

Оригинальная статья

УДК: 616.988:577.112:616-092

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-1-83-92>

Молекулярно-эпидемиологические и клинические аспекты энтеровирусной инфекции на юге России

Е.В. Ковалёв^{1,3}, Т.И. Твердохлебова^{2,3}, Э.Н. Симованьян³

¹Управление Роспотребнадзора по Ростовской области, Ростов-на-Дону, Россия

²Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия

³Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Автор, ответственный за переписку: Татьяна Ивановна Твердохлебова, rostovniimp@rniimp.ru

Аннотация. Цель: изучение молекулярно-эпидемиологических и клинических аспектов энтеровирусной инфекции (ЭВИ) в Ростовской области за период 2006–2020 гг. для совершенствования системы эпиднадзора за данным заболеванием. **Методы исследования:** эпидемиологический, вирусологический, молекулярно-биологический (ПЦР, секвенирование, филогенетический анализ), микробиологический, статистический. **Материалы и методы:** проведён анализ медицинской документации 139 больных с ЭВИ. Исследованы образцы биоматериала (фекалии, мазок из зева) от 17293 человек, пробы из объектов окружающей среды (2710 образцов), штаммы энтеровирусов (ЭВ) в количестве 142 экземпляров. **Результаты:** в Ростовской области до 2013 г. превалировала спорадическая заболеваемость ЭВИ с регистрацией от 1 до 38 случаев в год. В июне 2013 г. отмечен резкий рост заболеваемости ЭВИ с формированием локальных очагов в организованных коллективах, связанный с циркуляцией нового генотипа — ЭВ 71 типа субгенотипа C4 «китайского» происхождения (зарегистрировано 622 больных ЭВИ, один летальный исход). Определены клинические особенности заболевания: острое начало с проявлениями интоксикационного и ящуроподобного синдромов с последующим развитием у 37,4% пациентов патологии ЦНС. По результатам секвенирования проб биоматериала от больных и вирусоносителей за период 2006–2020 гг. выявлялись ЭВ 22 типов. **Выводы:** ЭВ подвержены интенсивной генетической изменчивости, из-за чего могут появляться новые патогенные для человека геноварианты. Смена генотипов ЭВ, доминировавших в циркуляции среди населения Ростовской области, определила подъём заболеваемости ЭВИ в 2013 г. Выявлено значительное разнообразие генотипов неполиомиелитных ЭВ, при этом структура геновариантов ЭВ в разные годы менялась.

Ключевые слова: энтеровирусная инфекция, генотипы, молекулярно-эпидемиологический мониторинг.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Ковалёв Е.В., Твердохлебова Т.И., Симованьян Э.Н. Молекулярно-эпидемиологические и клинические аспекты энтеровирусной инфекции на юге России. *Медицинский вестник Юга России*. 2023;14(1):83-92. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-1-83-92

Molecular epidemiological and clinical aspects of enterovirus infection in the south of Russia

E.V. Kovalev^{1,3}, T.I. Tverdokhlebova^{2,3}, E.N. Simovanyan³

¹Office of Rosпотребнадзор for the Rostov Region, Rostov-on-Don, Russia

²Rostov Research Institute of Microbiology and Parasitology of Rosпотребнадзор, Rostov-on-Don, Russia

³Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Corresponding author: Tatyana I. Tverdokhlebova, rostovniimp@rniimp.ru

Abstract. Objective: the study of molecular epidemiological and clinical aspects of EVI in the Rostov region for the period 2006-2020. to improve the disease surveillance system. Research methods: epidemiological, virological, molecular biological (PCR, sequencing, phylogenetic analysis), microbiological, statistical. **Materials and methods:** the analysis of medical records of 139 patients with EVI was carried out. Samples of biomaterial (feces, throat swab) from 17293 people, samples from environmental objects (2710 samples), strains of enteroviruses (EV) in the amount of 142 specimens were studied. **Results:** in the Rostov region until 2013. sporadic incidence of EVI prevailed with registration from 1 to 38 cases per year. June 2013 there was a sharp increase in the incidence of EVI with the formation of local foci in organized groups, associated with the circulation of a new genotype — EV 71 type of subgenotype C4 of “Chinese” origin (622 patients with EVI were registered, one death). The clinical features of the disease were determined: acute onset with manifestations of intoxication, foot and mouth disease-like syndromes, followed by the development of CNS pathology in 37.4% of patients. According to the results of sequencing of biomaterial samples from

patients and virus carriers for the period 2006–2020. EVs of 22 types were detected. **Conclusions:** EVs are subject to intense genetic variability, due to which new genovariants pathogenic for humans may appear. The change in EV genotypes, which dominated the circulation among the population of the Rostov region, determined the rise in the incidence of EVI in 2013. A significant diversity of non-polio EV genotypes was revealed, while the structure of EV genovariants changed in different years.

Keywords: enterovirus infection, genotypes, molecular epidemiological monitoring.

Financing. The study had no sponsorship.

For citation: Kovalev E.V., Tverdokhlebova T.I., Simovanyan E.N. Molecular epidemiological and clinical aspects of enterovirus infection in the south of Russia. *Medical Herald of the South of Russia*. 2023;14(1):83–92. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-1-83-92

Введение

Начало XXI в. ознаменовалось появлением угрозы глобального распространения ряда инфекций, вызываемых РНК-содержащими вирусами. Среди них так называемые атипичная пневмония, птичий грипп, энтеровирусная инфекция, новая коронавирусная инфекция. Все они взяты под контроль ВОЗ. Эти инфекции можно условно отнести к «новым», так как их изучение сопровождалось открытием вирусных агентов или выявлением неизвестных свойств возбудителя и чрезвычайно широким общественным резонансом.

ЭВИ характеризуется повсеместным распространением, обилием серотипов (генотипов) возбудителя, пантропизмом энтеровирусов и манифестацией данной инфекции в виде различных клинических вариантов с поражением одного или нескольких органов и систем, массовостью заболевания, многообразием механизмов заражения и путей передачи инфекции, широким носительством, высокой восприимчивостью к инфекции (особенно в детском возрасте), обнаруженной в последние годы связью между ЭВИ и диабетом 1-го типа, многочисленными случаями коинфекции ЭВИ у больных коронавирусной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, а также высокой летальностью [1–7].

В последние годы происходит эволюция энтеровирусных инфекций. Выявляются новые типы энтеровирусов, имеющие клиническое значение. В настоящее время энтеровирусы человека представлены более чем 120 генетически гетерогенными серотипами [8]. Множество типов неполиомиелитных энтеровирусов (НПЭВ), постоянно меняющиеся масштабы их распространения и спектр эпидемиологически значимых серотипов и генетических вариантов, доминирующих в определённое время в конкретном географическом районе, обуславливают актуальность постоянного слежения за циркуляцией энтеровирусов (ЭВ) среди населения с использованием молекулярно-генетических технологий [5].

География ЭВИ широка и охватывает практически все страны мира [9, 10]. Эндемичными районами с высокой заболеваемостью ЭВИ по-прежнему остаются страны Азиатско-Тихоокеанского региона [9, 11]. Наиболее крупные из описанных исследователями вспышек, вызванных преимущественно вирусами ECHO 6,13,30, а также энтеровирусом 71 типа, имели место в Китае, на Тайване, Тунисе. В 2008 г. зарегистрирована крупнейшая вспышка ЭВИ в Китае с вовлечением в эпидемический процесс 19 административных образований страны и числом заболевших более 30 тыс. человек с 39 летальными исходами.

В Российской Федерации официальная статистическая отчётность по ЭВИ введена с 2006 г. Вспышки и случаи ЭВИ регистрировались на территориях СЗФО,

ЮФО, ПФО и СКФО [12–15]. Высокие цифры заболеваемости данной инфекцией характерны для территорий Дальневосточного федерального округа [16, 17]. Эпидемиологические расследования этиологии вспышек ЭВИ в ряде случаев выявили наличие фактов заноса на исследуемых территориях энтеровирусов новых генотипов [18–20].

Изучение геновариантов энтеровирусов и создание банка данных важны для оценки динамики известных и новых изолятов, циркулирующих на территории Российской Федерации и характеризующихся разной способностью к распространению, патогенностью, антигенностью, а также для разработки адекватных мер профилактики, схем лечения, методов и средств диагностики.

Цель исследования — изучение молекулярно-эпидемиологических и клинических аспектов энтеровирусной инфекции в Ростовской области за период 2006–2020 гг. для совершенствования системы эпидемиологического надзора за данным заболеванием.

Материалы и методы

Сбор материала проводился на территории Ростовской области. Объектами исследования являлись больные энтеровирусной инфекцией (12425 чел.), контактные лица (974 чел.), больные острыми кишечными инфекциями (200 чел.) и другими заболеваниями (3694 чел.); пробы объектов окружающей среды: сточные воды канализации — 2336 обр., вода поверхностных водоемов — 259 обр., питьевая вода — 51 обр., продукты питания — 64 обр.; штаммы энтеровирусов в количестве 142 экз. для определения их генотипа.

В работе использованы следующие методы: эпидемиологический, вирусологический (реакция нейтрализации), молекулярно-биологический (ПЦР, секвенирование, филогенетический анализ), микробиологический (традиционный, с применением бактериологического анализатора Vitek-2, масс-спектрометрический MALDI-TOF), статистический с использованием программ SPSS Statistics Base 22,0; Microsoft Office Excel 2016.

Материалом для микробиологических и молекулярно-биологических исследований являлись фекалии и мазки из зева. Применяли метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридационно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени (Real time) с использованием тест-систем «АмплиСенс® Enterovirus-FL» и «АмплиСенс® Enterovirus 71-FL» в соответствии с инструкциями производителя.

Для определения генотипов циркулирующих штаммов энтеровирусов осуществлялось фрагментное секвенирование нуклеотидных последовательностей РНК штаммов вирусов, выделенных из положительных в ПЦР образцов,

Таблица / Table 1

Пейзаж энтеровирусов, выделенных из объектов окружающей среды (сточные воды) в Ростове-на-Дону в ходе вирусологического мониторинга в 2006–2012 гг.
Variety of enteroviruses isolated from environmental objects (wastewater) in Rostov-on-Don during virological monitoring in 2006–2012

Показатель / Indicator	Результаты вирусологического мониторинга в 2006–2012 гг. / Results of virological monitoring in 2006–2012						
	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Количество проб Number of samples	242	281	228	231	200	200	120
Пейзаж энтеровирусов/ Variety of enteroviruses	ЕCHO 6 ЕCHO 2 ЕCHO 25 Коксаки В/ Coxsackievirus В	ЕCHO 4 ЕCHO 7 ЕCHO 25 Коксаки В 1-6/ Coxsackievirus В 1-6	ЕCHO 3 ЕCHO 5 ЕCHO 6 ЕCHO 7 ЕCHO 16 ЕCHO 20	Энтеровирусы из сточной воды не выделены / Enteroviruses have not been isolated from wastewater		Коксаки В 1-6/ Coxsackievirus В 1-6	ЕCHO 17

по Сэнгеру [21]. Молекулярное типирование энтеровирусов основывалось на ОТ-ПЦР и определении нуклеотидной последовательности в области генома по 5' UTR (5' НТР) области РНК ЭВ с помощью специфических праймеров. Генотип ЭВ определяли сравнением полученной последовательности с имеющимися в банке генетических последовательностей GenBank (NCBI) последовательностями прототипных энтеровирусов человека при помощи программы «BLAST».

Ретроспективный анализ эпидемиологической ситуации по ЭВИ в Ростовской области осуществляли с использованием карт эпидемиологического обследования очагов и статистических отчетных данных, клинической картины заболевания — с использованием стационарных и амбулаторных карт больных с установленным диагнозом.

Результаты

С 2006 г. (начало официальной регистрации ЭВИ в Российской Федерации) по 2012 г. заболеваемость в области носила спорадический характер с регистрацией от 1 до 38 случаев в год (от 0,02 до 3,8 на 100 тыс. населения). Годовые показатели заболеваемости в указанный период были в 3,8–6,2 раза ниже общероссийских. Мониторинг циркуляции энтеровирусов в окружающей среде (сточные воды) свидетельствовал о том, что в период с 2006 по 2012 гг. вирусный пейзаж был весьма разнообразен и менялся практически ежегодно (табл. 1).

Приведённые в таблице результаты свидетельствуют о том, что в г. Ростове-на-Дону за период 2006–2012 гг. в окружающей среде регистрировались только энтеровирусы, относящиеся к ЕCHO и Коксаки. Такие же энтеровирусы выделяли и в материале от больных: в 2008 г. — ЕCHO 30, в 2009 г. — ЕCHO 5, ЕCHO 6, в 2010 г. — ЕCHO 6, в 2011 г. — ЕCHO 17, Коксаки А6, в 2012 г. — ЕCHO 6, ЕCHO 7, Коксаки В3 и В4.

В 2013 г. в Ростовской области зарегистрирован эпидемический подъём заболеваемости ЭВИ с формированием

локальных очагов в дошкольных образовательных учреждениях, обусловленный появлением энтеровируса 71 типа субгенотипа С4, который ранее на территории области не выделяли. Появление нового генетического варианта возбудителя ЭВИ привело к резкому подъёму заболеваемости, а отсутствие иммунитета у населения способствовало массовому и быстрому распространению инфекции. За период эпидемического неблагополучия в 2013 г. было зарегистрировано 622 случая ЭВИ (14,6 на 100 тыс. населения) с вовлечением в эпидемический процесс разных возрастных, социальных групп населения, возникновением локальных вспышек и групповых заболеваний (рис. 1).

В конце мая 2013 г. в одном из организованных коллективов Первомайского района г. Ростова-на-Дону, в МБДОУ № 83 (детский сад «Теремок») была зарегистрирована вспышка острых респираторных вирусных и острых кишечных инфекций (ОРВИ и ОКИ).

Первый случай заболевания отмечен 28.05.2013 г. в младшей группе. Всего заболело в данном дошкольном учреждении 78 детей, из них ЭВИ — 53 человека, энтеровирусным менингитом (ЭВМ) — 25 человек. Один ребенок в возрасте 3 лет с симптомами менингоэнцефалита умер 02.06.2013 г. По результатам посмертного вирусологического и бактериологического исследования биологического материала установлено, что его смерть наступила от микст-инфекции — энтеровирусной и пневмококковой этиологии на фоне персистенции цитомегаловируса. Ребенок состоял на диспансерном учёте в группе часто болеющих детей.

Второй ребенок с менингеальным синдромом из этой же группы детского сада поступил в реанимационное отделение 03.06.2013 г. На следующий день, 04.06.2013 г., бригадой врачей был организован осмотр всех детей — 270 человек, посещающих МБДОУ № 83. Были активно выявлены и госпитализированы в инфекционные отделения 9 детей с высокой температурой и катаральными явлениями.

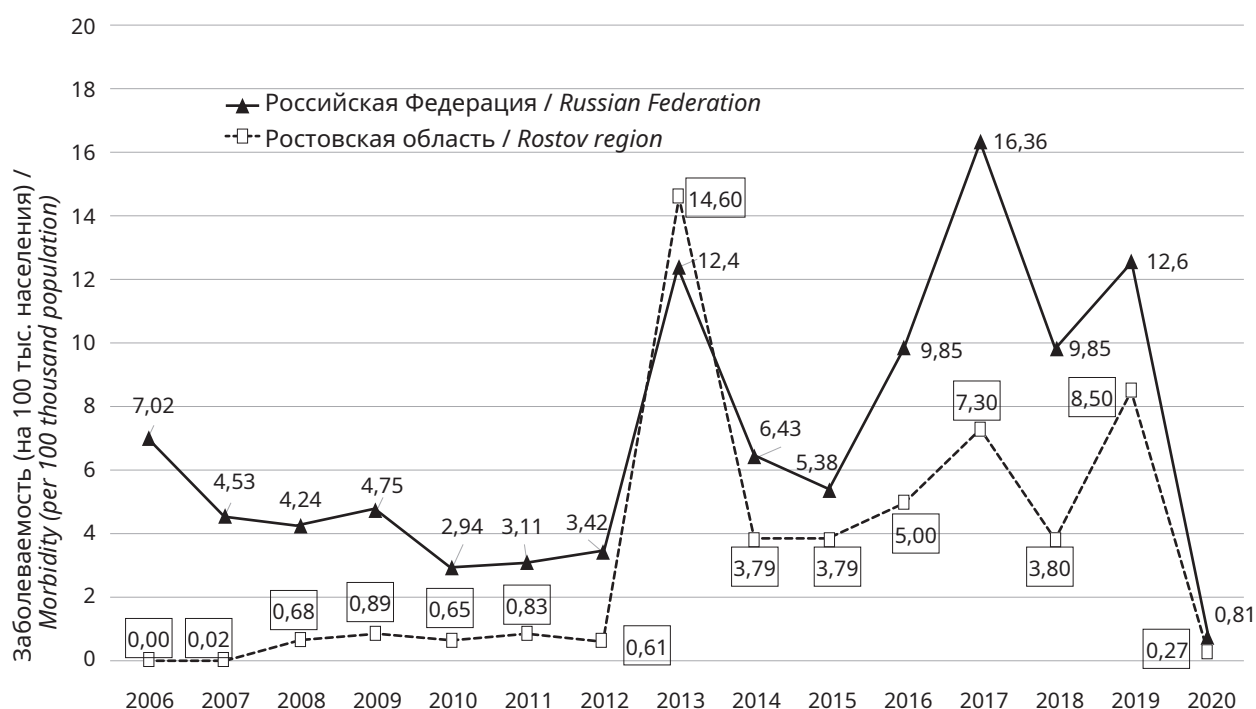


Рисунок 1. Заболеваемость ЭВИ в Ростовской области и Российской Федерации за период 2006–2020 гг.
Figure 1. The incidence of EVI in the Rostov region and the Russian Federation for the period 2006–2020

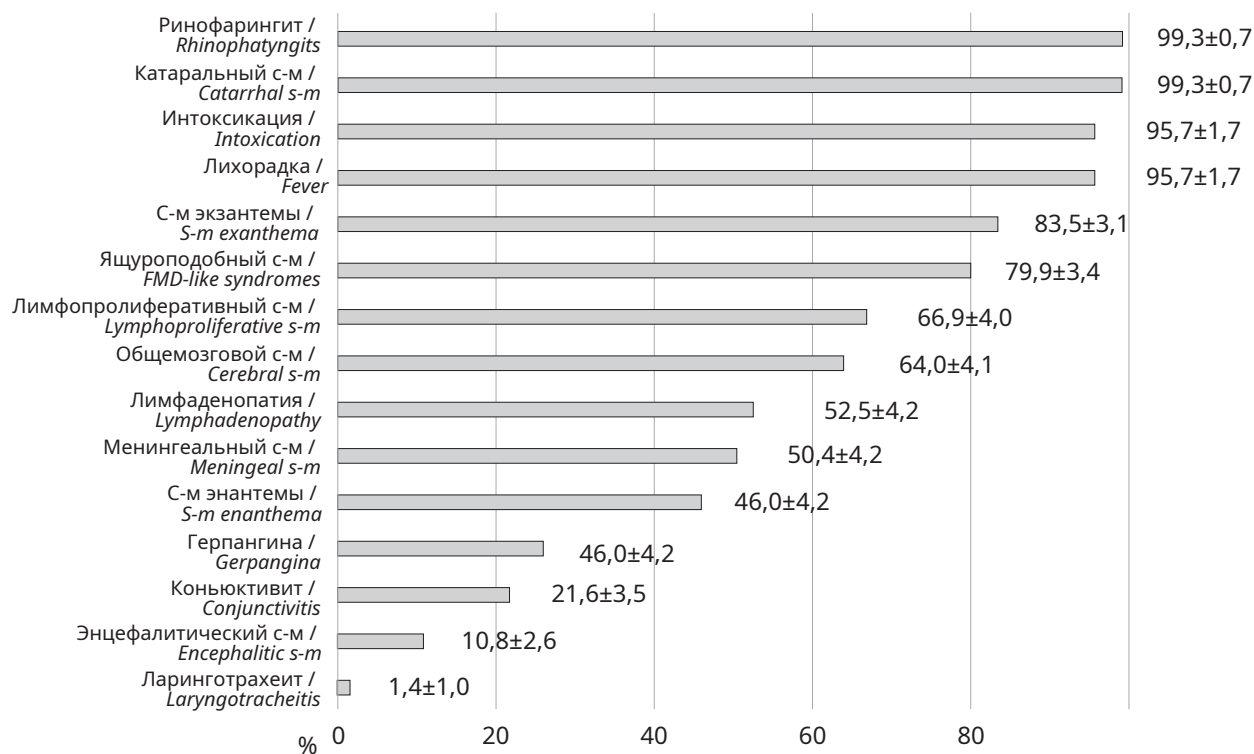


Рисунок 2. Клиническая характеристика энтеровирусной инфекции у детей, обусловленной энтеровирусом 71 типа субгенотипа C4 (% , M±m)
Figure 2. Clinical characteristics of enterovirus infection in children caused by enterovirus type 71 subgenotype C4 (% , M±m)

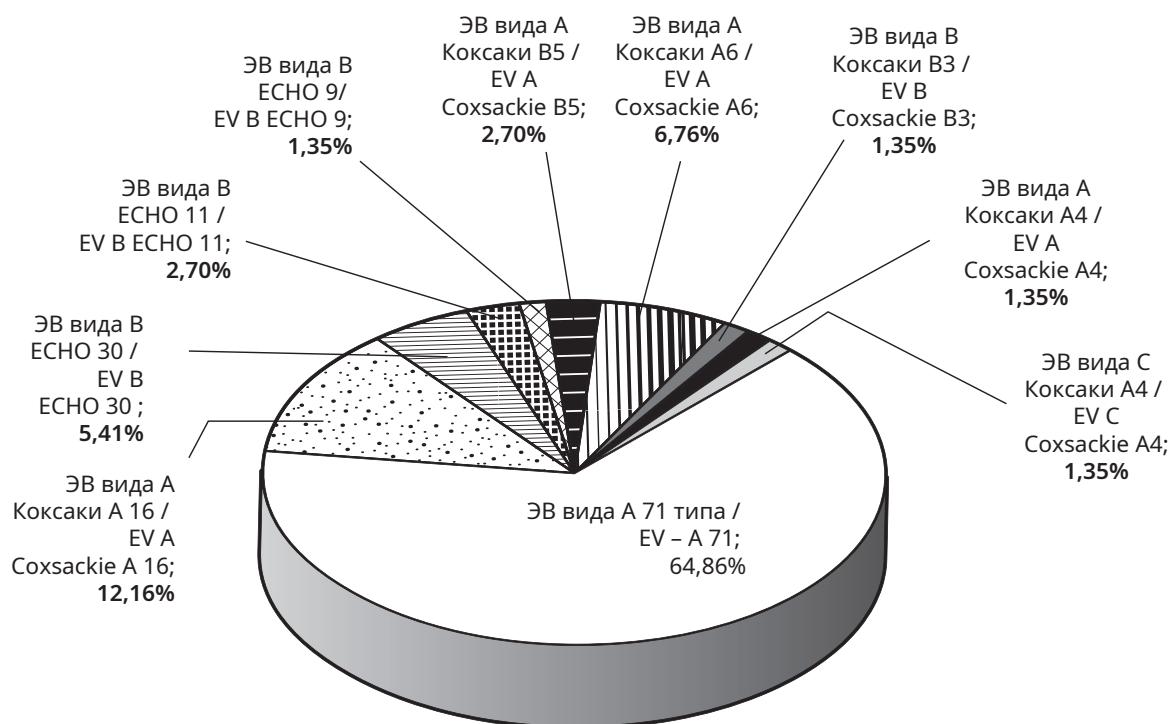


Рисунок 3. Структура генотипов энтеровирусов человека, выделенных из клинического материала в Ростовской области в 2013 г., по данным секвенирования последовательностей РНК и результатам их программного анализа (за период 26.06.2013–10.10.2013 гг.)

Figure 3. The structure of human enterovirus genotypes isolated from clinical material in the Rostov region in 2013, according to RNA sequence sequencing data and the results of their program analysis (for the period 06/26/2013–10/10/2013)

Возрастной состав заболевших детей варьировался от 1 года до 7 лет с преимущественной структурой 1–2 года (14 человек) и 3–6 лет (63 человека). Распределение по возрасту заболевших в 2013 г. детей МБДОУ № 83 совпадает с общепринятыми представлениями о наиболее уязвимых для ЭВИ возрастных группах.

Клиническая характеристика энтеровирусной инфекции у детей, обусловленной энтеровирусом 71 типа субгенотипа С4 представлена на рисунке 2.

Анализ динамики симптомов заболевания показал, что инфекционный процесс характеризовался двухфазным течением. В первую фазу ведущими являлись общеинфекционный, катаральный, ящуроподобный и лимфопролиферативный синдромы. Особенность второй фазы — присоединение симптоматики поражения ЦНС.

Несмотря на то, что у большинства пациентов ЭВИ протекала в среднетяжёлой форме, у 1/3 из них развилась патология ЦНС (менингит, менингоэнцефалит), ромбовидной ямки (ромбоэнцефалит) и/или мозжечка. Все дети имели отягощённый преморбидный фон и относились к группам риска в различных периодах: антенатальном, новорождённости, в возрасте старше одного месяца.

При проведении лабораторных исследований биологического материала были получены следующие результаты: из 156 заболевших воспитанников детского сада диагноз «ЭВИ» был установлен у 78 человек, лабораторно

подтверждён — в 59 случаях. РНК ЭВ обнаружена в фекалиях у 53 заболевших, в мазках из зева — у 23 человек. У 24 детей определён ЭВ 71 типа.

При проведении эпидемиологического расследования было выявлено, что детский сад № 83 расположен в спальном микрорайоне г. Ростова-на-Дону рядом с вещевым рынком «Темерник», где работают часто выезжающие за пределы России мигранты, дети которых посещали указанное детское учреждение.

Одновременно проводили исследования по выделению патогенных бактерий и вирусов из объектов окружающей среды (50 проб питьевой воды и воды канализационных стоков). РНК ЭВ обнаружена в 2 пробах сточных вод: из канализационного коллектора, куда отводят сточные воды детского сада и жилых домов, где проживали заболевшие жители, и из канализационного коллектора, в который сбрасывают сточные воды детского инфекционного отделения № 6 МБУЗ «Городская больница №1 им. Н.А. Семашко», куда были госпитализированы больные ЭВИ дети.

Наличие энтеровируса в фекалиях, материале из зева носителей и больных с характерной клинической картиной (поражение ротоглотки и верхних дыхательных путей, рук) свидетельствует о реализации фекально-орального и аспирационного механизмов передачи возбудителя.

Помимо МБДОУ № 83 случаи с предварительным диагнозом «Энтеровирусная инфекция» были

зарегистрированы одновременно в период с 28.05 по 10.06.2013 г. ещё в 11 дошкольных учреждениях, расположенных в Первомайском (5), Ворошиловском (2), Пролетарском (2), Советском (1) районах г. Ростова-на-Дону, а также в городах Ростовской области (Таганрог, Батайск, Азов). Во всех учреждениях эпидемиологическими особенностями ЭВИ были более раннее начало эпидсезона, массовость, быстрота развития эпидемического процесса с поражением преимущественно детского организованного контингента (2–6 лет) и клинической картиной, характерной для респираторных вирусных или бактериальных инфекций, сопровождающихся менингитами.

Для определения генотипа возбудителя ЭВИ и установления эпидемиологических связей между сформированными очагами в Ростовской области было проведено в ФБУН «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора фрагментное секвенирование образцов биологического материала от больных и носителей ЭВИ, протестированных методом ОТ-ПЦР с положительным результатом [22].

Результаты секвенирования показали, что среди исследованных 74 штаммов энтеровирусов человека наибольшее количество (48 штаммов или 64,9%) было определено как энтеровирусы человека вида А 71 типа, 9 штаммов (12,2%) были определены как энтеровирусы человека вида А Коксаки А16. В качестве редко встречающихся генотипов энтеровирусов человека зарегистрированы 5 штаммов (6,8%) энтеровируса человека вида А Коксаки А6, 4 штамма энтеровируса человека вида В ЕСНО 30 (5,4%), 2 штамма (2,7%) энтеровируса человека вида В ЕСНО 11, 2 штамма (2,7%) энтеровируса человека вида В Коксаки В5 и по одному штамму (по 1,4%) энтеровируса человека вида В ЕСНО 9, энтеровируса человека вида А Коксаки А4, энтеровируса человека вида В Коксаки В 3, а также энтеровируса человека вида С Коксаки А 24. (Рис.3)

В результате филогенетического анализа были выявлены 4 обособленные группы вирусов. Три из них (46 штаммов) представлены нуклеотидными последовательностями РНК энтеровирусов 71 типа, выделенных от лиц из г. Ростова-на-Дону и г. Аксая и значительно отличающихся друг от друга по генетическим характеристикам. Четвёртая группа (7 штаммов) представлена нуклеотидными последовательностями РНК энтеровирусов, которые были выделены от лиц, проживающих в г. Таганроге. Данная группа штаммов имела высокий уровень соответствия генетических свойств со штаммами энтеровирусов, охарактеризованными в международной базе данных как энтеровирусы человека вида А Коксаки А16, выделенными в 2013 г. на территории Китая [23].

Выявление трёх групп энтеровирусов человека вида А 71 типа с высокой степенью генетического сходства нуклеотидных последовательностей РНК в каждой из них, при значительных различиях генетических характеристик между группами, а также группы близких по генетическим характеристикам энтеровирусов человека вида А Коксаки А16 позволяет предположить формирование условий для распространения инфекции как минимум в четырёх очагах ЭВИ, не связанных между собой.

Филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей РНК, выделенных из штаммов энтеровирусов от

больных и вирусоносителей в Ростовской области в период эпидемического подъёма ЭВИ в 2013 г., показал, что штаммы энтеровирусов 71 типа, циркулирующие в Ростовской области, имели высокое генетическое родство со штаммами «китайского» происхождения 2008–2011 гг., которые имели преимущественно субгенотип 4С. По-видимому, штамм был занесен в Россию из Китая за 2–3 года до эпидемического подъёма ЭВИ в Ростовской области и других территориях Юга России и циркулировал, не вызывая клинически регистрируемой заболеваемости [23, 24].

Пейзаж энтеровирусов, выделенных из объектов окружающей среды в Ростовской области в 2013 г., представлен ЭВ 71 типа, Коксаки А24, ЕСНО11,23,30, то есть 5 генотипами.

В последующие годы (после вспышки заболеваемости ЭВИ в 2013 г.) регистрировались единичные случаи sporadic заболеваемости ЭВИ. В 2014, 2015 и в 2018 гг. показатель заболеваемости ЭВИ в Ростовской области находился на одном уровне, составляя 3,8 на 100 тыс. населения, что в 3,8 раза меньше такового в 2013 г. (рис. 1). С 2016 г. имела место тенденция к росту заболеваемости с 5,0 до 7,3 на 100 тыс. населения. В 2019 г. уровень заболеваемости ЭВИ достиг 8,5, а к 2020 г. снизился до 0,27 на 100 тыс. населения, что, по-видимому, было связано с введёнными антиковидными ограничениями. Максимальное количество случаев ЭВИ зарегистрировано в 2013, 2017 и в 2019 гг., что обусловлено циркуляцией новых для территории области вариантов энтеровируса.

Среди заболевших удельный вес детей колебался от 21% в 2009 г. до 94% в 2013 г.

Энтеровирусные менингиты составляли от 3,7% от общего количества случаев ЭВИ в 2014 г. до 35,7% в 2010 г. В клиническом аспекте во все годы наблюдения, кроме 2013 г., преобладали «малые» формы ЭВИ по типу герпангины, ящуроподобного синдрома, ОРВИ.

Заболеваемость ЭВИ в Ростовской области регистрировалась за анализируемый период на 33 территориях: 12 городах и 21 районе.

При анализе внутригодовой динамики ЭВИ за многолетний период установлена чётко выраженная летне-осенняя сезонность с началом подъёма в июне-июле, пиком в августе и спадом в сентябре-октябре, что связано с природно-климатическими условиями на Юге России и периодом массового купания населения в водоёмах.

В пейзаже энтеровирусов, выделенных от больных и носителей ЭВИ в Ростовской области в период 2014–2020 гг., преобладали ЭВ Коксаки А (1, 2, 4, 5, 6, 9, 10, 16) и Коксаки В (2,5) — более 48%, а также энтеровирусы ЕСНО (6, 9, 30) — в пределах 46%. Роль ЭВ 71 типа в патологии ЭВИ в указанный период была незначительной (около 6%).

Обсуждение

Представленные особенности клинического течения ЭВИ у детей в период вспышки данного заболевания в Ростовской области имели явное сходство с клиническим течением ЭВИ, вызванным энтеровирусом 71 типа: своеобразная цикличность, характеризующаяся первоначальным появлением ящуроподобного синдрома «руки-ноги-рот» с последующим развитием у части пациентов патологии ЦНС: менингита, энцефалита и ромбоэнцефалита [25, 26]. У всех детей, заболевших в период

эпидемического подъема ЭВИ, диагностирована, согласно классификации В.Ф. Учайкина (2002 г.), комбинированная форма ЭВИ-71, в том числе без поражения ЦНС — у 87 детей (62,6%), с поражением ЦНС — у 52 человек (37,4%). Патология ЦНС была обусловлена менингитом у 42 (32,0%) и менингоэнцефалитом — у 10 больных (7,2%) [4, 22].

По данным филогенетического анализа, выделенные в 2013 г. в Ростовской области ЭВ человека вида А 71 типа имели высокий уровень соответствия генетических свойств со штаммами ЭВ, выделенными в 2008–2011 гг. на территории Китая. Этому могли способствовать активизация миграционных потоков из стран Азиатско-Тихоокеанского региона в Россию и наоборот [9]. Так, по данным Росстата, в 2012 г. в сравнении с 2011 г. туристический поток из Китая в Россию возрос на 47%, а всего за 5 лет с 2011 по 2015 гг. турпоток из Китая в нашу страну возрос с 233 тыс. до 1,3 млн человек, то есть в 5,6 раза.

Осложнение эпидситуации по ЭВИ в южных субъектах Российской Федерации в 2013 году связано с циркуляцией высокопатогенного ЭВ 71 типа, который до 2013 г. не встречался на юге России, что определило его высокое эпидемиологическое значение и послужило фактором его широкого распространения. Это свидетельствует о значимости в развитии эпидпроцесса ЭВИ инфекционно-иммунологических взаимоотношений между возбудителем и состоянием иммунологической невосприимчивости к нему у населения, особенно детского возраста. По нашему мнению, этот факт согласуется с теорией саморегуляции паразитарных систем, разработанной академиком АМН СССР В.Д. Беляковым [27–29]. В основе этой теории лежит понятие о неоднородности популяции возбудителя по вирулентности и антигенности, а также гетерогенность населения по иммунитету. В ходе эпидемического процесса меняются степень и характер неоднородности популяции возбудителя, что происходит в соответствии с изменением коллективного иммунитета населения.

Выводы

На протяжении 2006–2020 гг. течение эпидемического процесса энтеровирусной инфекции в Ростовской области характеризовалось спорадической заболеваемостью

с некоторыми колебаниями показателей заболеваемости по годам от 0,02 до 14,6 на 100 тыс. населения. При анализе внутригодового распределения случаев ЭВИ за многолетний период установлена четко выраженная летне-осенняя сезонность, что связано с природно-климатическими условиями на юге России и периодом массового купания населения в водоемах.

Зарегистрированный подъём заболеваемости ЭВИ в 2013 г. с формированием локальных очагов в организованных детских коллективах с количеством заболевших 622 человека и одним летальным исходом был обусловлен появлением и распространением нового, ранее не регистрировавшегося в Ростовской области энтеровируса человека 71 типа, одного из наиболее патогенных генотипов энтеровирусов.

По данным молекулярно-генетических исследований и филогенетического анализа, ЭВ 71 типа субгенотипа С4, вызвавший вспышку ЭВИ в Ростовской области, был близкородственным штамму, изученному в Китае в 2008–2011 гг. и завезенному в Российскую Федерацию в результате миграционных процессов. За период с 2006 по 2020 гг. по результатам секвенирования проб биологического материала от больных и вирусоносителей в Ростовской области выявлялись энтеровирусы 22-х типов: Коксаки А1,2,4,5,6,9,10,16; Коксаки В1,2,3,4,5; ЕСНО 5,6,7,9,11,12,17,30; энтеровирус А 71 типа субгенотипа С4.

Клиническое течение ЭВИ в период вспышки заболевания в 2013 г. у подавляющего большинства детей (94,9%) характеризовалось острым началом, развитием интоксикационного синдрома, своеобразной цикличностью с первоначальным появлением ящуроподобного синдрома с последующим развитием у части пациентов (37,4%) патологии ЦНС (менингит — 32,0%, менингоэнцефалит — 7,2%). Все дети, подлежащие обследованию, имели отягощённый преморбидный фон и относились к группам риска.

Оптимизация системы эпидемиологического надзора за ЭВИ в Ростовской области привела к снижению уровня заболеваемости ЭВИ с 14,5 в 2013 г. до 0,27 на 100 тыс. населения в 2020 г.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Руководство по инфекционным болезням у детей. Под ред. С. Д. Носова. М.: Медицина; 1980. Nosov S.D., ed. *Rukovodstvo po infekcionnym boleznyam u detej*. Moscow: Medicina; 1980. (In Russ.)
2. Лукашев А.Н. Роль рекомбинации в эволюции энтеровирусов. *Вопросы вирусологии*. 2005;50(3):46–51. Lukashev A.N. The role of recombination in the evolution of enteroviruses. *Problems of Virology*. 2005;50(3):46–51. (In Russ.) eLIBRARY ID: 9150593
3. Лукашев А.Н., Королева Г.А., Лашкевич В.А., Михайлов М.И. Энтеровирус 71 типа: эпидемиология и диагностика. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2009;(3):110–116. Lukashev A.N., Koroleva G.A., Lashkevich V.A., Mikhailov M.I. Enterovirus 71: epidemiology and diagnostics. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology (JMEI)*. 2009;(3):110–116. (In Russ.)
4. Онищенко Г.Г., Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Смоленский В.Ю., Демина Ю.В. и др. Энтеровирусная инфекция в южных субъектах Российской Федерации (эпидемиология, диагностика, клиника, профилактика). Под редакцией Г.Г. Онищенко. Ростов-на-Дону; 2016. Onishchenko G.G., Popova A.YU., Ezhlova E.B., Smolenskij V.YU., Demina YU.V. et al.; Onishchenko G.G., ed. *Enterovirusnaya infekciya v yuzhnyh sub'ekтах Rossijskoj Federacii (epidemiologiya, diagnostika, klinika, profilaktika)*. Rostov-on-Don; 2016. (In Russ.)
5. Алимов А.В., Фельдблюм И.В., Акимкин В.Г., Захарова Ю.А., Сергеев А.Г., Питерский М.В. Эпидемиологический надзор и контроль энтеровирусной (неполио) инфекции: актуальные проблемы и пути решения. Екатеринбург: Юника; 2021. Alimov A.V., Feldblyum I.V., Akimkin V.G., Zakharova Yu.A., Sergeev A.G., Piterksky M.V. *Epidemiological surveillance and*

- control of enterovirus (non-polio) infection: current problems and solutions. Yekaterinburg: Unika; 2021. (In Russ.)
6. Brotons P, Jordan I, Bassat Q, Henares D, Fernandez de Sevilla M, et al. The Positive Rhinovirus/Enterovirus Detection and SARS-CoV-2 Persistence beyond the Acute Infection Phase: An Intra-Household Surveillance Study. *Viruses*. 2021;13(8):1598. doi: 10.3390/v13081598
 7. Wang K, Ye F, Chen Y, Xu J, Zhao Y, et al. Association Between Enterovirus Infection and Type 1 Diabetes Risk: A Meta-Analysis of 38 Case-Control Studies. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:706964. DOI: 10.3389/fendo.2021.706964
 8. Walker PJ, Siddell SG, Lefkowitz EJ, Mushegian AR, Dempsey DM, et al. Changes to virus taxonomy and the International Code of Virus Classification and Nomenclature ratified by the International Committee on Taxonomy of Viruses (2019). *Arch Virol*. 2019;164(9):2417-2429. DOI: 10.1007/s00705-019-04306-w
 9. Бутакова Л.В., Троценко О.Е., Сапега Е.Ю. Энтеровирусная инфекция: обзор ситуации в мире на современном этапе в условиях активизации миграционных процессов. *Здоровье населения и среда обитания – ЗНУСО*. 2018;(4):55-60.
 - Butakova L.V., Trotsenko O.E., Sapega E.Yu. Enterovirus infection: overview of the current global situation in the context of intensified migration flows. *Public Health and Life Environment – PH&LE*. 2018;(4):55-60. (In Russ.)
 10. Rankin DA, Speaker A, Perez A, Haddadin Z, Probst V, et al. Circulation rhinovirus/ Enterovirus respiratory infections in children during 2020-2021 in the United States. *Open forum infectious diseases*. Oxford University Press, 2021;8(Suppl 1):S93. DOI: 10.1093/ofid/ofab466.154
 11. Голицына Л.Н., Нгуен Т.Т.Т., Романенкова Н.И., Лыонг М.Т., Ву Л.Т. и др. Энтеровирусная инфекция в Социалистической Республике Вьетнам. *Инфекция и иммунитет*. 2019;9(3-4):467-475. Golitsyna L.N., Nguyen T.T.T., Romanenkova N.I., Luong M.T., Vo L.T., Kanaeva O.I. et al. Enterovirus infection in the Socialist Republic of Vietnam. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2019;9(3-4):467-475. (In Russ.) DOI: 10.15789/2220-7619-2019-3-4-467-475
 12. Жукова Л.И., Рафеенко Г.К., Ларин Ф.И., Щербина Л.И., Шуть И.Н. и др. Энтеровирусные неполиомиелитные инфекции в Краснодарском крае. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2014;(4):13-17. Zhukova L.I., Rafeenko G.K., Larin F.I., Scherbina L.I., Shut I.N. et al. Enterovirus non-polio myelitis infections in Krasnodar region. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology (JMEI)* 2014;(4):13-17. (In Russ.) eLIBRARY ID: 23929480
 13. Лукашев А.Н., Голицына Л.Н., Вакуленко Ю.А., Ахмадишина Л.В., Романенкова Н.И. и др. Современные возможности и направления развития молекулярно-эпидемиологического мониторинга в надзоре за энтеровирусными инфекциями. Опыт Российской Федерации. *Инфекция и иммунитет*. 2018;8(4):452-464. Lukashev A.N., Golitsyna L.N., Vakulenko Y.A., Akhmadishina L.V., Romanenkova N.I. et al. Current possibilities and potential development of molecular enterovirus surveillance. Experience of Russian Federation. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2018;8(4):452-464. (In Russ.) doi: 10.15789/2220-7619-2018-4-452-464
 14. Романенкова Н.И., Бичурина М.А., Голицына Л.Н., Розаева Н.Р., Канаева О.И., и др. Неполиомиелитные энтеровирусы, обусловившие подъем заболеваемости энтеровирусной инфекцией на ряде территорий России в 2016 г. *Журнал инфектологии*. 2017;9(3):98-108. Romanenkova N.I., Bichurina M.A., Golitsyna L.N., Rozaeva N.R., Kanaeva O.I., et al. Nonpolio enteroviruses which caused the rise of enterovirus infection on some territories of Russia in 2016. *Journal Infectology*. 2017;9(3):98-108. (In Russ.) <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2017-9-3-98-108>
 15. Сапега Е.Ю., Бутакова Л.В., Троценко О.Е., Горяев Д. В., Дмитриева Г. М. и др. Молекулярно-эпидемиологический анализ энтеровирусов, циркулирующих на территории Дальневосточного и Сибирского федеральных округов Российской Федерации, в том числе участвующих в возникновении очагов групповой заболеваемости. *Дальневосточный журнал инфекционной патологии*. 2018;(35):5-14. Sapega E.Yu., Butakova L.V., Trotsenko O.E., Goryaev D.V., Dmitrieva G.M. Molecular-epidemiologic analysis of enteroviruses circulating on the territory of the Far Eastern and Siberian federal districts of the Russian Federation including those that caused outbreaks of the disease. *The Far Eastern Journal of Infectious Pathology*. 2018;(35):5-14. (In Russ.) eLIBRARY ID: 36610120
 16. Сапега Е.Ю., Янович В.А., Троценко О.Е., Онищенко Г.Г., Корита Т.В., и др. Эпидемиологические особенности энтеровирусной инфекции в условиях паводка на территории Еврейской автономной области. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2014;(1):71-74. Sapega E.Yu., Yanovich V.A., Trotsenko O.E., Onishchenko G.G., Korita T.V., et al. Epidemiological Features of Enterovirus Infection during Flood on the Territory of Jewish Autonomous Region. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2014;(1):71-74. (In Russ.) <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2014-1-71-74>
 17. Троценко О.И., Курганова О.П., Зайцева Т.А., Ежлова Е. Б., Янович В. А. и др. Использование научного потенциала в международном сотрудничестве России и Китая по вопросам противодействия эпидемиологическому распространению энтеровирусной инфекции. *Дальневосточный журнал инфекционной патологии*. 2015;28(28):6-12. Trotsenko O.E., Kurganova O.P., Zaitseva T.A., Ezhalova E.B., Yanovich V.A., et al. Utilization of scientific potential for international cooperation between Russia and China for prevention of epidemic spread of enterovirus infections. *The Far Eastern Journal of Infectious Pathology*. 2015;28(28):6-12. (In Russ.) eLIBRARY ID: 24312352
 18. Голицына Л.Н., Зверев В.В., Епифанова Н.В., Санина Т.А., Кашников А.Ю. и др. Неполиомиелитные энтеровирусы в Российской Федерации в 2016 году. *Инфекционные болезни. Заболеваемость, этиология, структура и вопросы профилактики энтеровирусной (неполио) инфекции*. 2017;(4):25-30. Golitsyna L.N., Zverev V.V., Epifanova N.V., Sanina T.A., Kashnikov A.YU. i dr. Nepoliomielitnye enterovirusy v Rossijskoj Federacii v 2016 godu. *Infekcionnye bolezni. Zabolevaemost', etiologiya, struktura i voprosy profilaktiki enterovirusnoj (nepolio) infekcii*. 2017;(4):25-30. (In Russ.)
 19. Сапега Е.Ю., Бутакова Л.В., Котова В.О., Амига Е.Н., Троценко О.Е. Молекулярно-биологические особенности циркуляции энтеровирусов в Дальневосточном федеральном округе Российской Федерации в 2014-2015 годах. *Дальневосточный журнал инфекционной патологии*. 2016;(30):38-44. Sapega E.Yu., Butakova L.V., Kotova V.O., Amyaga E.N.,

- Trotsenko O.E. Molecular Genetic peculiarities of enterovirus circulation in the Far Eastern federal district of the Russian Federation in 2014-2015. *The Far Eastern Journal of Infectious Pathology*. 2016;(30):38-44. (In Russ.)
eLIBRARY ID: 26468242
20. Романенкова, Н. И., Розаева, Н. Р., Бичурина, М. А., Канаева, О. И., Галимов, Р. Р. и др. Особенности эпидемического процесса и этиологии энтеровирусной инфекции на отдельных территориях России. *Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Эпидемиологический надзор за актуальными инфекциями: новые угрозы и вызовы»*; 2021; Нижний Новгород:188-192.
Romanenkova, N. I., Rozaeva, N. R., Bichurina, M. A., Kanaeva, O. I., Galimov, R. R. I dr. Osobennosti epidemicheskogo processa i etiologii enterovirusnoj infekcii na otdel'nyh territoriyah Rossii. *Vserossiyskaya nauchno-prakticheskaya konferenciya s mezhdunarodnym uchastiem «Epidemiologicheskij nadzor za aktual'nymi infekcijami: novye ugrozy i vyzovy»*; 2021; Nizhnij Novgorod:188-192. (In Russ.)
DOI: 10.21145/978-5-6046124-2-2_2021
21. Sanger F, Coulson AR. A rapid method for determining sequences in DNA by primed synthesis with DNA polymerase. *J Mol Biol*. 1975;94(3):441-8.
doi: 10.1016/0022-2836(75)90213-2
22. Ковалев Е.В., Яговкин Э.А., Онищенко Г.Г., Симованьян Э.Н., Ненадская С.А. и др. Эпидемиологические и клинические особенности энтеровирусной (неполио) инфекции 71 типа у детей в Ростове-на-Дону. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2018;4(27): 44-51.
Kovalev E.V., Yagovkin E.A., Onischenko G.G., Simovanyan E.N., Nenadskaya S.A. et al. Epidemiological and clinical features of enterovirus (necpolio) infection of 71st type in children in the city of Rostov-on-Don *Infectious diseases: News, Opinions, Training*. 2018;4(27): 44-51. (In Russ.)
DOI: 10.24411/2305-3496-2018-14007
23. Колпаков Д.С., Кучеренко Н.Б., Яговкин Э.А., Шемшюра А.Б., Саухат С.Р. и др. Молекулярно-генетическая характеристика штаммов энтеровирусов человека, выделенных от людей в период подъема заболеваемости населения Ростовской области энтеровирусной (неполио) инфекцией в 2013г. *VIII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Молекулярная диагностика 2014»*; 18-20 марта 2014; Москва. (1):425-426.
Kolpakov D.S., Kucherenko N.B., Yagovkin E.A., Shemshura A.B., Sauhat S.R. i dr. Molekulyarno-geneticheskaya harakteristika shtammov enterovirusov cheloveka, vydelennyh ot lyudej v period pod»ema zaboлеваemosti naseleniya Rostovskoj oblasti enterovirusnoj (necpolio) infekciej v 2013g. *VIII Vserossiyskaya nauchno-prakticheskaya konferenciya s mezhdunarodnym uchastiem «Molekulyarnaya diagnostika 2014»*; 18-20 marta 2014; Moskva. (1):425-426. (In Russ.)
24. Лукашев А.Н., Ахмадишина Л.В., Байкова О.Ю., Говорухина М.В., Ненадская С.А. и др. Молекулярная эпидемиология энтеровирусов 71-го типа — возбудителя вспышки в Ростове-на-Дону в 2013г. *VIII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Молекулярная диагностика 2014»*; 18-20 марта 2014; Москва. (1):390-391.
Lukashev A.N., Ahmadishina L.V., Bajkova O.YU., Govoruhina M.V., Nenadskaya S.A. i dr. Molekulyarnaya epidemiologiya enterovirusov 71-go tipa — vzbuditelya vspyshki v Rostove-na-Donu v 2013g. *VIII Vserossiyskaya nauchno-prakticheskaya konferenciya s mezhdunarodnym uchastiem «Molekulyarnaya diagnostika 2014»*; 18-20 marta 2014; Moskva. (1):390-391. (In Russ.)
25. Скрипченко Н. В., Иванова В. В. Энтеровирусная инфекция у детей (эпидемиология, этиология, диагностика, клиника, терапия, профилактика). СПб.: НИИДИ; 2009. *Skipchenko N.V., Ivanova V.V. Enterovirusnaya infekciya u detej (epidemiologiya, etiologiya, diagnostika, klinika, terapiya, profilaktika)*. St. Petersburg: NIIDI; 2009. (In Russ.)
26. Королева Г.А., Лукашев А.Н., Худякова Л.В., Мустафина А.Н., Лашкевич В.А. Энцефаломиелит, вызываемый энтеровирусом типа 71 у детей. *Вопросы вирусологии*. 2010;55(6), 4-10.
Koroleva G.A., Lukashev A.N., Khudyakova L.V., Mustafina A.N., Lashkevich V.A. Encephalomyelitis caused by enterovirus type 71 in children. *Problems of Virology*. 2010;55(6), 4-10. (In Russ.)
eLIBRARY ID: 15528383
27. Белов А.Б. Академик В.Д. БЕЛЯКОВ - основоположник отечественной теории эпидемиологической науки XXI века. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2016;15(6):9-15.
Belov A.B. The Academician V. D. Belyakov - the Founder of the Domestic Theory of Epidemiological Science of the XXI Century. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2016;15(6):9-15. (In Russ.)
28. Беляков В. Д. Общие закономерности функционирования паразитарных систем (механизмы саморегуляции) *Паразитология*. 1986;20(4):249-255.
Belyakov V. D. Obshchie zakonomernosti funkcionirovaniya parazitarnyh sistem (mekhanizmy samoregulyacii) *Parazitologiya*. 1986;20(4):249-255. (In Russ.)
29. Беляков В.Д., Голубев Д.Б., Каминский Г.Д., Тец В.В. Саморегуляция паразитарных систем: молекулярно-генетические механизмы. Медицина: Ленинградское отделение; 1987.
Belyakov V.D., Golubev D.B., Kaminskij G.D., Tec V.V. *Samoregulyaciya parazitarnyh sistem: molekulyarno-geneticheskie mekhanizmy*. Medicina: Leningradskoe otdelenie; 1987. (In Russ.)

Информация об авторах

Ковалев Евгений Владимирович, руководитель Управления Роспотребнадзора по Ростовской области, Ростов-на-Дону, Россия; master@61.rospotrebnadzor.ru <https://orcid.org/0000-0002-0840-4638>.

Твердохлебова Татьяна Ивановна, д.м.н., директор, Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия; rostovniimp@rniimp.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4280-6702>.

Information about the authors

Evgeny V. Kovalev, Head of Rosпотrebnadzor Department for the Rostov Region, Rostov-on-Don, Russia; master@61.rospotrebnadzor.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0840-4638>.

Tatyana I. Tverdokhlebova, Dr. Sci. (Med.), Director of the Rostov research Institute of Microbiology and Parasitology, Rostov-on-Don, Russia, rostovniimp@rniimp.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4280-6702>.

Emma N. Simovanyan, Dr. Sci. (Med.), professor, Head of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Rostov-on-Don State Medical University, Ministry of Health of Russia,

Симованьян Эмма Никитична, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; detinfrostov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3207-4499>.

Rostov-on-Don, Russia, E-mail: detinfrostov@gmail.com
[https:// orcid.org/0000-0002-3207-4499](https://orcid.org/0000-0002-3207-4499).

Вклад авторов:

Е.В. Ковалёв — получение и анализ данных, обзор публикаций по теме, написание рукописи;

Т.И. Твердохлебова — разработка дизайна исследования, анализ данных молекулярно-эпидемиологического мониторинга;

Э.Н. Симованьян — получение и анализ клинических данных.

Authors' contribution:

E.V. Kovalev — data acquisition and analysis, review of publications on the topic, writing the manuscript;

T.I. Tverdokhlebova — study design development, analysis of molecular epidemiological monitoring data;

E.N. Simovanyan — acquisition and analysis of clinical data

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest.

The authors declare no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 12.01.2023

Доработана после рецензирования / Revised: 22.02.2023

Принята к публикации / Accepted: 07.03.2023