

Энтеровирусная инфекция в Уральском федеральном округе и Западной Сибири: результаты эпидемиологического наблюдения с применением молекулярно-генетических методов

В. И. Чалапа, м.н.с. лаборатории энтеральных вирусных инфекций

А. В. Резайкин, к.м.н., в.н.с., зав. лабораторией энтеральных вирусных инфекций

П. С. Усольцева, н.с. лаборатории энтеральных вирусных инфекций

А. В. Алимов, к.м.н., рук. института

Екатеринбургский научно-исследовательский институт вирусных инфекций ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии „Вектор“») Роспотребнадзора, г. Екатеринбург

Enteroviral infection in Ural Federal District and West Siberia: results of epidemiologic observation involving molecular-genetic methods

V. I. Chalapa, A. V. Rezaykin, P. S. Usoltseva, A. V. Alimov

Yekaterinburg Research Institute of Viral Infections of the State Research Centre of Virology and Biotechnology 'Vector', Yekaterinburg, Russia

Резюме

Цель работы – выявить особенности эпидемического процесса энтеровирусной инфекции (ЭВИ) в субъектах Уральского федерального округа (УФО) и Западной Сибири на современном этапе. Материалы и методы. Для проведения эпидемиологического анализа заболеваемости ЭВИ использовали сведения из форм федерального статистического наблюдения за 2017–2019 годы и актов эпидемиологических исследований очагов групповой заболеваемости. Генотип энтеровирусов был определен молекулярно-генетическим методом в образцах биоматериала от 1213 больных и контактных лиц. Результаты и обсуждение. В большинстве представленных регионов сохраняется неблагоприятная эпидемиологическая ситуация с тенденцией к дальнейшему росту заболеваемости. Энтеровирусная инфекция имеет типичные летне-осеннюю сезонность и возрастную структуру. Наиболее распространенная клиническая форма – экзантематозное поражение кожи и слизистых. Интенсивность и динамика формирования очагов групповой заболеваемости тесно коррелирует с уровнем и сезонной динамикой заболеваемости ЭВИ на данной территории. Всего были обнаружены энтеровирусы 36 генотипов. Наибольшее количество типированных штаммов принадлежало видам А (39,8%) и В (55,1%), их соотношение в 2017–2019 годах существенно не менялось. Однако существенные изменения претерпевала структура типов внутри видов. Заключение. В большинстве регионов УФО и Западной Сибири сохраняется неблагоприятная эпидемиологическая ситуация по ЭВИ с тенденцией к дальнейшему росту заболеваемости. Генотипирование обнаруженных штаммов и последующий филогенетический анализ позволили более точно определить спектр импортированных и эндемичных для данной территории штаммов энтеровирусов, оценить скорость их распространения и эпидемический потенциал. Изучение изменчивости энтеровирусной популяции показало высокую внутривидовую динамику генотипов, поддерживающую напряженность эпидемического процесса. Особого внимания заслуживают факты импорта на территорию УФО и Западной Сибири новых генотипов вируса Коксаки B5 и эховирусов 30-го и 11-го типов с высоким эпидемическим потенциалом.

Ключевые слова: энтеровирусная инфекция, энтеровирусы, эпидемиологический анализ, молекулярно-генетические исследования, Уральский федеральный округ, Западная Сибирь.

Summary

The objective of this work was to reveal the incidence patterns of enteroviral infection (EVI) in the constituent territories of Ural Federal District (UFD) and West Siberia in modern times. Materials and methods. We used the data from forms of federal statistical EVI monitoring for the period from 2017 to 2019 as well as those from the epidemiological investigation reports obtained from the disease clusters. The genotype of the enteroviruses was determined in specimens of biomaterial from 1,213 patients and their contacts using the molecular genetic method. Results and discussion. In most of the regions presented, an unfavourable epidemic situation with a trend towards further increase in the incidence still remains. Enteroviral infection has typical estivo-autumnal seasonality and age structure. Its most common clinical form is exanthematous lesion of skin and mucous membranes. The intensity and dynamics of the disease clusters formation closely correlates with the level and seasonal dynamics of the EVI incidence in the given area. A total of 36 enterovirus genotypes were detected. Most of the typed strains belonged to species A (39.8%) and B (55.1%), and their ratio did not change considerably from 2017 to 2019. However, the intraspecific type structure was subject to major variation. Conclusion. In most regions of UFD and West Siberia, an unfavourable epidemic situation with EVI with a trend towards further increase in the incidence still remains. Genotyping of the detected strains with subsequent phylogenetic analysis permitted more precise identification of the spectrum of the imported enterovirus strains and of those endemic for a specific area as well as evaluating the rate of their spread and their epidemic potential. Studying the variability of the enteroviral population demonstrated high intra-specific dynamics of the genotypes that maintains the intensity of the epidemic. Importation of new genovariants of Coxsackievirus B5 and echoviruses-30 and-11 with a high epidemic potential into the territory of UFD and West Siberia deserves particular attention.

Key words: enteroviral infection, enterovirus, epidemiological analysis, molecular genetic studies, Urals Federal District, Western Siberia.

Введение

Неполиомиелитные энтеровирусы человека (НПЭВ) – это более 120 типов мелких безоболочечных РНК-содержащих вирусов, объединенных на основании молекулярно-генетических

характеристик, в четыре вида (А, В, С, D) рода *Enterovirus* семейства *Picornaviridae* порядка *Picornavirales* [1].

Энтеровирусы распространены повсеместно. В большинстве случаев

энтеровирусная инфекция (ЭВИ) протекает бессимптомно с кратковременным вирусоносительством, однако нередко развиваются и манифестные формы, имеющие крайне

разнообразные клинические проявления – от легкой энтеровирусной лихорадки до тяжелых поражений центральной нервной системы [2].

Преимущественно ЭВИ проявляется в виде спорадических случаев или небольших локальных вспышек в организованных детских коллективах (детские сады, школы), но периодически на отдельных территориях формируются эпидемические подъемы заболеваемости среди населения, связанные с началом активной циркуляции новых штаммов, обладающих высоким эпидемическим потенциалом. В последнее десятилетие в России и странах Европы регулярно регистрируются крупные вспышки энтеровирусного менингита и ЭВИ с экзантематозным поражением слизистых и кожи, связанные с вирусами ЕСНО 30 и Коксаки А6 [3, 4].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в 2018 году, наравне с аренавирусными геморрагическими лихорадками, лихорадкой Чикунгунья, высокопатогенными коронавирусами заболеваниями и тяжелой лихорадкой с синдромом тромбоцитопении, внесла в качестве кандидата в список приоритетных заболеваний эмерджентные неполиомиелитные энтеровирусы (включая EV71, D68) [5]. По мнению специалистов ВОЗ, эти заболевания представляют серьезную угрозу для здоровья населения и требуют дальнейших исследований в области эпидемиологического надзора и диагностики.

В целях совершенствования эпидемиологического надзора за неполиомиелитными ЭВИ и повышения качества их лабораторной диагностики приказом Роспотребнадзора в декабре 2016 года на базе ФБУН «Екатеринбургский научно-исследовательский институт вирусных инфекций» Роспотребнадзора был создан региональный Урало-Сибирский научно-методический центр по изучению энтеровирусных инфекций (ЕНМЦ ЭВИ). За центром были закреплены все территории Уральского федерального округа (Свердловская, Челябинская, Тюменская, Курганская области, Ханты-Мансийский автономный округ [ХМАО – Югра]), Ямало-Ненецкий автономный округ (ЯНАО)

и пять территорий Западной Сибири (Омская, Томская, Новосибирская, Кемеровская области и Алтайский край). За прошедшие три года в результате непрерывного эпидемиологического мониторинга, а также вирусологических и молекулярно-генетических исследований, в ЕНМЦ ЭВИ было накоплено множество сведений об этиологической структуре и основных закономерностях проявления эпидемического процесса ЭВИ на территории Уральского федерального округа (УФО) и Западной Сибири.

Цель работы – выявить особенности эпидемического процесса ЭВИ в субъектах УФО и Западной Сибири на современном этапе.

Материалы и методы

В работе представлены результаты ретроспективного эпидемиологического анализа заболеваемости энтеровирусной (неполио) инфекцией на территориях, курируемых ЕНМЦ ЭВИ. Сведения о зарегистрированных случаях ЭВИ за 2017–2019 годы были получены из форм № 1 и 2 федерального статистического наблюдения «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» и актов «Эпидемиологические расследования очагов инфекционной (паразитарной) болезни с установлением причинно-следственной связи», предоставленных территориальными органами Роспотребнадзора. При расчете относительных показателей была использована официальная информация о численности населения на 1 января анализируемого года, предоставленная Федеральной службой государственной статистики. При анализе сезонности использовались данные только о спорадической заболеваемости, случаи ЭВИ, зарегистрированные в групповых очагах, были исключены.

Статистическая обработка проводилась с использованием программных средств Stata 15, NCSS Statistics 12, MedCalc 18. Для оценки статистической значимости в различии показателей заболеваемости использовались доверительные интервалы, основанные на распределении Пуассона [6]. Для тестирования статистических

гипотез применялись двусторонние критерии. Нулевые гипотезы отвергались при достигнутом уровне значимости соответствующего критерия $p < 0,05$.

Для определения этиологической структуры ЭВИ были исследованы образцы биологического материала 1498 больных ЭВИ и контактных лиц. Генотип удалось определить в 1213 случаях (81 %). Генотипирование проводили методом сравнения полученных в результате прямого секвенирования, по описанным ранее методикам [7, 8], двух участков структурной части генома (1A-1B и 1D) с референсными последовательностями, представленными в международной базе генетических данных GenBank, с помощью алгоритма BLAST [9]. Выравнивание последовательностей нуклеотидов и аминокислот, а также филогенетический и молекулярно-эволюционный анализ и статистическую обработку результатов проводили с использованием программы MEGA 7.0 [10]. Филограммы были построены по алгоритму Neighbor-Joining. Расчет эволюционных дистанций между последовательностями производили согласно двухпараметрической модели Кимуры [11]. Достоверность топологии филограмм оценивали методом повторных выборок (bootstrap test) на основании анализа 1000 псевдо-реплик. Достоверными считали построения при индексе поддержки не менее 75 %.

Результаты и обсуждение

За 2011–2019 годы показатель заболеваемости ЭВИ многократно варьировал как в различные годы, так и от региона к региону. Наибольшее медианное значение показателя заболеваемости за данный период наблюдалось в ХМАО – Югре ($27,33^{0/0000}$; межквартильный размах $13,57–53,73^{0/0000}$), Свердловской ($15,59^{0/0000}$; $9,08–29,91^{0/0000}$), Тюменской ($14,71^{0/0000}$; $8,81–41,50^{0/0000}$) и Томской ($25,81^{0/0000}$; $23,37–32,33^{0/0000}$) областях, наименьшее – в Алтайском крае ($2,64^{0/0000}$; $1,79–3,30^{0/0000}$), Челябинской ($3,91^{0/0000}$; $3,15–5,59^{0/0000}$), Кемеровской ($4,54^{0/0000}$; $3,65–6,33^{0/0000}$) и Новосибирской ($4,98^{0/0000}$; $3,77–6,44^{0/0000}$) областях.

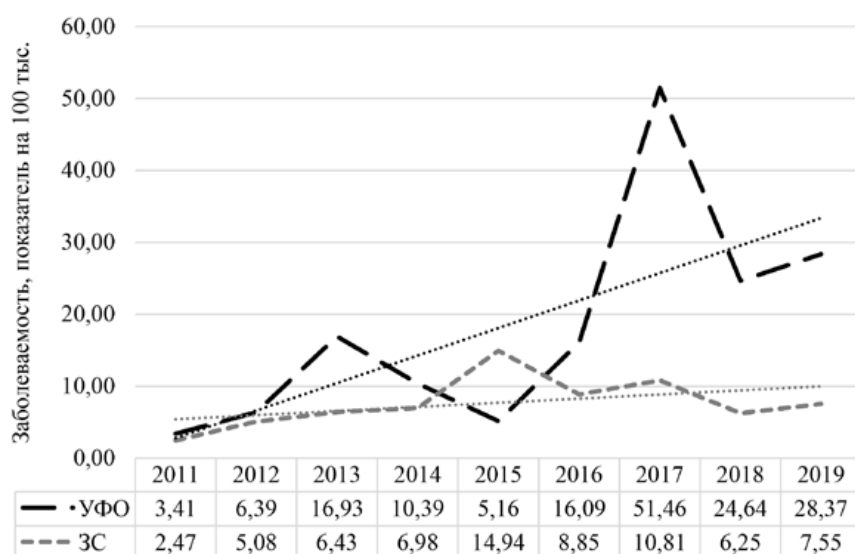


Рисунок 1. Многолетняя динамика заболеваемости ЭВИ в Уральском федеральном округе и Западной Сибири в 2011–2019 годах, показатель на 100 тысяч человек.

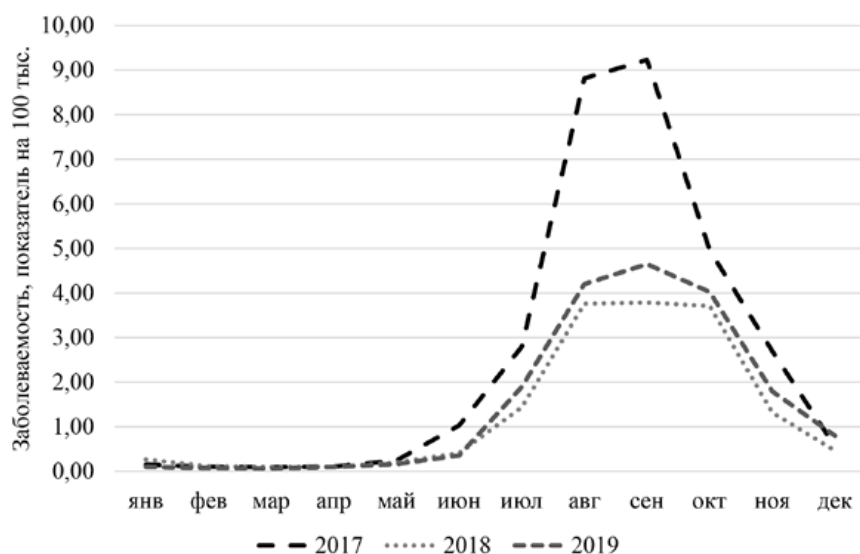


Рисунок 2. Помесячная динамика заболеваемости ЭВИ в УФО и Западной Сибири (суммарно) в 2017–2019 годах, показатель на 100 тысяч человек.

В многолетней динамике отмечена тенденция к росту показателя заболеваемости как в УФО, так и в Западной Сибири, при этом в УФО тенденция имеет более выраженный характер (рис. 1). В Западной Сибири годом максимального подъема заболеваемости был 2015 год, когда показатель заболеваемости составил $14,94^{0}_{0000}$, в УФО – 2017 году ($51,46^{0}_{0000}$). Минимальные уровни заболеваемости были зарегистрированы в 2011 году как в УФО, так и в Западной Сибири ($3,41$ и $2,47^{0}_{0000}$ соответственно), что может быть связано с этапом становления системы эпидемиологического надзора за ЭВИ в России в целом.

В 2019 году в УФО и Западной Сибири суммарно был зарегистрирован 4321 случай ЭВИ, показатель заболеваемости на 100 тысяч человек составил $18,65^{0}_{0000}$, на 48 % превысив общероссийский показатель ($12,60^{0}_{0000}$). Как и в предшествующий период наблюдения, заболеваемость характеризовалась выраженной территориальной неравномерностью: показатель в УФО был 3,8 раза выше, чем в Западной Сибири ($28,37$ и $7,55^{0}_{0000}$ соответственно); кроме того, заболеваемость в УФО была в 2,3 раза выше, чем в целом в РФ. Наиболее высокие уровни заболеваемости зарегистрированы среди субъектов УФО в ХМАО – Югре ($63,65^{0}_{0000}$), Тюменской области

($46,22^{0}_{0000}$), ЯНАО ($40,08^{0}_{0000}$), Свердловской области ($29,91^{0}_{0000}$), среди субъектов Западной Сибири – в Томской области ($21,53^{0}_{0000}$).

В сравнении с 2018 годом наибольший прирост показателя среди субъектов УФО был отмечен в ЯНАО (в 2,1 раза) и ХМАО – Югре (в 1,6 раза), среди субъектов Западной Сибири – в Кемеровской области – Кузбассе (в 2,6 раза). Стабилизация показателя заболеваемости отмечена в Свердловской, Челябинской, Тюменской, Омской, Томской, Новосибирской областях и в Алтайском крае, снижение – в Курганской области (в 2,1 раза). Средний многолетний уровень (СМУ) заболеваемости ЭВИ в 2019 году был превышен в УФО (на 32 %) за счет Свердловской и Тюменской областей, ХМАО – Югры и ЯНАО. В СФО в 2019 году СМУ был превышен в Новосибирской и Кемеровской областях, в Алтайском крае.

Одной из наиболее социально значимых клинических форм ЭВИ является энтеровирусный менингит (ЭВМ). В 2019 году в УФО показатель заболеваемости ЭВМ составил $5,43^{0}_{0000}$ (670 случаев), в Западной Сибири – $2,22^{0}_{0000}$ (240 случаев). В УФО отмечено превышение общероссийского показателя ($2,16^{0}_{0000}$) в 2,5 раза, в Западной Сибири уровень заболеваемости соответствовал общероссийскому. Наибольшие показатели заболеваемости среди субъектов УФО были зарегистрированы в Свердловской области ($9,87^{0}_{0000}$) и ХМАО – Югре ($7,09^{0}_{0000}$), среди субъектов Западной Сибири – в Томской области ($6,22^{0}_{0000}$). В сравнении с 2018 годом отмечены снижение заболеваемости ЭВМ в УФО и рост в Западной Сибири: заболеваемость снизилась в Тюменской (в 2,8 раза) и Курганской (в 2,7 раза) областях, выросла в Кемеровской области (в 5,1 раза).

Анализ месячной динамики заболеваемости ЭВИ на территориях УФО и Западной Сибири выявил выраженную летне-осеннюю сезонность, что характерно для умеренного климата [12]. Начало сезонного подъема заболеваемости в 2017–2019 годах приходилось на июнь-июль, пик заболеваемости

регистрировался в августе – октябре, спад приходился на ноябрь–декабрь (рис. 2). В 2019 году необычная сезонность ЭВИ была отмечена в ЯНАО, где эпидемический сезон продлился до декабря, а также в Кемеровской области и Алтайском крае, где эпидсезон начался в августе и закончился в октябре–ноябре.

Анализ заболеваемости ЭВИ в разных возрастных группах показал, что распределение случаев характеризовалось снижением доли заболевших с увеличением возраста (тест Кокрена–Эрмитаджа; $p < 0,0001$). Так, в 2019 году наибольшую долю среди заболевших заняли дети в возрасте 3–6 (36,8%) лет и 0–2 (34,0%) лет. Среди лиц более старших возрастных групп заболевших было меньше: доля детей 7–17 лет составила 20,7%, взрослых 18 лет и старше – 8,4%. При этом в Западной Сибири доля детей 7–17 лет и взрослых была больше, чем в УФО ($\chi^2 = 25,814$; $df = 3$; $p < 0,0001$).

Заболеваемость ЭВИ в 2019 году была максимальной среди детей 0–2 лет (172,65‰₀₀₀ в целом на курируемой территории), снижаясь с возрастом, что согласуется с результатами наблюдения в предшествующие годы и является типичным для ЭВИ [13]. Необычная структура заболеваемости была отмечена в Омской области и Алтайском крае, где дети в возрасте 3–6 лет заболевали вдвое чаще детей более младшего возраста. В целом возрастной группой риска явились дети в возрасте 0–6 лет: они заболевали в 23,5 раза чаще остальных.

Анализ структуры клинических форм ЭВИ в УФО и Западной Сибири за период 2017–2019 годов показал монотонное уменьшение доли ЭВМ и увеличение доли клинических форм без неврологической симптоматики с поражением слизистых оболочек и кожи (везикулярный фарингит, везикулярный стоматит, экзантема конечностей, ОРВИ) (тест Кокрена–Эрмитаджа; $p < 0,0001$), что может быть связано как с улучшением выявляемости клинических форм без неврологической симптоматики, так и с распространением и повышением интенсивности циркуляции штаммов энтеровирусов вида А с высоким эпидемическим потенциалом.

Доля клинических форм с поражением слизистых оболочек и кожи в 2019 году в целом по всем территориям составила 67,4%, доля ЭВМ – 21,1%, малых форм (гриппоподобное заболевание, энтеровирусная лихорадка, включены в статистическую отчетность с марта 2019 года) – 4,4%, других форм – 7,1%. Распределение случаев по клиническим формам в УФО и Западной Сибири было достоверно неодинаковым по всем позициям ($\chi^2 = 149,02$; $df = 3$; $p < 0,0001$). В отдельных регионах в структуре зарегистрированных случаев отмечена большая доля ЭВМ – в Новосибирской (48,6%), Курганской (35,1%), Свердловской (33,0%) областях. В Челябинской и Новосибирской областях отмечена большая доля других форм ЭВИ (57,2 и 41,4% соответственно).

Характерным проявлением ЭВИ является групповая заболеваемость в детских коллективах. За 2017–2019 годы в УФО и Западной Сибири было зарегистрировано 83 очага групповой заболеваемости с общим числом пострадавших 2356 человек. Наибольшее число очагов было зарегистрировано в ХМАО – Югре (30), Свердловской (16) и Тюменской (11) областях. Напротив, в Томской области был зарегистрирован всего один очаг (2017 год), в Новосибирской области очаги групповой заболеваемости за данный период не регистрировались. Наибольшее количество (1 770) пострадавших было зарегистрировано в крупных вспышках, охватывающих целые населенные пункты, в ХМАО – Югре в 2017–2018 годах. Среди очагов с четко обозначенными пространственными границами преобладали очаги в дошкольных образовательных учреждениях (50 очагов, 343 пострадавших), общеобразовательных школах (7 очагов, 45 пострадавших) и летних оздоровительных учреждениях (6 очагов, 49 пострадавших).

Интенсивность и динамика формирования очагов групповой заболеваемости тесно коррелируют с уровнем и сезонной динамикой заболеваемости ЭВИ на данной территории (r Спирмена = 0,8; $p < 0,05$). Отмечено, что среди заболевших в очагах групповой заболеваемости ЭВМ регистрировался реже, чем в общей популяции (25 и 29% соответственно).

Для определения пейзажа циркулирующих энтеровирусов в 2017–2019 годах были исследованы образцы биологического материала 1498 больных ЭВИ и контактных лиц. Молекулярно-генетическим методом генотип удалось определить в 1213 случаях (81%).

Всего в исследованном материале были обнаружены энтеровирусы 36 генотипов, принадлежащие видам А, В и С, а также энтеровирусы видов *Rhinovirus* А, В и С. Наибольшее количество типированных штаммов принадлежало видам А (39,8%) и В (55,1%), их соотношение в 2017–2019 годах существенно не менялось. Однако существенные изменения претерпевала структура типов внутри видов. Спектр энтеровирусов вида А (ЭВА) был представлен восемью генотипами (вирусы Коксаки А2, А4, А5, А6, А8, А10, А16 и энтеровирус А71). В 2017 и 2019 годах среди ЭВА доминировал генотип вирус Коксаки А6 (КА6), его доля составляла 84,4 и 58,5% соответственно. В 2018 году его доля уменьшалась до 30,0%. Второе место в структуре занимает вирус Коксаки А16: в 2018 году – 33,6%, в 2019-м – 20,7%. Следует отметить, что в 2019 году в исследованном материале не было обнаружено штаммов энтеровирус А71 (в 2018 году – 22,1%, в 2017-м – 4,4%). Спектр энтеровирусов вида В (ЭВВ) был представлен 21 типом (вирусы Коксаки В1–В5, А9, эховирусы 2-го, 3-го, 4-го, 5-го, 6-го, 7-го, 9-го, 11-го, 13-го, 14-го, 16-го, 18-го, 25-го, 30-го и 33-го типов). Доля эховируса 30 (Е30), доминировавшего в структуре ЭВВ несколько последних лет, постепенно уменьшалась: 74,0% в 2017 году, 24,9% – в 2018-м, 18,9% – в 2019-м. Важно отметить, что за последние 2 года изменилась структура его геновариантов. Доля активно циркулировавшего в 2017–2018 годах геноварианта *h* снизилась в 2019 году до 29,2% (71,7% в 2018 году, 100% в 2019-м), а доля включившегося в активную циркуляцию в 2018 году геноварианта *e* увеличилась до 70,8%. Спорадические случаи ЭВИ (преимущественно ЭВМ), связанные с этим геновариантом, были зарегистрированы в Свердловской, Тюменской, Омской, Новосибирской, Курганской областях и ХМАО.

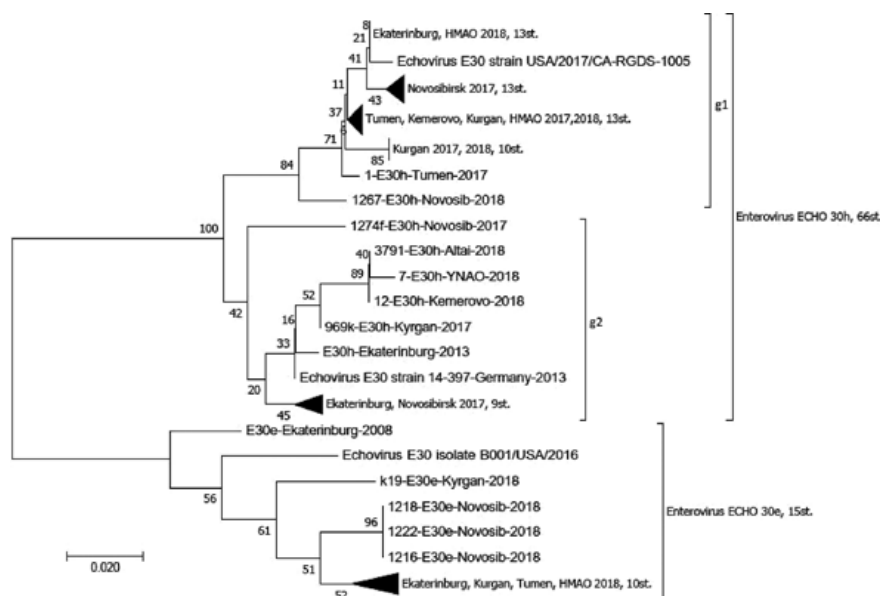


Рисунок 3. Филограмма штаммов вируса ECHO30, выделенных на территории Уральского Федерального округа и Западной Сибири в 2017–2019 годах.

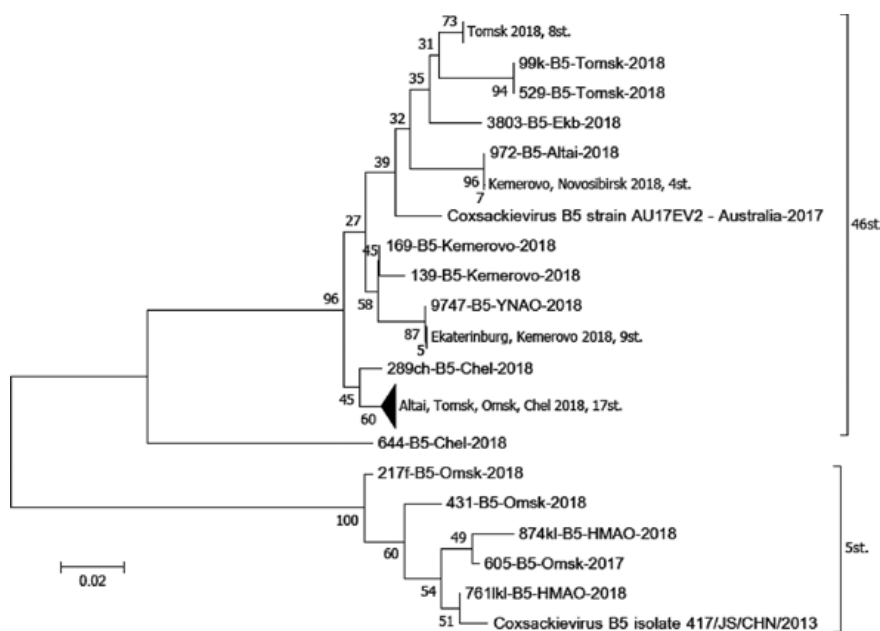


Рисунок 4. Филограмма штаммов вируса Коксаки B5, выделенных на территории Уральского федерального округа и Западной Сибири в 2017–2019 годах.

В 2018 году доминирующую позицию в структуре занял вирус Коксаки B5 (KB5), его доля резко возросла в восемь раз – с 2,9 до 24,0%. Значительно выросла доля E18 – с 0,98 до 8,30%. Существенную долю стали составлять KB4 – 13,6% (2,8% в 2017-м) и E6 – 9,9% (6,8% в 2017 году). В 2019 году доля E9 выросла до 18,9% (4,6% в 2018 году). В структуре вида в 2019 году данный генотип разделил первое место с E30. Доля KB5 составила 13,4% (24,1% в 2018-м), E18 – 10,2% (7,9%

в 2018 году). По сравнению с 2017–2018 годами в 2019-м обнаружены ранее не циркулировавшие генотипы: E2 (1 случай в Омской области), E4 (1 случай в Томской области) и энтеровирус C96 (ЭВС, по 1 случаю в ЯНАО и Новосибирской области).

Филогенетический анализ показал, что большинство обнаруженных штаммов энтеровирусов циркулируют на территории УФО и Западной Сибири уже несколько лет. Однако особого внимания заслуживают факты постоянного

включения в активную циркуляцию новых генотипов и геновариантов энтеровирусов. В 2018 году в активную циркуляцию включился геновариант *e* энтеровируса E30 (E30e). Данный геновариант циркулировал на территории УФО около 10 лет назад и вызывал значительные эпидемические подъемы заболеваемости ЭВМ среди населения территорий. В 2018 году циркуляция данного геноварианта была зафиксирована сразу на территории пяти субъектов УФО и Западной Сибири – Свердловской, Тюменской, Курганской, Новосибирской областях и ХМАО – Югре. На филограмме (рис. 3) штаммы E30, выделенные от больных ЭВМ в 2017–2019 годах с данных территорий ($n = 81$), группируются в два кластера: первый кластер – геновариант *h* (E30h) представлен 66 штаммами, а второй, геновариант *e* – 15. Геновариант E30h циркулирует на территории РФ с 2013 года и представлен двумя субгеновариантами (RU1 и RU4). Субгеновариант RU1 наиболее генетически близок к штамму, выделенному в Германии в 2013 году. В 2017 году в УФО и Западной Сибири он встречался на территориях Новосибирской и Курганской областей, в 2018 году практически не выделялся. Субгеновариант RU4 имеет генетическое родство к штамму, выделенному в США в 2017 году, и встречался в 2017–2019 годах на территории восьми областей УФО и Западной Сибири. Штаммы E30e, выявленные в 2018–2019 годах, образуют на филограмме единый кластер, наиболее генетически близкий к штаммам выделенных в США в 2016 году и имеющих значительно большую дивергенцию со штаммами, циркулировавшими в ряде субъектов РФ в 2017–2019 годах (штамм E30e-Ekb-2008). Данный факт указывает на то, что возобновление циркуляции вируса E30e в РФ является следствием нового заноса этого геноварианта вируса на территорию страны.

Филогенетический анализ штаммов KB5, выделенных от больных ЭВМ в 2017–2019 годах (рис. 4), показал их дивергенцию на два кластера.

Представители первого кластера (46 штаммов) имеют генетическое родство со штаммом, выделенным в Австралии в 2017 году, и циркулируют на территории восьми областей региона начиная с 2018 года, что свидетельствует об импортировании нового геноварианта KB5 в этот период. Второй кластер представлен пятью штаммами, генетически родственными штамму, выделенному в Китае в 2013 году.

Особого внимания заслуживает факт включения в активную циркуляцию в 2019 году нового геноварианта E11. В структуре ЭВВ его доля составила 6,0%, а циркуляция была зафиксирована сразу на территории пяти субъектов УФО и Западной Сибири – Челябинской, Омской, Томской, Новосибирской областей и ХМАО – Югре, что свидетельствует о высоком эпидемическом потенциале.

Заключение

В большинстве регионов УФО и Западной Сибири сохраняется неблагоприятная эпидемиологическая ситуация с тенденцией к дальнейшему росту заболеваемости ЭВИ. Территориальное распределение заболеваемости неравномерно, и в отдельных регионах (ХМАО – Югре, Свердловской, Тюменской и Томской областях) на протяжении ряда лет сохраняются высокие уровни заболеваемости. На изучаемой территории ЭВИ имеет типичные летне-осеннюю сезонность и возрастную структуру с преимущественным поражением детей раннего возраста. Наиболее распространенной клинической формой является экзантематозное поражение кожи и слизистых, при этом ее доля в 2017–2019 годах продолжает увеличиваться, что может быть связано как с улучшением выявляемости клинических форм без неврологической симптоматики, так и с распространением и повышением интенсивности циркуляции штаммов энтеровирусов вида А с высоким эпидемическим потенциалом.

Интенсивность и динамика формирования очагов групповой заболеваемости тесно коррелируют с уровнем и сезонной динамикой заболеваемости ЭВИ на данной территории, небольшие очаги довольно интенсивно формируются в первую очередь в детских организованных коллективах (детские сады, школы), однако при высоком уровне заболеваемости возможно формирование обширных очагов групповой заболеваемости среди населения территории. Основными механизмами передачи инфекции являлись аэрогенный и фекально-оральный, наиболее часто встречающимися путями передачи – воздушно-капельный и контактно-бытовой, а основными факторами передачи – воздух, предметы окружающей среды и контактированные энтеровирусами руки.

Результаты работы продемонстрировали важность молекулярно-генетического мониторинга циркуляции энтеровирусов как составной части эпидемиологического надзора за ЭВИ. Генотипирование обнаруженных штаммов и последующий филогенетический анализ позволили более точно определить спектр импортированных и эндемичных для данной территории штаммов энтеровирусов, оценить скорость их распространения и эпидемический потенциал. Несмотря на ограниченный срок наблюдений (2017–2019 годы), изучение изменчивости энтеровирусной популяции показало высокую внутривидовую динамику генотипов, что, вероятно, поддерживает интенсивность эпидемического процесса на отдельно взятой территории.

Особого внимания заслуживают факты импортирования на территорию УФО и Западной Сибири в 2017–2019 годах новых геновариантов вирусов E30, KB5, E11. Быстрое распространение этих геновариантов (более 60% курируемых территорий за один эпидемический сезон) свидетельствует в пользу их высокого эпидемического потенциала.

Авторы выражают глубокую признательность специалистам региональных органов Роспотребнадзора УФО и Западной Сибири за плодотворную помощь при написании статьи.

Работа проводилась в рамках государственного задания «Разработка алгоритма анализа и интерпретации результатов молекулярно-генетического мониторинга циркуляции неполомиелитных энтеровирусов с оценкой прогностических показателей риска неблагоприятного развития эпидемиологической ситуации по заболеваемости энтеровирусным менингитом» (отраслевая научно-исследовательская программа Роспотребнадзора на 2016–2020 гг., п. 1.5.2).

Список литературы

1. Zell R., Delwart E., Gorbalenya A.E. et al. ICTV Virus Taxonomy Profile: Picornaviridae. // J. Gen. Virol. 2017. 98 (10). P. 2421–2422.
2. Канаева О.И. Энтеровирусная инфекция: многообразие возбудителей и клинических форм. // Инфекция и иммунитет. 2014. 4 (1). С. 27–36.
3. Голицына А.Н., Зверев В.В., Парфенова О.В., Новикова Н.А. Эпидемические варианты неполомиелитных энтеровирусов в России // Медицинский альманах. 2015. Т. 40, № 5. С. 136–140.
4. Puenpa J., Vongpunsawad S., Osterback R., Waris M., Eriksson E., Albert J., Midgley S., Fischer T.K., Eis-Hübinger A.M., Cabrerizo M., Gaunt E., Simmonds P., Poovorawan Y. Molecular epidemiology and the evolution of human coxsackievirus A6. // J. Gen. Virol. 2016. Vol. 97, N 12. P. 3225–3231.
5. World Health Organization. List of Blueprint Priority Diseases. February 2018 – Second Annual Review [cited 29 March 2019]. URL: <https://www.who.int/news-room/events/detail/2018/02/06/default-calendar/2018-annual-review-of-diseases-prioritized-under-the-research-and-development-blueprint>.
6. Daly L.E. Confidence limits made easy: interval estimation using a substitution method // Am. J. Epidemiol. 1998. Vol. 147, N 8. P. 783–790.
7. Arola A., Santti J., Ruuskanen O., Halonen P., Hyypia T. Identification of enteroviruses in clinical specimens by competitive PCR followed by genetic typing using sequence analysis // Journal of Clinical Microbiology. 1996. Vol. 34. P. 313–318.
8. Casas I., Palacios G.F., Trallero G., Cisterna D., Freire M.C., Tenorio A. Molecular characterization of human enteroviruses in clinical samples: comparison between VP2, VP1, and RNA polymerase regions using RT nested PCR assays and direct sequencing of products // Journal of Medical Virology. 2002. Vol. 65. P. 138–148.
9. Zheng Z., Scott S., Lukas W., Webb M. A greedy algorithm for aligning DNA sequences. // J. Comput. Biol. 2000. Vol. 7 (1–2). P. 203–14.
10. Kumar S., Stecher G., Tamura K. MEGA7: Molecular Evolutionary Genetics Analysis Version 7.0 for Bigger Datasets // Mol. Biol. Evol. 2016. Vol. 33, N 7. P. 1870–1874.
11. Kimura M. A simple method for estimating evolutionary rates of base substitutions through comparative studies of nucleotide sequences // J. Mol. Evol. 1980. Vol. 16, N 2. P. 111–120.
12. Strikas R.A., Anderson L.J., Parker R.A. Temporal and geographic patterns of isolates of nonpolio enteroviruses in the United. // J. Infect. Dis. 1986. Vol. 153, N 2. P. 346–351.
13. Khetsuriani N. et al. Enterovirus surveillance – United States, 1970–2005 // Morb. Mortal. Wkly. Rep. 2006. Vol. 55, N 8. P. 1–20.

Для цитирования: Чалапа В.И., Резайкин А.В., Усольцева П.С., Алимов А.В. Энтеровирусная инфекция в Уральском федеральном округе и Западной Сибири: результаты эпидемиологического наблюдения с применением молекулярно-генетических методов. Медицинский алфавит. 2020; (18): 38–43. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-18-38-43>.

For citation: Chalapa V.I., Rezaykin A.V., Usoltseva P.S., Alimov A.V. Enteroviral infection in Ural Federal District and West Siberia: results of epidemiologic observation involving molecular-genetic methods. Medical alphabet. 2020; (18): 38–43. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-18-38-43>.