых в 43 случаях (33%) был идентифицирован вирус Коксаки А2, в 19 (15,8%) - Коксаки А4. Филогенетический анализ частичных нуклеотидных последовательностей VP1 показали, что штаммы CV-A2 сгруппированы в три генотиповых кластера. Большинство тайских штаммов CVA2, вошедших в кластер 1 (n = 27), были тесно связаны с ранее идентифицированным CVA2 в России. Другие 11 штаммов были связаны со штаммами, ранее выделенные на Тайване в 2012 году и включающие кластер 2. Дополнительно два тайских штамма (KX021262 и KX021235) сгруппированы с ранее найденным CV-A2 в

Китае. Эти результаты свидетельствуют о способности вируса быстро дивергировать и эффективно глобально распространяться [Chansaenroj J. et al., 2017].

1. Knipe D.M. *Fields Virology* / D. M. Knipe, P. M. Howley – Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, 2013.
2. Dalidorf, G., and Sickles G.M. An unidentified, filtrable agent isolated from the feces of children with paralysis / Dalidorf, G., and Sickles G.M. // *Science* – 1948. – Т. 108 – С.61-62.
3. Chansaenroj J. High prevalence of coxsackievirus A2 in children with herpangina in Thailand in 2015 / Chansaenroj J., Auphimai C., Puenpa J., Mauleekoonphairoj J., Wanlapakorn N., Vuthitanachot V., Vongpunsawad S., Poovorawan Y. // *VirusDisease* – 2017. – Т. 28 – № 1 – С.111-114.
4. Hoa-Tran T.N. Genetic characterization of VP1 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.
5. Yang Q. Two genotypes of coxsackievirus A2 associated with hand, foot, and mouth disease circulating in China since 2008 / Yang Q., Zhang Y., Yan D., Zhu S., Wang D., Ji T., Li X., Song Y., Gu X., Xu W. // *PLoS ONE* – 2016. – Т. 11 – № 12 – С.1–12.
6. Lukashov A.N. Recombination strategies and evolutionary dynamics of the Human enterovirus A global gene pool / Lukashov A.N., Elena Y., Belalov I.S., Ivanova O.E., Ereemeeva T.P., Reznik V.I., Trotsenko O.E., Drexler J.F., Drosten C. // *Journal of General Virology* – 2014. – Т. 95 – № PART 4 – С.868-873.
7. Zhang Y. A Sabin 2-related poliovirus recombinant contains a homologous sequence of human enterovirus species C in the viral polymerase coding region / Zhang Y., Zhang F., Zhu S., Chen L., Yan D., Wang D., Tang R., Zhu H., Hou X., An H., Zhang H., Xu W. // *Archives of Virology* – 2010. – Т. 155 – № 2 – С.197–205.
8. Yip C.C.Y. Recombinant coxsackievirus A2 and deaths of children, Hong Kong, 2012 / Yip C.C.Y., Lau S.K.P., Woo P.C.Y., Wong S.S.Y., Tsang T.H.F., Lo J.Y.C., Lam W.K., Tsang C.C., Chan K.H., Yuen K.Y. // *Emerging Infectious Diseases* – 2013. – Т. 19 – № 8 – С.1285-1288.
9. Chen S.P. Comparison of Clinical Features Between Coxsackievirus A2 and Enterovirus 71 During the Enterovirus Outbreak in Taiwan, 2008: A Children’s Hospital Experience / Chen S.P., Huang Y.C., Li W.C., Chiu C.H., Huang C.G., Tsao K.C., Lin T.Y. // *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* – 2010. – Т. 43 – № 2 – С.99-104.
10. Li W. Large outbreak of herpangina in children caused by enterovirus in summer of 2015 in Hangzhou, China / Li W., Gao H., Zhang Q., Liu Y., Tao R., Cheng Y., Shu Q., Shang S. // *Nature Publishing Group* – 2016.
11. Bendig J.W.A. Enterovirus sequences resembling coxsackievirus A2 detected in stool and spleen from a girl with fatal myocarditis / Bendig J.W.A., O’Brien P.S., Muir P., Porter H.J., Caul E.O. // *Journal of Medical Virology* – 2001. – Т. 64 – № 4 – С.482-486.
12. Imagawa A. Report of the Committee of the Japan Diabetes Society on the Research of Fulminant and Acute-onset Type 1 Diabetes Mellitus: New diagnostic criteria of fulminant type 1 diabetes mellitus (2012) / Imagawa A., Hanafusa T., Awata T., Ikegami H., Uchigata Y., Osawa H., Kawasaki E., Kawabata Y., Kobayashi T., Shimada A., Shimizu I., Takahashi K., Nagata M., Makino H., Maruyama T. // *Journal of Diabetes Investigation* – 2012. – Т. 3 – № 6 – С.536-539.
13. Ohara N. Fulminant type 1 diabetes mellitus associated with coxsackie virus type A2 infection: A case report and literature review / Ohara N., Kaneko M., Nishibori T., Sato K., Furukawa T., Koike T., Sone H., Kaneko K., Kamoi K. // *Internal Medicine* – 2016. – Т. 55 – № 6 – С.643-646.

www.nniem.ru

Информационный бюллетень «Заболеваемость, этиологическая структура и вопросы профилактики энтеровирусной (неполио) инфекции»

Основан в 2014 г. Периодичность издания 1 раз в год

Верстка электронного варианта: Новикова Н.А.