

Бюджетное учреждение высшего образования Ханты-Мансийского автономного  
округа-Югры «Сургутский государственный университет»

*На правах рукописи*

Даньшина Екатерина Александровна

**СОВРЕМЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПРОЯВЛЕНИЙ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО  
ПРОЦЕССА ЭНТЕРОВИРУСНОЙ (НЕПОЛИО) ИНФЕКЦИИ**

3.2.2. – Эпидемиология

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
Куяров Александр Васильевич

Сургут – 2025

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>Введение .....</b>	<b>4</b>
<b>Глава 1. Особенности эпидемического процесса энтеровирусной (неполио) инфекции (обзор литературы) .....</b>	<b>14</b>
1.1 Характеристика возбудителей энтеровирусной (неполио) инфекции .....	14
1.2 Проявления эпидемического процесса энтеровирусной (неполио) инфекции.....	27
1.3 Контаминация неполиомиелитными энтеровирусами окружающей среды .....	42
1.4 Эпидемиологический надзор за энтеровирусной (неполио) инфекцией и санитарно-противоэпидемические (профилактические) мероприятия.....	45
<b>Глава 2. Материалы и методы исследования.....</b>	<b>51</b>
2.1 Материалы исследования .....	51
2.2 Методы исследования.....	51
<b>Глава 3. Характеристика эпидемического процесса энтеровирусной (неполио) инфекции на территории Ханты-Мансийского автономного округа-Югры за 2013-2022 г.....</b>	<b>53</b>
3.1 Многолетняя динамика заболеваемости энтеровирусной (неполио) инфекцией .....	53
3.2 Внутригодовая динамика заболеваемости энтеровирусной (неполио) инфекцией .....	57
3.3 Заболеваемость энтеровирусной (неполио) инфекцией городского населения.....	59
3.4 Возрастная структура заболеваемости энтеровирусной (неполио) инфекцией .....	62
<b>Глава 4. Спектр неполиомиелитных энтеровирусов, циркулирующих на территории Ханты-Мансийского автономного округа-Югры за 2013-2022 гг. ....</b>	<b>68</b>
4.1 Спектр неполиомиелитных энтеровирусов, идентифицированных из клинического материала.....	68
4.2 Этиология очаговой заболеваемости энтеровирусной (неполио) инфекцией .....	76
4.3 Этиология и структура клинических форм энтеровирусной (неполио) инфекции.....	81

4.4 Спектр неполиомиелитных энтеровирусов, идентифицированных из объектов внешней среды .....	89
<b>Заключение .....</b>	<b>90</b>
<b>Выводы .....</b>	<b>95</b>
<b>Практические рекомендации .....</b>	<b>96</b>
<b>Перспективы дальнейшей разработки темы .....</b>	<b>97</b>
<b>Перечень сокращений .....</b>	<b>98</b>
<b>Список литературы .....</b>	<b>99</b>

## Введение

### Актуальность темы исследования

Неполиомиелитные энтеровирусы (НПЭВ) достаточно широко распространены в мире, вызывают разнообразные формы энтеровирусной (неполио) инфекции (ЭВНИ) распространяясь контактно-бытовым, пищевым, водным и воздушно-капельным путями [12,88].

Заболеваемость ЭВНИ в Российской Федерации (РФ), с начала регистрации в федеральных формах статистического наблюдения с 2006 года, характеризуется периодическими подъемами и спадами заболеваемости с интервалами в 3-4 года. На фоне беспрецедентных по масштабу противоэпидемических и профилактических мероприятий, направленных на борьбу с пандемией COVID-19 (от английского CoronaVirus Disease 2019), было зарегистрировано значительное снижение заболеваемости ЭВНИ в 2020 году [30].

В РФ заболеваемость ЭВНИ характеризуется территориальной неравномерностью, отмечены субъекты, как с высокой, так и с низкой заболеваемостью. Уральский федеральный округ (УФО) относится к числу субъектов с высоким уровнем заболеваемости. Наиболее высокие показатели заболеваемости в субъекте зарегистрированы в Ямало-Ненецком автономном округе (ЯНАО) и Ханты-Мансийском автономном округе-Югре (ХМАО-Югре), в Свердловской и Тюменских областях. Причины повышенной заболеваемости ЭВНИ на указанных территориях по данным различных авторов следующие: изменение циркулирующих типов энтеровирусов на определенной территории, в том числе в результате высокой миграционной активности населения [2,30].

Ретроспективный эпидемиологический анализ многолетнего мониторинга заболеваемости ЭВНИ в ХМАО-Югре позволит охарактеризовать эпидемиологические особенности данной инфекции в регионе (многолетняя динамика, внутригодовая динамика, возрастная структура, очаговая заболеваемость).

Многолетние лабораторные исследования водных объектов окружающей среды (сточная вода, вода открытых водоемов, вода бассейнов, питьевая вода) на наличие в них

НПЭВ показывают роль водного фактора в распространении ЭВНИ в ХМАО-Югре.

НПЭВ характеризуются высокой вирулентностью и контагиозностью. В настоящее время известно более 100 типов НПЭВ, патогенных для человека, при этом продолжают обнаруживаться новые разнообразные генетические варианты возбудителей, обладающие значительным эпидемическим потенциалом [69].

Молекулярно-генетические методы, такие, как полимеразно-цепная реакция с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) и секвенирование генома, позволяют не только оперативно идентифицировать НПЭВ, но и провести мониторинг циркулирующих типов НПЭВ, выявив тем самым вирусы, поддерживающие напряженность эпидемиологической ситуации, что может учитываться при разработке вакцины против наиболее эпидемически значимых типов НПЭВ.

Задачами целевой программы Роспотребнадзора «Эпидемиологический надзор и профилактика энтеровирусной (неполио) инфекции на 2023-2027 гг.» являются: совершенствование мониторинга заболеваемости ЭВНИ, а также циркуляции НПЭВ для адекватной оценки эпидситуации, повышения точности прогнозирования и своевременного принятия эффективных управленческих решений, а также снижение рисков распространения ЭВНИ и формирования очагов с множественными случаями заболеваний, снижение числа тяжелых клинических форм ЭВНИ, приводящих к инвалидизации и летальным исходам; разработка и реализация санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий. С целью обоснования подходов для решения этих задач и проводилось данное исследование.

### **Степень разработанности темы исследования**

До XXI века в мире основными возбудителями наиболее распространенной формы ЭВНИ - экзантемы полости рта и конечностей (HFMD - hand, foot and mouth disease) считали энтеровирус 71 (ЭВ71) и Коксаки А16, которые идентифицировались преимущественно у детей до 5 лет. Заболеваемость HFMD регистрировались в Болгарии, Венгрии, Англии, Германии, Франции, Австралии, Канаде, Соединенных Штатах Америки (США). Наиболее широкое распространение данные вирусы получили в

странах Азиатско-Тихоокеанского региона (АТР): Китайской Народной Республики (КНР), Тайланде, Вьетнаме, Тайване, Японии, Малайзии, Сингапуре, Индии [12].

Однако в последнее время в этиологии HFMD приобретают все большее значение вирусы Коксаки А6 и Коксаки А10. В КНР, Тайланде, Вьетнаме, Тайване, Японии, Индии, Сингапуре, Филиппинах, Новой Зеландии, Бразилии, США, Англии, Финляндии, Франции, Испании, Турции они являлись возбудителями HFMD [12,14,88,95].

С конца XX века и до сегодняшних дней глобальное распространение ЕСНО30 привело к возникновению наибольшего числа случаев энтеровирусных менингитов (ЭВМ) [11]. Заболеваемость была зарегистрирована в Англии, Болгарии, Польше, Италии, Испании, Белоруссии, РФ. [9,21,102,104,114,116,139,157,171] Различные генотипы ЕСНО30 обеспечивают распространение данной формы ЭВНИ по всему миру, при этом постоянно образуются новые рекомбинантные штаммы [2].

Отдельные территории РФ характеризуются различным уровнем заболеваемости ЭВНИ. Наиболее высокая заболеваемость ЭВНИ регистрируется в таких субъектах, как: Сахалинская область, Хабаровский край, Еврейская автономная область, Тюменская и Свердловская области, ХМАО-Югра, ЯНАО, Мурманская и Вологодская области [2,30,32,71]. Невысокая заболеваемость регистрируется в Чеченской Республике, Республиках Дагестан, Ингушетия, Северная Осетия, Псковской, Волгоградской, Белгородской, Брянской, Владимирской, Калужской, Курской, Тамбовской, Тульской, Ульяновской, Кемеровской областях, Новосибирской, Курганской, Челябинской, Омской, Чукотском и Ненецком автономных округах [2,30].

В городе Перми в течение 2010-2018 гг. регистрировались в основном ЭВМ и герпангина. От больных ЭВМ идентифицированы ЕСНО 4, 6, 7, 17, 25, 30, 31 и Коксаки А9. Пейзаж серотипов возбудителей, изолированных от больных герпангиной, был следующим: ЕСНО 6, 17, 18, 30, 39; Коксаки А2, А5, А7; Коксаки В1, В3, В4, В5 [68]. С 2012 по 2017 год на 11 территориях Северо-Западного федерального округа циркулировали преимущественно ЭВ71, Коксаки А4, А6, А16, которые вызывали экзантемные формы ЭВНИ и ЕСНО30, вызывающий ЭВМ

[32]. В Краснодарском крае в 2009–2012 гг. отмечалось преобладание ЕСНО6, с 2013 г. наиболее часто выделялся вирус ЕСНО30, а с 2017 г. лидирующие позиции заняли ЭВ71 и Коксаки В3 [69]. В городе Оренбурге за весь период с 1984 по 2006 гг. наиболее часто из всех серотипов Коксаки В встречались серотипы В5, В1 и В3, а из ЕСНО- 30, 9, 13 и 6. Нужно отметить, что в годы высокого подъёма заболеваемости серозным менингитом, вызванным вирусом ЕСНО (1986 и 1998 гг.), наиболее часто выявлялось ЕСНО-30, при подъёмах заболеваемости, вызванным вирусом Коксаки (1992 и 2004 гг.), Коксаки В1 и Коксаки В5 [3]. Ежегодные и среднемноголетние уровни заболеваемости ЭВНИ в г. Екатеринбурге и Свердловской области многократно превышают значения аналогичных показателей по РФ. За 2008-2014 года преобладали ЕСНО6, 18, 30; Коксаки А9; Коксаки В2, 4, 5 [71]. За 2017-2019 года преобладали ЕСНО30, Коксаки А6, А16 [2]. Следует отметить, что с начала официальной регистрации ЭВНИ (с 2006 г.) наибольшее количество случаев ЭВНИ среди субъектов РФ отмечается в Дальневосточном федеральном округе (ДФО). ЭВМ диагностировался ежегодно, но в единичных случаях, наибольший удельный вес пришелся на герпангину, экзантему, малую болезнь (энтеровирусная лихорадка). Наиболее эпидемически значимыми НПЭВ для ДФО на протяжении многих лет являются Коксаки А6, А10, А16; Коксаки В3, В5; ЕСНО 6, 9, 30 [30,55,58]. Таким образом на территории РФ наиболее часто возбудителями ЭВМ являются ЕСНО6,9,30; Коксаки В2,5, возбудителями экзантемных форм - Коксаки А6,10,16.

В городе Перми, в Северно-Западном федеральном округе, Красноярском крае, г. Оренбурге, г. Екатеринбурге и Свердловской области, Дальневосточном федеральном округе прослеживается четко выраженная летне-осенняя сезонность с началом подъёма в июле и пиком в августе-сентябре, что характерно для регионов с умеренным климатом [3,32,58,62,68,69].

В городе Перми, в Северно-Западном федеральном округе, Красноярском крае, г. Оренбурге, г. Екатеринбурге и Свердловской области, Дальневосточном федеральном округе по ЭВМ «группой риска» являлись дети 3-6 и 7-14 лет, по немененгиальным формам ЭВНИ – дети 1-6 лет, превалирующая часть заболевших

– организованные дети. Показатели заболеваемости среди городского населения выше, чем среди сельского [3,32,58,62,68,69].

В научной литературе отсутствует анализ многолетнего мониторинга заболеваемости ЭВНИ и циркуляции НПЭВ на территории ХМАО-Югры, что является необходимым составляющим для решения задач, определяемых ведомственной целевой программой Роспотребнадзора «Эпидемиологический надзор и профилактика энтеровирусной (неполио) инфекции на 2023-2027гг.».

### **Цель и задачи**

**Цель исследования:** Исследование современных региональных (на примере ХМАО-Югры) проявлений эпидемического процесса энтеровирусной (неполио) инфекции для совершенствования тактики противоэпидемических и профилактических мероприятий.

#### **Задачи исследования:**

1. Охарактеризовать современные особенности проявлений эпидемического процесса энтеровирусной (неполио) инфекции на территории ХМАО-Югры (2013 - 2022 гг.).
2. Провести мониторинг неполиомиелитных энтеровирусов, циркулирующих на территории ХМАО-Югры (2013 - 2022 гг.).
3. Проанализировать влияние COVID-19 на проявления эпидемического процесса энтеровирусной (неполио) инфекции на территории ХМАО-Югры.
4. Установить значение водного пути передачи возбудителей энтеровирусной (неполио) инфекции в регионе.

### **Научная новизна**

Ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости ЭВНИ на примере субъекта РФ с высоким уровнем заболеваемости, такого как ХМАО-Югра, позволил выявить характерную для регионов с умеренным климатом летне-

осеннюю сезонность, «группу риска», состоящую из организованных детей 2-6 лет в крупных и больших городах (для неменингимальных форм ЭВНИ), а для ЭВМ - из школьников 7-14 лет в крупных и больших городах.

Анализ мониторинга многолетней динамики заболеваемости ЭВНИ на территории ХМАО-Югры выявил беспрецедентное снижение заболеваемости этой инфекцией (в 25 раз) в начальный период пандемии COVID-19 (2020 год), что косвенно подтверждает высокую эффективность проведенных противоэпидемических мероприятий как в отношении COVID-19, так и в отношении ЭВНИ.

Результат многолетнего мониторинга популяции НПЭВ выявил определенные типы НПЭВ, поддерживающие напряженность эпидемического процесса, что может быть использовано при разработке новых вакцин против ЭВНИ, ассоциированной с этими типами.

Установлена зависимость между клинической формой ЭВНИ и типом НПЭВ: при Коксаки А6, А9, А16 клинические проявления инфекции наблюдались преимущественно в виде неменингимальных форм ЭВНИ, а при высокой частоте ЕСНО30 среди зарегистрированных клинических форм преобладали случаи ЭВМ.

Показано незначительное влияние водного фактора в распространении ЭВНИ в ХМАО-Югре, так как НПЭВ удалось обнаружить только в 17% проб сточной воды среди всех исследованных объектов водной среды (сточная вода, вода открытых водоемов, вода бассейнов, питьевая вода).

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости ЭВНИ позволил выявить и охарактеризовать современные проявления эпидемического процесса (интенсивность, сезонность, «группы риска»), что позволяет корректировать тактику профилактических и противоэпидемических мероприятий.

Результаты многолетних лабораторных исследований водных объектов окружающей среды показали незначительную роль водного пути передачи ЭВНИ в ХМАО-Югре.

Молекулярно-генетическая характеристика возбудителей ЭВНИ позволила выявить разнообразие НПЭВ на территории ХМАО-Югры в допандемический период COVID-19 и в периоде пандемии.

Установлены доминирующие виды возбудителей в период самых высоких показателей заболеваемости ЭВНИ в 2017 и 2019 годах (вирусы Коксаки А6 в сочетании с ЕСНО30 и Коксаки А9) и во время снижения заболеваемости (ЭВ71 и Коксаки А16). От спектра циркулирующих вирусов во многом зависели и клинические проявления ЭВНИ.

### **Методология и методы исследования**

Методологической основой исследования послужили теоретические и практические основы эпидемиологии.

В диссертационной работе использованы описательно-оценочные и статистические методы, современные молекулярно-генетические методы диагностики возбудителей ЭВНИ.

Использовалась база данных по заболеваемости ЭВНИ программы «Анализ популяционной заболеваемости», база данных исследованных проб из объектов окружающей среды программы АС «Социально-гигиенический мониторинг».

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. На основе проведенного ретроспективного эпидемиологического анализа ХМАО-Югру можно отнести к регионам с высоким уровнем заболеваемости, с типичной для регионов с умеренным климатом летне-осенней сезонностью, при этом среди муниципальных образований имеется значительная разница по интенсивности заболеваемости и по структуре клинических форм ЭВНИ.

2. На основе многолетнего молекулярно-генетического мониторинга циркулирующих НПЭВ удалось выявить, что в периоде высоких показателей заболеваемости ЭВНИ в 2017 и 2019 годах, преобладали вирусы Коксаки А6 в сочетании с ЕСНО30 и Коксаки А9, тогда как при снижении заболеваемости увеличивалась доля ЭВ71 и Коксаки А16.

3. Установлена взаимосвязь типа НПЭВ с клинической формой ЭВНИ: так в городах Сургут и Ханты-Мансийск, при преобладании среди циркулирующих возбудителей вирусов Коксаки А6, А9, А16 доминировали клинические проявления инфекции в виде неменингеальных форм ЭВНИ среди организованных детей 2-6 лет, а в городе Нижневартовске при высокой частоте ЕСНО30 среди зарегистрированных клинических форм преобладали случаи ЭВМ среди детей 7-14 лет.

4. В период пандемии COVID-19 выявлено беспрецедентное снижение заболеваемости ЭВНИ и также изменение спектра идентифицированных НПЭВ.

5. Результаты многолетних лабораторных исследований водных объектов окружающей среды (сточная вода, вода открытых водоемов, вода бассейнов, питьевая вода) показали неэффективность водного пути передачи ЭВНИ в регионе.

#### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

В работе использовались данные официальных учетных и отчетных форм ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в ХМАО-Югре», результаты исследований научно-исследовательских учреждений Роспотребнадзора.

Применялся корреляционный анализ, с оценкой достоверности коэффициента корреляции.

Диссертационная работа апробирована на заседании кафедры морфологии и физиологии бюджетного учреждения высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа-Югры «Сургутский государственный университет» и рекомендована к защите.

Основные положения научного исследования доложены и обсуждены на III Всероссийской научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные проблемы здоровья сбережения человека на севере» (Сургут, 20-21 октября 2018 г.); VI Всероссийской научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные проблемы здоровья сбережения человека на севере» (Сургут, 10 декабря 2021 г.); VII Всероссийской конференции молодых ученых «Наука и инновации XXI века» (Сургут, 23 декабря 2021 г.); XIV

Ежегодном Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского "Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы» (Москва, 28-30 марта 2022 г.); XXVI Открытой региональной студенческой научной конференции имени Г.И. Назина «Наука 60-й параллели» (Сургут, 5-7 апреля 2022 г.); Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы эпидемиологии и гигиены: наука и практика. Ответы на глобальные вызовы» (Нижний Новгород, 7-8 июня 2022 года); Межрегиональной научно-практической конференции посвященной 100-летию со дня образования государственной санитарно-эпидемиологической службы России «Профилактика как основа санитарно-эпидемиологического благополучия населения Ханты-Мансийского автономного округа-Югры. Вызовы современности и их решения» (Ханты-Мансийск, 12 октября 2022 г.); VII Всероссийской научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные проблемы здоровья сбережения человека на севере» (Сургут, 28 октября 2022 г.)

Материалы диссертации внедрены в работу отдела обеспечения эпидемического надзора за инфекционными заболеваниями Федерального бюджетного учреждения здравоохранения «Центр гигиены и эпидемиологии в ХМАО-Югре» (акт внедрения от 27.12.2024г.) и отдела эпидемического надзора и санитарной охраны территории Управления Роспотребнадзора по Ханты-Мансийскому автономному округу - Югре (акт внедрения от 27.12.2024г.)

### **Личное участие автора в получении результатов**

Автор совместно с научным руководителем выбирала тему диссертации, определяла методологию исследования. Автором самостоятельно подготовлена рукопись диссертации и автореферата, доля участия в подготовке к печати результатов научных исследований составляет более 70%.

Автор участвовала в обосновании тактики проведения противоэпидемических мероприятий против ЭВНИ, проводила ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости ЭВНИ, производила отбор проб из

водных объектов, курировала отправление материала на генотипирование НПЭВ на базах Референс-центра и регионального Урало-Сибирского научно-методического центра по мониторингу за ЭВНИ, проводила сбор и анализ результатов молекулярно-генетических исследований.

### **Публикации**

По материалам исследований опубликовано 8 печатных работ в отечественных изданиях, в том числе 3 в изданиях, рекомендованных ВАК.

### **Структура и объём диссертации**

Диссертация изложена на 118 страницах машинописного текста, включает 12 таблиц и 25 рисунков. Работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 2 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, раздела о перспективах дальнейшей разработки темы, перечня сокращений, списка использованной литературы (173 источника, в том числе 77 отечественных авторов и 96 зарубежных).

# **Глава 1. Особенности эпидемического процесса энтеровирусной (неполио) инфекции (обзор литературы)**

## **1.1 Характеристика возбудителей энтеровирусной (неполио) инфекции**

Изучение ЭВ началось с полиомиелита (от греч. polio-серый, myelos – мозг) — острой вирусной антропонозной инфекционной болезни, которая характеризуется преимущественным поражением двигательных нейронов спинного и головного мозга с развитием параличей. Есть основания предполагать о наличии полиомиелита уже в Древней Греции. В древнегреческом храме нашли стелу эпохи XVIII века (1403—1365 гг. до н. э.) с изображением жреца с типичным для полиомиелита поражением нижней конечности. Были обнаружены мумии с костными деформациями, характерными для полиомиелита. Гиппократ оставил описание симптомов болезни, при которой сохнут ноги, уменьшается объём мышц и наступает паралич конечностей.

В странах Европы до XIX в. это заболевание не привлекало большого внимания в силу его относительной малочисленности на фоне тяжёлых эпидемий чумы, оспы, холеры. Крупные вспышки начали происходить в конце IX века в Европе и Соединенных Штатах. В XX веке оно стало одним из самых тревожных детских заболеваний в этих областях.

Якоб Гейне, обобщивший материалы наблюдений более 200 больных, поспособствовал выделению полиомиелита в самостоятельную нозологическую форму с названием «спинальный детский паралич». В дальнейшем шведский педиатр Карл Оскар Медин описал наряду со спинальной формой болезни также бульбарную, энцефалитическую, полиневритическую и атактическую формы. Долгое время острая форма полиомиелита называлась болезнь Гейне-Медина.

В 1908 году австрийские врачи Карл Ландштейнер и Эрвин Поппер воспроизвели паралитическое заболевание путём внутрибрюшинного введения суспензии спинного мозга ребёнка, погибшего от полиомиелита, макаке-резус и обнаружили в её мозге типичные для полиомиелита человека патологические

изменения. Вместе с одновременно полученными отрицательными результатами бактериологических исследований эти данные послужили основой для заключения о вирусной природе полиомиелита. Более глубокое изучение этиологии болезни шло достаточно медленно из-за ограниченной доступности обезьян – единственной в течение долгого времени пригодной для этой цели экспериментальной модели. Только в 1948 году, в результате работ американских вирусологов Джона Эндерса, Томаса Уэллера и Фредерика Роббинса, показавших возможность культивирования полиовирусов на клеточных культурах и описавших вызываемый ими цитопатический эффект, исследования полиовирусов значительно расширились.

Исследования, проведённые Дэвидом Бодианом и участниками специальной программы Комитета по типированию Американского фонда детского паралича, установили, что возбудителями полиомиелита являются три антигенно различных вируса, получивших название вирусов полиомиелита (или полиовирусов) типа 1, типа 2 и типа 3. Иммуниетет к одному из них не создаёт защиты от других типов [18]. Таксономически они относятся к роду *Enterovirus* семейства *Picornaviridae* отряда *Picornavirales*, в соответствии с решением Международного комитета по таксономии вирусов три серотипа полиовируса в настоящее время принадлежат виду *Enterovirus C*, а вид *Poliovirus* больше не существует [144].

Для культивирования ЭВ на клеточных культурах используются клетки, полученные из различных органов и тканей человека, животных, птиц и других биологических объектов, которые размножают вне организма на искусственных питательных средах в специальной лабораторной посуде. Большое распространение получили культуры клеток из эмбриональных и опухолевых (злокачественно перерожденных) тканей, обладающих, по сравнению с нормальными клетками взрослого организма, более активной способностью к росту и размножению. На сегодняшний день для культивирования ЭВ наиболее подходящими являются перевиваемые линии культур клеток RD, HEp-2, L20B, BGM, для исследования должны применяться не менее двух видов культур клеток, одной из которых должна быть культура клеток RD. Идентификацию выделенных

штаммов ЭВ проводят в реакции нейтрализации инфекционности на культуре клеток, при которой используются типоспецифические поливалентные энтеровирусные антисыворотки. В основе реакции лежит взаимодействие исследуемого вируса с сывороткой, которая нейтрализует вирус, что проявляется в виде отсутствия цитопатического эффекта на культуре клеток. Так как метод легко реализуется на стандартном оборудовании и материалах он до настоящего времени остается актуальным, несмотря на длительность проведения [16,34,44].

Введение в практику антисывороток к полиовирусам позволило обнаружить, что в фекалиях, отобранных у детей с паралитическими проявлениями, похожими на полиомиелит, присутствуют иные кишечные вирусы, схожие с полиовирусами, однако отличающиеся от них по серологическим свойствам.

В 1948 году американскими исследователями Г.Даллдорфом и Г.Сиклсом в опытах на новорожденных мышках, зараженных вирусами из стула парализованного ребенка, были описаны вирусы Коксаки А, названные по имени городка Коксаки в штате Нью-Йорк, США, где они были выделены. В 1949 году доктором Мелником в опытах на новорожденных мышках, зараженных вирусами от детей, больных серозным менингитом были описаны вирусы Коксаки В. При гистологическом исследовании погибших животных наблюдали множественные поражения центральной нервной системы, мышц сердца, поджелудочной железы и печени [3].

В период с 1950-1953 гг. рядом авторов в разных лабораториях были выделены цитопатогенные агенты, не типизирующиеся полиосыворотками и не являющиеся патогенными для новорожденных мышей. Часть этих вирусов была выделена от здоровых детей и не была связана с заболеваниями. Они получили название ЕСНО по начальным буквам слов Enteric Cytopathogenic Human Orphan (кишечные цитопатогенные вирусы-сироты человека). Позже многие представители этих вирусов были описаны как возбудители ОРВИ, асептического менингита, полиомиелитоподобных заболеваний, экзантемы [15].

В 1957 году ЭВ были выделены в отдельную таксономическую группу, позднее их решили классифицировать как род Enterovirus (греч. enteron –

кишечник) в семействе Picornaviridae (лат. pico – малый и RNA – рибонуклеиновая кислота). Согласно первоначальной классификации, в зависимости от патогенности для человека и мышей или различиями в способности вызывать цитопатический эффект в культуре клеток приматов ЭВ делили на 4 вида:

- три типа полиовирусов (не патогенны для мышей);
- вирусы Coxsackievirus A (вызывают острый вялый паралич у мышей, обусловленный деструктивно-воспалительным изменением мышц);
- вирусы Coxsackievirus B (вызывают тремор и спастический паралич у мышей);
- вирусы ЕСНО (в то время считались не вызывающими заболевания ни у людей, ни у мышей)

Некоторые штаммы ЭВ отклонялись от основных характеристик прототипных штаммов, обладая промежуточными свойствами. Во избежание путаницы было предложено новые серотипы ЭВ не относить к какой-либо группе, а присваивать им последующий порядковый номер, начиная с ЭВ 68 [15].

Разработка молекулярно-генетических методов позволила делить ЭВ на типы в зависимости от организации их генома и биологических свойств. Основанием для идентификации ЭВ, как представителя серотипа, является идентичность более 75% нуклеотидной и 85% аминокислотной последовательности участка VP1 с любым штаммом известного типа. Современная классификация ЭВ постоянно пересматривается и уточняется [38].

Согласно последним изменениям по состоянию на март 2025 года базы данных Международного комитета по таксономии вирусов (ICTV, International Committee on Taxonomy of Viruses) род Enterovirus состоит из 15 видов: Enterovirus alphacoxsackie, Enterovirus betacoxsackie, Enterovirus coxsackiepol, Enterovirus deconjuncti, Enterovirus eibovi, Enterovirus fitauri, Enterovirus geswini, Enterovirus hesimi, Enterovirus idromi, Enterovirus jesimi, Enterovirus krodani, Enterovirus lesimi, Enterovirus alpharhino, Enterovirus betarhino и Enterovirus cerhino ранее они назывались Энтеровирус А, Энтеровирус В, Энтеровирус С, Энтеровирус D, Энтеровирус Е, Энтеровирус F, Энтеровирус G, Энтеровирус H, Энтеровирус I, Энтеровирус J, Энтеровирус K, Энтеровирус L, Риновирус

А, Риновирус В и Риновирус С соответственно. ЭВ обнаруживают не только у человека, но и у разных видов животных (крупного рогатого скота, свиней, обезьян, верблюдов). Патогенными для человека являются представители первых четырех видов (таблица 1) [144].

Таблица 1 - Классификация энтеровирусов, патогенных для человека

Вид	типы, принадлежащие к виду
Enterovirus alphacoxsackie	Coxsackievirus A 2-8, 10, 12, 14, 16 Enterovirus 71, 76, 89-92, 114, 119-125
Enterovirus betacoxsackie	Coxsackievirus A9 Coxsackievirus B 1-6 ECHO 1-7, 9, 11-21, 24-27, 29-33, Enterovirus 69, 73-75, 77-88, 93, 97, 98, 100, 101, 106, 107, 110-114
Enterovirus coxsackiepol	Poliovirus 1-3 Coxsackievirus A 1, 11, 13, 17, 19-22, 24 Enterovirus 95, 96, 99, 102, 104, 105, 109, 113, 116-118
Enterovirus deconjuncti	Enterovirus 68, 70, 94, 111, 120

Переход от серотипирования методом нейтрализации к генотипированию путем молекулярного секвенирования на генетическом анализаторе нуклеотидных последовательностей области генома VP1, поскольку полипептид VP1 содержит аминокислотные последовательности, определяющие серотип вируса, повысил чувствительность, так как антитела имеются не для всех штаммов. Тип НПЭВ определяется путем сравнением полученной последовательности с помощью поискового алгоритма BLAST с имеющимися в международном банке генетическими последовательностями NCBI GenBank. Важным преимуществом молекулярного типирования является возможность проведения филогенетического анализа полученных вирусов. В случае НПЭВ одного типа для анализа

используется нуклеотидная, а не аминокислотная последовательность, поскольку нуклеотидные замены накапливаются приблизительно в 10 раз быстрее. НПЭВ накапливают порядка 0,5–1% нуклеотидных замен в год, поэтому даже короткий фрагмент генома позволяет анализировать филодинамику вирусов. Филогенетический анализ помогает проследить связь между предполагаемым источником инфекции и другими заболевшими, а также выявить территорию, откуда произошёл занос вируса [12,15,38,69,111,112,162]. Молекулярная идентификация применяется все чаще, однако в полной мере доступна только нескольким специализированным центрам.

При экспресс-диагностике методом иммунохроматографического анализа для выявления НПЭВ в кале, анализируемый образец жидкого биологического материала абсорбируется поглощающим участком тест-полоски. При наличии в образце НПЭВ они вступают в реакцию с нанесенными на стартовую зону специфическими моноклональными антителами, мечеными окрашенными частицами, и продолжает движение с током жидкости. В аналитической зоне тест-полоски происходит взаимодействие со специфическими моноклональными антителами, иммобилизованными на поверхности мембраны, с образованием окрашенного иммунного комплекса. В контрольной зоне тест-полоски специфический окрашенный иммунный комплекс образуется независимо от наличия в тестируемом биологическом материале НПЭВ. В том случае, если в анализируемом образце присутствуют НПЭВ, на тест-полоске образуются две параллельные окрашенные линии (красная аналитическая, обозначенная буквой Т, и зеленая контрольная, обозначенная буквой С), что указывает на положительный результат анализа. В случае отсутствия в анализируемом образце энтеровирусов на тест-полоске образуется одна зеленая контрольная линия (С), что указывает на отрицательный результат анализ [20].

Для лабораторной диагностики энтеровирусной (неполио) инфекции в зависимости от особенностей клинической картины заболевания используют следующие типы клинического материала:  
стерильные типы клинического материала:

- спинномозговая жидкость (при наличии клинических показаний для проведения люмбальной пункции);
- отделяемое конъюнктивы;
- мазок отделяемого везикул;
- кровь;
- биоптаты органов;

нестерильные типы клинического материала:

- мазок (смыв) из ротоглотки/носоглотки;
- мазок отделяемого язв при герпангине;
- образцы фекалий;

аутопсийный материал:

- ткани головного, спинного, продолговатого мозга и варолиева моста, печени, легких, миокарда, лимфоузлы, содержимое кишечника и ткань кишечной стенки, соскоб кожных высыпаний (в зависимости от особенностей имевшей место клинической картины заболеваний).

Основанием для лабораторного подтверждения энтеровирусной инфекции служит:

- обнаружение энтеровирусов или их РНК в стерильных типах клинического материала с применением прямых методов их выявления;

- выявление энтеровирусов или их РНК в образцах фекалий в материале из рото/носоглотки у пациентов со спорадической заболеваемостью при наличии четырехкратного и более нарастания титра антител к аутоштамму при исследовании парных сывороток, взятых с интервалом в 14 дней, в реакции нейтрализации инфекционности;

- выявление энтеровирусов или их РНК в нестерильных типах клинического материала при наличии вспышки энтеровирусной инфекции и при наличии у пациента характерной для данной вспышки клинической картины заболевания;

- выявление энтеровирусов или их РНК в нестерильных типах клинического материала при отсутствии вспышки и соответствии их серо- или генотипа

высокоспецифичной клинической картине заболевания (HFMD, герпангина, острый геморрагический конъюнктивит, увеит и др.).

Обнаружение энтеровирусов или их РНК в образцах фекалий и материале из рото/носоглотки у пациентов со спорадической заболеваемостью не может служить основанием для лабораторного подтверждения этиологии серозных менингитов, заболеваний верхних дыхательных путей, диарейных инфекций и лихорадочных заболеваний неясной этиологии вследствие высокой частоты носительства энтеровирусов в популяции [45].

Пикорнавирусы являются самыми малыми по размеру РНК-содержащими вирусами, их диаметр составляет 20-30 нм. ЭВ относятся к простым вирусам (без липидной оболочки), капсид сферической формы с икосаэдрической симметрией, состоит из 12 пантамеров, собранных из 60 протомеров, каждый из которых состоит из четырех белков VP1-VP4. Белки VP1, VP2 и VP3 расположены на поверхности вириона, белок VP4 лежит внутри вирусной частицы и тесно контактирует с РНК (рисунок 1) [15,73,160].

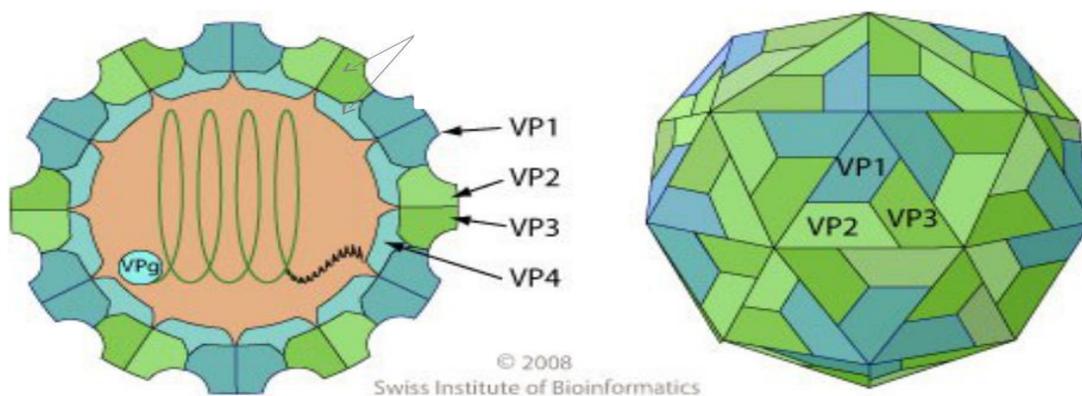


Рисунок 1 - Строение вириона энтеровирусов

После связывания со специфическими клеточными рецепторами вирус путем эндоцитоза попадает в цитоплазму клетки. В процессе раздевания освобождается вирусная РНК и связывается с рибосомами клетки, формируются вирусные полирибосомы. Геном ЭВ представлен инфекционной нефрагментированной одноцепочечной +РНК длиной 7400–7500 нуклеотидных остатков, содержащую единственную открытую рамку считывания, фланкированную двумя нетранслируемыми регионами: 5'-НТР и 3'-НТР. К 5'-концу ковалентно

присоединен низкомолекулярный белок VPg (от англ. viral protein, genome linked – вирусный белок, соединенный с геномом), выполняющий при репликации РНК роль белок-нуклеотидной затравки, затем следует длинный нетранслируемый участок (6000-12000 н.о.) IRES (internal ribosome entry site – участок внутренней посадки рибосомы), необходимый для трансляции и вирулентности. На 3'-конце геномной РНК содержится полиаденилатная последовательность, удаление которой снижает инфекционную активность. На 5' и 3' — концах вирусной РНК располагаются так называемые цис-репликативные элементы (OriL и OriR, соответственно — от англ. origin — начало, Left— левый, Right — правый) — необходимые для репликации генома. В остальной части генома закодирован один полипротеин. Кодировующую область генома условно делят на три участка: P1 — кодирует структурные белки VP1, VP2, VP3, VP4, из которых строится вирусная частица. P2 и P3 — кодируют белки, необходимых для перепрограммирования клетки, репликации и сборки зрелых вирионов. Полипротеин расщепляется вирусными протеиназами 2A, 3C и 3CD на структурные капсидные белки (VP0, VP1 и VP3), белки репликации (2A–2C и 3A–3D) и некоторые стабильные и функциональные промежуточные продукты расщепления. Частицы ЭВ образуются путем сборки VP0, VP1 и VP3 в протомеры и пентамеры. Вместе с первобытной вирусной РНК пентамеры образуют провирион. Наконец, РНК-стимулированная процедура преобразует VP0 в VP2 и VP4 для получения зрелых вирионов. Цикл репродукции энтеровирусов составляет 5 – 7 часов. Зрелые вирионы выходят из клетки-хозяина через нелитическое высвобождение внеклеточных везикул или через лизис клеток на поздней стадии инфекции. Число вирионов, продуцируемых одной клеткой, составляет около 10<sup>5</sup> [15,81,148].

Генетическая изменчивость РНК-содержащих вирусов обусловлена отсутствием функции репарации мутаций у полимеразы и корректирующей активности репликазы, что определяет постоянный уровень ошибок в ходе репликации. Частота возникновения ошибок при синтезе РНК в 10 тысяч раз выше, чем при репликации ДНК. По литературным данным, каждая дочерняя РНК несет отличие от материнской реплики в 1 нуклеотид. Установлено, что потомство

любого РНК-содержащего вируса представляет собой не совокупность однородных двойников, а «квази-разновидность» родственных нуклеотидных последовательностей, источник фенотипических вариантов, которые могут быстро ответить на изменяющееся давление естественного отбора.

Важную роль при образовании новых вариантов НПЭВ также играет процесс рекомбинации, когда два вируса обмениваются участками генетического материала в результате получают гибридные формы вирусов, совмещающие признаки обоих родительских штаммов. В последнее время, в связи технологий секвенирования в базе данных GenBank стало появляться больше полногеномных последовательностей НПЭВ различных штаммов, что позволило проводить крупномасштабные исследования в области рекомбинации. Выяснилось, что капсидный регион энтеровирусного генома крайне редко подвергается рекомбинации. «Горячей точкой» рекомбинации являются конец 5'UTR, где данный фрагмент генома соединяется с VP4 регионом и Р2 регион, в особенности 2А-2С, реже в области генома 3С-3D.

Высокий уровень генетической изменчивости РНК-содержащих НПЭВ лежит в основе формирования «новых» штаммов, обладающих высокой вирулентностью, контагиозностью, возможностью быстро адаптироваться к окружающей среде и как следствие способностью к эпидемическому распространению [15,37,69,130,133].

ЭВ являются наиболее стойкими к воздействию факторов внешней среды из всех известных вирусов, патогенных для человека. Резистентность ЭВ к действию многих физических и химических факторов обусловлена простотой и жесткостью их структуры, что обеспечивает возможность их длительного выживания в окружающей среде.

Выживаемость ЭВ на морской гальке от 6 часов до 4 суток, на речном песке в течении 5 часов, в речной воде вирусы выживают до 4х месяцев, в морской воде лишь 10 дней, в почве до 4-5 месяцев. Отсутствие у вириона липидной оболочки определяет его устойчивость к детергентам (эфиру, дезоксихолату натрия, 70% спирту, 5% лизолу, 3% фенолу, формалину), но быстро инактивируются

окислителями (перманганатом калия и перекисью водорода) и хлорсодержащими препаратами (0,3–0,5 мг/л), однако присутствие органических веществ, связывающих хлор, может значительно снизить эффект инактивации. При комнатной температуре на предметах обихода ЭВ сохраняются на протяжении нескольких дней (до 2х недель), при температуре холодильника на различных овощах, таких, как помидоры, огурцы, редис, салат и фруктах в течении нескольких недель (до 2х месяцев), в молоке до 4х месяцев, при температуре 37С вирус может сохранять жизнеспособность в течение 50—65 дней. ЭВ устойчивы к низким температурам, в замороженном состоянии активность сохраняется в течении нескольких лет (до 6 лет). Они выдерживают многократное замораживание и оттаивание без существенной потери активности. При прогревании при 50-60 °С инактивируются в течение 5-10 минут, при 100 °С инактивируются практически мгновенно. Высушивание, автоклавирование, прямой солнечный свет и ультрафиолетовое облучение быстро инактивируют ЭВ.

Природный резервуар ЭВ - человек и контаминированные фекалиями различные объекты окружающей среды (вода, почва, продукты, поверхности). Источник – инфицированный человек. Существует три механизма передачи ЭВ. При реализации фекально-орального механизма реализуются три пути: пищевой, когда факторами являются контаминированные вирусом продукты питания, не прошедшие термическую обработку в основном фрукты и такие овощи как помидоры, огурцы, редис, салат, водный и основной - контактно-бытовой, когда факторами являются контаминированные вирусом поверхности, такие как ручки дверей, игрушки, столы, стулья и руки. Доказано, что в 1г фекалий больного человека может содержаться  $10^7$ — $10^8$  ЭВ. При аэрозольном (аспирационном) механизме реализуется воздушно-капельный путь, когда фактором является контаминированный вирусами воздух. Вертикальный механизм реализуется через трансплацентарную передачу инфекции от матери к плоду [11,15,45,64,76].

ЭВ проникают в организм преимущественно через слизистую оболочку верхних отделов респираторного (аспирационный механизм) и пищеварительного трактов (фекально-оральный механизм), иногда через конъюнктиву глаз. В большинстве случаев на месте входных ворот инфекции возникают изменения в

виде поражения слизистых оболочек (синдром острого респираторного заболевания, фарингит, стоматит, конъюнктивит).

Благодаря устойчивости в средах с низким значениям pH, вирусы сохраняются при прохождении через кислое содержимое желудка. Род Enterovirus (греч. enteron – кишечник) говорит о преимущественной репликации ЭВ в кишечнике. Вирусы могут размножаться в стенке кишечника, не вызывая клинических симптомов заболевания, болезнь возникает при снижении резистентности организма. В 85% случаев заражение протекает в виде бессимптомной инфекции с кратковременным вирусоносительством.

После накопления вируса, возбудитель через лимфатические узлы выходит в кровь и с её током попадает к различным органам. ЭВ обладают тропизмом к нервной ткани, мышцам и эпителиальным клеткам, однако поражаются и другие органы: сердце, печень, поджелудочная железа, легкие, почки, кишечник, в связи с чем ЭВНИ может клинически проявляться в виде: катаральной (респираторной, острого катара верхних дыхательных путей) формы, малой болезни (летнего гриппа, трехдневной лихорадки), везикулярного (афтозного) фарингита (герпангины), везикулярного стоматита, экзантемы, экзантемы полости рта и конечностей (ящуроподобный синдром, «руки, ноги, рот болезнь», HFMD), энтеровирусной экзантемы (бостонской, эпидемической экзантемы), асептического серозного менингита, энцефалита, полиомиелитоподобной (спинальной) формы, вялых параличей, эпидемической миалгии (плевродинии, болезни Борнхольма), перикардита, миокардита, энтеровирусной диареи (гастроэнтеритической формы, вирусного гастроэнтерита, «рвотной болезни»), панкреатита, гепатита, эпидемического геморрагического конъюнктивита, увеита, энцефаломиокардита новорожденных, сепсис-подобного заболевания новорождённых, микст-инфекций, хронической энтеровирусной инфекции.

На сегодняшний день насчитывается более 100 серотипов ЭВ, более того одинаковые клинические синдромы могут быть вызваны ЭВ разных серотипов, а один и тот же серотип вируса может быть причиной заболеваний с различными клиническими проявлениями и различной степенью тяжести от тяжелых

паралитических заболеваний с высокой летальностью до легких лихорадочных заболеваний, что определяет полиморфизм клинических проявлений ЭВНИ.

В структуре клинических форм доминируют: везикулярный фарингит и стоматит, экзантемы полости рта и конечностей, а так же неврологическая форма – ЭВМ. Необходимо проявлять при таких формах инфекции повышенную настороженность в отношении возможной ЭВНИ: например, обратить внимание детских врачей на высокую значимость правильной дифференциальной диагностики похожих форм инфекции, рекомендовать чаще проводить лабораторную диагностику с помощью ОТ-ПЦР у пациентов с соответствующими симптомами [6,17,18,39,69,76].

ЭВНИ чаще имеют лёгкое течение. В тяжёлой форме, на которые приходится 1-3%, чаще встречаются ЭВМ, энцефалит, острый паралич, неонатальный сепсис, мио(пери)кардит, энцефаломиокардит и сепсис-подобное заболевание новорождённых, хроническая ЭВНИ у иммунодефицитных лиц. Наиболее уязвимыми категориями населения являются новорожденные дети и лица с иммунодефицитами. [6,69,45].

Инкубационный период при неневрологических формах длится 2-10 дней, в среднем 3-4 дня, при ЭВНИ с поражением нервной системы до 21 дня[19,24,40].

Вирус определяется в носоглотке в первые 3–4 дня (до 7 дней) после заражения как при клинически выраженной инфекции, так и в бессимптомных случаях и выделяется при чихании, кашле. С фекалиями выделение вируса продолжается в течение 3–4 недель (до 5 недель), а у иммунодефицитных лиц может сохраняться в течение нескольких лет. Наиболее интенсивное выделение возбудителя происходит в первые дни болезни. Длительность выделения зависит от штамма вируса и состояния иммунной системы человека. В зависимости от страны и времени года частота выявления ЭВ в фекалиях здоровых детей может достигать 20% [1,15,45].

Восприимчивость детей к НПЭВ высокая, наиболее подвержены заболеванию и наиболее часто встречается вирусоносительство у детей до 10 лет. С возрастом прослойка детей, имеющих антитела к циркулирующим на данной

территории штаммам НПЭВ, увеличивается. После перенесенной инфекции иммунитет является стойким, но носит типоспецифический характер, хотя не исключена и возможность развития перекрестного иммунитета к иным типам вируса [15,45,69,76].

При изучении репликации вируса Коксаки В3 в кишечнике мышей при их заражении выяснили, что она зависит от пола. Вирус активно реплицировался в кишечнике мышей-самцов, но не самок [149].

Существует мнения, что НПЭВ приводит к началу сахарного диабета I типа, также возможно участие вирусов в патогенезе аллергических заболеваний [17,52,79,106,108,172,173].

Основную роль в поддержании циркуляции НПЭВ среди населения играют следующие факторы: высокая восприимчивость людей, длительность вирусоносительства и возможность вирусов длительно сохраняться в объектах окружающей среды. На распространение инфекции влияет плотность населения, интенсивность сообщения между населенными пунктами [45].

## **1.2 Проявления эпидемического процесса энтеровирусной (неполио) инфекции**

Энтеровирусные (неполио) инфекции распространены повсеместно. Спорадические случаи болезни, вспышки и эпидемии ЭВНИ описаны во всех странах мира [76]. В странах с умеренным климатом ЭВНИ имеют выраженную летне-осеннюю сезонность, в странах с тропическим и субтропическим климатом циркулируют постоянно [75]. В связи с резким снижением в последние годы заболеваемости полиомиелитом эпидемиологическое значение энтеровирусных (неполио) инфекций возрастает. Массовые миграции людей, широкое распространение туризма приводят к распространению в коллективах новых штаммов НПЭВ, к которым у людей нет иммунитета. С другой стороны, отмечено повышение вирулентности некоторых штаммов вируса в результате их естественной циркуляции [76].

До XXI века в мире основными возбудителями самой распространенной формы ЭВНИ - HFMD были ЭВ71 и Коксаки А16.

Первая крупная эпидемическая вспышка, связанная с ЭВ71, была зарегистрирована в 1975 году в Болгарии, в которую было вовлечено более 705 детей, у 149 из них развился паралич, 44 ребёнка умерло. Основными клиническими проявлениями были лихорадка и неврологические нарушения с симптомами полиомиелита [100]. В 1978 году в Венгрии заболело 1550 детей, из которых 47 умерло. Основными клиническими проявлениями явились серьезные менингиты (826 случаев) и энцефалиты (724 случая), при этом, в отличие от вспышки в Болгарии, у части пациентов возникала экзантема по типу HFMD [140]. В период с ноября 1972 года по май 1973 года в Австралии г. Мельбурн было выявлено 49 пациентов с ЭВ71 [124]. В 1999 в Петре, Западная Австралия зарегистрировано 14 случаев неврологического заболевания, связанного с ЭВ71 [134]. В 1988, 1990 и 1994 были зарегистрированы вспышки HFMD, вызванные Коксаки А16 в Англии и Уэльсе, было 952 заболевших [83].

Наиболее широкое распространение ЭВ71 и Коксаки А16 получили в странах АТР. Только в КНР, имеющей наибольшую протяженность границы с РФ, в период с 2008 по 2014 гг. зарегистрировано 13 млн. случаев HFMD, преимущественно вызванными данными штаммами, эпидемия охватила более 30 провинций, 94% заболевших составили дети до 5 лет, смертельный исход наступил в 3322 случаях [92,129].

С 2000-2005 гг. на Тайване ежегодно происходили крупные вспышки HFMD, связанные с ЭВ71 и Коксаки А16, всего за данный период было зарегистрировано 12 236 случаев HFMD. Средний возраст составил 3 года, 57,6% пациентов были мужского пола. Возрождение на Тайване ЭВ71 в 2008 году привело к крупнейшей вспышке HFMD за последние 11 лет [115,117].

Крупные вспышки HFMD, вызванных в основном ЭВ71, происходили в Японии в 1973 и 1978 годах [109,118].

В 2005 году во Вьетнаме было госпитализировано 764 ребенка с HFMD, у 51 пациента заболевание сопровождалось тяжелыми неврологическими

осложнениями, а 3 случая закончились летальным исходом, при этом ЭВ71 составил 42%, а Коксаки А16 — 52% от всех идентифицированных НПЭВ. В период 2006–2007 гг. было госпитализировано 305 больных с неврологическими заболеваниями, три человека умерло [159].

В Сингапуре в эпидемиях 2002, 2005 и 2007 годов преобладающим циркулирующим вирусом был вирус Коксаки А16, в 2006 году - ЭВ71 [80].

В 1997, 2000, 2003, 2005 и 2010 году в Малайзии отмечались вспышки HFMD, вызванные главным образом ЭВ71 со смертельными исходами. Болезнь быстро прогрессировала, включая судороги, вялость конечностей и сердечно-легочные симптомы [96,99].

В 2009 году в г. Бхубанешвар, штат Одisha Индия было зарегистрировано 78 случаев HFMD, вызванных Коксаки А16, у детей отмечалось выпадение ногтей [122].

Однако, в последнее время Коксаки А6 и Коксаки А10 в этиологии HFMD приобретают все большее значение [12,85].

В 2008 году в пяти провинциях Финляндии зарегистрировано 317 случаев, помимо Коксаки А6, причиной HFMD являлись Коксаки А10 [141].

В 2010 году во Франции было зарегистрировано 222 случая HFMD, Коксаки А6, причиной явились также ЭВ71 и Коксаки А10, А16. Штаммы Коксаки А10 и А16 были генетически связаны с теми, которые были обнаружены ранее в Финляндии [137].

С 2010 по 2012 год в Испании и принадлежащих ей территориях были зарегистрированы шесть локальных вспышек, включающих 80 человек, характерной чертой было развитие онихомадезиса после перенесенной типичной HFMD. В большинстве клинических образцов был идентифицирован Коксаки А6, в меньшем числе случаев – ЭВ71 и Коксаки А16 [90].

В 2012 году произошла вспышка HFMD, вызванная Коксаки А6, в США, общее число пострадавших составило 63 случая, помимо высыпаний на конечностях, у пациентов наблюдались везикулы и эрозии в периоральной и перианальной областях [94].

В 2013 году в Новой Зеландии были зарегистрированы случаи атипичного течения HFMD среди детей до 2 лет, наблюдались генерализованное распространение сыпи и онихомадезис, в клиническом материале был идентифицирован Коксаки А6 [113].

В Турции с 2015 по 2017гг. основными возбудителями HFMD являлись Коксаки А6, А16, ЭВ71 у детей до 5 лет, заболеваемость среди мальчиков была в 1,5–2 раза выше, чем среди девочек [95].

В 2021 году во время крупной вспышки HFMD в период пандемии COVID-19 из 315 клинических образцов в штате Сан-Паулу, Бразилия был выделен Коксаки А6 [93].

В 2013 году было зарегистрировано более 2,9 млн заболеваний HFMD, вызванных Коксаки А6 на территории Китая, Японии, Вьетнама и Сингапура. Возбудитель, завезенный из этих стран, был одним из этиологических агентов, обусловивших сезонный подъем заболеваемости ЭВНИ в Российской Федерации в 2013 году [21].

В КНР Коксаки А6 стал основным возбудителем вспышки HFMD, произошедшей в г. Чанчунь в 2013 году и затронувшей 1125 человек, кроме Коксаки А6 были идентифицированы ЭВ71 и Коксаки А16 [110]. В 2015 году была зарегистрирована крупная вспышка герпангины у детей, вызванная Коксаки А6, в Ханчжоу [127]. Из 2 129 клинических образцов HFMD, собранных в Янчжоу с 2015 по 2019 год, было выявлено 1151 положительных случаев, включая 148 случаев ЭВ71 (6,95%), 382 случая Коксаки А16 (17,94%) и 621 случай Коксаки А6, А10 (29,17%) [165]. В период с 2011 по 2021 год в районе Хуанпу, Шанхай, Китай. Случаи HFMD демонстрировали тенденцию к снижению из года в год с 2011 по 2021 год: со 122 случаев, зарегистрированных в 2012 году, до 7 случаев в 2020 году и 12 случаев в 2021 году. Этиологическим агентом были Коксаки А6 в 185 случаях (29,8%), Коксаки А16 в 209 случаях (33,7%), ЭВ 71 в 118 случаях (19,0%) и другие энтеровирусы в 109 случаях (17,6%) [161].

Во Вьетнаме с 2001–2016 гг. наибольшую долю среди возбудителей HFMD составили ЭВ71, Коксаки А6,10,16. Самая высокая заболеваемость ЭВНИ и

наибольшее количество летальных случаев были связаны с ЭВ71. В разные временные периоды на территории Вьетнама была зафиксирована циркуляция ЭВ71 генотипов С1, С4, С5 и В5. В последние годы доминирующим возбудителем ЭВНИ во Вьетнаме является вирус Коксаки А6 нового пандемического генотипа. Результаты изучения филогенетических взаимоотношений штаммов ЭВ71 и Коксаки А6 из Вьетнама позволили установить факты множественных заносов эпидемических вариантов этих вирусов с сопредельных территорий [14]. Также были изучены штаммы энтеровирусов, изолированные от 87 детей из южного Вьетнама, госпитализированных в 2018–2019 гг. в инфекционные стационары с экзантемными формами энтеровирусной инфекции, было идентифицировано 59 штаммов ЭВ71, 20 штаммов Коксаки А10, 5 штаммов Коксаки А16, два штамма Коксаки А6 и один штамм Коксаки А2. 53 штамма ЭВ71 относились к генотипу С4 и 6 штаммов — к генотипу В5. Последовательности штаммов ЭВ71 генотипа С4 из Южного Вьетнама сформировали монофилетический кластер с последовательностями ЭВ71 генотипа С4, циркулировавшими в 2016–2018 гг. в разных провинциях Китая [150].

В 2008 году в крупнейшую вспышку HFMD в Сингапуре было вовлечено 29 686 человек, в клинических образцах были идентифицированы Коксаки А4, А6, А10, А16 и ЭВ71 [166].

В 2010 году на острове Тайвань было 130 вовлеченных во вспышку Коксаки А6 пациентов, помимо обычного симптомокомплекса HFMD наблюдались высыпания в перiorальной области, на шее и туловище, а также генерализованное распространение экзантемы, у 66 человек отмечалось шелушение стоп и ладоней, онихомадезис был выявлен среди 48 заболевших [163].

В Таиланде в 2012 году была зарегистрирована крупная вспышка – 672 случая HFMD, у 221 из которых был выявлен Коксаки А6, также были идентифицированы ЭВ71 и Коксаки А16, в клинической картине помимо типичных проявлений заболевания отмечено наличие высыпаний на локтях, коленях, в перианальной области [146]. Вспышка болезней рук, ног и рта среди детей в Таиланде достигла пика в августе 2017 года. Энтеровирус А71 подгруппы В5

вызвал большинство (33,8%, 163/482) случаев, вирус Коксаки А6 был выявлен у 6,0% (29 из 482) пациентов, вирус Коксаки А16 – у 2,7% (13 из 482) пациентов [145].

Вспышки наблюдались и в Японии в 2011, 2013 и 2015 годах, помимо Коксаки А6, причиной HFMD являлись ЭВ71, Коксаки А10, А16 [105,121].

На Филиппинах в 2012-2017 гг. наиболее распространенным серотипом энтеровируса был Коксаки А6, наблюдалось увеличение частоты его выявления среди энтеровирус-позитивных случаев HFMD с 61,9% (140/226) в 2012 году до 88,1% (482/587) в 2017 году, причем большинство случаев приходится на группу островов Лусон. Среди выявленных случаев большинство составляли дети, средний возраст которых составлял 2 года [103].

В Южной Индии с 2015 по 2017 год возбудители HFMD были типизированы как Коксаки А6 (64%), Коксаки 16 (15%), Коксаки А10(1%). Большинство случаев HFMD (89,83%) были у детей младше пяти лет, в то время как 10,3% составили взрослые [151].

С конца XX века и до сегодняшних дней повсеместное распространение ЕСНО30 привело к возникновению наибольшего числа случаев энтеровирусных менингитов (ЭВМ). [11] Заболеваемость была зарегистрирована в Англии, Болгарии, Польше, Италии, Испании, Белоруссии, РФ [9,21,102,104,114,116,136,139,157,171]. Различные генотипы ЕСНО30 обеспечивают распространение данной формы ЭВНИ по всему миру, при этом постоянно образуются новые рекомбинантные штаммы [2].

Заболеваемость ЭВНИ в Российской Федерации (РФ) с начала регистрации в федеральных формах статистического наблюдения с 2006 года, характеризуется периодическими подъемами и спадами заболеваемости с интервалами в 3-4 года. На фоне беспрецедентных по масштабу противоэпидемических и профилактических мероприятий, направленных на борьбу с пандемией COVID-19 (от английского CoronaVirus Disease 2019), было зарегистрировано значительное её снижением в 2020 году [30].

С 2013 по 2022 гг. возбудителями экзантемных форм ЭВНИ на территории РФ чаще

всего являлись Коксаки А6, А10, А16.

В 2013 году отмечена циркуляция вирусов Коксаки А6 (4%), А10 (5%), А16 (2%) [21].

В 2014 году значительно выросла доля вируса Коксаки А6 (с 4% до 39%). Вирус Коксаки А6 занял доминирующее положение среди всех НПЭВ и был выявлен как при вспышечной, так и спорадической заболеваемости ЭВНИ [22].

В 2015 году вирус Коксаки А6 (геновариант 2014 г.) снизил активность циркуляции (с 39% до 14%), но сохранил доминирующее положение. В 2015 г. активизировалась циркуляция вирусов Коксаки А16, Коксаки А10 Коксаки А5 и Коксаки А2 [23].

В 2016 году Коксаки А6 составил 24% среди детей в возрасте до 3-х лет. Коксаки А6 был представлен 3-мя геновариантами, циркуляция которых прослеживается в России с 2012-2013 гг. Сохранилась активность Коксаки А2, А4, А5, А10, А16 – основных возбудителей экзантемных форм ЭВНИ [24].

В 2017 году вирус Коксаки А6 был выявлен в 35%, в 42 очагах групповой заболеваемости экзантемой, герпангиной, ОРВИ. Этот вирус был в числе ведущих агентов в этиологической структуре ЭВНИ на всех территориях с самой высокой заболеваемостью.

В результате филогенетического анализа установлено, что все случаи Коксаки А6-инфекции в 2017 г. 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 ЭВНИ начиная с 2012 г.

В 2017 г. в Центрах проводилось исследование материала от 42 заболевших ЭВНИ после посещения зарубежных стран: 34 – из Турции, 5 – из Вьетнама, 3 – из Туниса. Тип НПЭВ был установлен в 35 случаях. Наибольшую долю идентифицированных штаммов составил вирус Коксаки А6 (27 штаммов), который завозился из всех трех стран. Также из Турции был прослежен завоз вирусов Коксаки А2 (1 случай), Коксаки А4 (1 случай), Коксаки А10 (2 случая); из Вьетнама

– Энтеровируса С104; из Туниса – вируса ЕСНО11 и ЭВ71 генотипа С1. По итогам рабочего визита специалиста Референс-центра в составе группы экспертов Роспотребнадзора в г. Анталья (Турция) было выяснено, что по г. Анталие турецкими коллегами в 2017 г. молекулярно-генетическими методами было исследовано 36 образцов от больных энтеровирусной экзантемой – граждан Турции и иностранцев (из России, Казахстана, Голландии). В 16-ти случаях установлен тип ЭВ: 14 – Коксаки А6, 2 – ЕСНО25.

Филогенетический анализ штаммов вируса Коксаки А6, идентифицированных в России до 2017 г., включительно, в т.ч. при подозрении на завозные случаи, показал, что «завозные турецкие» штаммы 2017 года относятся к двум геновариантам (условно, 6 и 8) пандемического генотипа вируса Коксаки А6. В 2013 и 2015 гг. у туристов, прибывших из Турции, были идентифицированы вирусы Коксаки А6 геновариантов 4 и 5. Следует отметить, что в 2013-2014 гг. и 2015-2017 гг. в РФ наблюдалась активность циркуляции вируса Коксаки А6 геновариантов 4/5 и 6/8, соответственно указанным временным периодам. Учитывая динамику выявления вируса Коксаки А6 в РФ в 2012-2017 гг., результаты молекулярно-генетических исследований, выводы по итогам рабочего визита в Турцию и пандемический характер распространения вируса Коксаки А6 нового генотипа можно заключить, что обострение эпидситуации по Коксаки А6 в РФ связано в том числе с миграционными потоками населения и соответствует общемировой ситуации. Зарубежный туризм и связанные с ним завозные случаи ЭВНИ вносят определенный вклад в этот процесс, но, по-видимому, не являются решающим пусковым фактором роста заболеваемости ЭВНИ [25].

В 2017-2109 гг. на территории Уральского федерального округа (Свердловская, Челябинская, Тюменская, Курганская области, ХМАО – Югра, ЯНАО и пяти территориях Западной Сибири (Омская, Томская, Новосибирская, Кемеровская области и Алтайский край) доминировали Коксаки А6, А16, В4, В5, ЕСНО6,9,18,30.

Филогенетический анализ показал, что большинство обнаруженных штаммов НПЭВ 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 [74].

В 2018 году Коксаки А6 был выявлен в 14%. Все случаи Коксаки А6-инфекции 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 ЭВНИ начиная с 2012 г.

Вирус Коксаки А16 занял второе место среди возбудителей ЭВНИ, его доля составила 12%. Наибольшее эпиднеблагополучие по ЭВНИ, связанное с этим вирусом, наблюдалось в Сахалинской области, где была зафиксирована самая высокая в 2018 г. заболеваемость ЭВНИ [26].

В 2019 году Коксаки А6 составил 29%, Коксаки А16 составил 13%. Выросла активность циркуляции вирусов Коксаки А2, А4 и А10.

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 ЭВНИ начиная с 2012 г. Российские штаммы 2019 г. относились к 6-му и 8-му условно выделенным субгенотипам пандемического варианта вируса Коксаки А6.

Результаты филогенетического анализа последовательностей генома доминировавших в 2019 г. этиологических агентов ЭВНИ, указывают, что в 2019 г., так же как и в предыдущие годы, состоялся множественный занос эпидемических вариантов энтеровирусов на территорию РФ, поддерживавший эпидпроцесс ЭВНИ в целом по РФ и вызвавший осложнение эпидситуации в ряде субъектов [27].

В 2020 году 32% составил Коксаки А6. Отмечается значительное уменьшение случаев трансграничного заноса и дальнейшего распространения по территории РФ штаммов НПЭВ, обусловленного резким снижением активности

международной и внутренней миграции населения [28].

В 2021 г., также как и в течение нескольких лет, предшествовавших пандемии COVID-19 (в период 2014-2019 гг.), доминирующее положение занял Коксаки А6 (40%). Также обнаруживались Коксаки А2, А5, А10, доля каждого из этих вирусов в этиологической структуре ЭВНИ составила от 5 до 10%.

Установлено, что российские штаммы вируса Коксаки А6 относились к 8-му и 6-му условно выделенным субгенотипам пандемического варианта, сформировавшегося в середине первого десятилетия нынешнего столетия. Следует отметить, что все штаммы вируса Коксаки А6, идентифицированные в 2021 г., генетически отличались от штаммов, циркулировавших в РФ в прежние годы. Таким образом, возобновление циркуляции вируса Коксаки А6 в России в 2021 г. явилось следствием множественных заносов новых вариантов вируса на территорию страны. Установленные факты свидетельствуют о продолжающейся в разных странах циркуляции и происходящей динамичной эволюции пандемического варианта вируса Коксаки А6, которые в совокупности приводят к чрезвычайному генетическому разнообразию вновь появляющихся штаммов.

Следует отметить, что во Франции в 2021 г. произошла вспышка заболеваемости ЭВНИ, связанная с вирусом Коксаки А6. Французские штаммы были представлены теми же субгенотипами, что и в России [29].

В 2022 г. доминирующее положение заняли Коксаки А16 и Коксаки А6 по 20%. Один из этих вирусов, или оба обнаруживались в подавляющем большинстве субъектов РФ, где наблюдалась высокая заболеваемость ЭВНИ. По отношению к уровню 2021 г., Коксаки А6 сохранил свою активность. Коксаки А16 активизировался после двухлетнего перерыва [30].

Значительную долю в этиологической структуре ЭВНИ составил вирус Коксаки А10 (8%), Коксаки А4 (3%). Вирусы Коксаки А10 и Коксаки А4, также как и Коксаки А6 и Коксаки А16, были выявлены у мигрантов из Средней Азии [30].

С 2013 по 2022 гг. возбудителями ЭВМ на территории РФ чаще всего являлись ЕСНО 6,9,30; Коксаки В2, В5.

В 2013 году вирус ЕСНО30 был выявлен в 42%. В типовой структуре

энтеровирусов, идентифицированных у больных ЭВМ, доля вируса ЕСНО30 составила 70%.

Вирус ЕСНО30 был представлен в России в 2013 г. 4-мя геновариантами. Вариант E30-H/2013RU1 определил высокую вспышечную и спорадическую заболеваемость на значительной территории РФ. Доминировавшие в России в 2013 г. варианты вирусов ЕСНО30 проявили высокое генетическое родство с современными китайскими штаммами.

Среди других этиологических агентов ЭВМ в 2013 г. наиболее широко были распространены вирусы Коксаки В2, В3, В5, ЕСНО6, 9, 11 [21].

В 2014 году на большинстве территорий значительно снизилась активность ЕСНО30 (с 42 до 13%) и ЕСНО6, 9, 11, что обусловило снижение заболеваемости ЭВМ. Эпидемический процесс ЭВМ поддерживался преимущественно циркуляцией вирусов Коксаки В4, В5, ЕСНО11 [22].

В 2015 году подъем заболеваемости ЭВМ на ряде территорий РФ был связан с продолжившимся распространением эпидемического варианта вируса ЕСНО30-Н/2013RU1 (24%). Так же у больных ЭВМ часто выявлялся вирус Коксаки В5 [23].

В 2016 году в РФ ведущими этиологическими агентами ЭВМ были вирусы ЕСНО9 и ЕСНО30.

В 2016 г. продолжилось распространение эпидемического варианта вируса ЕСНО30-Н/2013RU1. В отличие от 2015 г., когда этот вирус был выявлен преимущественно в субъектах Сибирского федерального округа, в 2016 г., осложнение эпидситуации, обусловленное вирусом ЕСНО30, зафиксировано и в субъектах Европейской части России. В результате филогенетического анализа, помимо доминирующего и циркулировавшего ранее вируса варианта ЕСНО30-Н/2013RU1, было выявлено еще 3 геноварианта вируса ЕСНО30 генотипов h, eC2 и f. В Саратове и городе-спутнике Энгельс подъем заболеваемости ЭВМ был вызван вариантом вируса ЕСНО30 генотипа h, отличным от ЕСНО30-Н/2013RU1. Этот вирус проявил родство с вариантом, циркулировавшим в Китае в 2013-2014 гг. В Краснодарском крае у больных ЭВМ был идентифицирован вирус ЕСНО30 генотипа eC2, родственной штаммам, выделенным в Польше в 2014 г. Следует

отметить, что с вирусом ЕСНО30 генотипа eC2, но отличного от краснодарского варианта, был связан подъем заболеваемости ЭВМ в РФ в 2007- 2009 гг. Вирус ЕСНО30 генотипа f был обнаружен у заболевшего ЭВМ туриста, вернувшегося из Испании. Таким образом, все минорные варианты вируса ЕСНО30 2016 года были занесены на территорию РФ в результате трансграничной миграции населения [24].

В 2017 году ЕСНО30 составил 21,62 %. В результате филогенетического анализа было установлено, что большинство штаммов вируса ЕСНО30, идентифицированных в 2017 г. на территориях ХМАО-Югры и Тюменской области, а также некоторые штаммы из Ростовской, Омской и Саратовской областей, Красноярского края и Республики Коми относятся к генотипу h, имеют 99,4-100% гомологии нуклеотидных последовательностей и формируют на филогенетическом дереве монофилетическую группу отдельно от штаммов вируса ЕСНО30 генотипа h, идентифицированных в России в 2012-2016 гг.. Данные штаммы вируса ЕСНО30 генотипа h, который в настоящее время имеет евразийское распространение, относятся к новому для России геноварианту вируса ЕСНО30-h (условно E30h/2017-RU4). По всей вероятности данный вариант вируса сформировался в результате отдельного заноса на территорию РФ, ориентировочно в конце 2016 г. – начале 2017 г. Именно этот геновариант вируса ЕСНО30 обусловил эпидемический подъем заболеваемости ЭВМ в ХМАО-Югре и Тюменской области.

Российские штаммы вируса ЕСНО30 генотипа E30h/2017-RU4 имеют наибольшую гомологию нуклеотидных последовательностей со штаммами ЕСНО30, выделенными в Китае в 2015-2016 гг. При выезде специалистов Центров в Тюменскую область в августе 2017 г. были установлены факты проживания на данных территориях большого числа мигрантов из Средней Азии (в т.ч. из граничащих с Китаем Казахстана и Таджикистана) и подтопления весной 2017 г. ряда территорий, пограничных с Казахстаном. Полученные результаты филогенетического анализа в совокупности с фактами, установленными при выезде специалистов Центров в Тюменскую область, определяют высокую вероятность заноса нового геноварианта вируса ЕСНО30 эпидемического генотипа

h на территорию Тюменской области и ХМАО-Югры из стран Средней Азии.

Вирус ЕСНО30 субгенотипа E30h/2013-RU1, с которым был связан эпидемический подъем заболеваемости ЭВМ во многих субъектах РФ в 2013-2016 гг. и циркуляция которого фиксируется на территории России, начиная с 2012 г. ежегодно, в 2017 г. продолжал циркулировать преимущественно на территории Европейской части РФ. С вирусом этого геноварианта было связано эпиднеблагополучие по ЭВМ в Самарской области [25].

В 2018 году в целом по РФ по сравнению с 2017 г. значительно снизилось число случаев ЭВМ, связанных с ЕСНО30, который был выявлен в 11 % (в 2017 г. в 22%). Среди возбудителей ЭВМ на территории Европейской части России сохранилась активность циркуляции вируса ЕСНО30, на территории Урала, Сибири и Дальнего востока этот вирус выявлялся значительно реже, чем в 2017 г.

Было зафиксировано возобновление циркуляции эпидемического варианта вируса ЕСНО30е. Филогенетический анализ штаммов вируса ЕСНО30е показал, что штаммы, выявленные в 2018 году в 3-х субъектах европейской части РФ, в 2016 г. в Краснодарском крае, в 2013-2014 гг. в некоторых странах Европы и в США в 2016 г., образуют монофилетический кластер отдельно от штаммов ЕСНО30е, вызвавших подъем заболеваемости ЭВМ в ряде субъектов РФ в 2007-2009 гг., и продолжавших циркулировать до 2011 г. Это свидетельствует в пользу того, что возобновление циркуляции вируса ЕСНО30е в России является следствием нового заноса этого эпидемического варианта вируса на территорию страны.

Вирус ЕСНО30h в 2018 г. продолжил циркуляцию, его штаммы были идентифицированы при спорадической заболеваемости и в очагах ЭВМ на территории ХМАО-Югры.

В целом по РФ выросла активность циркуляции вирусов ЕСНО6, Коксаки В4 и В5, сохранили активность вирусы ЕСНО9 и ЕСНО18.

В 2018 г. штаммы вируса ЕСНО6 принадлежат двум генотипам: С1 и С7. Большинство российских штаммов генотипа ЕСНО6-С7 имели близкое родство и образовали монофилетический кластер с вирусом, выделенным в Великобритании из сточной воды в 2017 г. Ранее в РФ вирус ЕСНО6, относящийся к этому генотипу,

не выявлялся. Штаммы вируса ЕСНО6 генотипа С1 сформировали отдельную геногруппу в монофилетическом кластере вместе с вирусами, идентифицированными в РФ ранее: в 2016 и 2017 гг., и с вирусами, циркулировавшими в разных европейских странах в 2011-2016 гг [26].

В 2019 году ЕСНО30 был на третьем месте составляя 8,% и преобладал среди возбудителей ЭВМ. Также среди возбудителей ЭВМ выявлены Коксаки В3, В5, ЕСНО6, ЕСНО9, ЕСНО11. Циркуляция вируса ЕСНО30е фиксировалась на территории 27 субъектов РФ. Вирус ЕСНО30h обнаруживался значительно реже, чем в предыдущие годы, его штаммы были идентифицированы на территории 4-х субъектов: Вологодской, Новосибирской, Томской, Тюменской областей [27].

В 2020 году не было выявлено случаев ЭВМ, связанных с эпидемическими вариантами вируса ЕСНО30, который доминировал среди возбудителей этой формы ЭВНИ в РФ на протяжении многих предыдущих лет [28].

В 2021 году ЕСНО30 и ЕСНО9, являвшиеся в РФ на протяжении многих лет доминирующими возбудителями ЭВМ, были выявлены в единичных случаях. У больных ЭВМ были идентифицированы вирусы Коксаки В3, В5 и ЕСНО6 [29].

В 2022 году у больных ЭВМ обнаруживались вирусы ЕСНО6 (47%), Коксаки А9 (20%), ЕСНО11 (7%). Вирус ЕСНО30, являвшийся на протяжении многих лет до пандемии COVID-19 доминирующим возбудителем ЭВМ в РФ, в 2022 г., был выявлен только в двух случаях. Длительное отсутствие циркуляции среди населения вируса ЕСНО30 приводит к снижению популяционного иммунитета по отношению к данному вирусу. Поэтому с течением времени возрастает вероятность эпидемического роста заболеваемости ЭВМ, связанного с возвращением вируса ЕСНО30.

Все штаммы вируса ЕСНО6 относились к генотипу С1. Они сформировали монофилетический кластер отдельно от штаммов генотипа С1, идентифицированных в Польше в 2018 г., и в России в 2011-2019 гг. Поскольку вирусы этого геноварианта ЕСНО6 не выявлялись в РФ в 2021 г., можно предположить, что он был занесен на территорию страны из-за рубежа в начале 2022 г [30].

Энтеровирус 71 является распространенным в РФ и вызывающим как менингеальные так и экзантемные формы ЭВНИ.

В июне 2013 г. в Ростове-на-Дону была зафиксирована первая в России вспышка ЭВ71-инфекции, позднее ЭВ71 был идентифицирован еще в 14-ти регионах. Выявлялся ЭВ71 у больных с диагнозами ЭВМ, экзантема, герпангина, малая болезнь, ОРВИ, миалгия, ОГЭ.

ЭВ71 в РФ был представлен двумя субгенотипами: С2 и С4, при этом доля штаммов относящихся к генотипу С4а, составила 91,5 %. Среди российских штаммов генотипа С4а наблюдалось генетическое разнообразие, выразившееся в существовании как минимум 4-х геновариантов. Доминировавшие в России в 2013 г. варианты вирусов ЭВ71 проявили высокое генетическое родство с современными китайскими штаммами. Проведенный филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей штаммов свидетельствует о том, что вирусы ЭВ71 были занесены на территорию РФ несколькими годами ранее [21].

В 2016 году повысилась активность циркуляции ЭВ71, который был обнаружен в 11-ти субъектах РФ у больных разными формами ЭВНИ, в т. ч. ЭВМ. При изучении 3 очагов групповой заболеваемости ЭВНИ (Дагестан, Оренбургская область, Ненецкий АО), у больного экзантемой из Ханты-Мансийского АО и у здорового ребенка из Омской области идентифицирован ЭВ71 генотипа С4.

При построении филогенетического древа штаммы ЭВ71 С4, идентифицированные в очагах групповой заболеваемости, группировались со штаммами, близко родственными вирусу, вызвавшему вспышку ящуроподобного заболевания в Ростове-на-Дону в 2013 году. Штаммы из Ханты-Мансийского АО и Омска представляли другие геноварианты ЭВ71 С4. Возобновилась циркуляция на территории РФ ЭВ71 генотипа С1, последний раз в РФ этот вирус выделялся в 2007 г. В 2016 г. и проявлял близкое родство с современными европейскими штаммами данного генотипа [24].

Энтеровирус А71 в 2018 г. был обнаружен в 16-ти субъектах РФ у больных разными формами ЭВНИ, в т.ч. в двух очагах групповой заболеваемости везикулярным стоматитом в Ханты-Мансийском АО.

Все штаммы ЭВ71, идентифицированные на Европейской части России, относились к генотипу С1 и проявили генетическое родство со штаммами ЭВ71-С1, большинство которых было выявлено в 2015-2017 гг. в Европе. Циркуляция ЭВ71 генотипа С1 на территории РФ возобновилась в 2016 г. после девятилетнего перерыва. Следует отметить, что российские изоляты ЭВ71-С1 значительно отличались от штаммов 2007 г., были генетически неоднородны, и представляли собой несколько геновариантов, родственных различным зарубежным штаммам, что указывает на то, что последние 3 года произошло несколько заносов ЭВ71 на территорию РФ [26].

В 2021 году ЭВ71 генотипа С1 циркулировал на территории 5-ти субъектов Сибирского и Приволжского ФО, в 2022 году на территории 14 субъектов РФ [30].

### **1.3 Контаминация неполиомиелитными энтеровирусами окружающей среды**

Основным наблюдаемым объектом окружающей среды в отношении НПЭВ являются неочищенные хозяйственно-бытовые сточные воды. По эпидемиологическим показаниям обследуются источники питьевого водоснабжения, бассейны, места купания.

Мониторинг сточных вод организован во многих странах, в том числе в РФ.

В районе Милана в период с 2006 по 2010 год была отобрана 321 проба сточных вод на входе трех различных очистных сооружений. Наиболее интенсивно циркулировали Коксаки В5 и ЕСНО6, в то время как Коксаки А4 был преобладающим серотипом, обнаруженным в клиническом материале [143].

В Клермон-Ферран (Франция) в сточных водах в 27 пробах из 54 (50%) присутствовал EV-D68 [86].

В КНР на двух водоочистных предприятиях в г. Шанхая с 2013-2014 гг. выделено 185 штаммов НПЭВ, на генотипы Коксаки В5 и ЕСНО6 пришлось 33% [161].

В Свердловской области 1998-2010 гг. исследовано 1530 проб сточной воды.

Доля вирусов Коксаки В составила 32%, ЕСНО - 19% (ЕСНО 6 - 7%, ЕСНО 11 - 6%, ЕСНО 30 - 3%, ЕСНО 4 - 1%, ЕСНО 7 - 2%, ЕСНО 13 - 1%). Результаты исследований сточных вод соответствовали серотипам энтеровирусов, выделенным из клинического материала. Высокий процент обнаружения энтеровирусов Коксаки В1, 3, ЕСНО30, 27, 6 в водопроводной воде в 1985-1986, 1996 гг. очевидно связан с контаминацией водопроводной воды сточными водами вследствие многочисленных аварий водопровода. В 2006-2007 годах из водопроводной воды Екатеринбурга выделены вирусы Коксаки В, обе находки были сделаны в первые недели подъема заболеваемости (в водопроводной сети ДООУ и на территории военной части). Наиболее вероятные причины - контаминация питьевой воды вследствие аварий водопровода [63].

В городе Екатеринбурге 2011-2017 гг. из 674 проб сточных вод удалось обнаружить НПЭВ в 29 пробах, в 86,4 % выделены Коксаки В (1-6) [2].

В хозяйственно-бытовых сточных водах города Перми за 2010-2018 гг. было выделено и серотипировано 362 штамма, наиболее часто выделялся серотип ЕСНО 6 (в 15,4 % случаев), доминирующий в этиологии ЭВНИ среди населения изучаемой территории [68].

За 2006-2013 годы в Архангельской области исследованы 484 пробы сточной воды, выделялись вирусы Коксаки В – 3 штамма (Коксаки В4 – 2, Коксаки В5 – 1); вирусы ЕСНО – 4 штамма (ЕСНО6 – 1, ЕСНО25 – 1, ЕСНО30 – 2). В 2010 году в 3 пробах водопроводной воды г. Северодвинска были выделены Коксаки В5 [75].

На 11 территориях Северо-Западного федерального округа из сточной воды выделяются преимущественно вирусы группы Коксаки В1-6, ЕСНО 30, в меньшем количестве ЕСНО 6, 7, 11 и 13. Доля вирусов группы Коксаки А была незначительна до 2013 года. Вирусы Коксаки В1-6 встречаются в сточной воде постоянно, что связано с их широким распространением среди населения. В целом прослеживается корреляция между выделением НПЭВ из сточной воды и от больных ЭВНИ. В период сезонных подъёмов заболеваемости ЭВНИ на какой-либо территории из сточных вод выделяются те же серотипы энтеровирусов, что и от больных. Однако имеются некоторые расхождения. Так, подъём заболеваемости

ЭВНИ, связанный с вирусом ЕСНО 7 (в сочетании с вирусом ЕСНО 30), отмечался только однажды в Нижегородской области в 2007 году. Однако в сточной воде вирус этого серотипа обнаруживается постоянно с колебаниями процента выделения в разные годы от 3% до 17%, что, скорее всего, связано с большим количеством бессимптомных вирусоносителей на отдельных территориях. ЕСНО 11 от больных ЭВНИ выделялся в 2012 году преимущественно в Калининградской области, однако из сточной воды начал выделяться лишь в следующем году и в других областях. Подъем заболеваемости, связанный с вирусами Коксаки А, начался с 2010 г. и продолжался до 2014 г. При этом вплоть до 2012 г. из сточной воды эти энтеровирусы выделяли лишь из небольшого числа проб, а в 2013-2014 гг. удельный вес вирусов Коксаки А среди всех выделенных ЭВ вырос в 3-4 раза, достигнув 10-15%, что коррелировало с уровнем их выделения от больных ЭВНИ (12-30%) [23].

В 2016 году во время эпидемического подъема заболеваемости в Саратовской и Костромской областях, из материала от больных и из проб сточной воды были обнаружены ЕСНО 30 [24].

К Ставропольскому региональному центру эпиднадзора за полиомиелитом и ОВП (далее - СРЦ) прикреплены 13 субъектов Российской Федерации расположенных на Юге страны и входящих в состав Южного (за исключением Республики Крым и г. Севастополя) и Северо-Кавказского федеральных округов. В 2017 году в результате мониторинга во всех 12 субъектах в сточной воде определены НПЭВ, пейзаж которых во многих субъектах совпал с пейзажем вирусов, выделенных из клинического материала от больных ЭВНИ. Вместе с тем в Республике Дагестан помимо Коксаки В, выделенного у больных, циркулировали так же ЕСНО 6 и 11, ЭВ71 типа; в Карачаево-Черкесской Республике в сточной воде определен Коксаки В, у больных Коксаки А; в Астраханской области в сточной воде определен ЕСНО 25 не выделенный из материала от больных. В Чеченской Республике, где не было случаев ЭВНИ, в сточной воде выявлены Коксаки В, ЕСНО 27.

В Приволжском федеральном округе в 2017 году в образцах из сточной воды

идентифицированы Коксаки А4; Коксаки В3,4,5; ЕСНО11,20; ЭВ76, из которых один – ЭВ76 не был обнаружен у больных с ЭВНИ [25].

В 2018 году на территории РФ в сточной воде преобладали энтеровирусы Коксаки В1-6 (39%), ЕСНО 6 (16%), ЕСНО 30 (11%), Коксаки А разных типов (10%), ЕСНО 11 (8%) и ЕСНО 13 (6%) [26].

В 2021 году на территории РФ в образцах из объектов окружающей среды наиболее часто выделялись Коксаки В3 (35%), Коксаки В4 (21%) и ЕСНО11 (14%). Четыре типа НПЭВ – Е3, Е6, Е12 и Коксаки А13 не были обнаружены у больных с ЭВНИ [29].

В 2022 году на территории РФ в образцах из объектов окружающей среды были идентифицированы НПЭВ 25-ти типов, три из которых – ЕСНО12, Коксаки А19 и ЭВС99 не были обнаружены у пациентов с ЭВНИ [30].

Таким образом на некоторых территориях РФ выявлена корреляция между выделенными серотипами НПЭВ в сточных водах и из клинического материала от больных ЭВНИ. Выявление НПЭВ в сточных водах позволяет получить определенное представление о спектре циркулирующих среди населения серотипов и интенсивности их циркуляции. Однако, вопрос о том, насколько полным может быть такое представление, остается открытым.

#### **1.4 Эпидемиологический надзор за энтеровирусной (неполио) инфекцией и санитарно-противоэпидемические (профилактические) мероприятия**

Исходя из возможной активации НПЭВ за счет выведения полиовирусов из естественной природной циркуляции, Всемирная организация здравоохранения в 2005 году внедрила в программу ликвидации полиомиелита систему эпидемиологического надзора за ЭВНИ.

В настоящее время мониторинг за ЭВНИ организован во многих странах мира.

Во Вьетнаме он основан на мониторинге заболеваемости энтеровирусной экзантемой полости рта и конечностей, лабораторной диагностике ЭВНИ и

идентификации штаммов НПЭВ, преимущественно от больных с тяжелым течением заболевания. Так, у больных на территории Вьетнама в 2001–2016 гг. наибольшую долю среди возбудителей составили ЭВ71, Коксаки А6, А10, А16. Самая высокая заболеваемость ЭВНИ и наибольшее количество летальных случаев были связаны с ростом активности вируса ЭВ71. В разные временные периоды на территории страны была зафиксирована циркуляция ЭВ71 генотипов С1, С4, С5 и В5. В последние годы доминирующим возбудителем ЭВНИ так же, как и в большинстве других стран, был вирус Коксаки А6 нового пандемического генотипа. Результаты изучения филогенетических взаимоотношений штаммов вирусов ЭВ71 и Коксаки А6 в этом регионе позволили установить факты множественных заносов эпидемических вариантов этих вирусов с сопредельных территорий. Последующее широкое распространение таких вариантов вирусов внутри страны обусловило развитие эпидемии ЭВНИ в 2011–2012 гг. и сохранение высокого уровня заболеваемости вирусной экзантемой полости рта и конечностей.

В Японии с 1997 по 2013 гг. основными возбудителями HFMD являлись ЭВ71 и Коксаки А6.

В континентальном Китае с 2008 по 2015 гг. основными возбудителями HFMD являлись ЭВ71 и Коксаки А16 [2].

С 2006 года в РФ введена официальная регистрация ЭВНИ. Так как страна, по мнению ВОЗ с 21 июня 2002 признана свободной от полиомиелита, эпидемиологический надзор за ЭВНИ реализуется в рамках «Национального плана действий по поддержанию свободного от полиомиелита статуса РФ в постсертификационный период», регламентируется основным нормативным документом: СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» раздел XXXIII. Профилактика энтеровирусной инфекции, методическими указаниями в части эпидемиологического надзора: МУ 3.1.1.4015-24 «Эпидемиологический надзор за энтеровирусной (неполио) инфекцией» и лабораторной диагностики: МР 4.4.0136-18 «Молекулярно-генетические исследования при мониторинге энтеровирусной инфекции» [41,45,46,57].

В ходе реализации ведомственных целевых программ Роспотребнадзора «Эпидемиологический надзор и профилактика энтеровирусной (неполио) инфекции» в 2009-2011 гг., 2015-2017 гг., 2018-2022 гг., 2023-2027 гг. совершенствовалось санитарное законодательство в части методического обеспечения и профилактики ЭВНИ в РФ [54].

Выявление больных ЭВНИ осуществляют специалисты лечебно-профилактических учреждений (ЛПО) независимо от ведомственной принадлежности и форм собственности при всех видах оказания медицинской помощи. На каждый случай ЛПО представляет в ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии» экстренное извещение по форме № 058у. Регистрации подлежат лабораторно подтверждённые случаи ЭВНИ, в очагах с установленной этиологией заболевания диагноз устанавливается по клинико-эпидемиологическим данным без лабораторного подтверждения. При уточнении, изменении или отмене диагноза, представляет новое извещение. На каждого больного с подозрением на это заболевание оформляется карта эпидемиологического расследования случая инфекционного заболевания (форма 357у). При возникновении групповых заболеваний ФБУЗ «Центра гигиены и эпидемиологии» предоставляет внеочередное донесение в Управление Роспотребнадзора. Подтвержденные случаи заболеваний ЭВНИ включаются в отчеты по форме № 1, 2 федерального государственного статистического наблюдения «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» (месячная, годовая).

Для осуществления надзора за ЭВНИ проводят следующие мероприятия:  
-мониторинг заболеваемости ЭВНИ в том числе ЭВМ – наиболее распространённой формы данной инфекции, требующей госпитализации. Выявление предвестников эпидемического неблагополучия (регистрации случаев заболеваний, число которых превышает среднемноголетний уровень, регистрации случаев с клинической картиной, не встречавшейся ранее на данной территории, регистрации случаев с тяжелым клиническим течением и летальными исходами);

-расшифровку этиологии заболевания до типа НПЭВ проводят в начале сезонного подъема заболеваемости, а также от больных с тяжелыми формами течения, летальных и атипичных случаев, из очагов групповой заболеваемости.

При появлении нового варианта НПЭВ, не встречавшегося ранее или встречавшегося давно на данной территории, имеющего по данным литературы высокий эпидемический потенциал, проводится осведомление и взаимодействие с учреждениями здравоохранения, детскими образовательными учреждениями и разъяснительная работа среди населения;

-в связи с высокой возможностью завоза и быстрого распространения эпидемически значимых типов НПЭВ, необходимым является систематическое наблюдение за циркулирующими НПЭВ как во всем мире, так и регионах РФ с целью осведомленности и готовности к проведению мероприятий, ограничивающих распространение высокопатогенных типов НПЭВ и информирования населения о возможных рисках инфицирования;

-исследование проб из объектов окружающей среды (питьевой воды, воды открытых водоемов, сточных вод, воды бассейнов);

-надзор за системой водоснабжения, организацией питания, соблюдением санитарно-противоэпидемического режима в детских организованных коллективах, центрах дополнительного образования детей, детских игровых комнатах, кинотеатрах, торговых центрах, объектах общественного питания, бассейнах и прочих объектах массового посещения населением;

-гигиеническое обучение и воспитание граждан.

Профилактика ЭВНИ базируется на общих противоэпидемических мероприятиях. Ведущим при этом является раннее выявление различных клинических форм и изоляция пациента из коллектива, особое внимание должно уделяться выявлению больных с насморком, кашлем, дерматитами, диспептическим симптомами, головной болью. Организация наблюдения за контактными, проведение текущей дезинфекции с применением дезинфекционных растворов, эффективных в отношении НПЭВ, проведение очистки воздуха ультрафиолетом и периодического проветривания помещений, соблюдение правил

личной гигиены, тщательное мытье фруктов и использование в пищу только кипяченой воды. Длительность карантинных мероприятий в очаге с отсутствием нейроражаний составляет 10 дней, в очаге с их наличием – 21 день [11,45,57].

Разнообразие серотипов НПЭВ и их генетическая изменчивость значительно затрудняют создание вакцин против этой группы возбудителей, однако в разных странах ведутся разработки вакцин против некоторых серотипов НПЭВ, представляющих серьезную проблему для здравоохранения [32].

При разработке вакцин крайне важно учитывать актуальные циркулирующие штаммы НПЭВ и обобщать данные эпидемиологического мониторинга за ЭВНИ. Во всем мире на сегодняшний день программа массовой иммунизации населения против ЭВНИ не проводится.

Вакцинопрофилактика по эпидемическим показаниям осуществляется только на территории Китая. В Китае лицензированы три инактивированные вакцины против ЭВ71, в том числе бивалентная вакцина против ЭВ71 и Коксаки А16 и трехвалентная вакцина против ЭВ71, Коксаки А6 и А16, безопасность и эффективность которых подтверждена в результате клинических испытаний III фазы. Доказано, что эффективность вакцин составляет не менее 90% против ЭВ71, ассоциированного с HFMD и 100% – против ЭВМ [47,65,77,91,98,126,128].

На территории РФ вакцины против ЭВНИ не зарегистрированы, что повышает риск формирования эпидемических очагов, в том числе в детских организованных коллективах. Создание вакцин против наиболее эпидемически значимых серотипов НПЭВ позволит получить эффективный способ управления ЭВНИ, ассоциированной с этими серотипами.

Таким образом, в целом, в современном мире наиболее часто экзантемные формы ЭВНИ вызывают Коксаки А6, А10 у детей 3-6 лет, ЭВМ вызывают ЕСНО30.

На территории РФ наблюдается традиционная для территорий с умеренным климатом летне-осенняя сезонность ЭВНИ с началом подъема в июле и пиком в августе-сентябре. ЭВМ болеют в основном дети 3-6 и 7-14 лет, немененгиальными формами дети – дети 1-6 лет, преобладающая часть заболевших – организованные дети. Показатели заболеваемости среди городского населения выше, чем среди сельского. Наиболее часто

возбудителями ЭВМ являются ЕСНО 6,9,30; Коксаки В 2,5, возбудителями экзантемных форм - Коксаки А 6,10,16.

В научной литературе отсутствует анализ многолетнего мониторинга заболеваемости ЭВНИ и циркуляции НПЭВ на территории ХМАО-Югры, что и является задачами данной работы.

## **Глава 2. Материалы и методы исследования**

### **2.1 Материалы исследования**

В целях проведения анализа эпидемического процесса ЭВНИ (многолетняя динамика, внутригодовая динамика, заболеваемость городского и сельского населения, структура заболеваемости по возрастам, очаговая заболеваемость), использовались данные официальных статистических форм №1,2 «Сведения об инфекционной и паразитарной заболеваемости» (месячная, годовая), №23-23 «Сведения о вспышках инфекционных заболеваний», карт эпидемиологического обследования (форма 357/у) с 2013 по 2022 гг.

В работе представлены результаты вирусологического мониторинга с 2013 по 2022 гг. На генотипирование на базах ФБУН «Нижегородский НИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора и ФБУН «Федеральный научно-исследовательский институт вирусных инфекций «Виром» Роспотребнадзора направляли биологический материал от заболевших ЭВНИ: фекалии – 306 проб, мазки из ротоглотки – 302 пробы, спинномозговая жидкость – 71 проба. Для диагностики методом ОТ-ПЦР использовались пробы из объектов окружающей среды: сточная вода – 2429 проб, вода питьевая водопроводная – 1871 проба, вода поверхностных водоемов – 774 пробы, вода плавательных бассейнов – 150 проб.

### **2.2 Методы исследования**

В работе применялся корреляционный анализ, с оценкой достоверности коэффициента корреляции. Рассчитаны показатели среднемесячной заболеваемости, показатели очаговости, показатели динамического ряда. В целях выравнивания динамических рядов использовался аналитический способ, где в качестве математической модели использовалась линейная аппроксимация, а для нахождения параметров уравнения применялся способ наименьших квадратов.

Использовалась база данных по заболеваемости ЭВНИ программы «Анализ

популяционной заболеваемости», база данных исследованных проб из объектов окружающей среды программы АС «Социально-гигиенический мониторинг».

Индикацию РНК энтеровирусов в клиническом материале и воде проводили в муниципальных образованиях округа на базе лабораторий медицинских учреждений и Федерального бюджетного учреждения «Центр гигиены и эпидемиологии в ХМАО-Югре» с помощью набора реагентов для выявления РНК энтеровирусов человека (Human enterovirus) в объектах окружающей среды и биологическом материале методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией «АмплиСенс® Enterovirus-FL» (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, РФ, город Москва,) согласно рекомендациям изготовителя.

Отбор проб воды производился с использованием пакетов из флизелиновой ткани с микропористым стеклом.

Пробы фекалий отбирались в течении первых 7 дней (не позднее 14 дней) от начала заболевания, мазки из ротоглотки отбирались в течение первых 3 дней (не позднее 7 дня). Хранение проб до доставки в лабораторию осуществлялось в холодильнике при температуре от +4°C до +8°C. Доставка в лабораторию осуществлялась в течение 48 часов в термоконтейнерах с хладоэлементами при температуре, не превышающей +8°C. Если проба хранилась более 48 часов, ее замораживали и хранили в замороженном виде.

Генотипирование проводили методом сравнения полученных в результате прямого секвенирования структурной части генома с референсными последовательностями, представленными в международной базе генетических данных GenBank, с помощью алгоритма BLAST на базах Референс-центра по мониторингу за ЭВНИ (Федеральное бюджетное учреждение науки «Нижегородский НИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора) и регионального Урало-Сибирского научно-методического центра (Федеральное бюджетное учреждение науки «Федеральный научно-исследовательский институт вирусных инфекций «Виром» Роспотребнадзора).

### **Глава 3. Характеристика эпидемического процесса энтеровирусной (неполио) инфекции на территории Ханты-Мансийского автономного округа-Югры за 2013-2022 г**

#### **3.1 Многолетняя динамика заболеваемости энтеровирусной (неполио) инфекцией**

Данные многолетней динамики заболеваемости ЭВНИ с 2013 по 2022 г. в ХМАО-Югре, УФО, РФ представлены на рисунке 2, из которого следует, что на территории ХМАО-Югры отмечено превышение средних многолетних уровней (СМУ) с 2013 по 2019 гг. от 4,5 раз в 2013 году до 1,1 в 2015 году (в среднем в 3 раза), превышение показателей в УФО на протяжении всего периода наблюдения от 1,7 раза в 2018 году до 3,3 раз в 2016 году (в среднем в 2,1 раза), тогда как превышение показателей в РФ на протяжении всего периода наблюдения было от 1,7 раза в 2021 году до 6,1 раза в 2017 году (в среднем в 3,5 раза), что показывает лидирующее положение по заболеваемости ЭВНИ населения ХМАО-Югры в субъекте с высоким уровнем заболеваемости ЭВНИ по РФ, таком как УФО.

Максимальные показатели заболеваемости ЭВНИ в округе отмечены в 2017 и 2019 годах (составляя 98,1 и 63,2 случая на 100 тысяч населения соответственно). В период пандемии COVID-19 обращает на себя внимание беспрецедентное снижение заболеваемости (в 25 раз) с 63,2 на 100 тысяч населения в 2019 году до 2,5 на 100 тысяч населения в 2020 году, что говорит об эффективности противоэпидемических мероприятий проведенных против COVID-19 и в отношении энтеровирусной (неполио) инфекции. В 2021 году на активацию и распространение НПЭВ, вероятнее всего, повлияли рост миграционной активности населения вследствие частичного снятия ограничений, введенных в начале пандемии COVID-19 и увеличение не иммунной прослойки населения, обусловленной практически отсутствием заболеваемости ЭВНИ в 2020 году (42 случая).

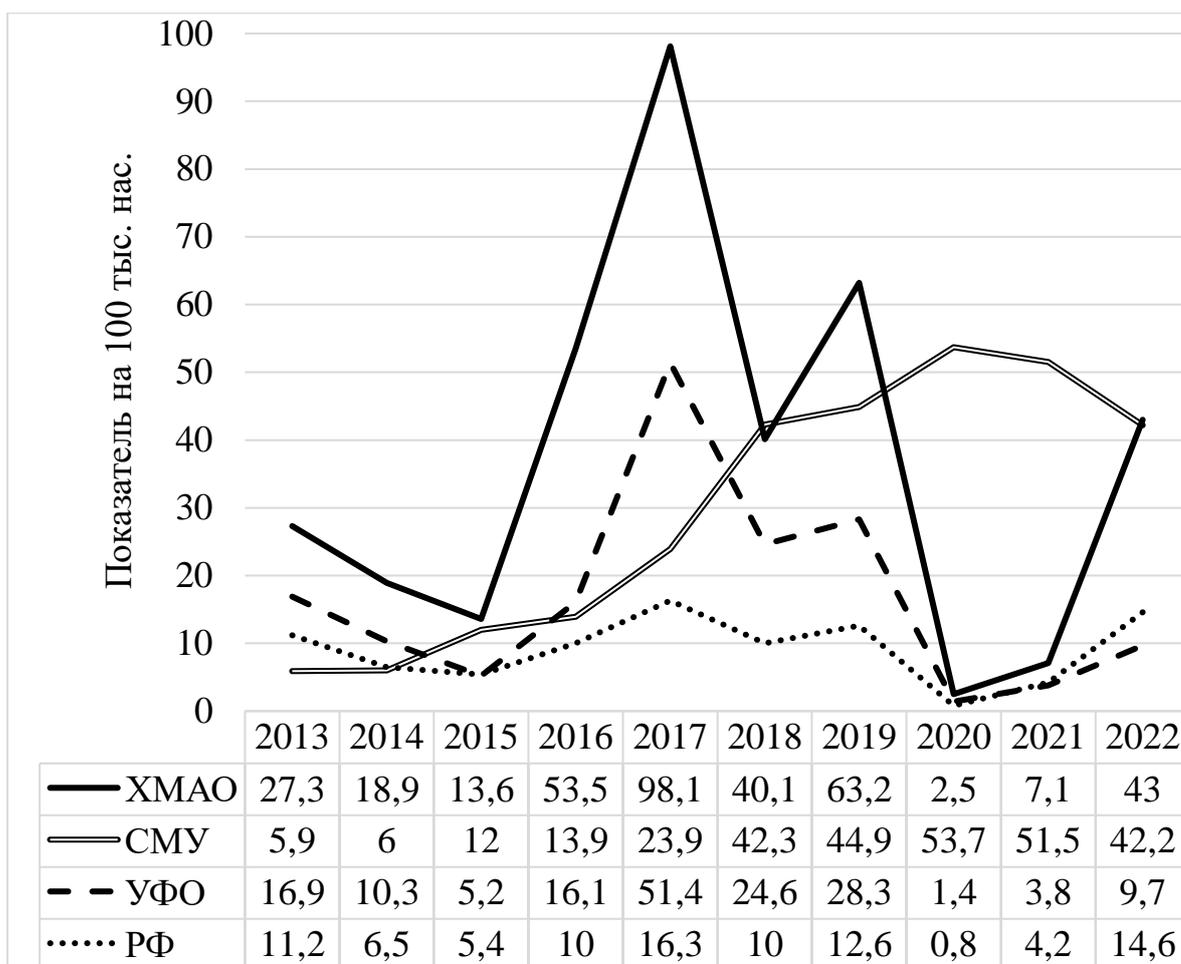


Рисунок 2 - Динамика заболеваемости энтеровирусной (неполио) инфекцией в Российской Федерации, Уральском федеральном округе и Ханты-Мансийском автономном округе — Югре с 2013 по 2022 гг. (на 100 тысяч населения)

Ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости ЭВНИ в ХМАО — Югре с 2013 по 2022 гг. показал, что в многолетней динамике заболеваемости наблюдалась стабильная тенденция к снижению уровня заболеваемости со средним темпом убыли  $-0,43\%$  (таблица 2).

Таблица 2 - Показатели динамического ряда для 2013-2022 гг.

Годы (n)	Выравнивание по способу наименьших квадратов					Показатели динамического ряда		
	Уф фактические уровни заболеваемости	X условная нумерация вариант	X <sup>2</sup>	XУ	Ух выравненные уровни	Абс. Прирост (убыль)	Темп прироста (убыли)	Средний темп прироста (убыли)
2013	27,3	-9	81	-245,7	37,45			
2014	18,97	-7	49	-132,8	37,29	-0,16	-0,43	-0,43
2015	13,6	-5	25	-68	37,13		-0,43	
2016	53,47	-3	9	-160,4	36,97		-0,43	
2017	98,05	-1	1	-98,05	36,81		-0,43	
2018	40,13	1	1	40,13	36,65		-0,43	
2019	63,18	3	9	189,54	36,49		-0,44	
2020	2,49	5	25	12,45	36,33		-0,44	
2021	7,08	7	49	49,56	36,17		-0,44	
2022	43,04	9	81	387,36	36,01		-0,44	
<b>n=10</b>	<b>367,31</b>	<b>0</b>	<b>330</b>	<b>-25,91</b>	<b>367,3</b>			

Учитывая высокий уровень заболеваемости ЭВНИ, ее мониторинг и формирование прогноза имеет значение.

Математической моделью для построения линий трендов явилась линейная аппроксимация (рисунок 3).

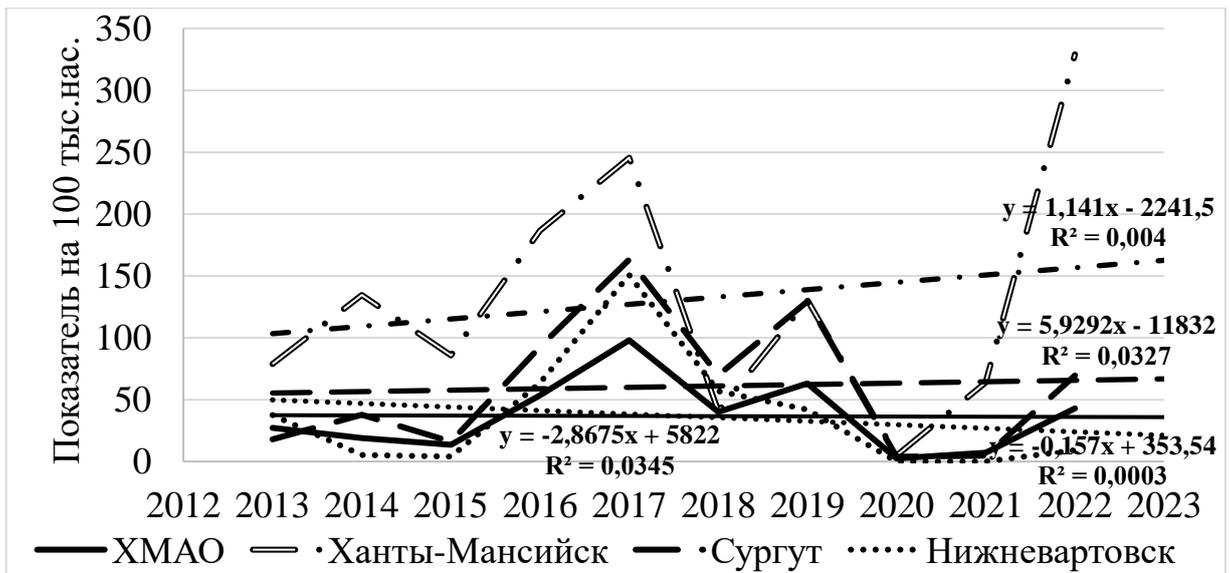


Рисунок 3 – Тренды динамики заболеваемости энтеровирусной (неполио) инфекцией в Ханты-Мансийском автономном округе — Югре, г. Ханты-Мансийске, г. Сургуте, г. Нижневартовске с 2013 по 2022 гг. (на 100 тысяч населения)

Для ХМАО в целом и для территорий с наиболее высокой заболеваемостью рассчитаны предполагаемые уровни заболеваемости ЭВНИ на 2023 год (таблица 3). Таблица 3 - Прогнозируемые и фактические показатели заболеваемости энтеровирусной (неполио) инфекцией на 2023 год в Ханты-Мансийском автономном округе — Югре, г. Ханты-Мансийске, г. Сургуте, г. Нижневартовске (на 100 тысяч населения)

Территория	Фактический показатель заболеваемости в 2023 году (на 100 тыс.нас.)	Прогнозируемый показатель заболеваемости на 2023 год (на 100 тыс.нас.)	Разница между прогнозируемым и фактическим уровнем заболеваемости (%)
ХМАО-Югра	40,2	35,9	-10,7
г. Ханты-Мансийск	162,8	87,0	-46,6
г. Сургут	66,7	104,6	+56,8
г. Нижневартовск	11,2	21,0	+87,5

Полученные краткосрочные прогнозы отличались от фактических величин от 10,7% по ХМАО-Югре до 87,5% по г. Нижневартовску, что говорит о том, что чем менее выраженная разница в скачках заболеваемости, тем более возможно рассчитать близкий к фактическим значениям уровень заболеваемости с помощью математического моделирования (линейной аппроксимации).

### **3.2 Внутригодовая динамика заболеваемости энтеровирусной (неполио) инфекцией**

Сезонный подъем заболеваемости ЭВНИ в ХМАО-Югре в среднем за 2013-2022 гг. представленный на рисунке 4 наступал в июне и заканчивался в декабре, на данный период пришлось 84% всех случаев ЭВНИ. Максимальный уровень заболеваемости был отмечен в августе-сентябре, когда таковой превышал среднегодовой показатель в период сезонного подъема в среднем в 1,7 раза, т.е. в ХМАО-Югре заболеваемость ЭВНИ имеет выраженную летне-осеннюю сезонность, характерную для регионов с умеренным климатом, в отличие от субтропиков и тропиков, где данная инфекция регистрируется круглый год [75]. Возможно данный сезонный подъем связан с увеличением миграционной активности населения, формированием организованных коллективов после отпускного периода.



Рисунок 4 - Внутригодовая динамика заболеваемости энтеровирусной (неполио) инфекцией в Ханты-Мансийском автономном округе — Югре с 2013 по 2022 гг. (на 100 тысяч населения)

Сезонный подъем заболеваемости в период наибольшей заболеваемости в 2017 году наступал в июне и заканчивался в ноябре, на данный период пришлось 94% всех случаев ЭВНИ. Максимальный уровень заболеваемости был отмечен в августе-сентябре (рисунок 5).



Рисунок 5 - Внутригодовая динамика заболеваемости энтеровирусной (неполио) инфекцией в Ханты-Мансийском автономном округе — Югре в 2017 году (на 100 тысяч населения)

Сезонный подъем заболеваемости в период наименьшей заболеваемости в 2015 году наступал в июне и заканчивался в декабре, на данный период пришлось 89% всех случаев ЭВНИ. Максимальный уровень заболеваемости был отмечен в сентябре-ноябре (рисунок 6).



Рисунок 6 - Внутригодовая динамика заболеваемости энтеровирусной (неполио) инфекцией в Ханты-Мансийском автономном округе — Югре в 2015 году (на 100 тысяч населения)

### 3.3 Заболеваемость энтеровирусной (неполио) инфекцией городского населения

Преобладающую долю среди заболевших ЭВНИ за 2013-2022 гг. в округе составляло городское население. Средняя величина этой доли составила 89,5%, в 2022 году – 98%, в 2013 году – 83% (рисунок 7).

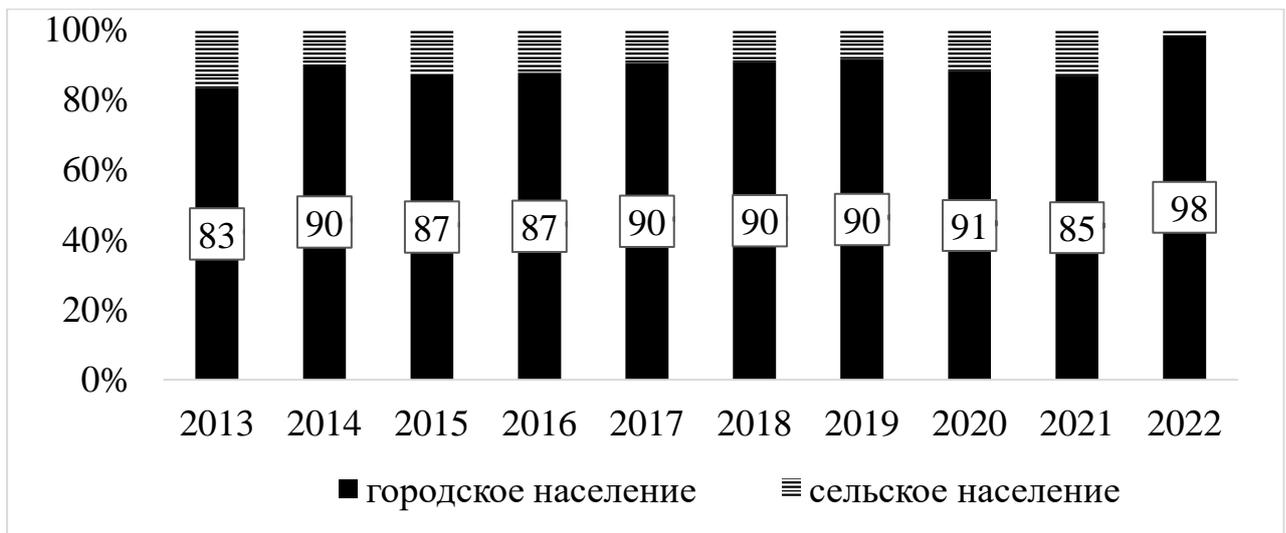


Рисунок 7 - Доля городского и сельского населения среди заболевших энтеровирусной (неполио) инфекцией в Ханты-Мансийском автономном округе — Югре с 2013 по 2022 гг. (на 100 тысяч населения)

За период с 2013 по 2019 гг. наиболее высокие показатели заболеваемости ЭВНИ отмечены в городе Ханты-Мансийске (от 40,5 в 2018 году до 245,4 в 2017 году), составляя в среднем 128,9. Величина этого показателя в 2,9 раза превышала средний показатель по округу, равному 45,0. Заболеваемость ЭВНИ в городе Когалыме составляла в среднем 84,7, в городе Сургуте - 75,2, в Нижневартовске - 51,4. В городах Мегионе, Нягани и Нефтеюганске средние показатели заболеваемости ЭВНИ в указанный период находились ниже средне окружного уровня, составляя в среднем 35,6, 29,8 и 9,6 соответственно.

Практически полное снижение миграционной активности населения в 2020 и 2021 гг. и проведенные противоэпидемическими меры, направленные на уменьшение распространения среди населения COVID-19: перевод на дистанционные обучение, включая дополнительное образование, ограничение функционирования бассейнов, ТЦ, игровых комнат, усиленное проведение дезинфекционных мероприятий, ежедневный контроль симптомов респираторной инфекции со своевременной изоляцией источников инфекции, использование средств гигиены и индивидуальной защиты привели к значительному снижению показателей заболеваемости ЭВНИ, которые составили в среднем по округу 9,6. Наиболее часто случаи ЭВНИ регистрировались в городе Ханты-Мансийске (70 случаев), городе Пыть-Яхе (15 случаев) и городе Мегионе (10 случаев).

В 2022 году после отмены ограничительных мероприятий против коронавирусной инфекции наблюдался рост заболеваемости ЭВНИ по сравнению с 2020-2021 гг., при этом наиболее часто случаи ЭВНИ регистрировались в городе Ханты-Мансийске (341 случай), городе Сургуте (275 случаев) и городе Мегионе (36 случаев).

Таким образом, при анализе заболеваемости городского населения с 2013 по 2022 гг., наиболее высокие показатели отмечаются в крупных городах (Сургут, Нижневартовск), большом городе (Ханты-Мансийск) и средних городах (Когалым, Мегион) (таблица 4), что может быть связано с более частой обращаемостью пациентов с различными клиническими формами ЭВНИ за медицинской помощью, высокой настороженностью медицинского персонала в отношении ЭВНИ и как следствие более высоким процентом обследования пациентов на НПЭВ, а также с высокой плотностью населения, активной миграцией населения, наличием и посещаемостью общественных

мест, таких как торговые центры, досуговые центры, развлекательные центры, центры дополнительного образования.

Таблица 4 - Рейтинг муниципальных образований Ханты-Мансийского автономного округа — Югры по заболеваемости энтеровирусной (неполио) инфекцией с 2013 по 2019 гг., с 2020 по 2021 гг., за 2022 год (абсолютное число случаев, показатели на 100 тысяч населения)

Территории	2013-2019 гг.		Территории	2020-2021 гг.		Территории	2022 г.	
	абс.	о/оо оо		абс.	о/о ооо		абс	о/ооо о
г. Ханты-Мансийск #	864	902,3	г. Ханты-Мансийск #	70	68,8	г. Ханты-Мансийск #	341	329,1
г. Когалым &	370	593,3	г. Пыть-Ях@	15	37,6	г. Сургут*	275	69,4
г. Сургут*	1954	526,8	Советский р-н	11	21,9	г. Мегион&	36	69,2
г. Нижневарто вск*	970	359,9	г. Мегион&	10	18,1	Ханты-Мансийски й р-н	7	53,0
<b>ХМАО</b>	<b>5195</b>	<b>314,7</b>	Ханты-Мансийски й р-н	2	14,9	<b>ХМАО</b>	<b>721</b>	<b>43,0</b>
г. Покачи@	51	293,9	Белоярский р-н	3	10,7	Белоярский р-н	8	29,6
Ханты-Мансийский р-н	37	251,3	<b>ХМАО</b>	<b>161</b>	<b>9,5</b>	г. Пыть-Ях@	8	20,0
г. Мегион&	138	249,2	г. Сургут*	34	8,6	г. Югорск@	5	13,1
Нефтеюганс кий р-н	109	243,8	г. Югорск@	3	7,9	Сургутский р-н	11	9,1
Нижневарто вский р-н	77	210,3	г. Нягань&	3	4,8	г. Нижневарт овск*	25	9,0
г. Нягань&	122	208,4	Сургутский р-н	5	4,0	Березовски й р-н	1	4,2
Сургутский р-н	245	198,1	Октябрьски й р-н	1	3,2	г. Нягань&	2	3,4
г. Югорск@	49	129,7	Кондински й р-н	1	3,1	Октябрьски й р-н	1	3,1

Белоярский р-н	36	125,6	г. Нефтеюганск#	2	1,5	Советский р-н	1	2,0
г. Пыть-Ях@	45	105,5	г. Когалым &	1	1,5	г. Когалым &	0	0
г. Нефтеюганск#	80	63,4	Березовский р-н	0	0	г. Лангепас@	0	0
г. Радужный@	22	50,8	Нефтеюганский р-н	0	0	г. Радужный@	0	0
Октябрьский р-н	10	31,5	г. Урай@	0	0	г. Урай@	0	0
Советский р-н	6	12,0	г. Нижневартовск*	0	0	г. Нефтеюганск#	0	0
Березовский р-н	3	11,9	г. Радужный@	0	0	Кондинский р-н	0	0
г. Лангепас@	4	9,	г. Лангепас@	0	0	Нижневартовский р-н	0	0
Кондинский р-н	2	6,1	г. Покачи@	0	0	Нефтеюганский р-н	0	0
г. Урай@	1	2,5	Нижневартовский р-н	0	0	г. Нефтеюганск#	0	0

Примечание: \* - крупные города от 250 до 500 тыс. чел.; # - большие города от 100 до 250 тыс. чел.; & - средние города от 50 до 100 тыс.чел.; @ - малые города от 10 до 50 тыс. чел.

### 3.4 Возрастная структура заболеваемости энтеровирусной (неполио) инфекцией

Анализ заболеваемости ЭВНИ в ХМАО-Югре в период с 2013 по 2022 гг. по возрастным группам показал, что 93,0% заболевших составили дети, из них 75% детей было в возрасте до 6 лет. Среди детей в возрасте от 1 до 6 лет 86% составляли дети, посещающие детские дошкольные образовательные учреждения.

Наибольшую долю составляли дети в возрасте 3–6 лет, посещающие детские дошкольные учреждения (ДДУ) (30,0±1,3%) наравне с детьми в возрасте 1–2 года

( $29,0 \pm 1,5\%$ ), школьники 7–14 лет составили ( $18 \pm 2,1\%$ ). Значительно меньше в общей структуре заболеваемости доля детей до 1 года ( $8 \pm 0,1\%$ ) и взрослых с 18 лет ( $7 \pm 0,7\%$ ). Доля неорганизованных детей 3–6 лет составила ( $5 \pm 1,2\%$ ) и самая немногочисленная возрастная группа подростков 15–17 лет ( $3 \pm 0,01\%$ ) (рисунок 8).

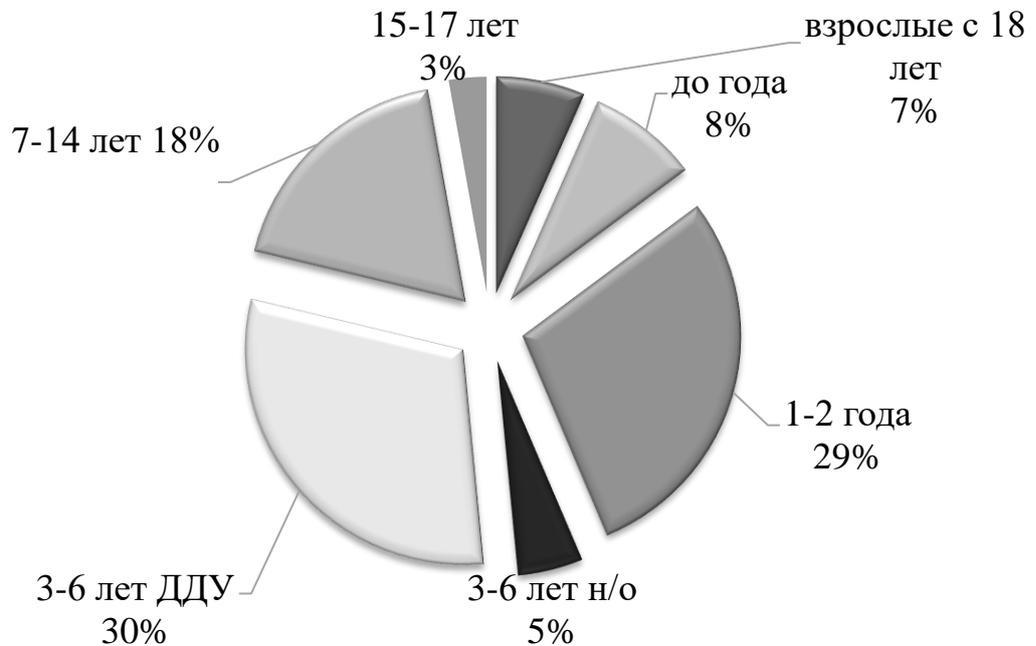


Рисунок 8 - Возрастная структура заболевших энтеровирусной (неполио) инфекцией населения Ханты-Мансийского автономного округа — Югры за 2013–2022 гг. (%)

Наиболее высокие уровни заболеваемости ЭВНИ в допандемический период были отмечены среди детей в возрасте 1–2 года, достигая показателей 1842,6 в 2017 году и 1282,3 в 2019 году. Вторую и третью позиции в эти годы занимали показатели заболеваемости детей до года и 3–6 лет с величинами 839,9–588,8 и 797,8–685,0 случаев на 100 тыс. детей этого возраста соответственно указанным годам. На фоне противоэпидемических мероприятий для борьбы с пандемией COVID-19 в 2020 и 2021 годах наблюдалось многократное снижение заболеваемости ЭВНИ во всех возрастных категориях, что могло быть связано с уменьшением миграционной активности населения, пре-кращением посещений общественных мест, снижением посещаемости ДДУ, а в 2022 году, с постепенной

отменой ограничительных мероприятий против COVID-19, отмечен новый подъем заболеваемости этой инфекцией (рисунок 9).

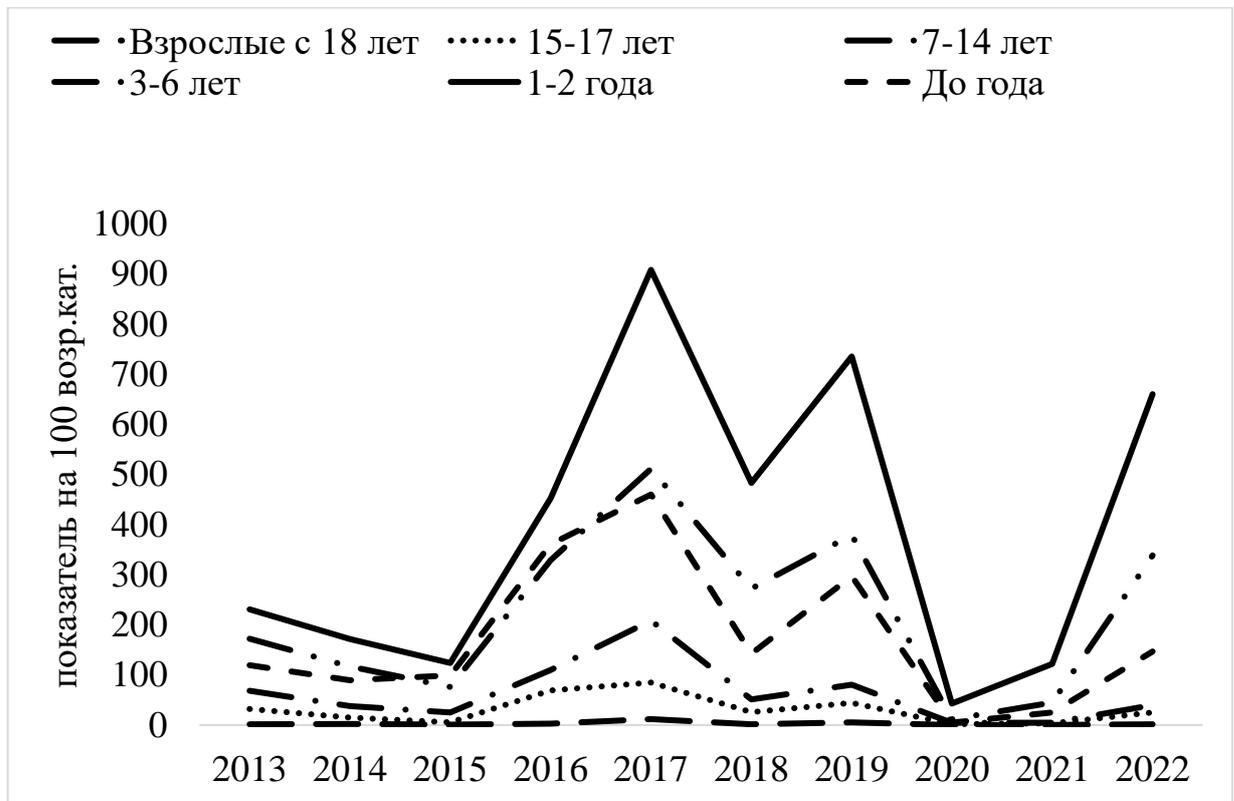


Рисунок 9 - Динамика интенсивных показателей заболеваемости энтеровирусной (неполио) инфекцией населения Ханты-Мансийского автономного округа — Югры по возрастным категориям за 2013–2022 гг.  
(на 100 тысяч возрастной категории)

В возрастной структуре заболевших ЭВНИ города Ханты-Мансийска (из категории больших городов), где в многолетней динамике отмечались наиболее высокие показатели заболеваемости, 49% составили дети 3-6 лет, 28% дети 1-2 года (рисунок 10).

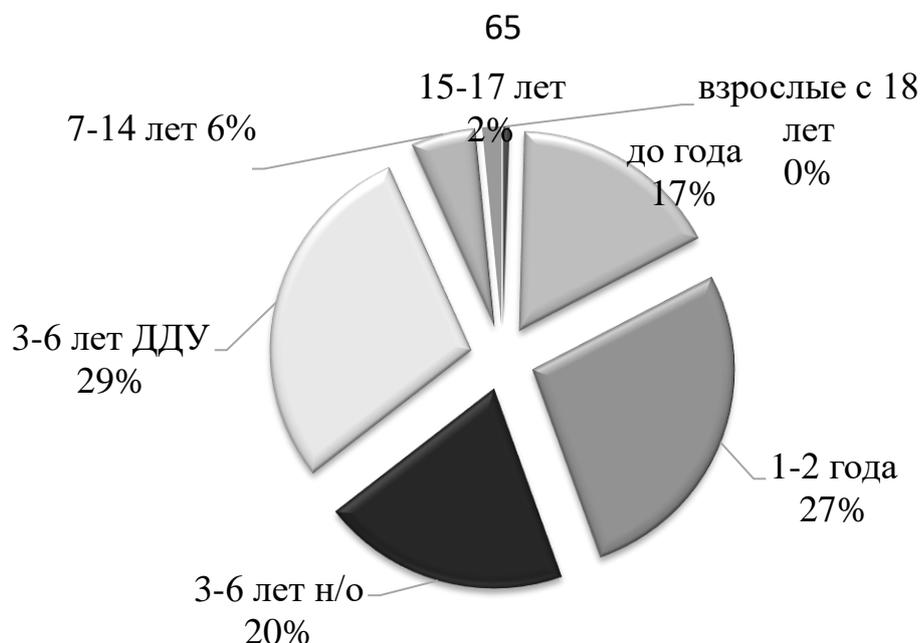


Рисунок 10 - Возрастная структура заболевших энтеровирусной (неполио) инфекцией населения города Ханты-Мансийска за 2013–2022 гг. (%)

По интенсивным показателям за 2013-2022 гг. дети 1-2 года составили 14082,3 на 100 тыс.кат., дети 3-6 лет ДДУ – 10304,5 на 100 тыс.кат., дети до года – 8743,5 на 100 тыс.кат. (рисунок 11).

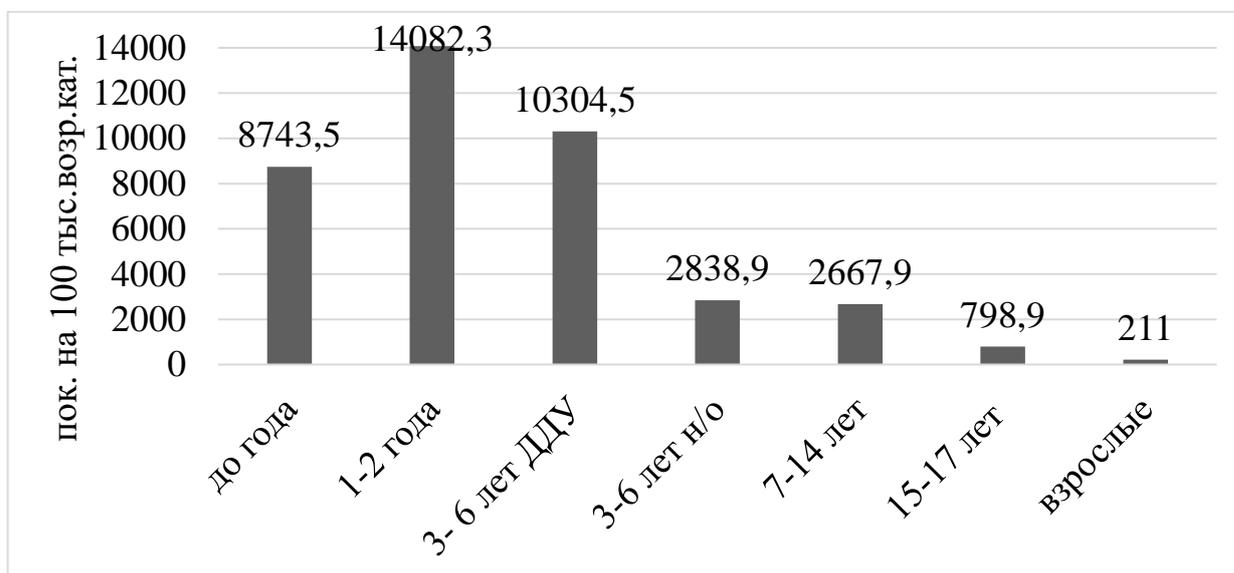


Рисунок 11 - Интенсивные показатели заболеваемости энтеровирусной (неполио) инфекцией населения города Ханты-Мансийска по возрастным категориям за 2013–2022 гг. (на 100 тысяч возрастной категории)

В возрастной структуре заболевших ЭВНИ крупного города Сургута 48% составили дети 3-6 лет, 32% дети 1-2 года (рисунок 12).

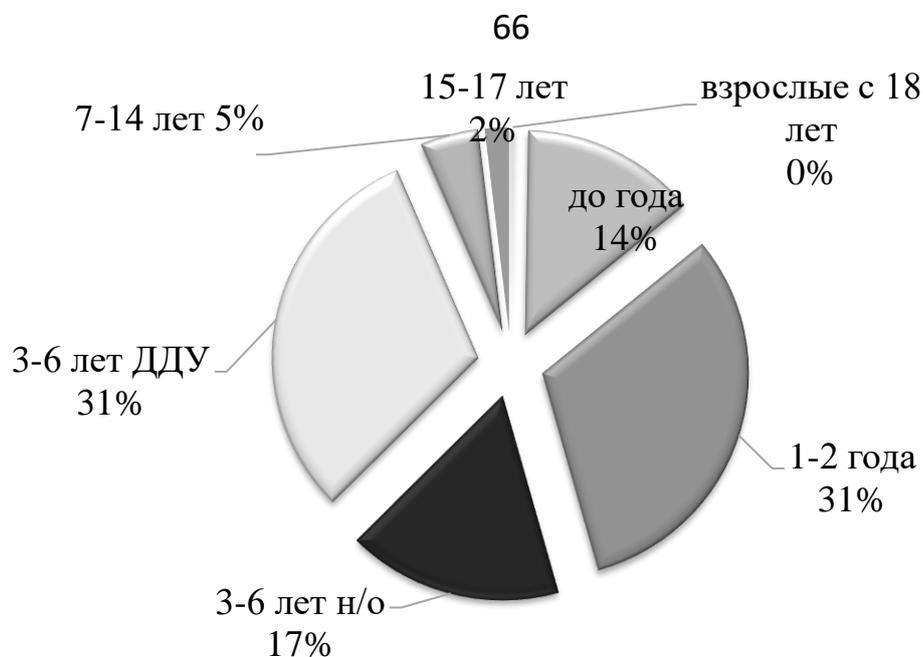


Рисунок 12 - Возрастная структура заболевших энтеровирусной (неполио) инфекцией населения города Сургута за 2013–2022 гг. (%)

По интенсивным показателям за 2013-2022 гг. дети 1-2 года составили 5432,1 на 100 тыс.кат., дети 3-6 лет н/о – 5348,1 на 100 тыс.кат., дети 3-6 лет ДДУ – 2908,4, дети до года – 2386,9 на 100 тыс.категории. (рисунок 13).

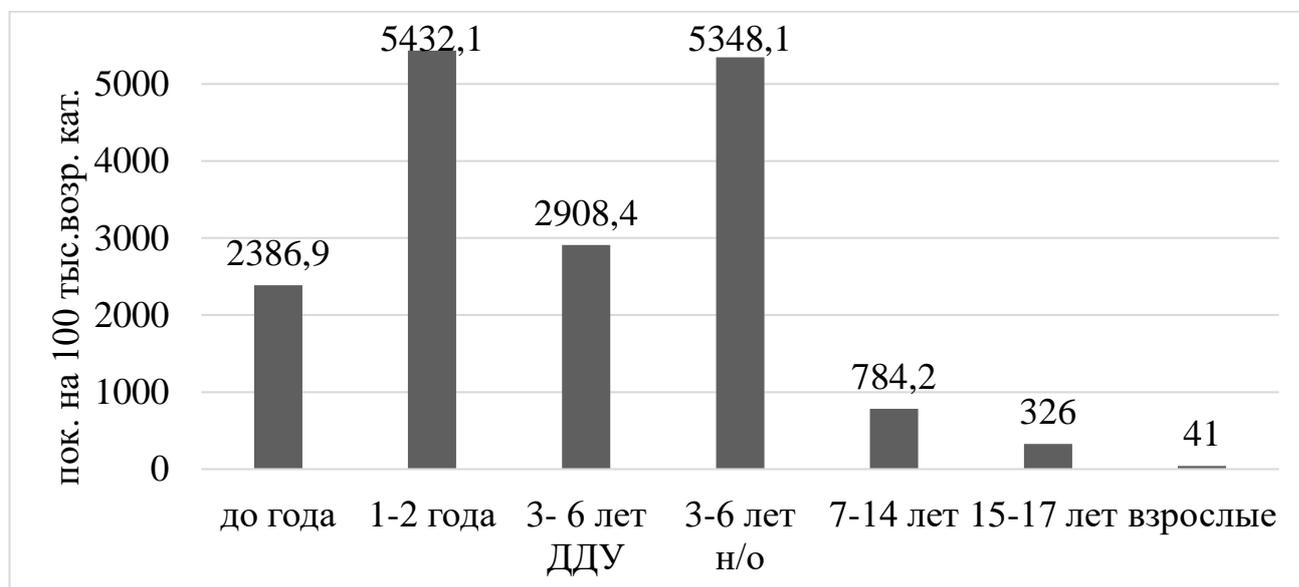


Рисунок 13 - Интенсивные показатели заболеваемости энтеровирусной (неполио) инфекцией населения города Сургута по возрастным категориям за 2013–2022 гг. (на 100 тысяч возрастной категории)

В возрастной структуре заболевших ЭВНИ крупного города Нижневартовска 41% составили дети 3-6 лет, 27% дети 1-2 года и 11% дети 7-14 лет (рисунок 14).

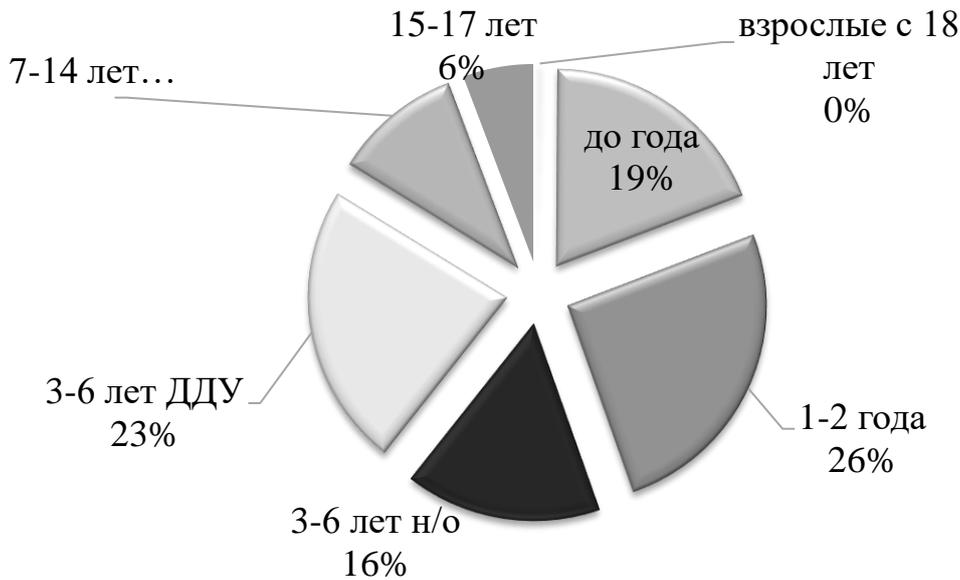


Рисунок 14 - Возрастная структура заболевших энтеровирусной (неполио) инфекцией населения города Нижневартовска за 2013–2022 гг. (%)

По интенсивным показателям за 2013-2022 гг. дети 1-2 года составили 3937,2 на 100 тыс.кат., дети 3-6 лет ДДУ – 3581,1, дети до года – 2941,4 на 100 тыс.кат, дети 3-6 лет н/о – 2470,4 на 100 тыс.кат., дети 7-14 лет – 1618,2 на 100 тыс.кат. (рисунок 15).

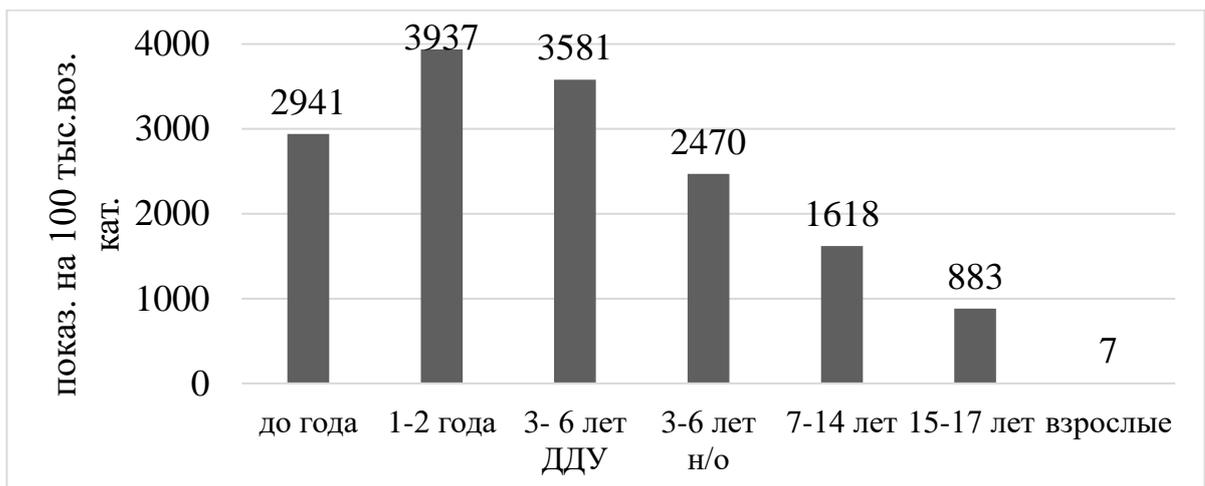


Рисунок 15 - Интенсивные показатели заболеваемости энтеровирусной (неполио) инфекцией населения города Нижневартовска по возрастным категориям за 2013–2022 гг. (на 100 тысяч возрастной категории)



ЕCHO9					1	1				2	4	1,1
ЕCHO11						1	3			1	5	1,4
ЕCHO18							2				2	0,6
ЕCHO25							1			2	3	0,3
<b>ЕCHO30</b>		3	3	10	13						<b>29</b>	<b>8,0</b>
<b>ЕCHO30 e</b>						3	11				<b>14</b>	<b>3,9</b>
<b>ЕCHO30 h</b>					17	6					<b>23</b>	<b>6,4</b>
<b>ЭВ 71</b>				1	3	24				6	<b>34</b>	<b>9,4</b>
Итого	6	26	18	27	78	67	75	4	12	49	362	100,0

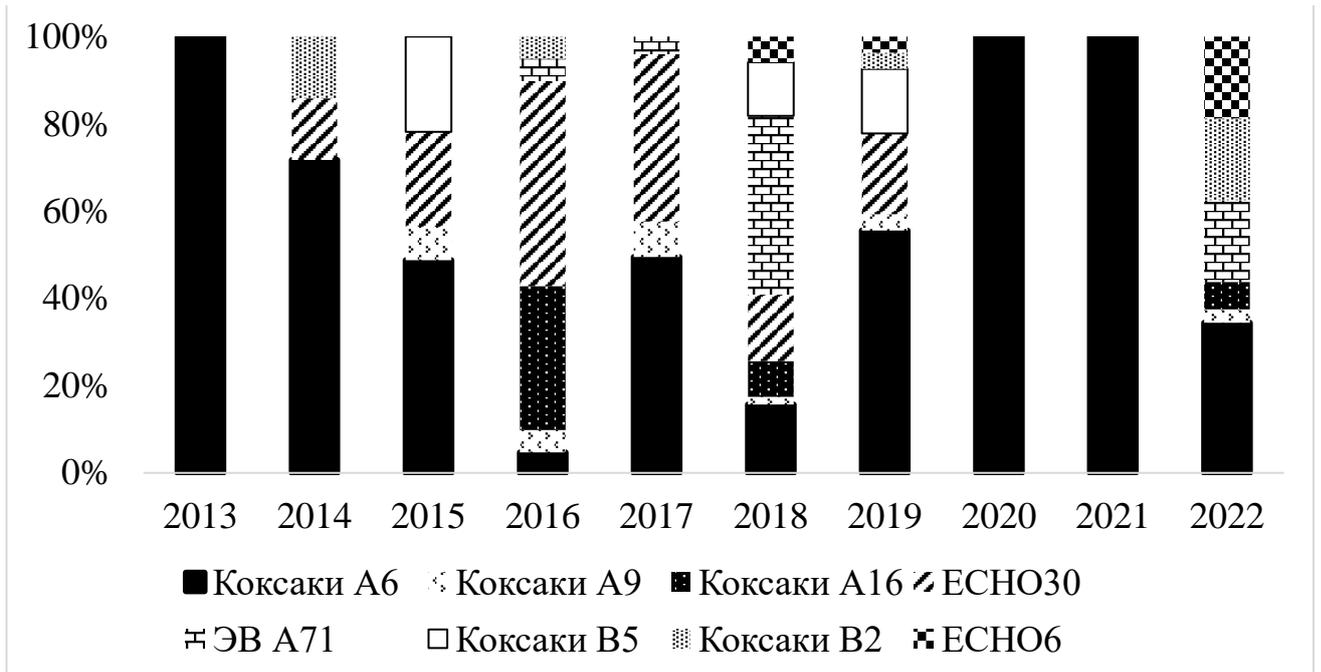


Рисунок 16 - Структура неполиомиелитных энтеровирусов, доминирующих среди населения Ханты-Мансийского автономного округа — Югры за 2013–2022 гг. (%)

В 2013 году подъем заболеваемости ЭВМ в ХМАО — Югре, в частности в Нижневартовске и Нижневартовском районе, был связан с E30h/2013-RU1, который проявили высокое генетическое родство с современными китайскими штаммами и вызывал эпидемические подъемы заболеваемости ЭВМ во многих субъектах РФ до 2020 года [21].

В 2017 году рост числа случаев ЭВМ в ХМАО — Югре, в частности в Нижневартовске и Нижневартовском районе произошел за счет нового для РФ геноварианта вируса E30h/2017-RU4, имевшего евразийское распространение и завезённого на территорию РФ ориентировочно в 2016 — начале 2017 г [4].

Среди других этиологических агентов ЭВМ в РФ до 2020 года наиболее широко были распространены Коксаки В2, В3, В4, В5, Е6. Идентифицированные в 2018 г. штаммы вируса ЕСНО6 принадлежат двум генотипам: С1 и С7. Ранее в РФ вирус ЕСНО6 генотипа С7 не выявлялся. Штаммы вируса ЕСНО6 генотипа С1 сформировали отдельную геногруппу в монофилетическом кластере вместе с вирусами, идентифицированными в РФ ранее: в 2016 и 2017 гг., и с вирусами, циркулировавшими в разных европейских странах в 2011-2016 гг [26].

В 2020 году не было выявлено случаев ЭВМ, связанных с эпидемическими вариантами вируса ЕСНО30, который доминировал среди возбудителей этой формы ЭВНИ в РФ на протяжении многих предыдущих лет [28].

Вирусы ЕСНО30 и ЕСНО9, являвшиеся в РФ на протяжении многих лет доминирующими возбудителями ЭВМ, в 2021 г. были выявлены в единичных случаях [29].

Вирус ЕСНО30, являвшийся на протяжении многих лет до пандемии COVID-19 доминирующим возбудителем ЭВМ в РФ, в 2021-2022 гг. выявлялся единично, длительное отсутствие циркуляции среди населения вируса ЕСНО30 приводит к снижению популяционного иммунитета по отношению к данному вирусу. Поэтому с течением времени возрастает вероятность эпидемического роста заболеваемости ЭВМ, связанного с возвращением вируса ЕСНО30.

В 2021-2022 гг. В РФ у больных ЭВМ обнаруживались вирусы ЕСНО6 (47%), Коксаки А9 (20%), ЕСНО11 (7%).

Все штаммы вируса ЕСНО6 относились к генотипу С1, они сформировали монофилетический кластер отдельно от штаммов генотипа С1, идентифицированных в России в 2011-2019 гг., что предполагает занос на территорию страны из-за рубежа [30].

Важно отметить, что выделение вирусов Коксаки А6 на территории ХМАО-Югры наблюдалось ежегодно в течение всего периода мониторинга (с 2013 по 2022 гг.), достигая максимальных величин — 38 случаев в 2017 году и 34 случая в 2019 году (таблица 5).

В 2017 году в ХМАО показатель заболеваемости ЭВНИ составил 98,1 о/оооо, что превысило среднероссийский показатель более чем в 6 раз, а средний

многолетний уровень (СМУ) более чем в 7 раз. В 2017 году подъем заболеваемости экзантемными формами ЭВНИ в РФ был обусловлен двумя условно выделенным субгенотипам (6 и 8) пандемического варианта Коксаки А6, сформировавшегося в середине первого десятилетия нынешнего столетия и активно проявляется начиная с 2012 г [5]. Кроме того, летом 2017 года отмечались многочисленные случаи обращений с заболеваниями, проявлявшимися преимущественно в виде лихорадки и высыпаний на коже лица, рук, ног, в полости рта, пострадавших во время пребывания на отдыхе в Турции.

В период пандемии COVID-19 в 2020–2021 гг. в округе идентифицировались только представители Коксаки А6 (4 и 12 случаев соответственно).

По литературным данным Коксаки А6 является самым многочисленным и распространенным на территории РФ штаммом, вызывающим экзантемные формы ЭВНИ. Результаты филогенетического анализа последовательностей генома указывают, что происходят множественные заносы эпидемических вариантов вируса на территорию РФ [21,22,23,24,25,26,27,28].

С одной стороны рост числа случаев ЭВНИ в 2021 году, по сравнению с 2020 году, был связан с активизацией циркуляции и распространением, в первую очередь, вируса Коксаки А6, который способен эффективно реализовывать аспирационный механизм передачи, вызывая различные респираторные заболевания. Росту заболеваемости ЭВНИ способствовало также увеличение неиммунной прослойки населения, обусловленной снижением активности циркуляции энтеровирусов в 2020 г. Результаты изучения филогенетических взаимоотношений доминировавших в 2021 г. штаммов НПЭВ свидетельствуют о том, что на возобновление циркуляции и распространение возбудителей ЭВНИ, вероятнее всего, повлиял рост трансграничной и внутренней миграции населения, который явился следствием частичного снятия ограничений, введенных в начале пандемии COVID-19 [29].

В 2022 году на территории ХМАО-Югры наиболее часто идентифицировали такие вирусы, как Коксаки А6 (11 случаев, 23%), Коксаки А10 (9 случаев, 18%), Коксаки В2 (6 случаев, 12%), ЕСНО 6 (6 случаев, 12%), которые в допандемический период

циркулировали нерегулярно и в меньшем количестве. Выделенные в 2022 году вирусы Коксаки А2, ЕСНО 5, 9, 11, 25 ранее, за исследуемый период, идентифицировались в единичных случаях или вовсе не идентифицировались.

С 2013 по 2022 гг. уровни заболеваемости ЭВНИ в целом и ЭВМ на эндемичных территориях ХМАО-Югры имела неоднородную структуру (таблица 6).

Таблица 6 - Динамика заболеваемости энтеровирусной (неполио) инфекцией и энтеровирусным менингитом по муниципальным образованиям ХМАО-Югры 2013-2022 гг. (абсолютные показатели, на 100 тысяч населения).

Территории		2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
ХМАО-ЮГРА	ЭВНИ всего, абс	433	303	219	<b>874</b>	<b>1630</b>	676	<b>1060</b>	42	119	721
	ЭВНИ всего, на 100 тыс.нас	27,3	18,9	13,6	<b>53,4</b>	<b>98,0</b>	40,1	<b>63,1</b>	2,4	7,0	43,0
	ЭВМ, абс	143	24	26	159	<b>447</b>	96	118	5	0	40
	ЭВМ, на 100 тыс.нас	9,0	1,5	1,6	9,7	<b>26,8</b>	5,7	7,0	0,3	0,0	2,3
Г.Х-МАНСКИЙСК	ЭВНИ всего, абс	71	124	82	<b>179</b>	<b>239</b>	40	129	5	65	341
	ЭВНИ всего, на 100 тыс.нас	78,9	134,	85,8	<b>186,6</b>	<b>245,4</b>	40,5	130,4	4,8	63,9	329,1
	ЭВМ всего, абс	9	2	0	4	13	4	4	0	0	1
	ЭВМ всего, на 100 тыс.нас	10,0	2,1	0,0	4,1	13,3	4,0	4,0	0,0	0,0	0,9

Г.СУРГУТ	ЭВНИ всего, абс	57	124	54	<b>326</b>	<b>616</b>	275	502	15	19	275
	ЭВНИ всего, на 100 тыс.нас	17,8	37,8	16,2	<b>92,6</b>	<b>163,2</b>	69,7	129,4	3,8	4,8	69,4
	ЭВМ всего, абс	13	1	13	65	71	53	58	3	0	27
	ЭВМ всего, на 100 тыс.нас	4,0	0,3	3,9	18,4	18,8	13,4	14,9	0,7	0,0	6,8
Г.Н-ВАРТОВСК	ЭВНИ всего, абс	99	14	11	170	<b>405</b>	155	116	0	0	25
	ЭВНИ всего, на 100 тыс.нас	37,6	5,2	4,0	63,4	<b>150,7</b>	56,8	41,9	0,0	0,0	9,0
	ЭВМ всего, абс	83	14	9	66	<b>301</b>	25	23	0	0	6
	ЭВМ всего, на 100 тыс.нас	31,5	5,26	3,3	24,6	<b>112,0</b>	9,1	8,3	0,0	0,0	2,1
Г.МЕГИОН	ЭВНИ всего, абс	1	0	0	3	<b>70</b>	12	52	10	0	36
	ЭВНИ всего, на 100 тыс.нас	1,7	0,0	0,0	5,27	<b>126,7</b>	21,3	94,1	18	0,0	69,2
	ЭВМ всего, абс	0	0	0	0	<b>16</b>	3	4	0	0	1
	ЭВМ всего, на 100 тыс.нас	0,	0,0	0,0	0,0	<b>28,9</b>	5,3	7,2	0,0	0,0	1,9

Г.КОГАЛЫМ	ЭВНИ всего, абс	116	4	25	<b>65</b>	25	<b>98</b>	37	1	0	0
	ЭВНИ всего, на 100 тыс.нас	195,3	6,65	40,8	<b>104,3</b>	39,3	<b>151</b>	55,7	1,5	0,0	0,0
	ЭВМ всего, абс	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ЭВМ всего, на 100 тыс.нас	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

При анализе типового спектра НПЭВ, выделенных на территории ХМАО-Югры, установлено, что именно в период самых высоких показателей заболеваемости ЭВНИ в 2017 и 2019 годах доминировали вирусы Коксаки А6 в сочетании с ЕСНО30 и Коксаки А9, а в период снижения заболеваемости в 2015 и 2018 годах увеличивалась доля энтеровируса 71 и Коксаки А16 (рисунок 17, 18).

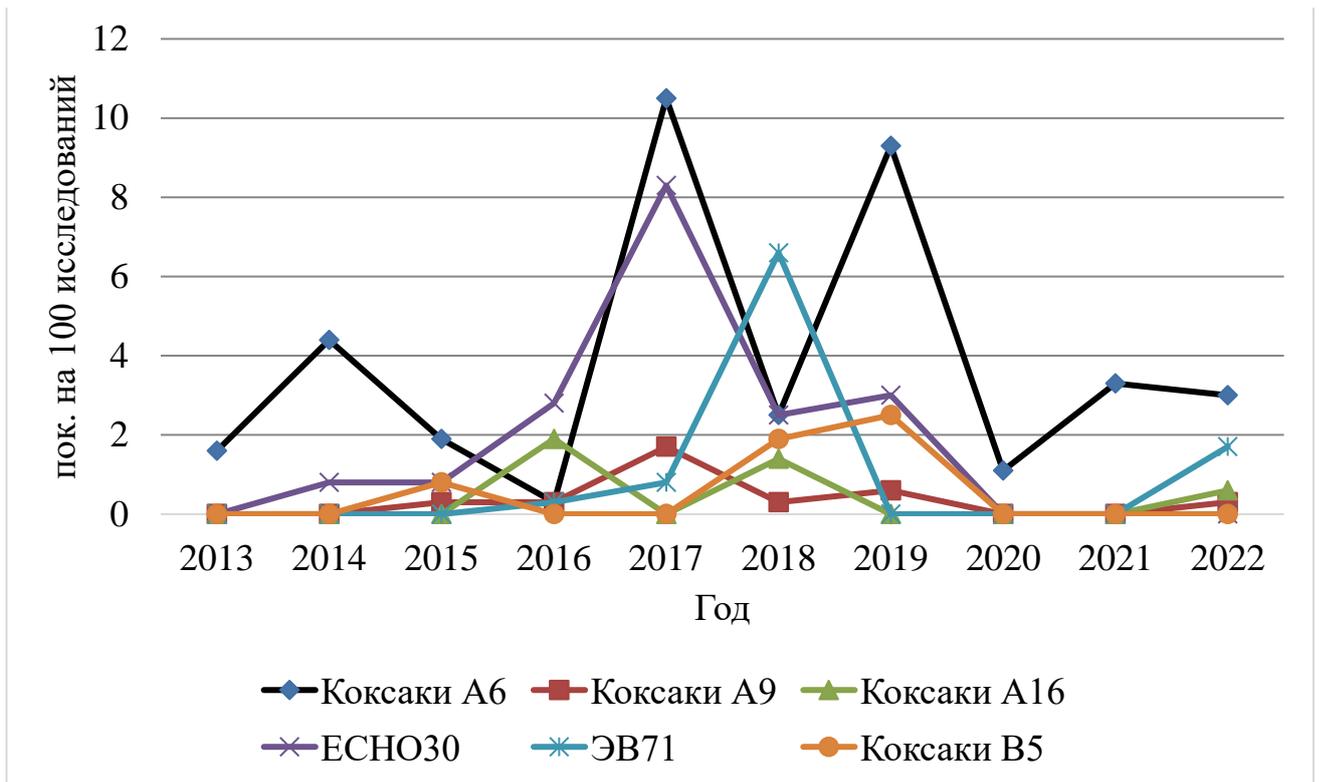


Рисунок 17 - Динамика идентификации неполиомиелитных энтеровирусов, доминирующих среди населения Ханты-Мансийского автономного округа — Югры за 2013–2022 гг. (на 100 исследований)

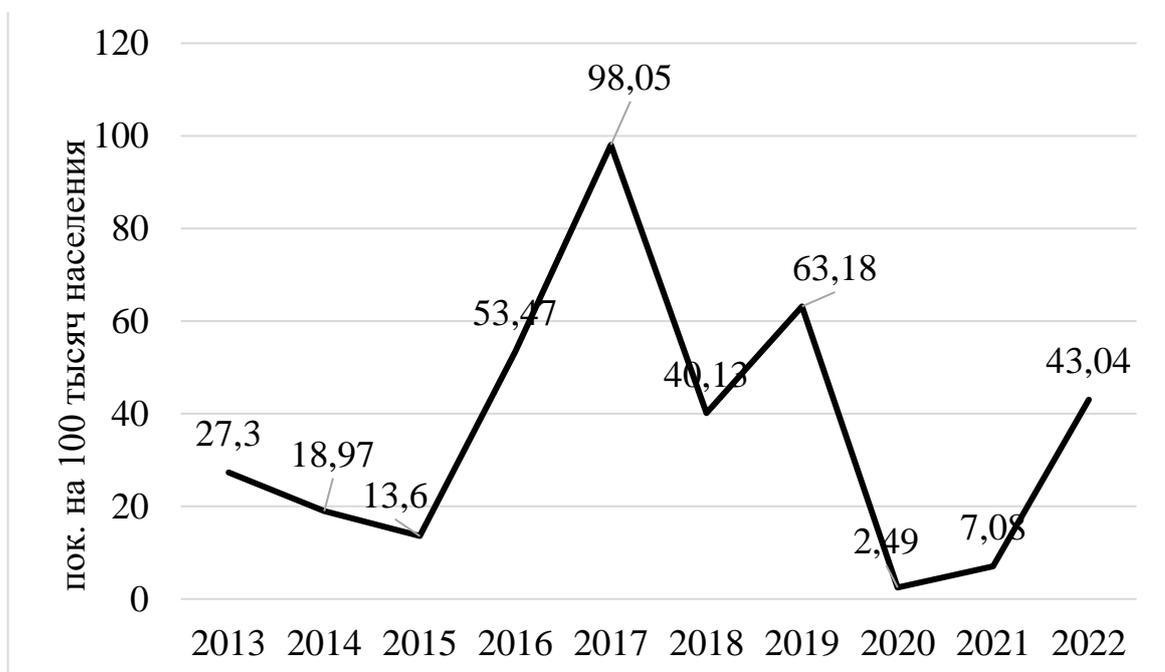


Рисунок 18 - Динамика заболеваемости энтеровирусной (неполио) инфекцией в Ханты-Мансийском автономном округе — Югре с 2013 по 2022 гг. (на 100 тысяч населения)

Проведённый корреляционный анализ между заболеваемостью и доминирующими НПЭВ показал сильную прямую связь заболеваемости с циркуляцией вируса Коксаки А9 ( $r=0,89$ ) и ЕСНО30 ( $r=0,89$ ), коэффициент корреляции достоверен при  $p = 99\%$ , с Коксаки А6 ( $r=0,71$ ), коэффициент корреляции достоверен при  $p = 95\%$ . Слабая корреляционная связь заболеваемости с циркуляцией Коксаки А16 ( $r = 0,22$ ), коэффициент корреляции недостоверен при  $p = 95\%$ , и очень слабая с энтеровирусом 71 ( $r = 0,1$ ), коэффициент корреляции недостоверен при  $p = 95\%$ .

Проведённый корреляционный анализ между доминирующими НПЭВ показал сильную прямую связь циркуляции вируса Коксаки А6 с Коксаки А9 ( $r=0,78$ ), коэффициент корреляции достоверен при  $p = 99\%$ , и ЕСНО30 ( $r=0,73$ ), коэффициент корреляции достоверен при  $p = 95\%$ . Обратная умеренная корреляционная связь Коксаки А6 наблюдалась с вирусом Коксаки А16 ( $r = -0,41$ ) и очень слабая с энтеровирусом 71 ( $r = -0,09$ ).

Необходимо отметить что в 2022 году помимо регулярно циркулирующих в регионе Коксаки А6 (11 случаев), идентифицировались Коксаки А10 (9 случаев), Коксаки В2 и ЕСНО6 (в 6 случаях каждый), которые циркулировали нерегулярно (2-4 года) и в единичных (1-3) случаях в допандемический период.

#### **4.2 Этиология очаговой заболеваемости энтеровирусной (неполио) инфекцией**

В многолетней динамике с 2013 по 2022гг. показатель заболеваемости без очаговой заболеваемости изменялся от 0 в 2015 году до 8,8 в 2019 году (рисунок 19).

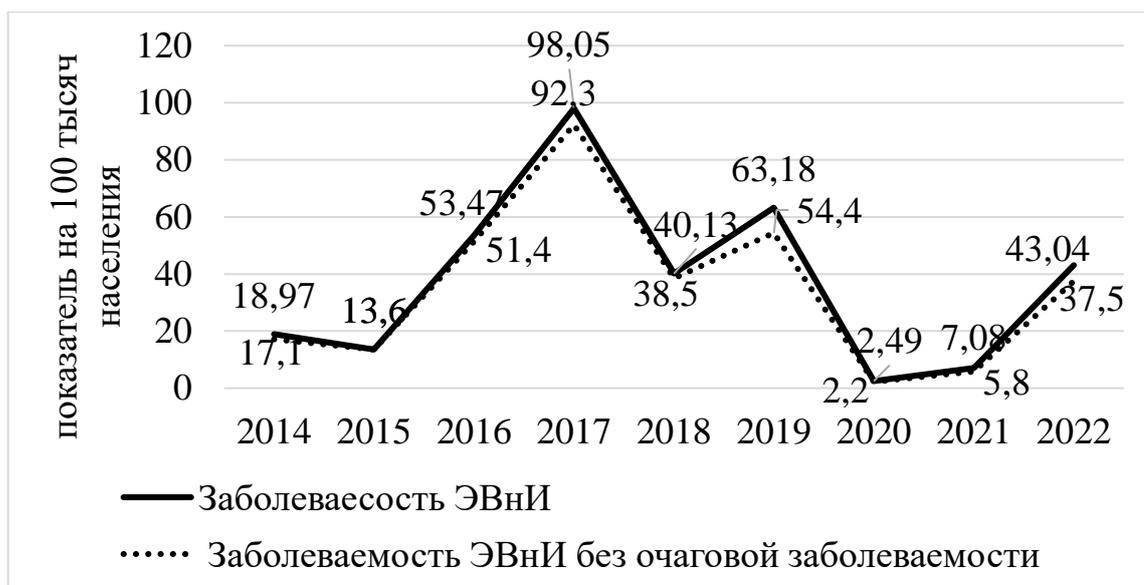


Рисунок 19 - Динамика заболеваемости энтеровирусной (неполио) инфекцией и динамика заболеваемости энтеровирусной (неполио) инфекцией без очаговой заболеваемости в Ханты-Мансийском автономном округе — Югре с 2013 по 2022 гг. (на 100 тысяч населения)

С 2013 по 2022гг. в структуре общей заболеваемости ЭВНИ доля очаговой заболеваемости составляла от 0 в 2015 до 14-15% в 2013, 2021 гг., в среднем составляя 8,4% (рисунок 20).

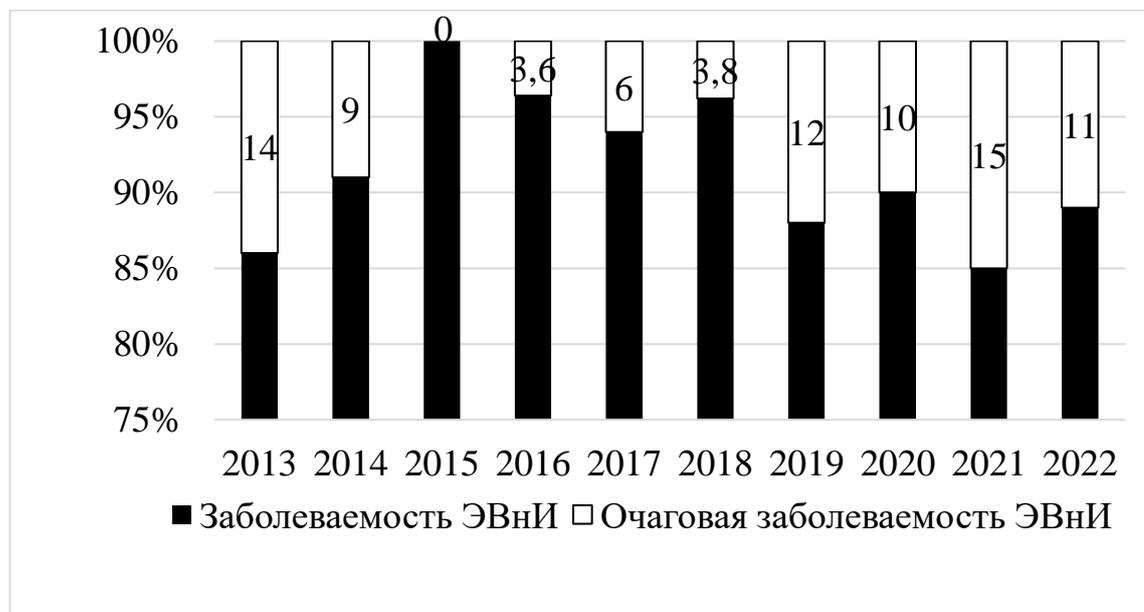


Рисунок 20 - Доля очаговой заболеваемости энтеровирусной (неполио) инфекцией в общей заболеваемости энтеровирусной (неполио) инфекцией в Ханты-Мансийском автономном округе — Югре с 2013 по 2022 гг. (%)

Очаговая заболеваемость по муниципальным образованиям ХМАО-Югры с 2013 по 2022гг. представлена в таблице 7. В допандемический период (2013-2019 гг.) групповые очаги регистрировалась в городе Сургуте, Сургутском районе, Когалыме, Нижневартовске, Ханты-Мансийске. В период пандемии на территории Сургута и Ханты-Мансийска сохраняется вспышечная заболеваемость, на территориях Когалыма, Сургутского района и Нижневартовска не зарегистрировано ни одной вспышки, более того отсутствовала даже спорадическая заболеваемость, кроме Сургутского района (5 случаев).

Причинами групповой заболеваемости в ДДУ являлись заносы в коллектив носителями НПЭВ и дальнейшее распространение контактно-бытовым и воздушно-капельными путями.

Большой поток мигрантов осуществляется из стран Содружества Независимых Государств. Зачастую мигранты приезжают семьями с большим количеством детей, что способствует передаче НПЭВ внутри семьи и многочисленным заносам в ДДУ.

Учитывая, что чаще инфицировались дети, посещающие ДДУ, противоэпидемические мероприятия были направлены на предупреждение распространения инфекции в детских коллективах: организованы медицинские осмотры детей, запрещены массовые мероприятия, купания в бассейнах. Были взяты под особый контроль вопросы дезинфекционного, питьевого режима и режима питания.

Таблица 7 - Очаговая заболеваемость (от 5 случаев) энтеровирусной (неполио) инфекцией населения ХМАО-Югры 2013-2022 гг.

Года	Количество очагов	Типы НПЭВ	Уровень очаговости (на 10 тыс.нас.)	Коэффициент очаговости (%)	Индекс очаговости
2013	Сургут – 1 очаг в ДДУ (13 человек)		0,03	2,22	1,27

	Когалым – 4 очага в ДДУ (12 человек, 10 человек, 13 человек, 8 человек)		0,50	3,95	1,53
	Нижневартовск - 1 очаг в ДДУ (5 человек), 1 очаг в лагере (9 человек)		0,04	1,16	1,15
2014	Сургут – 1 очаг в ДДУ (14 человек)		0,03	0,90	1,12
2015	Очаговой заболеваемости не зарегистрировано				
2016	Сургутский район – 1 очаг в ДДУ (10 человек)		0,08	3,85	1,35
	Ханты-Мансийск – 2 очага в ДДУ (8 человек, 10 человек), 1 очаг в ЛПО (6 человек)		0,09	0,64	1,15
2017	Сургут - 1 очаг в ДДУ (12 человек)	ЭВ71, ЕСНО30h, Коксаки	0,03	0,17	1,02
	Сургутский район – 3 очага в ДДУ (8 человек, 5 человек, 7 человек)		0,08	1,79	1,34
	Ханты-Мансийск – 5 очагов в ДДУ (8 человек, 6 человек, 12 человек, 7 человек, 11 человек)		0,28	1,49	1,19
	Мегион - 1 очаг в ДДУ (5 человек)		0,18	1,52	1,06
	Нефтеюганск - 1 очаг в лагере (10 человек)		0,08	4,17	1,38
2018	Нижневартовск – 5 очагов в ДДУ (5 человек, 6 человек, 5 человек, 5 человек, 5 человек)	ЭВ71, Коксаки А6, Коксаки В4	0,14	3,01	1,17

	Нижневартовский район – 1 очаг в ДДУ (12 человек) выделен ЭВ71		0,28	100,00	12,00
	Радужный – 1 очаг в ДДУ (5 человек)	Коксаки А6	0,23	33,33	2,33
2019	Ханты-Мансийск – 6 очагов в ДДУ (10 человек, 8 человек, 6 человек, 11 человек, 7 человек, 11 человек)	Коксаки А4, А6, А19, В2	0,28	3,80	1,63
	Сургут - 6 очагов в ДДУ (6 человек, 5 человек, 5 человек, 8 человек, 9 человек), 1 очаг в лагере (13 человек)	Коксаки А6	0,10	0,88	1,10
	Сургутский район - 1 очаг в ДДУ (5 человек)		0,08	1,49	1,06
	Когалым – 1 очаг в ДДУ (5 человек)		0,17	3,03	1,12
	Нижневартовск – 3 очага в ДДУ (5 человек, 5 человек, 7 человек), 1 очаг в лагере (5 человек)	Коксаки А6, А9, В5	0,11	3,09	1,20
	Покачи -1 очаг в ДДУ (5 человек)		0,57	8,33	1,33
	Нягань – 2 очага в ДДУ ( 5 человек, 5 человек)	ЕСНО18	0,34	4,08	1,16
	Югорск - 1 очаг в воинской части (13 человек)	Коксаки А21	0,26	25,00	4,00
2020	Мегион -1 очаг в ДДУ (5 человек)	Коксаки А6	0,18	16,67	1,67
2021	Ханты-Мансийск -1 очаг в ДДУ (5 человек)	Коксаки А6	0,09	1,64	1,07
	Сургут – 1 очаг в ДДУ (5 человек)	Коксаки А6	0,03	6,67	1,27

	Советский район -1 очаг в ДДУ (10 человек)	Коксаки А6	0,21	100,00	10,00
2022	Ханты-Мансийск - 8 очагов в ДДУ (6 человек, 8 человек, 5 человек, 6 человек, 7 человек, 5 человек, 7 человек, 6 человек)	Коксаки А6, А10, В2	0,19	0,68	1,16
	Сургут – 6 очагов в ДДУ ( 6 человек, 5 человек, 5 человек, 7 человек, 7 человек, 8 человек)		0,05	0,84	1,15

#### **4.3 Этиология и структура клинических форм энтеровирусной (неполио) инфекции**

Структура клинических форм ЭВНИ в период с 2019 по 2022 года приведена на рисунке 21. В ХМАО — Югре доля регистрации ЭВМ была значительно меньше ( $P < 0,05$ ) по сравнению с другими регионами УФО, что может быть связано с поставленной системой регистрации экзантемных и малых форм ЭВНИ.



Рисунок 21 - Структура клинических форм энтеровирусной (неполио) инфекцией в Уральском федеральном округе и Ханты-Мансийском автономном округе — Югре с 2019 по 2022 гг. (%)

За 2013-2022 гг. доля ЭВМ в разных муниципальных образованиях округа была различной и составляла от отсутствия заболеваемости ЭВМ: Белоярский и Березовский р-н, г. Урай, г. Когалым, г. Радужный, г. Лангепас, г. Югорск, до 37% в г. Нижневартовске и 49% в Нижневартовском районе (рисунок 22).

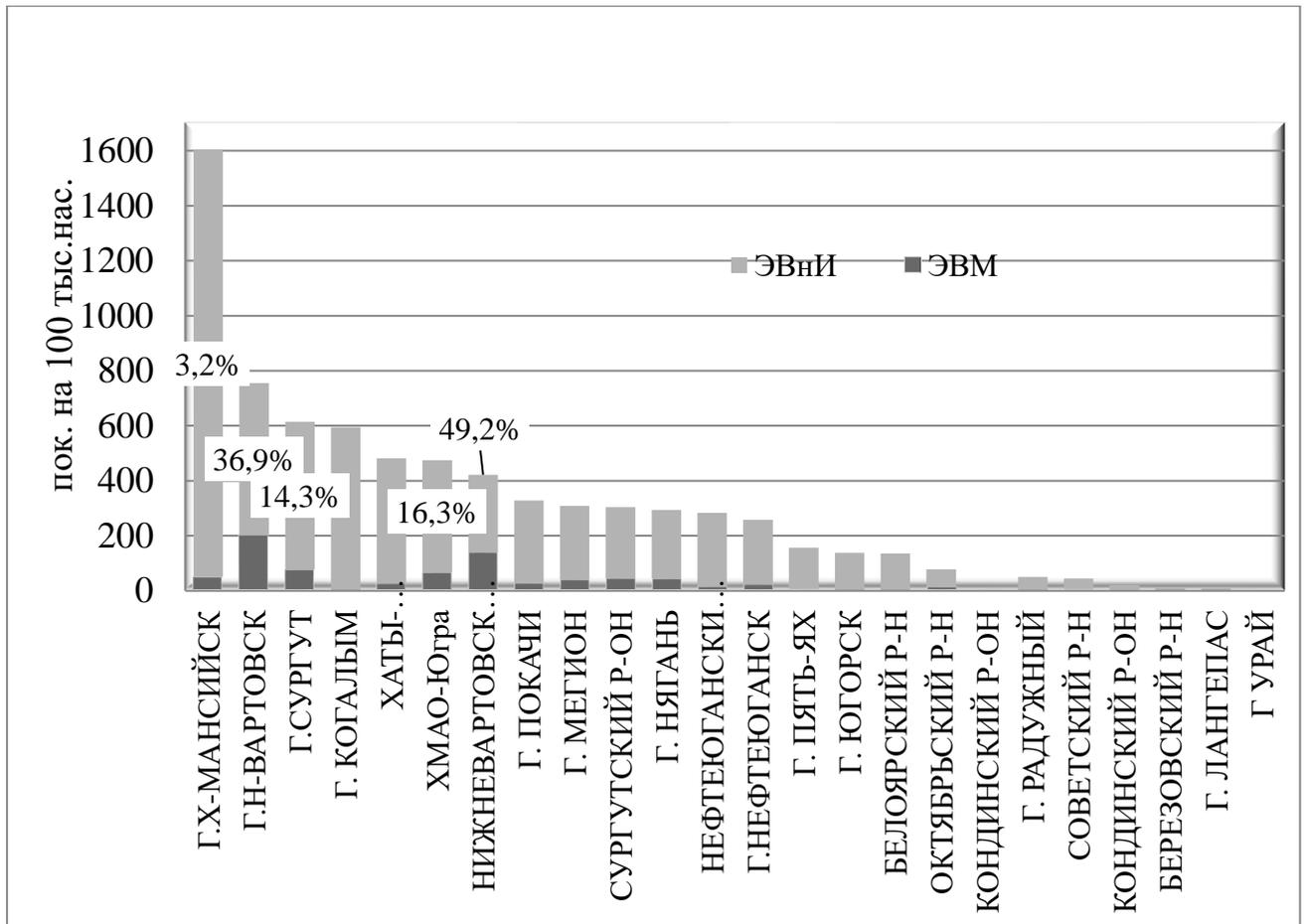


Рисунок 22 - Структура экзантемных форм энтеровирусной (неполио) инфекции и энтеровирусных менингитов по муниципальным образованиям Ханты-Мансийского автономного округа-Югры за 2013-2022 гг. (%).

В городе Ханты-Мансийске (из категории больших городов) доля ЭВМ составляла от 0 в 2015, 2020-2022 гг. до 10% в 2013, 2018 гг., в среднем составляя 3,4% (рисунок 23).

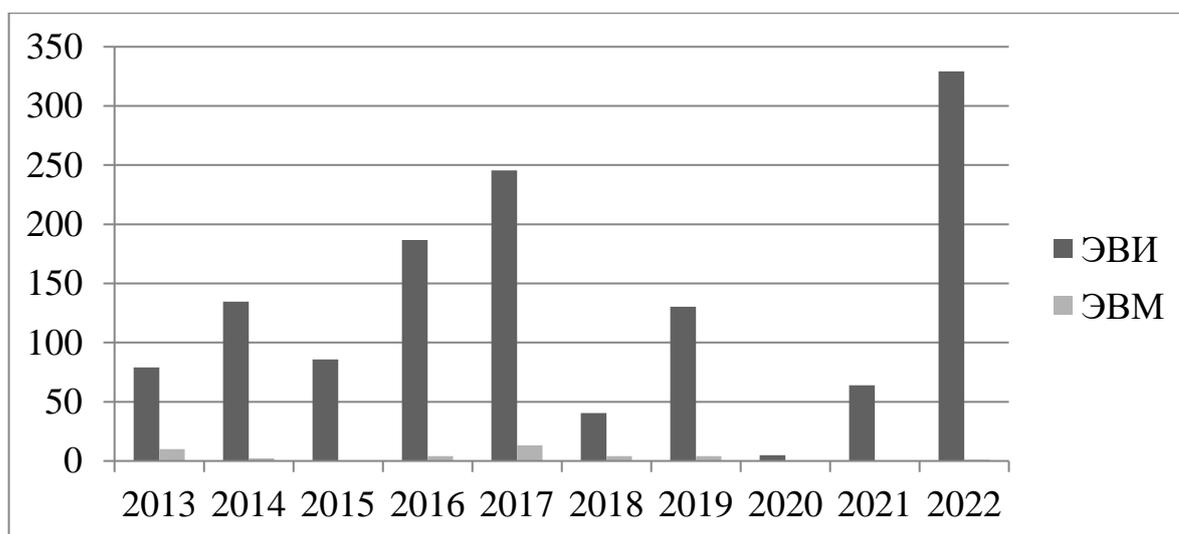


Рисунок 23 - Динамика заболеваемости энтеровирусной (неполио) инфекцией и энтеровирусными менингитами в городе Ханты-Мансийске за 2013-2022 гг. (на 100 тысяч населения).

В силу полиэтиологичности ЭВНИ подъёмы заболеваемости среди населения городов ХМАО — Югры отличались сочетанием различных клинических форм в зависимости от доминирования определённых генотипов НПЭВ.

В городе Ханты-Мансийске результаты генотипирования биоматериала (таблица 8) показали, что повышение заболеваемости преимущественно вызвано Коксаки А6 (58,3%), Коксаки А9 (8,3%), Коксаки В2 (8,3%) при преобладании доли неменингеальных форм ЭВНИ (96,6%), частота выделения ЕСНО30 составила 4,8%, ЕСНО6 – 3,6% при регистрации ЭВМ в среднем в 3,4%.

Таблица 8 - Спектр неполиомиелитных энтеровирусов, идентифицированных из клинического материала от заболевших города Ханты-Мансийска с 2013 по 2022 гг. (абсолютные показатели, %)

Тип НПЭВ	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	Итого	%
Коксаки А1						1					1	1,2
Коксаки А4				1			1				2	2,4
Коксаки А5				1							1	1,2
<b>Коксаки А6</b>					<b>16</b>	<b>4</b>	<b>15</b>		<b>5</b>	<b>9</b>	<b>49</b>	<b>58,3</b>
<b>Коксаки А9</b>		<b>6</b>		<b>1</b>							<b>7</b>	<b>8,3</b>
Коксаки А10										4	4	4,8

Коксаки А19							1				1	1,2
<b>Коксаки В2</b>				<b>1</b>			<b>2</b>			<b>4</b>	<b>7</b>	<b>8,3</b>
Коксаки В5						2					2	2,4
ЕСНО6						3					3	3,6
ЕСНО9											2	2,4
ЕСНО25										2	2	2,4
ЕСНО30					3	1					4	4,8
ЭВ 71						1					1	1,2
Итого	0	6	0	4	19	12	19	0	5	19	86	100,0

В крупном городе Сургуте доля ЭВМ составляла от 0 в 2021 г. до 39,5% в 2013 г., в среднем составляя 18,3% (рисунок 24).

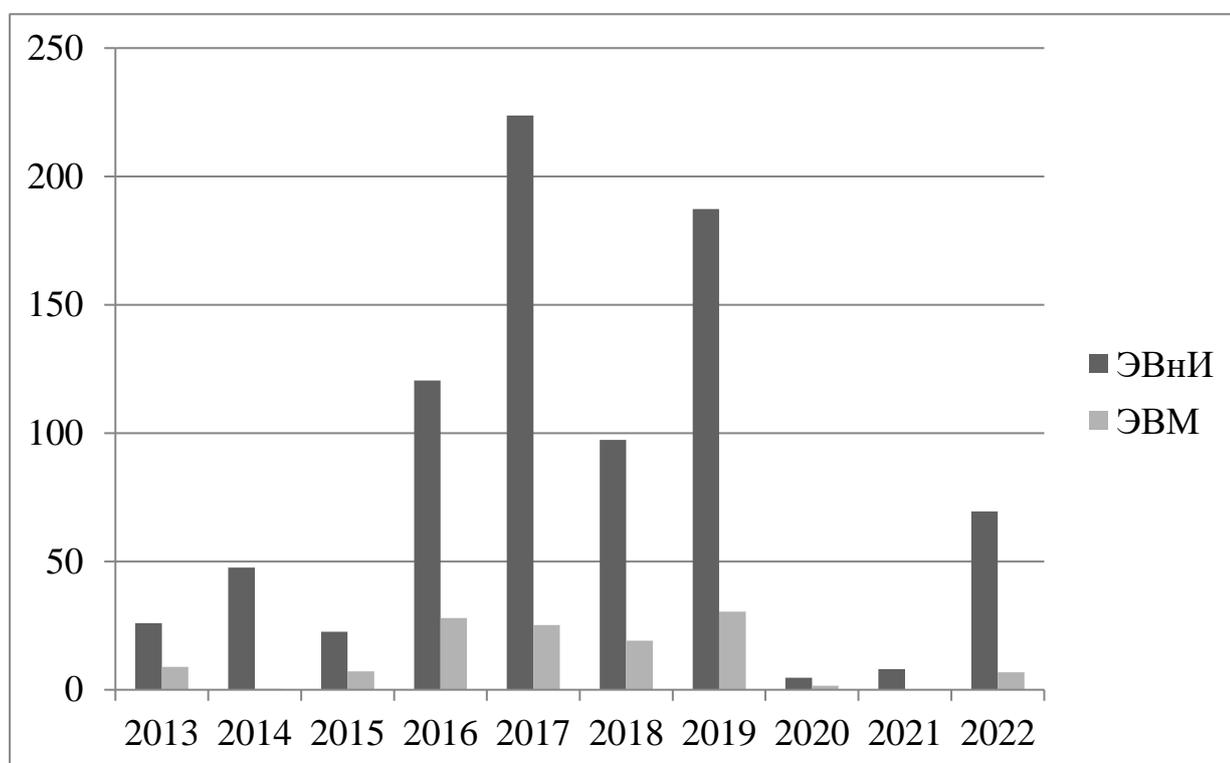


Рисунок 24 - Динамика заболеваемости энтеровирусной (неполио) инфекцией и энтеровирусными менингитами в городе Сургуте за 2013-2022 гг. (на 100 тысяч населения)

В городе Сургуте результаты генотипирования биоматериала (таблица 9) показали, что повышение заболеваемости преимущественно вызвано Коксаки А6 (33,6%), Коксаки А16 (10,7%), при преобладании доли неменингальных форм ЭВНИ (83%), частота

выделения ЕСНО30 составила 13,7%, ЕСНО6 – 6,1% при регистрации ЭВМ в среднем в 18,3%.

Таблица 9 - Спектр неполиомиелитных энтеровирусов, идентифицированных из клинического материала от заболевших города Сургута с 2013 по 2022 гг. (абсолютные показатели, %)

Тип НПЭВ	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	Итого	%
Коксаки А2										1	1	0,8
Коксаки А4			3								3	2,3
Коксаки А5										1	1	0,8
<b>Коксаки А6</b>		<b>5</b>	<b>6</b>		<b>22</b>		<b>7</b>		<b>2</b>	<b>2</b>	<b>44</b>	<b>33,6</b>
<b>Коксаки А9</b>			1		4	1	1			1	8	6,1
Коксаки А10		1								5	6	4,6
<b>Коксаки А16</b>				<b>7</b>		<b>5</b>				<b>2</b>	<b>14</b>	<b>10,7</b>
Коксаки В4							2				2	1,5
<b>Коксаки В5</b>			3				4				7	5,4
ЕСНО4			1								1	0,8
ЕСНО5						1				1	2	1,5
ЕСНО6							2			6	8	6,1
ЕСНО9					1	1					2	1,5
ЕСНО11						1	2			1	4	3,1
ЕСНО25							1				1	0,8
<b>ЕСНО30</b>					<b>3</b>	<b>5</b>	<b>10</b>				<b>18</b>	<b>13,7</b>
ЭВ 71				1	3					2	6	4,6
<b>Итого</b>	<b>0</b>	<b>6</b>	<b>17</b>	<b>8</b>	<b>33</b>	<b>14</b>	<b>29</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>22</b>	<b>131</b>	<b>100,0</b>

В крупном городе Нижневартовске доля ЭВМ составляла от 0 в 2020, 2021 гг. до 100% в 2014 г., в среднем составляя 55% (рисунок 25).

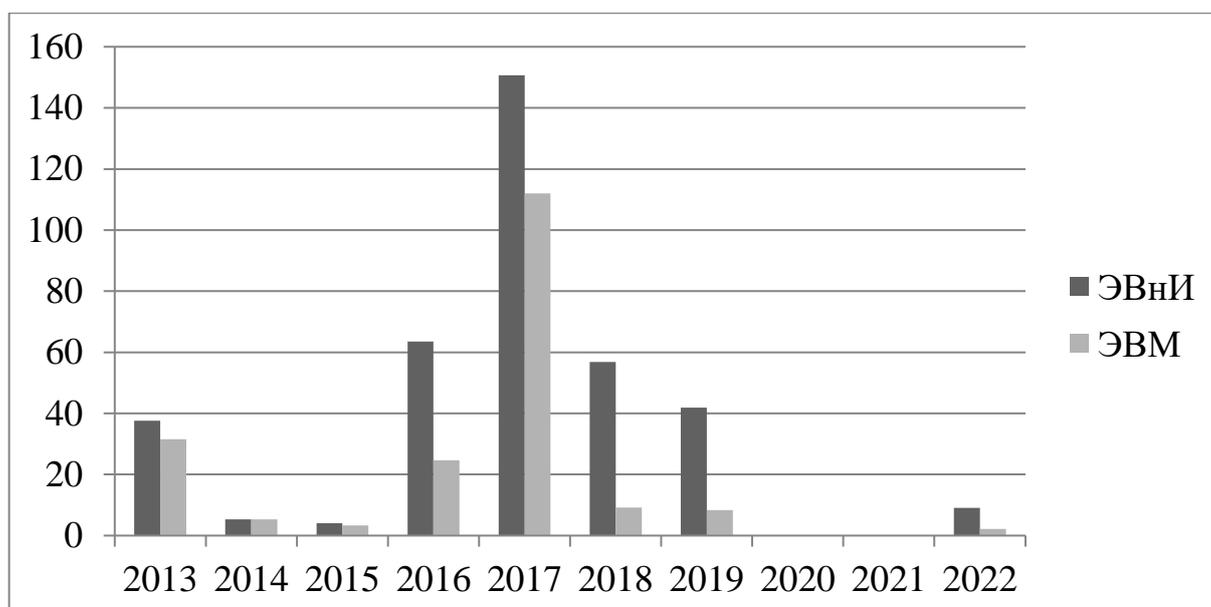


Рисунок 25 - Динамика заболеваемости энтеровирусной (неполио) инфекцией и энтеровирусными менингитами в городе Нижневартовске за 2013-2022 гг. (на 100 тысяч населения).

В городе Нижневартовске результаты генотипирования биоматериала (таблица 10) показали, что повышение заболеваемости преимущественно вызвано ЕСНО30 (45,7%) и ЭВ 71 (13,6%), при преобладании ЭВМ в среднем – 55%, доля неменингеальных форм ЭВНИ в среднем составила 45%.

Таблица 10 - Спектр неполиомиелитных энтеровирусов, идентифицированных из клинического материала от заболевших города Нижневартовска с 2013 по 2022 гг. (абсолютные показатели, %)

Тип НПЭВ	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	Итого	%
Коксаки А2		1									1	1,2
<b>Коксаки А6</b>		1				2	3				6	7,4
Коксаки А9					2		1				3	3,7
Коксаки В2		3									3	3,7
Коксаки В4						4					4	4,9
Коксаки В5							4				4	4,9
ЕСНО2		1									1	1,2
ЕСНО7		1									1	1,2
<b>ЕСНО30</b>		<b>3</b>		<b>10</b>	<b>24</b>						<b>37</b>	<b>45,7</b>
<b>ЭВ 71</b>						<b>7</b>				<b>4</b>	<b>11</b>	<b>13,6</b>
Итого	0	10	0	10	26	13	8	0	0	4	81	100,0

Структура основных клинических форм и возбудителей ЭВНИ у детей в ХМАО-Югре в 2022 году представлены в таблице 11, из которой следует, что наиболее распространённой формой являлся везикулярный стоматит с экзантемой (43,2%), ассоциируемый с выделением в большей степени Коксаки А6 (22,7%). Реже причиной везикулярного стоматита с экзантемой был энтеровирус 71 (9,1%) и Коксаки В2 (6,8%), а также 2 случая с вирусом Коксаки А10 (2,3%).

Из группы вирусов, которые в допандемический период циркулировали нерегулярно и по количеству меньше, чем 2022 году следует отметить вирус Коксаки 10, с которым связано большинство случаев энтеровирусного везикулярного фарингита (13,7%), наряду с вирусами А6, и В2 по 4,5%, а также регистрацией 3 случаев острой кишечной инфекции.

Важно отметить 5 случаев энтеровирусного менингита (11,4%) у детей с выделением ЕСНО6, ЕСНО9 и Коксаки А9, которые при других клинических проявлениях ЭВНИ не идентифицировались.

Таблица 11 – Этиология и структура клинических форм энтеровирусной (неполио) инфекцией у детей в Ханты-Мансийском автономном округе — Югре в 2022 году ( $n=44$ )

Нозологическая форма	Абс/%	А5	А6	А9	А10	А16	А71	В2	Е6	Е9	Е25
Везикулярный стоматит с экзантемой	19/43,2	-	22,7	-	4,5	-	9,1	6,8	-	-	-
Энтеровирусный везикулярный фарингит	15/34,1	2,3	4,5	-	13,7	2,3	2,3	4,5	-	-	4,5
Энтеровирусный менингит	5/11,4	-	-	2,3	-	-	-	-	7,5	2,3	-
Острая кишечная инфекция	3/6,8	-	-	-	6,8	-	-	-	-	-	-
ЭВНИ неуточненная	2/4,5	-	-	-	-	2,3	-	-	2,3	-	-
Всего	44/100	2,3	27,2	2,3	25,0	4,6	11,4	11,3	9,8	2,3	4,5

#### 4.4 Спектр неполиомиелитных энтеровирусов, идентифицированных из объектов внешней среды

Спектр НПЭВ, идентифицированных из объектов внешней среды представлен в таблице 12. За 2017-2022 года в ХМАО-Югре методом ОТ-ПЦР исследовано 1871 проб питьевой воды, 774 пробы воды поверхностных водоемов, 150 проб плавательных бассейнов, 2429 проб сточной воды.

Исследования проб питьевой воды централизованного водоснабжения и воды плавательных бассейнов проводились при неблагополучной эпидситуации по ЭВНИ с целью обоснований водного пути передачи инфекции. Из питьевой воды, воды поверхностных водоемов, воды плавательных бассейнов НПЭВ не выделялись.

В 416 пробах сточных вод обнаружены НПЭВ, доля положительных проб составила 17,1%. В 2017 г. в двух пробах выделились Коксаки А19 и ЕСНО30h, в 2022 году в одной пробе выделился Коксаки А5.

Результаты исследований объектов окружающей среды на НПЭВ показывают, что водный фактор не оказывает влияния на распространенность ЭВНИ.

Таблица 12 - Исследование объектов окружающей среды в ХМАО-Югре 2013-2022 гг. (абс.,%)

Компонент среды	Число исследованных проб	Из них обнаружены НПЭВ	Тип, генотип
Вода питьевая водопроводная	1871	0	
Вода поверхностных водоемов	774	0	
Вода плавательных бассейнов	150	0	
Сточная вода	2429	416 (17,1%)	СVA5 – 1 проба СVA19 – 1 проба ЕСНО 30h – 1 проба

## Заключение

Снижение заболеваемости ЭВНИ является актуальным вопросом для многих регионов РФ и стран мира, ввиду чего необходим непрерывный анализ мониторинга заболеваемости и циркуляции НПЭВ с целью прогнозирования эпидемической ситуации, установления причин заболеваемости, оптимизации направлений эпидемиологического надзора и профилактики ЭВНИ.

По интенсивности эпидемического процесса ХМАО-Югра может быть отнесен в группу с высоким уровнем заболеваемости, превышающим показатели заболеваемости ЭВНИ по РФ от 1,7 до 6,1 раз и имеющим наибольшие показатели заболеваемости ЭВНИ среди субъектов УФО, который, в свою очередь, относится к числу неблагоприятных регионов по заболеваемости ЭВНИ.

В многолетней динамике заболеваемости ЭВНИ с 2013 по 2022 гг. наблюдалась стабильная тенденция к снижению уровня заболеваемости со средним темпом убыли -0,43% с резкими периодами подъема и спада заболеваемости с максимальными показателями в 2017 году (53,5 0/0000) и 2019 году (98,1 0/0000), с минимальными показателями в 2015 году (13,6 0/0000), 2020 году (2,5 0/0000) и 2021 году (7,1 0/0000). В период противоэпидемических мероприятий, направленных на уменьшение распространения COVID-19 обращает на себя внимание беспрецедентное снижение заболеваемости (в 25 раз) с 63,2 0/0000 в 2019 году до 2,5 0/0000 в 2020 году. В 2021 году на активацию и распространение НПЭВ, вероятнее всего, повлияли рост миграционной активности населения вследствие частичного снятия ограничений, введенных в начале пандемии COVID-19 и увеличение не иммунной прослойки населения, обусловленной практически отсутствием заболеваемости ЭВНИ в 2020 году (42 случая).

Учитывая высокий уровень заболеваемости ЭВНИ, своевременное выявление предпосылок и предвестников эпиднеблагополучия по ЭВНИ является наиболее актуальным. Таким образом, мониторинг заболеваемости, анализ полученной информации, а также формирование прогноза имеет первостепенное значение.

Математической моделью для построения линий трендов явилась линейная аппроксимация.

Для ХМАО в целом и для территорий с наиболее высокой заболеваемостью рассчитаны предполагаемые уровни заболеваемости ЭВНИ на 2023 год. Полученные краткосрочные прогнозы отличались от фактических величин от 10,7% по ХМАО-Югре до 87,5% по г. Нижневартовску, что говорит о том, что чем менее выраженная разница в скачках заболеваемости, тем более возможно рассчитать близкий к фактическим значениям уровень заболеваемости.

Сезонный подъем заболеваемости в ХМАО-Югре в среднем за 2013-2022 гг. наступал в июне и заканчивался в декабре, на данный период пришлось 84% всех случаев ЭВНИ. Максимальный уровень заболеваемости был отмечен в августе-сентябре, когда таковой превышал среднегодовалый показатель в период сезонного подъема в среднем в 1,7 раза, т.о. в ХМАО-Югре заболеваемость ЭВНИ имеет выраженную летне-осеннюю сезонность, характерную для регионов с умеренным климатом, в отличии от тропиков, где данная инфекция регистрируется круглый год [6]. Возможно данный сезонный подъем связан с актуальными штаммами возбудителей, увеличением миграционной активности населения, формированием организованных коллективов после отпускного периода.

Преобладающую долю среди заболевших ЭВНИ за 2013-2022 гг. в округе составляло городское население. Средняя величина этой доли составила 89,5%, в 2022 году – 98%, в 2013 году – 83%.

Анализ заболеваемости ЭВНИ в ХМАО-Югре в период с 2013 по 2022 гг. по возрастным группам показал, что 93,0% заболевших составили дети, из них 75% детей было в возрасте до 6 лет. Среди детей в возрасте от 1 до 6 лет 86% составляли дети, посещающие детские дошкольные образовательные учреждения.

Доминирование различных возрастных групп в заболеваемости ЭВНИ среди населения городов ХМАО-Югры зависело от доминирования определенных типов НПЭВ. В городах Сургут и Ханты-Мансийск, при преобладании в эпидемическом процессе Коксаки А6, Коксаки А9, Коксаки А16 и Коксаки В2 в структуре заболеваемости преобладали организованные дети 1-2 года и 3-6 лет, а при высокой

частоте ЕСНО30 и ЭВ71 в городе Нижневартовске помимо данных возрастов, была увеличена доля детей 7-14 лет.

Повышенная заболеваемость ЭВНИ, преимущественно связанная с детской заболеваемостью организованных детей в крупных и больших городах, диктует необходимость в качественной организации эпидемиологического надзора с учетом «группы риска».

Генотипирование НПЭВ позволяет определить спектр эндемичных для данной территории штаммов. В типовом спектре НПЭВ, идентифицированных из клинического материала от заболевших на территории ХМАО — Югры с 2013 по 2022 года (362 штамма), наиболее часто обнаруживались вирусы Коксаки А6 (38,1%), ЕСНО30 (18,3%), ЭВ71 (9,4%), Коксаки В5 (5,2%), Коксаки А16 (3,9%), Коксаки А9 (3,3%), Коксаки В2 (3,3%), ЕСНО6 (3,0%). НПЭВ, выделенные с частотой менее 3,0%, составили общую группу в 15,5%, в которую вошли вирусы Коксаки А (1, 2, 4, 5, 10, 19, 21), Коксаки В (4, 5), ЕСНО (2, 4, 5, 7, 9, 11, 18, 25).

С 2013 по 2022 гг. возбудителями экзантемных форм ЭВНИ на территории РФ также чаще всего являлись Коксаки А6, А10, А16, возбудителями ЭВМ - ЕСНО 30, ЕСНО6, ЕСНО9, Коксаки В2, В5.

Выделение вирусов Коксаки А6 наблюдалось в течение всего периода мониторинга, достигая максимальных величин в 2017 году (38 случаев) и в 2019 году (34 случая). В период пандемии COVID-19 с 2020 по 2021 гг. в ХМАО-Югре среди идентифицированных НПЭВ 100% составил Коксаки А6, который по данным эпидемиологического мониторинга доминировал среди НПЭВ, циркулирующих в различных федеральных округах РФ и способен эффективно реализовывать воздушно-капельный механизм передачи возбудителя инфекции, вызывая респираторные и экзантемные формы ЭВНИ.

В 2022 году помимо регулярно циркулирующих в регионе Коксаки А6 наиболее часто идентифицировали такие вирусы, как Коксаки А10 (9 случаев, 18,4%), Коксаки В2 (6 случаев, 12,2%), ЕСНО 6 (6 случаев, 12,2%), которые циркулировали нерегулярно (2-4 года) и в единичных (1-3) случаях в допандемический период. Выделенные в 2022 году

вирусы Коксаки А2, ЕСНО 5, 9, 11, 25 ранее за исследуемый период идентифицировались в единичных случаях или вовсе не идентифицировались.

Изучение изменчивости НПЭВ, циркулирующих в ХМАО — Югре в 2013–2021 гг., установило, что в период самых высоких показателей заболеваемости ЭВНИ в 2017 и 2019 годах доминировали вирусы Коксаки А6 в сочетании с ЕСНО30 и Коксаки А9, а в период снижения заболеваемости увеличивалась доля ЭВ71 и Коксаки А16.

Проведённый корреляционный анализ между заболеваемостью и доминирующими НПЭВ показал сильную прямую связь заболеваемости с циркуляцией вируса Коксаки А9 ( $r=0,89$ ) и ЕСНО30 ( $r=0,89$ ), коэффициент корреляции достоверен при  $p = 99\%$ , с Коксаки А6 ( $r=0,71$ ), коэффициент корреляции достоверен при  $p = 95\%$ . Слабая корреляционная связь заболеваемости с циркуляцией Коксаки А16 ( $r = 0,22$ ), коэффициент корреляции недостоверен при  $p = 95\%$ , и очень слабая с энтеровирусом 71 ( $r = 0,1$ ), коэффициент корреляции недостоверен при  $p = 95\%$ .

Проведённый корреляционный анализ между доминирующими НПЭВ показал сильную прямую связь циркуляции вируса Коксаки А6 с Коксаки А9 ( $r=0,78$ ), коэффициент корреляции достоверен при  $p = 99\%$ , и ЕСНО30 ( $r=0,73$ ), коэффициент корреляции достоверен при  $p = 95\%$ . Обратная умеренная корреляционная связь Коксаки А6 наблюдалась с вирусом Коксаки А16 ( $r = -0,41$ ) и очень слабая с энтеровирусом 71 ( $r = -0,09$ ).

Проявление различных клинических форм ЭВНИ среди населения городов ХМАО-Югры зависело от доминирования определенных типов НПЭВ. В городах Сургут и Ханты-Мансийск, при преобладании среди возбудителей вирусов Коксаки А6, А9, А16 клинические проявления инфекции наблюдались преимущественно в виде неменингеальных форм ЭВНИ, а при высокой частоте ЕСНО30 в городе Нижневартовске среди зарегистрированных клинических форм преобладали случаи ЭВМ. Полученные данные позволяют предполагать, что развитие определенной клинической формы ЭВНИ в значительной степени зависит от типа этиологического агента, а структура клинических форм ЭВНИ на определенной территории будет определяться соотношением циркулирующих НПЭВ.

За 2017-2022 гг. в ХМАО-Югре методом ОТ-ПЦР исследовано 1871 проб питьевой воды, 774 пробы воды поверхностных водоемов, 150 проб плавательных бассейнов, 2429 проб сточной воды. Из питьевой воды, воды поверхностных водоемов, воды плавательных бассейнов НПЭВ не выделялись. В 416 пробах сточных вод обнаружены НПЭВ, доля положительных проб составила 17,1%. В 2017 г. в двух пробах выделились Коксаки A19 и ЕСНО30h, в 2022 году в одной пробе выделился Коксаки A5, при доминировании вреда населения Коксаки A6, что доказывает неэффективность водного фактора в распространении ЭВНИ.

## Выводы

1. Результаты мониторинга многолетней динамики заболеваемости ЭВИ (с 2013 по 2022 гг.) позволили установить высокие уровни заболеваемости энтеровирусной (неполио) инфекцией в ХМАО-Югре, превышающие показатели СМУ (от 4,5 раз в 2013 году до 1,1 в 2015 году (в среднем в 3 раза), УФО (от 1,7 раза в 2018 году до 3,3 раз в 2016 году (в среднем в 2,1 раза), РФ (от 1,7 раза в 2021 году до 6,1 раза в 2017 году (в среднем в 3,5 раза) на протяжении всего периода наблюдения. В 2020 году, в начальный период пандемии COVID-19, выявлено беспрецедентное снижение заболеваемости ЭВНИ (в 25 раз), что говорит об эффективности противоэпидемических мероприятий, проведенных против COVID-19 и в отношении ЭВНИ.

2. Обнаружено, что разнообразие неполиомиелитных энтеровирусов, выделенных на территории ХМАО-Югры в допандемический период COVID-19, определялось доминирующими в РФ вирусами Коксаки А6, ЕСНО30 и ЭВ71, тогда как в 2020-2021 гг. был идентифицирован исключительно Коксаки А6.

3. На основе многолетнего молекулярно-генетического мониторинга циркулирующих НПЭВ удалось выявить, что в периоде высоких показателей заболеваемости ЭВНИ в 2017 и 2019 годах, преобладали вирусы Коксаки А6 в сочетании с ЕСНО30 и Коксаки А9, тогда как при снижении заболеваемости увеличивалась доля ЭВ71 и Коксаки А16.

4. Установлено, что в городах Сургут и Ханты-Мансийск, при преобладании среди циркулирующих возбудителей вирусов Коксаки А6, А9, А16 доминировали клинические проявления инфекции в виде неменингеальных форм ЭВНИ среди организованных детей 2-6 лет, а в городе Нижневартовске при высокой частоте ЕСНО30 среди зарегистрированных клинических форм преобладали случаи ЭВМ среди детей 7-14 лет.

5. Результаты многолетних лабораторных исследований водных объектов окружающей среды (сточная вода, вода открытых водоемов, вода бассейнов, питьевая вода) показали неэффективность водного пути передачи ЭВНИ в регионе.

### Практические рекомендации

Ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости ЭВНИ позволяет выявить особенности развития эпидемического процесса (интенсивность эпидемического процесса, внутригодовую динамику, возрастную структуру, показатели очаговости)

Многолетние лабораторные ПЦР-исследования водных объектов окружающей среды (сточной воды, воды поверхностных водоемов, воды плавательных бассейнов, питьевой воды) доказывают неэффективность водного фактора в распространении ЭВНИ.

На основе многолетнего мониторинга популяции НПЭВ выявлены определенные типы НПЭВ, поддерживающие напряженность эпидемического процесса, что может учитываться при разработке вакцины против наиболее эпидемически значимых типов НПЭВ, а также позволит обосновать эффективный способ управления ЭВНИ, ассоциированной с этими типами.

### **Перспективы дальнейшей разработки темы**

Качественное проведение сбора эпидемиологического анамнеза в части наличия факта выездов за пределы округа и целенаправленное проведение филогенетического анализа НПЭВ, циркулирующих на определенной территории, позволит выявить не только доминирующие типы, но и генотипы НПЭВ, что может использоваться в разработке вакцины как эффективного метода специфической профилактики энтеровирусной (неполио) инфекции.

**Перечень сокращений**

АТР – Азиатско-Тихоокеанский регион

ДДУ – детские дошкольные учреждения

ДФО - Дальневосточный федеральный округ

КНР – Китайская Народная Республика

ЛПУ – лечебно-профилактические учреждения

НПЭВ – неполиомиелитные энтеровирусы

ОТ-ПЦР – полимеразно-цепная реакция с обратной транскрипцией

РГА - реакция гемагглютинации

РНК - рибонуклеиновая кислота

РФ – Российская Федерация

США – Соединенные Штаты Америки

УФО – Уральский федеральный округ

ФО – федеральный округ

ХМАО-Югра – Ханты-Мансийский автономный округ-Югра

ЭВ - энтеровирусы

ЭВ71 - энтеровирус 71

ЭВМ – энтеровирусный менингит

ЭВНИ- энтеровирусная (неполио) инфекция

ЯНАО – Ямало-Ненецкий автономный округ

COVID-19 - coronaVirus Disease 2019

ЕСНО - Enteric Cytopathogenic Human Orphan

HFMD - hand, foot and mouth disease

## Список литературы

1. Александров И.А. Результаты исследования клинического материала от больных и лиц с подозрением на энтеровирусную инфекцию на территории Новгородской области за 2007-2013 годы / И.А. Александров, Г.С. Архипов, Е.Н. Кириллова // Вестник новгородского государственного университета. – 2015. - №2(85). – С. 68-71.
2. Алимов А.В. Совершенствование эпидемиологического надзора и контроля энтеровирусной инфекции: дис. док. мед. наук: 14.02.02 / Алимов Александр Викторович. — Екатеринбург, 2020. — 332 с.
3. Альмишева А.Ш. Эпидемиологические и экологические аспекты серозных менингитов энтеровирусной природы: дис. канд. мед. наук: 14.00.30 / Альмишева Анфиса Шамилевна. — М., 2008. — 131 с.
4. Аналитическая справка Генетическая характеристика энтеровируса ЕСНО30-h, вызвавшего подъем заболеваемости серозным менингитом в г. Нижневартовске (ХМАО-Югра) в июне 2017 года / Референс-центр по мониторингу энтеровирусных инфекций. ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора. – 2017. - Нижний Новгород. – 2 с.
5. Аналитическая справка Генетическая характеристика энтеровирусов, вызвавших подъем заболеваемости на ряде территорий ХМАО-Югры в апреле-июне 2017 года / Референс-центр по мониторингу энтеровирусных инфекций. ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора. – 2017. - Нижний Новгород. – 3 с.
6. Анохин В.А. Энтеровирусные инфекции: современные особенности / В.А. Анохин, А.М. Сабитова, И.Э. Кравченко [и др.] // Практическая медицина. – 2014. - №9 (85). – С. 52-59.
7. Ахмадишина Л.В. Молекулярная эволюция и сероэпидемиология энтеровируса 71го типа на территории Российской Федерации: автореферат дис. канд. мед. наук: 03.02.02 / Ахмадишина Людмила Васильевна. – М., 2013. - 93 с.
8. Базарова Д.С. Эпидемиологическая характеристика энтеровирусной

инфекции / Д.С. Базарова, К.М. Денисова, Д.В. Калачаева и др.] // Материалы XXIII Научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием. - Чита, 2024. - С. 244-245.

9. Басова П.С. Распространенность заболеваемости респираторными энтеровирусными инфекциями у детей / П.С. Басова, Я.А. Терехова // Материалы XII Всероссийской студенческой научно-практической конференции с международным участием. В 3-х частях - Новосибирск, 2024. - С. 12-13.

10. Бицадзе А.А. Клинико-эпидемиологические особенности энтеровирусной инфекции в Краснодарском крае / А.А. Бицадзе, К.А. Толочко // Сборник тезисов 83-ей межрегиональной научно-практической конференции с международным участием студенческого научного общества им. профессора Н.П. Пятницкого. 2022. - С. 248-250.

11. Брико Н.И. Энтеровирусные неполиомиелитные инфекции / Н.И. Брико // Медицинская сестра. – 2013. - №8. - С. 3-9.

12. Бутакова Л.В. Энтеровирусная инфекция: обзор ситуации в мире на современном этапе в условиях активизации миграционных процессов / Л.В. Бутакова, О.Е. Троценко, Е.Ю. Сапега // Здоровье населения и среда обитания. – 2018. - № 4 (301). – С. 55-60.

13. Голицина Л.Н. Обнаружение и дифференциация энтеровирусов человека на основе анализа 5'-НТР генома: автореферат дис. канд. биол. наук: 03.00.06 / Голицина Людмила Николаевна. – М., 2003. - 20 с.

14. Голицина Л.Н. Энтеровирусная инфекция в социалистической Республики Вьетнам / Л.Н. Голицина, Т.Т.Т. Нгуен, Н.И. Романенкова [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2019. – Т.9, №3-4. – С. 467-475.

15. Демина А.В. Энтеровирусы. Часть 1: История открытия, таксономия, строение генома, эпидемиология / А.В. Демина, Н.А. Маркович, С.В. Нетесов // Бюллетень СО РАМН – Москва, 2008. - №1 (129). – С. 92-100.

16. Демина А.В. Энтеровирусы. Часть 3: Лабораторная диагностика, лечение, иммунопрофилактика и профилактические мероприятия в очаге (обзорная статья)

/ А.В. Демина, В.А. Терновой, Н.И. Шульгина [и др.] // Бюллетень СО РАМН – Москва, 2011. – Т. 31, №3. – С. 115-122.

17. Демина А.В. Энтеровирусы. Часть 2: Энтеровирусные инфекции: многообразие клинических проявлений / А.В. Демина, С.В. Нетесов // Бюллетень СО РАМН – Москва, 2009. - №6 (140). – С. 116-125.

18. Дроздов С.Г. Полиомиелит / С.Г. Дроздов, О.Е. Иванова; ФГБУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова» РАМН. – М., 2012. - 15 с.

19. Дроздова О.М. Эпидемиологические аспекты энтеровирусной инфекции в Кемеровской области / О.М. Дроздова, А.Р. Ефимова // Сборник трудов XII Ежегодного Всероссийского интернет-конгресса по инфекционным болезням с международным участием. Под ред. В.И. Покровского. - Москва, 2020. - С. 71-72.

20. Инструкция по применению Тест иммунохроматографический для выявления энтеровируса в кале «РЭД энтеровирус». – М. – 2014. – 4 с.

21. Информационный бюллетень «Заболеваемость, этиологическая структура и вопросы профилактики энтеровирусной инфекции» / Референс-центр по мониторингу энтеровирусных инфекций. ФБУН «ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора. – 2014. - Нижний Новгород. – 17 с.

22. Информационный бюллетень «Заболеваемость, этиологическая структура и вопросы профилактики энтеровирусной инфекции» / Референс-центр по мониторингу энтеровирусных инфекций. ФБУН «ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора. – 2015. - Нижний Новгород. – 12 с.

23. Информационный бюллетень «Заболеваемость, этиологическая структура и вопросы профилактики энтеровирусной инфекции» / Референс-центр по мониторингу энтеровирусных инфекций. ФБУН «ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора. – 2016. - Нижний Новгород. – 27 с.

24. Информационный бюллетень «Заболеваемость, этиологическая структура и вопросы профилактики энтеровирусной инфекции» / Референс-центр по мониторингу энтеровирусных инфекций. ФБУН «ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора. – 2017. - Нижний Новгород. – 33 с.

25. Информационный бюллетень «Заболеваемость, этиологическая структура и вопросы профилактики энтеровирусной инфекции» / Референс-центр по мониторингу энтеровирусных инфекций. ФБУН «ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора. – 2018. - Нижний Новгород. – 34 с.

26. Информационный бюллетень «Заболеваемость, этиологическая структура и вопросы профилактики энтеровирусной инфекции» / Референс-центр по мониторингу энтеровирусных инфекций. ФБУН «ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора. – 2019. - Нижний Новгород. – 35 с.

27. Информационный бюллетень «Заболеваемость, этиологическая структура и вопросы профилактики энтеровирусной инфекции» / Референс-центр по мониторингу энтеровирусных инфекций. ФБУН «ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора. – 2020. - Нижний Новгород. – 19 с.

28. Информационный бюллетень «Заболеваемость, этиологическая структура и вопросы профилактики энтеровирусной инфекции» / Референс-центр по мониторингу энтеровирусных инфекций. ФБУН «ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора. – 2021. - Нижний Новгород. – 13 с.

29. Информационный бюллетень «Заболеваемость, этиологическая структура и вопросы профилактики энтеровирусной инфекции» / Референс-центр по мониторингу энтеровирусных инфекций. ФБУН «ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора. – 2022. - Нижний Новгород. – 16 с.

30. Информационный бюллетень «Заболеваемость, этиологическая структура и вопросы профилактики энтеровирусной инфекции» / Референс-центр по мониторингу энтеровирусных инфекций. ФБУН «ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора. – 2023. - Нижний Новгород. – 30 с.

31. Информационный бюллетень «Энтеровирусная инфекция в Уральском федеральном округе и Западной Сибири в 2018 году» / Урало-Сибирский региональный научно-методический центр по изучению энтеровирусных. ФБУН «Екатеринбургский научно-исследовательский институт вирусных инфекций» Роспотребнадзора – 2019. – Екатеринбург. – 42 с.

32. Канаева А.В. Характеристика энтеровирусов, циркулирующих среди населения и выделенных из объектов окружающей среды: дис. канд. биолог. наук: 03.02.02 / Канаева Ольга Ильинична. — М., 2021. — 144 с.

33. Ковалев Е.В. Молекулярно-эпидемиологические и клинические аспекты энтеровирусной инфекции на юге России / Е.В. Ковалев, Т.И. Твердохлебова, Э.Н. Симованьян // Медицинский вестник Юга России. – 2023. – Т. 14, №1 – С. 83-92

34. Козлов В.Г. Энтеровирусная (неполио) инфекция и проблемы ее диагностики / В.Г. Козлов, Ю.Х. Хапчаев, А.А. Ишмухаметов // Ремедиум. – 2016. – С. 49-52

35. Козловская О.В. Эпидемиологические, клинические и диагностические особенности энтеровирусной инфекции у детей и взрослых / О.В. Козловская, Л.Л. Катаханова, Н.Н. Камка, А.Н. Евсеева // Вестник СурГУ. Медицина. – 2018. - №2(36). – С. 56-60.

36. Криваксина Е.Ю. Лабораторный контроль объектов окружающей среды в надзоре за энтеровирусной инфекцией на территории Воронежской области / Е.Ю. Криваксина, Ю.Е. Солнцева // Эрисмановские чтения - 2023. Новое в профилактической медицине и обеспечении санитарно-эпидемиологического благополучия населения. Материалы I Всероссийского научного конгресса с международным участием. - Мытищи, 2023. - С. 133-135.

37. Лукашов А.Н. Роль рекомбинации и эволюции неполиомиелитных энтеровирусов: автореферат дис. доктора мед. наук: 03.00.06 / Лукашев Александр Николаевич. – М., 2006. - 43 с.

38. Лукашев А.Н. Современные возможности и направления развития молекулярно-эпидемиологического мониторинга в надзоре за энтеровирусными инфекциями. Опыт Российской Федерации / А.Н. Лукашев, Л.Н. Голицина, Ю.А. Вакуленко [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2018. - Т. 8, №4 – С. 452-464.

39. Лукашев А.Н. Социально-экономическая значимость энтеровирусной инфекции и ее роль в структуре инфекционной патологии в мире / А.Н. Лукашев, О.Е. Иванова, Л.В. Худяков, Н.С. Морозова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2010. - №5. – С. 113 - 120.

40. Лукьяненко Н.В. Эпидемиологические особенности энтеровирусной инфекции в России и Алтайском крае / Н.В. Лукьяненко, Т.В. Сафьянова, В.В. Шевченко [и др.] // Медицинское образование. Наука и практика. – 2014. - №2 (2). – С. 49-52.

41. Мартынова Г.П. Энтеровирусная (неполио) инфекция у детей: клинико-эпидемиологические особенности на современном этапе / Г.П. Мартынова, И.А. Кутищева, Е.Б. Бойцова [и др.] // Детские инфекции. – 2016. - №3. – С. 15-18.

42. Марченко Б. И. Здоровье на популяционном уровне: статистические методы исследования: рук. для врачей / Б.И. Марченко; Под ред. Т.А. Кондратенко и И.П. Егоровой НИИ гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана. - Таганрог: Сфинкс, 1997. - 431 с.

43. МР 4.4.0136-18 Молекулярно-генетические исследования при мониторинге энтеровирусной инфекции: методические рекомендации: Руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Главным государственным санитарным врачом РФ 12 ноября 2018 г. - Москва, 2018. — 31 с.

44. Мухаметзянов А.М. Эпидемиологические проявления энтеровирусных (неполио) инфекций в Республике Башкортостан / А.М. Мухаметзянов, Т.В. Кайданек, А.Р. Нигаматьянов [и др.] // Актуальные вопросы теоретической и практической медицины. Материалы 89 Всероссийской студенческой научно-практической конференции с международным участием. - Уфа, 2024. - С. 87-91.

45. МУ 3.1.1.4015-24 «Эпидемиологический надзор за энтеровирусной (неполио) инфекцией»: методические указания: утверждены Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 18 марта 2024 г.: дата введения 22 апреля 2024 г. - Москва, 2008. – 48с.

46. План действий по поддержанию свободного от полиомиелита статуса Российской Федерации на 2022 - 2024 гг.: утвержден руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека / Министром здравоохранения Российской Федерации 02.02.2022 – Москва, 20122-21 с.

47. Онищенко Г.Г. Состояние и перспективы разработки вакцин для специфической профилактики энтеровирусной инфекции / Г.Г. Онищенко, А.Ю. Попова, Е.Б. Ежлова [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2016. – Т. 15, № 4 (89). – С. 74-82.

48. Петри А. Наглядная медицинская статистика / Петри А.; под ред. В.П. Леонова. – 2-е изд., перераб. и дополн. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 168 с.

49. Письмо Федеральной службы по надзору защиты прав потребителей и благополучия населения от 23.08.2021 № 02/16955-2021-27 «О дополнительных мерах по профилактике ЭВНИ». – Москва, 2021 – 4 с.

50. Письмо Федеральной службы по надзору защиты прав потребителей и благополучия населения от 15.02.2008 №01/5023-8-32 «О методических рекомендациях по эпидемиологии, клинике, диагностике и профилактике заболеваний, вызванных энтеровирусом 71-го типа». – Москва, 2008 – 4 с.

51. Письмо Федеральной службы по надзору защиты прав потребителей и благополучия населения от 03.10.2018 № 01/12800-2018/27 «Об эпидемиологической обстановке по ЭВНИ в Российской Федерации». – Москва, 2018 – 8 с.

52. Полилова Т.А. Энтеровирусные инфекции у детей и риск развития сахарного диабета / Т.А. Полилова, М.С. Савенкова, В.В. Смирнов [и др.] // Лечащий врач. – 2013. - № 10. - С. 67-73.

53. Постановление главного государственного санитарного врача по Ханты-Мансийскому автономному округу-Югре от 23.03.2018 №1 «О мерах профилактики энтеровирусной инфекции в Ханты-Мансийском автономном округе-Югре в сезон 2018 года». - Ханты-Мансийск, 2018 – 10 с.

54. Программа Роспотребнадзора «Эпидемиологический надзор и профилактика энтеровирусной инфекции на 2023-2027 гг.»: утверждена руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 30.12.2022. – Москва, 2024. – 10 с.

55. Протасеня И.И. Энтеровирусная инфекция у детей на примере Хабаровского края: дис. док. мед. наук: 14.01.09 / Протасеня Ирина Ивановна. —

М., 2010. — 340 с.

56. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. / О.Ю. Реброва. - М.: «МедиаСфера», 2000. - 312 с.

57. СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» (с изменениями на 25 мая 2022 года): санитарные правила и нормы: утвержден Постановлением главного государственного санитарного врача РФ от 28.01.2021 №4: дата введения 1 сентября 2021 г. – Москва, 2021. - С. 432-443.

58. Сапега Е.Ю. Особенности эпидемического процесса энтеровирусной инфекции в Иркутской области в 2023 году / Е.Ю. Сапега, Л.В. Бутакова, О.Е. Троценко [и др.] // Здоровье населения и среда обитания. – 2024. – Т.32, № 8. — С. 77-84.

60. Сергевнин В.И. О причинах сезонности эпидемического процесса ротавирусной, норовирусной и энтеровирусной инфекций / В.И. Сергевнин – 2020. - №19(6). – С. 74–78.

61. Сергеев А.Г. Значение молекулярно-генетического мониторинга в оценке степени вирулентности и эпидемической значимости штаммов неполиомиелитных энтеровирусов, циркулирующих среди населения / А.Г. Сергеев, Т.Э. Снитковская, А.В. Устюжанин [и др.] // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2015, № 1. – С. 72-76.

62. Снитковская Т.Э. Роль унифицированной системы вирусологического мониторинга в эпидемиологическом надзоре за полиомиелитом и энтеровирусными инфекциями в крупном промышленном регионе: дис. канд. биол. наук: 03.02.02 / Снитковская Татьяна Эдуардовна. — М., 2013. — 163 с.

63. Соболева Е.М., Актуальные вопросы энтеровирусных инфекций у детей / Е.М. Соболева, А.М. Арзуманян // Наукосфера. – 2024. – №1-1. – С 44-49.

64. Спыну К.И. Энтеровирусы в окружающей среде и их эпидемическая значимость / К.И. Спыну; отв. ред. Меренюк Г. В.; Молд. НИИ профилакт. и клинич. медицины. - Кишинев: Штиинца, 1991. – 253 с. - ISBN 5-376-01077-5.

65. Сытая Ю.С. Энтеровирусный везикулярный стоматит с экзантемой: эпидемиологические особенности и вакцинопрофилактика / Ю.С. Сытая, А.Я. Миндлина // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2022. – Т. 21, №3. – С. 107-116.

66. Троценко О.Е. Актуальные аспекты этиологии, эпидемиологии и профилактики полиомиелита и энтеровирусной (неполио) инфекции на национальном и глобальном уровне / О.Е. Троценко, Е.Ю. Сапега, Л.В. Бутакова // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2023, № 45(45). – С. 86-98.

67. Троценко О.Е. Использование научного потенциала в международном сотрудничестве России и Китая по вопросам противодействия эпидемическому распространению энтеровирусных инфекций / О.Е. Троценко, Е.Б. Ежлова, Е.Ю. Сапега [и др.] // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2015, № 28. – С. 6-12.

68. Трясолюбова М.А. Сравнительная оценка проявлений эпидемического процесса и фактов передачи возбудителей серозного менингита, герпетической ангины и гастроэнтерита энтеровирусной этиологии: дис. канд. мед. наук: 14.02.02 / Трясолюбова Марина Аркадьевна. — Пермь, 2021. — 114 с.

69. Тхакушинова Н.Х. Состояние проблемы энтеровирусных инфекций на современном этапе / Н.Х.Тхакушинова, Т.Т.Шатурина // Инфекционные болезни. – 2022. – Т.20, №3. – С. 92-97.

70. Усольцева П.С. Особенности ранних этапов репродукции эховирусов с различной рецепторной специфичностью: автореферат дис. канд. биол. наук: 03.02.02 / Усольцева Полина Сергеевна. – Кольцово, 2021. - 25 с.

71. Устюжанин А.В. Молекулярно-генетический мониторинг носительства неполиомиелитных энтеровирусов в анализе и прогнозе уровня заболеваемости ЭВМ в условиях мегаполиса: дис. канд. мед. наук: 03.02.02 / Устюжанин Александр Владимирович. — СПб., 2017. — 150 с.

72. Фельдблум И.В. Новые подходы к оценке и прогнозу заболеваемости энтеровирусной (неполио) инфекцией в Российской Федерации с использованием

математических моделей / И.В. Фельдблюм, В.Г. Акимкин, А.В. Алимов [и др.] // Анализ риска здоровью. – 2021. - №3. – С 108 – 117.

73. Чалапа В.И. Энтеровирусная инфекция в Уральском федеральном округе и Западной Сибири: результаты эпидемиологического наблюдения с применением молекулярно-генетических методов / В.И. Чалапа, А.В. Резайкин, П.С. Усольцева [и др.] // Медицинский алфавит. – 2020. – №18. – С. 38-43.

74. Шатурина Т.Т. Течение энтеровирусной инфекции у детей в Краснодарском крае на современном этапе / Т.Т. Шатурина, Т.Г. Баум // Вопросы практической педиатрии. – 2024. – Т.19, №2 – С. 80-86.

75. Шишко Л.А. Вирусологическая характеристика энтеровирусов и особенности эпидемиологического процесса энтеровирусной инфекции (на примере Архангельской области): дис. канд. мед. наук: 03.02.02, 14.02.02 / Шишко Лариса Александровна. — СПб., 2017. — 154 с.

76. Ющук Н.Д. Инфекционные болезни: национальное руководство / Н.Д. Ющук, Ю.Я. Венгеров. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — С. 725 – 742.

77. Яговкин Э.А. Состояние и перспективы разработки вакцин для специфической профилактики энтеровирусной инфекции / Э.А. Яговкин, Г.Г. Онищенко, А.Ю. Попова [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2016. – Т. 15, № 4 (89). – С. 74–82.

78. Akhmadishina L. V. Enterovirus A71 Meningoencephalitis Outbreak, Rostov-on-Don, Russia, 2013. / L. V. Akhmadishina, M. V. Govorukhina, E. V. Kovalev [et. al] // Emerging infectious diseases. – 2015. – Vol. 21, № 8. – P. 1440-1443.

79. Allen D.V. Maternal viral infections during pregnancy and type 1 diabetes in offspring: systematic review and meta-analysis of observational studies / D.V. Allen, K.V. Kim, W.D. Rawlinson, MAE. Craig / Rev Med Virol. - 2018 - Vol. 28, №3. - e1974.

80. Ang L. W. Epidemiology and control of hand, foot and mouth disease in Singapore, 2001- 2007 / L. W. Ang, B. K. Koh, K. P. Chan [et. al] // Ann Acad Med Singapore – 2009. – Vol. 38, №2. – P. 106-112.

81. Baggen J. The life cycle of non-polio enteroviruses and how to target it / J. Baggen, H. J. Thibaut, Jeroen R.P.M. Strating [et. al] // Nat Rev Microbiol. – 2018. - Vol. 16, №6 – P. 368–

381.

82. Barnadas C. An enhanced Enterovirus surveillance system allows identification and characterization of rare and emerging respiratory enteroviruses in Denmark, 2015–2016 / C. Barnadas, S.E. Midgley, M.N. Skov [et. al] // *Journal of Clinical Virology*. – 2017. – Vol. 93 – P. 40-44.

83. Bendig J. W. Epidemiological, virological, and clinical features of an epidemic of hand, foot, and mouth disease in England and Wales / J. W. Bendig, D. M. Fleming // *Commun Dis Rep*. – 1996. - Vol. 6 - R81-6.

84. Benschop K.S. Increase in ECHOvirus 6 infections associated with neurological symptoms in the Netherlands, June to August 2016. / K.S. Benschop, F. Geeraedts, B. Beuvink [et. al] // *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. – 2016. – Vol. 21, № 39. – P. 1-6.

85. Bian L. Coxsackievirus A6: a new emerging pathogen causing hand, foot and mouth disease outbreaks worldwide / L. Bian, Y. Wang, X. Yao, Q. Mao [et. al] // *Expert Rev Anti Infect Ther*. – 2015. - Vol. 13, №9. - P. 1061-1071.

86. Bisseux M. Monitoring human enteric viruses in wastewater and relevance to infections encountered in the clinical setting: a one-year experiment in central France, 2014 to 2015. / M. Bisseux, J. Colombet, A. Mirand [et. al] // *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. – 2018. – Vol. 23, №7. – P. 1-11.

87. Blomqvist S. Co-circulation of coxsackieviruses A6 and A10 in hand, foot and mouth disease outbreak in Finland / S. Blomqvist, P. Klemola, S. Kaijalainen [et al.] // *Journal of clinical virology*. - 2010. - Vol. 48, №1. - P. 49–54.

88. Brouwer L. World-Wide Prevalence and Genotype Distribution of Enteroviruses / L. Brouwer, G. Moreni, K. Wolthers [et. al] // *Viruses*. - 2021. – Vol. 13, №3. - p. 434.

89. Bubba L. Circulation of non-polio enteroviruses in 24 EU and EEA countries between 2015 and 2017: a retrospective surveillance study / L. Bubba, E.K. Broberg, A. Dzasir [et al.] // *The Lancet Infectious Diseases*. – 2020. – Vol. 20, № 3. – P. 350-361.

90. Cabrerizo M. Molecular epidemiology of enterovirus 71, coxsackievirus A16 and A6 associated with hand, foot and mouth disease in Spain / M. Cabrerizo, D. Tarrago, C. Munoz-Almagro [et. al] // *Clin Microbiol Infect* - 2014. – Vol. 20, №3- O150-156.

91. Caine E. A. Efficacy of a Trivalent Hand, Foot, and Mouth Disease Vaccine against Enterovirus 71 and Coxsackieviruses A16 and A6 in Mice / E.A. Caine, J. Fuchs, S.C. Das [et. al] // *Viruses*. – 2015. – Vol. 7. – P. 5919–5932.

92. Cardoso M.J. Molecular Epidemiology of Human Enterovirus 71 Strains and Recent Outbreaks in the Asia-Pacific Region: Comparative Analysis of the VP1 and VP4 Genes / M. J. Cardoso, D. Perera, Betty A. Brown [et. al] // *Emerging Infectious Diseases*. – 2003 - Vol. 9, № 4 – P. 461 – 468.

93. Carmona Rita C C. Hand, foot, and mouth disease outbreak by Coxsackievirus A6 during COVID-19 pandemic in 2021 São Paulo, Brazil / Rita C C Carmona, Bráulio C Machado, Fabricio C Reis [et al.] // *J. Clin. Virol.* - 2022 doi: 10.1016/j.jcv.2022.105245.

94. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Notes from the field: severe hand, foot, and mouth disease associated with coxsackievirus A6 – Alabama, Connecticut, California, and Nevada, November 2011-February 2012. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*. - 2012. - Vol. 61, №12. - P. 213–214.

95. Ceylan A.N. Diseases of the hands, feet and mouth caused by coxsackievirus A6: Preliminary report from Istanbul / A.N. Ceyla, O. Turel, B.S. Gultepe [et. al] // *Polish Journal of Microbiology*. – 2019. - Vol. 68, №2. - P. 165-171.

96. Chan L. G. Deaths of children during an outbreak of hand, foot, and mouth disease in sarawak, malaysia: clinical and pathological characteristics of the disease. For the Outbreak Study Group / L.G. Chan, U.D. Parashar, M.S. Lye [et. al] // *Clin Infect Dis*. - 2000. - Vol. 31 – P. 678–683

97. Chatproedprai S. Clinical and molecular characterization of hand-foot-and-mouth disease in Thailand, 2008-2009 / S. Chatproedprai, A. Theanboonlers, S. Korkong [et. al] // *Jpn J Infect Dis*. – 2010. – Vol. 63, № 4. – P. 229-233.

98. Chong P. Review of enterovirus 71 vaccines / P. Chong, C.C. Liu, Y. H. Chow [et. al] // *Clin Infect Dis*. – 2015. – Vol. 60. – P. 797–803.

99. Chua K.B. Hand foot and mouth disease due to enterovirus 71 in Malaysia / K.B. Chua, A.R. Kasri // *Virologica Sinica*. – 2011. – Vol. 26, № 4. – P. 221-228.

100. Chumakov M. Enterovirus 71 isolated from cases of epidemic poliomyelitis-like disease in Bulgaria / M. Chumakov, M. Voroshilova, L. Shindarov [et. al] / *Archv Virol*. – 1979. - Vol. 60 - №3-4. – P. 329–340.

101. Durga R.C. Large-scale HFMD epidemics caused by Coxsackievirus A16 in Bangalore, India during 2013 and 2015 / R.C. Durga, N.R. Jagadeesh, M.P. Padmanabha [et al.] // *Infection, Genetics and Evolution*. – 2017. – Vol. 55. – P. 228-

102. Fontana S. Survey of diagnostic and typing capacity for enterovirus infection in Italy and identification of two echovirus 30 outbreaks / S. Fontana, D. Climini, K. Marinelli [et al.] // *J. Clin Virol*. - 2021 doi: 10.1016 /j.jcv.2021.104763.

103. Foronda M J. L. Epidemiological and molecular characterization of Coxsackievirus A6 causing hand, foot, and mouth disease in the Philippines, 2012-2017 / Janiza Lianne M Foronda, Maria Melissa Ann D Jiao, Fresthel Monica M Climacosa // *Infect Genet Evol*. – 2023 doi: 10.1016/j.meegid.2023.105498.

104. Fujimoto T. Hand-Foot-and-Mouth Disease, Aseptic Meningitis, and Encephalitis Caused by Enterovirus. / T. Fujimoto // *Brain and nerve = Shinkei kenkyu no shinpo*. – 2018. – Vol. 70, № 2. – P. 121-131.

105. Fujimoto T. Hand, Foot, and Mouth Disease Caused by Coxsackievirus A6, Japan, 2011 / T. Fujimoto, S. Iizuka, M. Enomoto [et al.] // *Emerging infectious diseases*. - 2012. - Vol. 18, №2. - P. 337–339.

106. Gaaloul I. Coxsackievirus B heart infections and their putative contribution to sudden unexpected death: An 8-year review of patients and victims in the coastal region of Tunisia / I. Gaaloul, S. Riabi, M. Evans [et al.] // *Forensic Science International*. – 2016. – Vol. 268. – P. 73-80.

107. Gaunt E. Genetic characterization of human coxsackievirus A6 variants associated with atypical hand, foot and mouth disease: a potential role of recombination in emergence and pathogenicity / E. Gaunt, H. Harvala, R. Österback [et al.] // *The Journal of general virology*. – 2015. – Vol. 96, № 5. – P. 1067-1079.

108. Genoni A. Revealing enterovirus infection in chronic human disorders: An

integrated diagnostic approach. / A. Genoni, F. Canducci, A. Rossi [et. al] // Scientific reports. – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 5013.

109. Hagiwara A. Epidemic of hand, foot and mouth disease associated with enterovirus 71 infection / A. Hagiwara, I. Tagaya, T. Yoneyama // Intervirology. – 1978. – Vol. 9. – P. 60–63.

110. Han J.F. Hand, foot, and mouth disease outbreak caused by coxsackievirus A6, China, 2013 / J.F. Han, S. Xu, Y. Zhang [et al.] // The journal of infection. - 2014. - Vol. 69, №3. - P. 303–305.

111. Harvala H. Recommendations for enterovirus diagnostics and characterisation within and beyond Europe / H. Harvala, E. Broberg, K. Benschop [et. al] // Journal of Clinical Virology. – 2018. – Vol. 101 – P. 11-17.

112. Harvala H. Surveillance and laboratory detection for non-polio enteroviruses in the European Union/European Economic Area, 2016. / H. Harvala, A. Jasir, P. Penttinen [et. al] // Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin. – 2017. – Vol. 22, № 45. – P. 16-00807.

113. Hayman R Outbreak of variant hand-foot-and-mouth disease caused by coxsackievirus A6 in Auckland, New Zealand / R. Hayman, M. Shepherd, C. Tarring, E. Best // Journal of paediatrics and child health. - 2014. - Vol. 50, №10. - P. 751–755.

114. Hedrera-Fernandez A. Outbreak of Enterovirus Infection with Neurological Presentations in a Pediatric Population in Northern Spain: A Clinical Observational Study / A. Hedrera-Fernandez, R. Cancho-Candela, M. Arribas-Arceredillo [et al.] // Neuropediatrics. – 2021. - Vol. 53, №2 – P. 192-200.

115. Ho M. Enterovirus 71: the virus, its infections and outbreaks. / M. Ho // Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi. – 2000. – Vol. 33, № 4. – P. 205-216.

116. Holmes C.W. Predominance of enterovirus B and echovirus 30 as cause of viral meningitis in a UK population / C.W. Holmes, S.S.F. Koo, H. Osman [et. al] // Journal of Clinical Virology. – 2016. – Vol. 81 – P. 90-93.

117. Huang S.-W. Reemergence of Enterovirus 71 in 2008 in Taiwan: Dynamics of Genetic and Antigenic Evolution from 1998 to 2008 / S.-W. Huang, Y.-W. Hsu, D.J.

Smith [et. al] // Journal of Clinical Microbiology. – 2009. – Vol. 47, № 11. – P. 3653-3662.

118. Ishimaru Y. Outbreaks of hand, foot, and mouth disease by enterovirus 71. High incidence of complication disorders of central nervous system / Y. Ishimaru, S. Nakano, K. Yamaoka // Arch Dis Child. – 1980. – Vol. 55. – P. 583–588

119. Ivanova O.E. Environmental Surveillance for Poliovirus and Other Enteroviruses: Long-Term Experience in Moscow, Russian Federation, 2004–2017. / O.E. Ivanova, M.S. Yarmolskaya, T.P. Ereemeeva [et. al] // Viruses. – 2019. – Vol. 11, № 5. – P. 2-13.

120. Jeong E.-J. Molecular characterization of enteroviruses detected in Gyeong-Ju and Po-Hang provinces of Korea in 2003 / E.-J. Jeong, J.-H. Lee, M.-S. Kim [et. al] // Archives of Virology. – 2010. – Vol. 155, № 10. – P. 1707-1712.

121. Kanbayashi D. Coxsackievirus A6 emergence on hand, foot, and mouth disease epidemic in Osaka City, Japan / D. Kanbayashi, A. Kaida, S.P. Yamamoto [et al.] // Journal of medical virology. - 2017. - Vol. 89, №12. - P. 2116–2121.

122. Kar B.R. An outbreak of hand, foot and mouth disease in Bhubaneswar, Odisha / B.R. Kar, B. Dwibedi, S.K. Kar // Indian Pediatr. – 2013. - Vol. 50. – P. 139–142.

123. Karrasch M. A severe pediatric infection with a novel enterovirus A71 strain, Thuringia, Germany / M. Karrasch, E. Fischer, M. Scholten [et. al] // J Clin Virol. – 2016. – Vol. 84. – P. 90–95.

124. Kennett M. L. Enterovirus type 71 infection in Melbourne / M. L. Kennett, C. J. Birch, F. A. Lewis [et. al] // Bull World Health Organ. – 1974. – Vol. 51. – P. 609–615.

125. Khetsuriani N. Enterovirus Surveillance — United States, 1970-2005 / N.Khetsuriani, A. LaMonte-Fowlkes //MMWR Surveill Summ. – 2006. – Vol. 55. – P. 1–20.

126. Ku Z. A virus-like particle based bivalent vaccine confers dual protection against enterovirus 71 and coxsackievirus A16 infections in mice / Z.Ku, Q. Liu, X. Ye [et. al] // Vaccine. – 2014. - Vol. 32. – P. 4296–4303.

127. Li J.S. Outbreak of hand, foot, and mouth disease caused by coxsackievirus

A6 in a Juku in Fengtai District, Beijing, China, 2015 / J.S. Li, X.G. Dong, M. Qin [et al.] // Springer Plus. - 2016. DOI: 10.1186/s40064-016-3307-x.

128. Liu C.-C. Prospect and challenges for the development of multivalent vaccines against hand, foot and mouth diseases / C.-C. Liu, Y.-H. Chow, P. Chong, M. Klein // Vaccine. – 2014. - Vol. 32. – P. 6177–6182.

129. Liu S.-L. Comparative epidemiology and virology of fatal and nonfatal cases of hand, foot and mouth disease in mainland China from 2008 to 2014 / S.-L. Liu, H. Pan, P. Liu [et. al] // Rev Med Virol. – 2015. – Vol. 25. – P. 115–128.

130. Liu W. Co-Circulation and Genomic Recombination of Coxsackievirus A16 and Enterovirus 71 during a Large Outbreak of Hand, Foot, and Mouth Disease in Central China / W. Liu, S. Wu, Y. Xiong [et. al] // PLoS ONE. – 2014. – Vol. 9, № 4. –P. e96051.

131. Lugo D. Enteroviruses in the early 21st century: new manifestations and challenges. / D. Lugo, P. Krogstad // Current opinion in pediatrics. – 2016. – Vol. 28, № 1. – P. 107-113.

132. Lukashev A.N. Molecular evolution of types in non-polio enteroviruses / A.N. Lukashev, Y.A. Vakulenko // Journal of General Virology. – 2017. – Vol. 98, № 12. – P. 2968-2981.

133. Lukashev A.N. Recombination strategies and evolutionary dynamics of the Human enterovirus A global gene pool. / A.N. Lukashev, E.Y. Shumilina, I.S. Belalov[et. al] // Journal of General Virology. – 2014. – Vol. 95, № 4. – C. 868-873.

134. McMinn P.C. Neurological manifestations of enterovirus 71 infection in children during an outbreak of hand, foot, and mouth disease in Western Australia / P. C. McMinn, I. Stratov, L. Nagarajan // Clin Infect Dis. – 2011. - Vol. 32. – P. 236–242.

135. McMinn P.C. Recent advances in the molecular epidemiology and control of human enterovirus 71 infection / P.C. McMinn // Current Opinion in Virology. –2012. – Vol. 2, № 2. – P. 199-205.

136. McWilliam Leitch E.C. Transmission networks and population turnover of echovirus 30. / E.C. McWilliam Leitch, J. Bendig, M. Cabrerizo [et. al] // Journal of virology. – 2009. – Vol. 83, № 5. – P. 2109-2118.

137. Mirand A. Outbreak of hand, foot and mouth disease/herpangina associated with coxsackievirus A6 and A10 infections in 2010, France: a large citywide, prospective observational study / A. Mirand, C. Henquell, C. Archimbaud, S. Ughetto [et. al] // *Clin Microbiol Infect.* – 2012. - Vol. 18, №. 5 - P. 110-118.

138. Mizuta K. Epidemic myalgia associated with human parechovirus type 3 infection among adults occurs during an outbreak among children: findings from Yamagata, Japan, in 2011 / K.Mizuta, T.Yamakawa, H. Nagasawa [et. al] // *J Clin Virol.* – 2013. - Vol. 58. – P. 188–193.

139. Mladenova Z. Aseptic meningitis outbreak caused by echovirus 30 in two regions in Bulgaria, May–August 2012 / Z. Mladenova, G. Buttinelli, A. Dikova [et. al] // *Epidemiology and Infection.* – 2014. – Vol. 142, № 10. – P. 2159-2165.

140. Nagy G. Virological diagnosis of enterovirus type 71 infections: Experiences gained during an epidemic of acute CNS diseases in Hungary in 1978 / G. Nagy, S. Takátsy, E. Kukán [et. al] // *Arch Virol.* – 1982. – Vol. 71. – P. 217–227.

141. Österback R. Coxsackievirus A6 and Hand, Foot, and Mouth Disease, Finland / R. Österback, T. Vuorinen, M. Linna [et. al] // *Emerging Infectious Diseases.* –2009. – Vol. 15, № 9. – P. 1485-1488.

142. Peci A. Coxsackieviruses in Ontario, January 2005 to December 2011 / A. Peci, A.-L. Winter, A. Eshaghi [et. al] // *International Journal of Infectious Diseases.* – 2014. – Vol. 25 – P. 136-141.

143. Pellegrinech I. Detection and distribution of culturable human enteroviruses through environmental surveillance in Milan Italy / I. Pellegrinech, S. Binda, I. Chidramonte [et al.] // *J. Apple. Microbiol.* - 2013. - Vol. 115, №5 – P. 1231— 1239.

144. Picornavirus Home: база данных Международного комитета по таксономии вирусов: сайт. – Великобритания, 2006-2023 - URL: <https://www.picornaviridae.com> (дата обращения: 19.05.2022). – Режим доступа: свободный. - Текст : электронный.

145. Puenpa J. Enterovirus A71 infection, Thailand, 2017 / J. Puenpa, C. Auphimai, S. Korkong [et al.] // *Infect. Dis.* – 2018. - Vol. 24, №. 7. – P. 1386–1387.

146. Puenpa J. Hand, foot, and mouth disease caused by Coxsackievirus A6, Thailand, 2012 / J. Puenpa, T. Chieochansin, P. Linsuwanon [et al.] // *Emerging*

infectious diseases. - 2013. - Vol. 19, №4. - P. 641–643.

147. Puenpa J. Molecular epidemiology and the evolution of human coxsackievirus A6 / J. Puenpa, S. Vongpunsawad, R. Österback [et. al] // *Journal of General Virology*. – 2016. – Vol. 97, № 12. – P. 3225-3231.

148. Racaniello V.R. Picornaviridae, the virus and their replication / V.R. Racaniello // *Fields virology*. – 2007 – P. 795-838.

149. Robinson C.M. Sex-Dependent Intestinal Replication of an Enteric Virus. /C.M. Robinson, Y. Wang, J.K. Pfeiffer // *Journal of virology*. – 2017. – Vol. 91, № 7. – P. 1-27.

150. Romanenkova N.I. Epidemiological and etiological aspects of enterovirus infection in Russia and Vietnam / N.I. Romanenkova, L.N. Golitsynab, T.T.T. Nguyenc [et. al] // *Infektsiya i immunitet*. - 2021. - Vol. 11, № 5 – P. 905-916.

151. Sanjay S.R. Molecular epidemiology of enteroviruses associated with hand, foot, and mouth disease in South India from 2015 to 2017 / R. E. Sanjay, J. Josmi, S. Sasidharanpillai [et al.] // *Arch Virol*. – 2022. - Vol. 167, №11 – P. 2229— 2238.

152. Schuffenecker I. Epidemiology of human enterovirus 71 infections in France, 2000-2009 / I. Schuffenecker, A. Mirand, D. Antona [et. al] // *J Clin Virol*. – 2011. – Vol. 50. – P. 50–56.

153. Sinclair C. Atypical hand, foot, and mouth disease associated with coxsackievirus A6 infection, Edinburgh, United Kingdom, January to February 2014 / C. Sinclair, E. Gaunt, P. Simmonds [et al.] // *Eurosurveillance. Europe's journal on infectious disease surveillance, epidemiol.* – 2014. - Vol. 19(12). - DOI: 10.2807/1560-7917.es2014.19.12.20745

154. Solomon T. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of enterovirus 71 / T. Solomon, P. Lewthwaite, D. Perera [et. al] // *Lancet Infect Dis*. – 2010. – Vol. 10. – P. 778–790.

155. Takahashi S. Hand, Foot, and Mouth Disease in China: Modeling Epidemic Dynamics of Enterovirus Serotypes and Implications for Vaccination / S. Takahashi, Q. Liao, T.P. Van Boeckel [et. al] // *PLOS Medicine*. – 2016. – Vol. 13, №2. – P. e1001958.

156. Tapparel C. Picornavirus and enterovirus diversity with associated human

diseases / C. Tapparel, F. Siegrist, T. J. Petty, L. Kaiser // *Infect Genet Evol* . – 2013. - Vol. 14. - P. 282–293.

157. Toczyłowski K. Pediatric Enteroviral Central Nervous System Infections in Białystok, Poland: Epidemiology, Viral Types, and Drivers of Seasonal Variation / K. Toczyłowski, M. Wiczorek, E. Bojkiewicz [et al.] // *Viruses*. – 2020. - Vol. 15, №8 – P. 893-899.

158. Tseng F-C Epidemiological survey of enterovirus infections occurring in Taiwan between 2000 and 2005: analysis of sentinel physician surveillance data / F-C. Tseng, H-C. Huang, C-Y. Chi [et. al] // *J Med Virol*. - 2007. - Vol. 79 (12). – P. 1850-1860.

159. Tu P. Van Epidemiologic and virologic investigation of hand, foot, and mouth disease, southern Vietnam, 2005 / P. Van Tu, N. T. T. Thao, D. Perera [et. al] // *Emerg Infect Dis*. – 2007. - Vol. 13. - P. 1733–1741.

160. Wang C. Comprehensive virome analysis reveals the complexity and diversity of the viral spectrum in pediatric patients diagnosed with severe and mild hand-foot-and-mouth disease / C. Wang, S. Zhou, W. Xue [et. al] // *Virology*. – 2018. – Vol. 518 – P. 116-125.

161. Wang, J. Epidemiological characteristics and trends of hand-foot-mouth disease in Shanghai, China from 2011 to 2021 / Jing Wang, Shan Zhang // *Front Public Health*. – 2023 doi: 10.3389/fpubh.2023.1162209.

162. Wang M. Rapid detection of hand, foot and mouth disease enterovirus genotypes by multiplex PCR / M. Wang, Q. Ren, Z. Zhang [et. al] // *Journal of Virological Methods*. – 2018. – Vol. 258 – P. 7-12.

163. Wei S.H. An outbreak of coxsackievirus A6 hand, foot, and mouth disease associated with onychomadesis in Taiwan, 2010 / S.H. Wei, Y.P. Huang, M.C. Liu [et al.] // *BMS infectious diseases*. - 2011. DOI: 10.1186/1471-2334-11-346.

164. Westerhuis B. Human parechovirus seroprevalence in Finland and the Netherlands / B.Westerhuis, P. Kolehmainen, K. Benschop [et. al] // *J Clin Virol*. – 2013. - Vol. 58. - P. 211–215.

165. Wu Q. Etiological characteristics of hand, foot and mouth disease in Yangzhou from 2015 to 2019 / Q Wu 1, Q Xu 2, X Zhou [et al.] // *Zhonghua Yu Fang*

Yi Xue Za Zhi. – 2021. - Vol. 55, №3 – P. 394— 398.

166. Wu Y. The largest outbreak of hand, foot and mouth disease in Singapore in 2008: The role of enterovirus 71 and coxsackievirus A strains / Y. Wu, A. Yeo, M.C. Phoon [et al.] // International journal of infectious diseases. - 2010. - Vol. 14, №12. - P. 1076–1081.

167. Yamamoto M. Epidemic of human parechovirus type 3 in Hiroshima city, Japan in 2008 / M. Yamamoto, K. Abe, K. Kuniyori [et. al] // Jpn J Infect Dis. – 2009. - Vol. 62. – P. 244–245.

168. Yamamoto S. P. Human parechovirus infections and child myositis cases associated with genotype 3 in Osaka City, Japan, 2014 / S. P.Yamamoto, A. Kaida [et. al] // J Med Microbiol. – 2015. - Vol. 64(11). – P. 1415-1424.

169. Yang F. Enterovirus 71 outbreak in the People’s Republic of China in 2008. / F.Yang, L. Ren, Z.Xiong, [et. al] // J Clin Microbiol. – 2009. - Vol. 47. - P. 2351–2352.

170. Yang Q. Epidemiological and etiological characteristics of hand, foot, and mouth disease in Wuhan,China from 2012 to 2013: outbreaks of coxsackieviruses A10 / Q. Yang, J. Ding, J. Cao [et al.] // Journal of medical virology. - 2015. - Vol. 87, №6.

171. Yarmolskaya M.S. Molecular epidemiology of echoviruses 11 and 30 in Russia: Different properties of genotypes within an enterovirus serotype / M.S. Yarmolskaya, E.Y. Shumilina, O.E. Ivanova [et. al] // Infection, Genetics and Evolution. – 2015. – Vol. 30 – P. 244-248.

172. Yeung W.-C. G. Enterovirus infection and type 1 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of observational molecular studies / W.-C. G. Yeung, W. D. Rawlinson, M. E. Craig, // British Medical Journal. – 2011. – Vol. 342. - d35.

173. Zhang YF. Pancreatitis in hand-foot-and-mouth disease caused by enterovirus 71. // YF. Zhang, HL. Deng, Fu Jia World [et al.] // J. Gastroenterol. - 2016 - Vol. 22, №6 - P. 2149-52.