

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 616.988:578-074/078(083/133)
<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-3-339-348>

Поступила в редакцию 04.10.2018
Received 04.10.2018

Н. В. Поклонская¹, Т. В. Амвросьева¹, Ю. А. Шилова¹, Е. П. Кишкурно²

¹Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии,
Минск, Республика Беларусь

²Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Республика Беларусь

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЭНТЕРОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ В 2016–2017 гг.

Аннотация. Энтеровирусы – широко распространенные патогены, которые характеризуется высоким уровнем генетического разнообразия, выражающегося в многообразии клинических форм энтеровирусной инфекции. В работе проанализированы результаты молекулярно-эпидемиологического мониторинга разных клинических форм энтеровирусной инфекции в 2016–2017 гг.

В результате проведенных исследований установлено, что в 2016 г. среди циркулировавших энтеровирусов преобладали вирусы ЕСНО (58 %), в том числе ЕСНО 9 (26 %), ЕСНО 6 (14 %), ЕСНО 16 (10 %). Преобладающей клинической формой, вызванной этими вирусами, был серозный менингит. В 2017 г. доминировали вирусы Коксаки (68 %), в том числе Коксаки серотипов В5 (31 %), В1, В4 и А6 (по 9 % каждого серотипа). Вирусы Коксаки достоверно чаще выявлялись у пациентов с везикулярным фарингитом и неуточненной энтеровирусной инфекцией. Результаты молекулярно-эпидемиологического анализа свидетельствовали о том, что преобладание вирусов ЕСНО в 2016 г. и Коксаки В в 2017 г. было обусловлено появлением значительного количества новых геновариантов этих вирусов.

Ключевые слова: энтеровирус, молекулярная эпидемиология, энтеровирусная инфекция, серотип, геновариант

Для цитирования: Молекулярная эпидемиология энтеровирусной инфекции в Республике Беларусь в 2016–2017 гг. / Н. В. Поклонская [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2019. – Т. 16, № 3. – С. 339–348. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-3-339-348>

N. V. Paklonskaya¹, T. V. Amvrosieva¹, Y. A. Shilova¹, E. P. Kishkurno²

¹Republican Research and Practical Center for Epidemiology and Microbiology, Minsk, Belarus

²Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

MOLECULAR EPYDEMIOLOGY OF ENTEROVIRUS INFECTION IN THE REPUBLIC OF BELARUS IN 2016–2017

Abstract. Enteroviruses are widespread human pathogens characterized by a high level of a genetic diversity. They cause different clinical forms of infection. The aim of the present study was to analyze the molecular epidemiology of enterovirus infection in the application to the structure of its clinical forms in 2016–2017.

ECHO viruses predominated among patients with aseptic meningitis and were prevailing group of enteroviruses in 2016 (all ECHO viruses – 58 %, including ECHO 9 – 26 %, ECHO 6 – 14 %, ECHO 16 – 10 %). In 2017, Coxsackieviruses prevailed (68 %), that were including Coxsackievirus B5 (31 %), Coxsackievirus B1, Coxsackievirus B4 and Coxsackievirus A6 (9 % of each serotype). Coxsackieviruses were detected more frequently in patients with vesicular pharyngitis and unspecified enterovirus infection. The results of the molecular epidemiological analysis indicated that the prevalence of ECHO viruses in 2016 and Coxsackieviruses B in 2017 was due to the emergence of numerous new genovariants of these viruses.

Keywords: enterovirus, molecular epidemiology, enteroviral infection, serotype, genovariant

For citation: Paklonskaya N. V., Amvrosieva T. V., Shilova Y. A., Kishkurno E. P. Molecular epydemiology of enterovirus infection in the Republic of Belarus in 2016–2017. *Vesti Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk* = *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2019, vol. 16, no. 3, pp. 339–348 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-3-339-348>

Введение. Энтеровирусы (род *Enterovirus* сем. *Picornaviridae*) включают 7 патогенных для человека видов: *Enterovirus A, B, C, D* и *Rhinovirus A, B, C*. Эти виды, в свою очередь, объединяют сотни серотипов, в том числе вирусы ЕСНО, Коксаки А, Коксаки В и значительное количество отдельных типов энтеровирусов (ЭВ) [1]. Клинические формы энтеровирусной инфекции также весьма многообразны: серозный менингит, менингоэнцефалит, мио- и перикардит, респираторная и кишечная инфекция, экзантема, увеит, конъюнктивит, гепатит, панкреатит и др. – всего

более 20 клинических синдромов [2]. По современным представлениям в основе такого значительного многообразия клинических форм лежит высокая генетическая изменчивость ЭВ, которая определяет их фенотипическую вариабельность [2].

Применение методов генетики и молекулярной эпидемиологии позволяет идентифицировать генотип ЭВ и установить его генетические характеристики, которые могут определять клинические проявления инфекции.

Цель исследования – анализ результатов молекулярно-эпидемиологического мониторинга разных клинических форм энтеровирусной инфекции в 2016–2017 гг.

Материалы и методы исследования. В рамках надзора за циркуляцией неполиомиелитных ЭВ в Республиканской референс-лаборатории диагностики кишечных вирусных инфекций и санитарной вирусологии за 2016–2017 гг. были исследованы 54 пробы сточной воды и 771 проба клинического материала от 675 пациентов с различными клиническими диагнозами (энтеровирусная инфекция (ЭВИ) неуточненная, энцефалит, серозный менингит, менингоэнцефалит, экзантема, острая респираторная инфекция, респираторная инфекция с кишечным синдромом, ве-зикулярный фарингит/стоматит, острая кишечная инфекция, кардит, гепатит, менингеальный синдром и другие формы нейроинфекции, вирусная инфекция неуточненная).

Детекцию ЭВ в исследуемых пробах осуществляли методом ОТ-ПЦР с использованием наборов «РИБО-преп», «Реверта», «АмплиСенс® Enterovirus-FL» (Россия), «Тест-системы для выявления энтеровирусов методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов реакции «ЭВ-ПЦР» (Республика Беларусь).

Для молекулярного типирования было проведено секвенирование фрагмента, или полного гена основного капсидного белка 92 изолятов ЭВ. Фрагмент для секвенирования накапливали в ОТ-ПЦР с праймерами, разработанными разными авторами [3–5]. Секвенирование ДНК проводили методом терминации цепи с последующим анализом на ДНК-анализаторе SEQ8000.

Поиск гомологичных последовательностей осуществляли в базе данных NCBI с помощью программы BLAST [6]. Для компьютерного анализа последовательностей использовали программу MEGA (Molecular evolutionary genetics analysis) версии 6.0 [7].

Результаты исследования. Спектр ЭВ, циркулировавших в 2016–2017 гг., характеризовался значительным разнообразием, без выраженного преобладания одного типа вируса (рис. 1). Всего было идентифицировано 92 энтеровирусных изолята, принадлежавших к 18 серотипам. Доми-

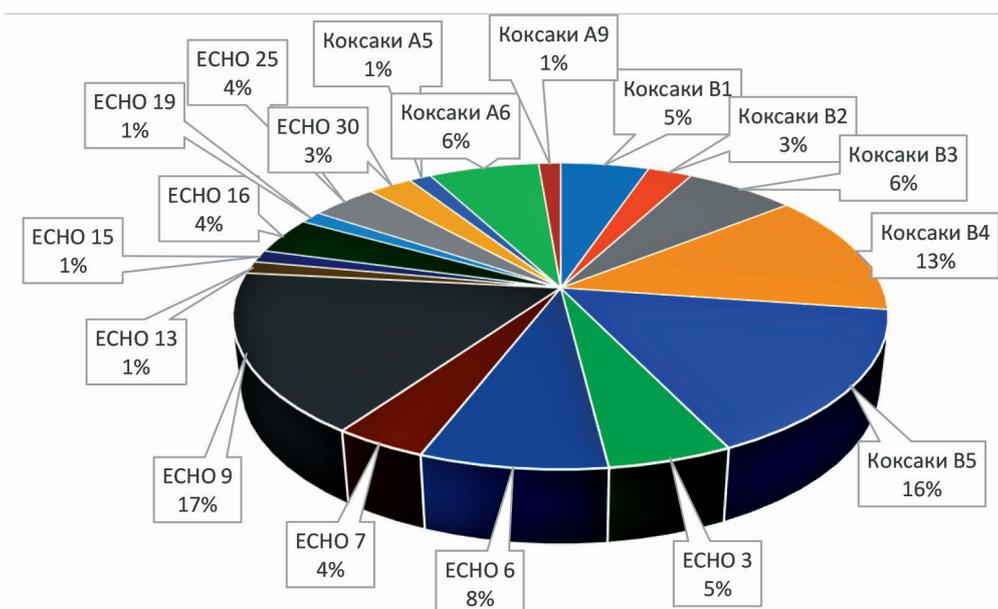


Рис. 1. Спектр циркулировавших в 2016–2017 гг. энтеровирусов

Fig. 1. Spectrum of enteroviruses circulated in 2016–2017

нировали среди них вирусы ЕСНО 9 (17 %), Коксаки В5 (16 %) и Коксаки В4 (13 %). Реже обнаруживались вирусы ЕСНО 6 (8 %), Коксаки серотипов В3 (6 %), В1 (5 %) и А6 (6 %).

В результате анализа ассоциации различных типов ЭВ с клиническими формами ЭВИ установлено, что вирусы ЕСНО достоверно чаще выявлялись у пациентов с серозным менингитом и менингеальным синдромом (ЕСНО – 26,88 %, Коксаки – 5,38 %, $p < 0,05$), а вирусы Коксаки – у пациентов с ЭВИ неуточненной и везикулярным фарингитом/стоматитом (Коксаки – 17,2 %, ЕСНО – 2,15 %, $p < 0,05$).

Сравнение характеристик зарегистрированной заболеваемости ЭВИ в 2016 и 2017 гг. показало, что как в спектре клинических проявлений, так и в типовой структуре возбудителей, циркулировавших в течение двух эпидсезонов, наблюдались выраженные различия. Так, в 2016 г. лабораторно подтвержденная ЭВИ значительно чаще протекала в виде серозного менингита (39,5 % – в 2016 г., 13,0 % – в 2017 г.), а в 2017 г. – в виде неуточненной ЭВИ (21,7 % – в 2017 г., 9,2 % – в 2016 г.) и везикулярного фарингита/стоматита (19,1 % – в 2017 г., 1,3 % – в 2016 г.).

Различия в типовой структуре возбудителей заключались в смене доминирующего серотипа: в 2016 г. преобладали изоляты ЕСНО 9 (26 %), ЕСНО 6 (14 %), Коксаки В5 (14 %), Коксаки В3 (13 %), ЕСНО 16 (10 %). В целом спектр циркулировавших серотипов характеризовался преобладанием вирусов ЕСНО (58 %). В 2017 г. доминировали вирусы Коксаки (68 %), в том числе Коксаки серотипов В5 (31 %), В1, В4 и А6 (по 9 % каждого серотипа). Еще одной особенностью эпидсезона 2017 г. было значительное увеличение доли вирусов Коксаки А среди всех идентифицированных изолятов (17 %), тогда как в 2016 г. их доля составляла только 2 %.

Для изучения молекулярно-эпидемиологических закономерностей, которые повлекли за собой смену преобладающих серотипов ЭВ, проведены секвенирование обнаруженных ЭВ и последующий филогенетический анализ. В результате секвенирования получено 40 нуклеотидных последовательностей вирусов ЕСНО, 40 нуклеотидных последовательностей вирусов Коксаки В, 10 нуклеотидных последовательностей вирусов Коксаки А и 2 нуклеотидные последовательности ЭВ С99. Все исследованные нуклеотидные последовательности были локализованы в пределах гена основного капсидного белка VP1 ЭВ и имели размер от 250 до 900 н. о., в зависимости от изолята. Они были сгруппированы в три блока анализируемых данных: 1 – вирусы ЕСНО, 2 – вирусы Коксаки В, 3 – вирусы Коксаки А и ЭВ С99. На основании филогенетического анализа блоков данных нуклеотидных последовательностей вирусов ЕСНО и Коксаки В были построены два филогенетических древа (рис. 2, 3).

Результат филогенетической реконструкции изолятов различных серотипов вирусов ЕСНО, циркулировавших в 2016–2017 гг., представлен на рис. 2. Исследовано 40 изолятов, идентифицированных у пациентов и/или выделенных в культуре клеток, 7 изолятов тех же серотипов, которые зарегистрированы в нашей стране ранее, 15 наиболее близких к исследуемым изолятов, выделенных в других странах, 10 прототипных штаммов вирусов ЕСНО и прототипный штамм Коксаки А24 в качестве внешней группы. Все анализируемые нуклеотидные последовательности достоверно группировались в монофилетические кластеры со своими прототипными штаммами. Доминирующий в 2016 г. серотип ЕСНО 9, который, как установлено нами ранее, вызвал большинство неврологических форм ЭВИ в 2016 г. [8], был представлен тремя геногруппами вируса, но только одна из них продолжила циркулировать в 2017 г. Вирус ЕСНО 16 был представлен двумя геновариантами, один из которых также активно циркулировал в 2016 г. и достаточно часто выявлялся у пациентов с неврологическими формами ЭВИ. Циркуляция этого геноварианта в 2017 г. не зарегистрирована. В 2016 г. выявлены также вирусы ЕСНО 3 и ЕСНО 6. Оба этих серотипа были представлены единственным геновариантом, который продолжил циркуляцию в 2017 г. Новыми серотипами 2017 г. были вирусы ЕСНО серотипов 15, 13 и 20, и все они были представлены одним геновариантом возбудителя. Новым серотипом в 2017 г. был также ЕСНО 25, представленный двумя геновариантами, циркулировавшими одновременно. Следует отметить появление в 2017 г. вируса ЕСНО 30. Результат филогенетического анализа единственного идентифицированного в 2017 г. изолята этого серотипа указывал на его принадлежность к геноварианту, зарегистрированному на территории страны ранее – в 2012–2014 гг. Однако он на 3,5–

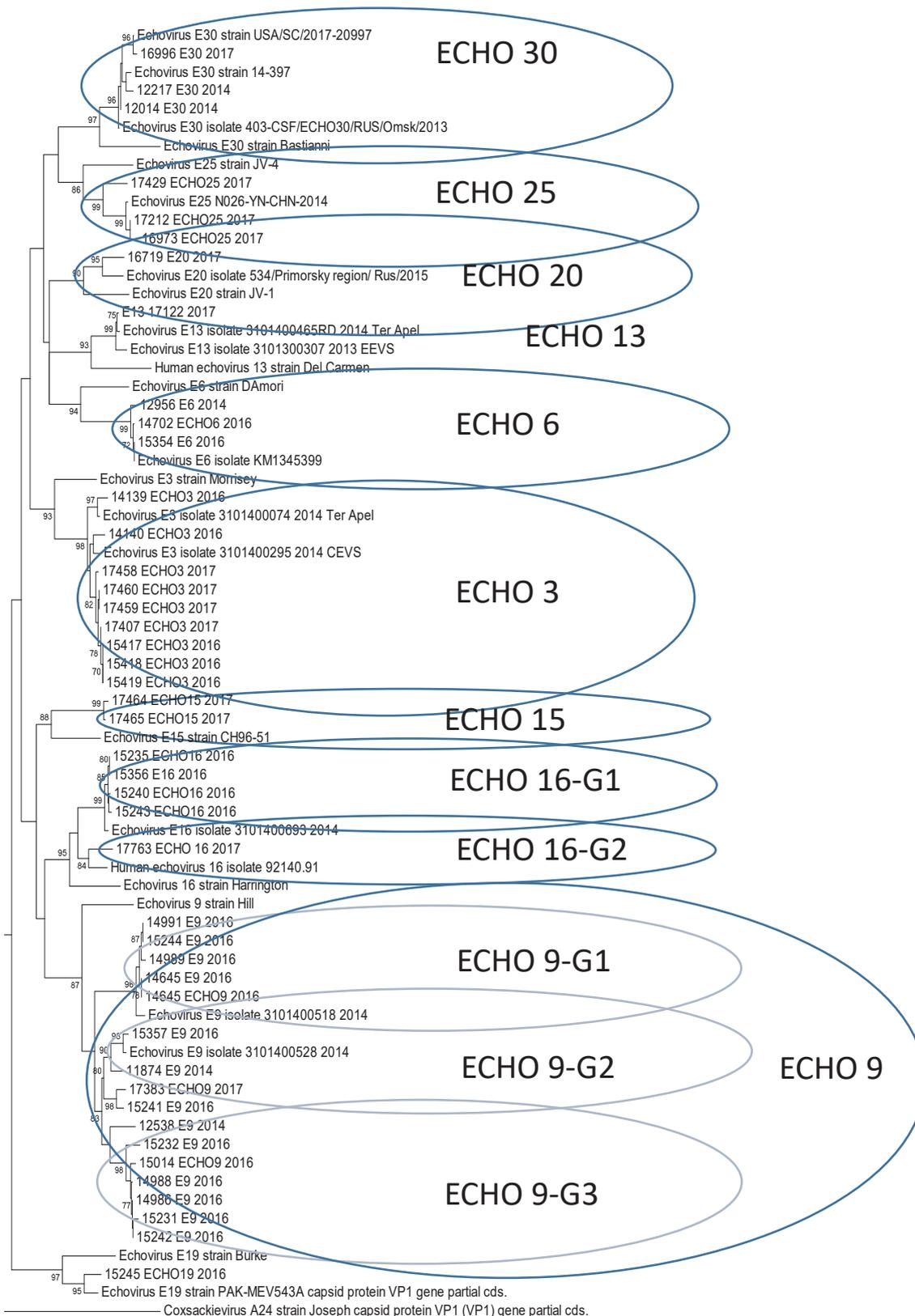


Рис. 2. Результат филогенетической реконструкции 70 нуклеотидных последовательностей (фрагмент гена, кодирующего основной капсидный белок, 250 н.о.) вирусов ECHO

Fig. 2. Result of phylogenetic reconstruction of 70 nucleotide sequences (fragment of the major capsid protein gene, 250 nt) of ECHO viruses

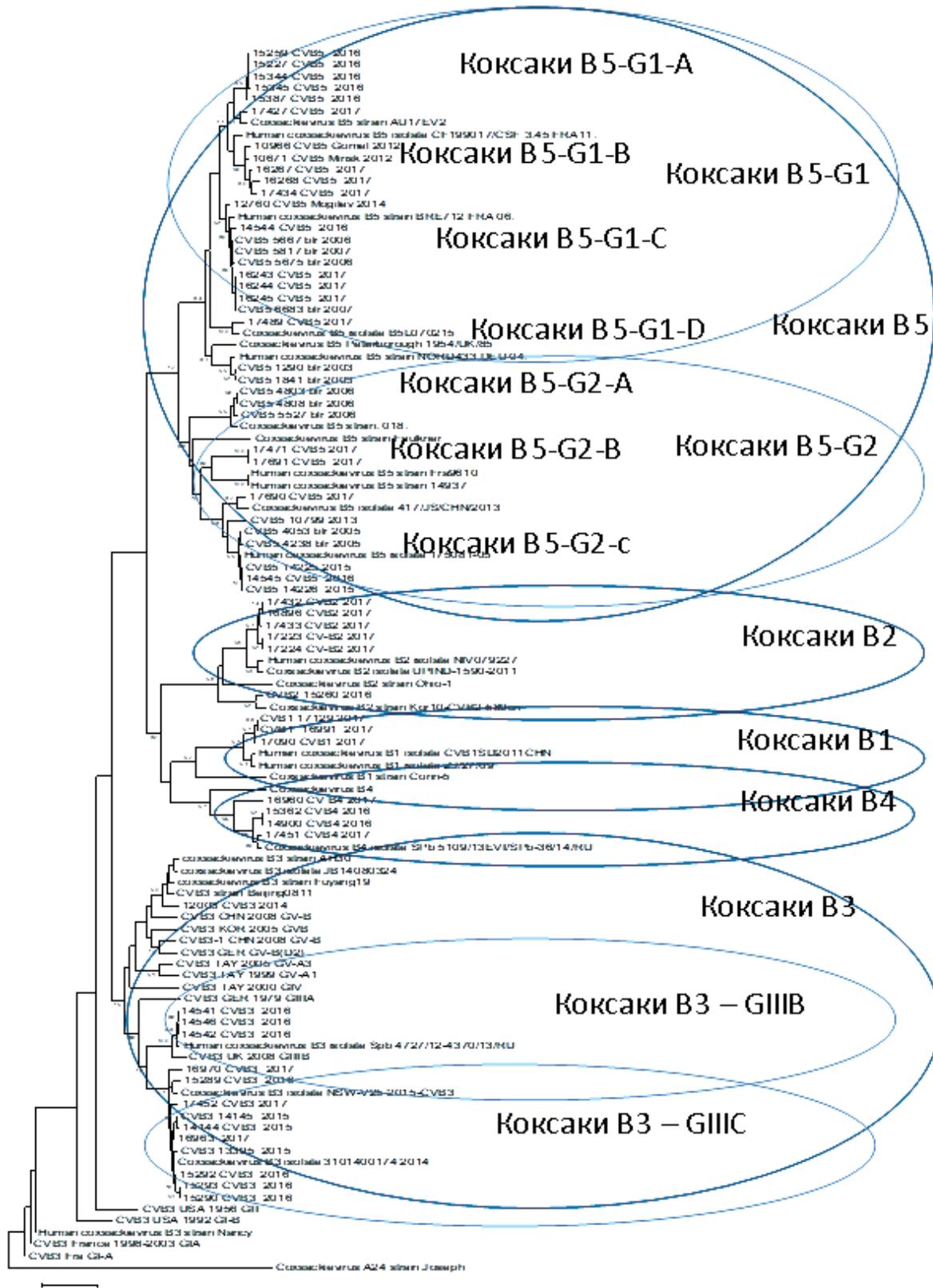


Рис. 3. Результат филогенетической реконструкции 70 нуклеотидных последовательностей (фрагмент гена, кодирующего основной капсидный белок, 250 н.о.) вирусов Коксаки В

Fig. 3. Result of phylogenetic reconstruction of 70 nucleotide sequences (fragment of the major capsid protein gene, 250 nt) of Coxsackieviruses B

6,0 % отличался от других изолятов этого геноварианта и достоверно группировался с вирусами того же серотипа, выделенными от новорожденных с фатальным сепсисом в США в 2017 г.

Таким образом, результаты филогенетического анализа вирусов ЕСНО указывают на то, что в 2016 г. преобладание среди лабораторно подтвержденных форм ЭВИ серозного менингита было обусловлено циркуляцией двух геногрупп вируса ЕСНО 9 и одного из геновариантов вируса ЕСНО 16. Прекращение их циркуляции в 2017 г. привело к снижению заболеваемости неврологическими формами ЭВИ.

Результат филогенетической реконструкции изолятов различных серотипов вирусов Коксаки В, циркулировавших в 2016–2017 гг., представлен на рис. 3. Исследовано 40 изолятов Коксаки В1–В5, идентифицированных у пациентов и/или выделенных в культуре клеток в 2016–2017 гг.; 11 изолятов тех же серотипов, которые регистрировались в нашей стране ранее; 35 наиболее близких к исследуемым изолятов, выделенных в других странах; 5 прототипных штаммов серотипов Коксаки В 1–В5 и 13 прототипных штаммов разных геновариантов вируса Коксаки В3; прототипный штамм Коксаки А24 в качестве внешней группы. Все исследуемые нуклеотидные последовательности формировали монофилетические кластеры с прототипным штаммом соответствующего серотипа – Коксаки В1–В5. Наибольший интерес представляло группирование изолятов внутри этих кластеров, отражающее существование отдельных геновариантов различных серотипов вирусов.

Серотип Коксаки В5 был доминирующим в 2017 г. На рис. 3 видно, что изоляты этого серотипа, выделенные в 2016–2017 гг., группировались в составе 9 геновариантов, которые принадлежали к двум отдельным генетическим линиям вируса Коксаки В5 – GI и GII. В составе генетической линии Коксаки В5 GI выделялись пять геновариантов, четыре из которых циркулировали в 2016–2017 гг.: Коксаки В5 GIA, GIB, GIC, GID. Геновариант Коксаки В5 GIA циркулировал в 2016–2017 гг. и ранее на территории страны не обнаруживался. В среднем доля сходства между нуклеотидными последовательностями изолятов данного геноварианта составила 97,4 %. Геновариант Коксаки В5 GIB включал изоляты, идентифицированные в 2012 и 2017 гг. Средняя доля сходства между последовательностями этого геноварианта – 96,7 %. Геновариант Коксаки В5 GIC представляет наибольший интерес: он объединяет изоляты, выделенные в 2006, 2007, 2014, 2016, 2017 гг. в нашей стране, и изолят 2006 г. из Франции. Генетическая вариабельность внутри данного геноварианта была крайне низкой: средняя доля сходства между составляющими его вирусами по исследуемому региону составила 98,8 %, несмотря на то что между периодами их циркуляции прошло более 10 лет. Геновариант Коксаки В5 GID включал только один белорусский вирус 2017 г. и один вирус, выделенный в 2015 г. в Швейцарии (доля сходства между ними составила 96,6 %).

В составе генетической линии Коксаки В5 GII выделены два геноварианта, циркулировавших в 2016–2017 гг.: Коксаки В5 GIIB и GIIC. Геновариант Коксаки В5 GIIB включал вирусы, циркулировавшие в 2017 г. Наиболее близкими к этим изолятам были вирусы, выделенные в 1996 г. во Франции и Нидерландах. Геновариант Коксаки В5 GIIC включал изоляты, выделенные в Беларуси в 2005, 2013, 2015, 2016 и 2017 гг. Внутри данного геноварианта наблюдалась некоторая гетерогенность: изоляты 2005–2016 и 2017 гг. достоверно группировались отдельно, однако различия между ними были недостаточно значимыми, чтобы выделить два отдельных геноварианта. Средняя доля сходства нуклеотидных последовательностей между изолятами геноварианта Коксаки В5 GIIC составила 96,6 %.

Вирусы Коксаки В2, циркулировавшие в 2016 и 2017 гг., на рис. 3 достоверно группировались в составе двух различных геновариантов. Геновариант Коксаки В2А включал только изоляты 2017 г., а геновариант Коксаки В2В – только изоляты 2016 г. Средняя доля сходства внутри геноварианта Коксаки В2А составила 96,3 %, внутри геноварианта Коксаки В2В – 96,6 %.

Изоляты Коксаки В1 циркулировали только в 2017 г. и группировались в составе одного кластера, соответствующего единственному геноварианту вируса.

Вирусы Коксаки В4 также формировали только один кластер, в состав которого входили изоляты как 2016, так и 2017 г.

Вирус Коксаки В3 характеризовался активной циркуляцией в период наблюдения. Часть изолятов, идентифицированных в 2016 г., принадлежала геноварианту GIIB (по ранее предложен-

ной классификации), тогда как другая часть изолятов 2016 г., а также изоляты 2015 и 2017 гг. формировали новый, ранее не описанный кластер в составе генотипа Коксаки В3GIII, который был обозначен как геновариант GIIIС.

Таким образом, результаты филогенетического анализа вирусов Коксаки В позволили установить, что большинство геновариантов, идентифицированных в 2017 г., регистрировали в стране с 2016 г., а в некоторых случаях и ранее. Новые геноварианты были зарегистрированы для вируса Коксаки серотипов В5 (Коксаки В5 GIB, Коксаки В5 GID, Коксаки В5 GIIB), В2 (Коксаки В2А) и В1. Остальные геноварианты вирусов Коксаки В продолжали циркулировать на протяжении 2 лет и более. Исходя из этого, можно предположить, что изменения в структуре клинических форм ЭВИ в 2017 г. были связаны с появлением новых геновариантов серотипов Коксаки В5, В2 и В1.

Нуклеотидные последовательности вирусов Коксаки А и ЭВ С99 были объединены в общий блок, включающий 12 нуклеотидных последовательностей. В связи с тем что выборка нуклеотидных последовательностей этих серотипов оказалась недостаточной для филогенетической реконструкции, был проведен только генетический анализ, направленный на установление степени сходства между нуклеотидными последовательностями обнаруженных в Беларуси изолятов и вирусами тех же серотипов, циркулировавших за рубежом (см. таблицу). Из полученных данных следует, что ни один из выявленных в 2016 г. серотипов и/или геновариантов этих вирусов не продолжил циркулировать в 2017 г. Так, активный в 2016 г. вирус Коксаки А9 в 2017 г. не обнаруживался, а зарегистрированный в 2016–2017 гг. вирус Коксаки А24 был представлен двумя геновариантами, один из которых выявлен в 2016 г., а другой – в 2017 г. Вирус Коксаки А5 обнаруживался только в 2017 г. и был представлен единственным изолятом. Вирусы Коксаки А6, циркулировавшие в 2017 г., принадлежали к двум различным геновариантам. Большинство (5 из 6) исследованных изолятов (№ 17116, 17120, 17166, 17211, 17393) принадлежали к геноварианту вируса, циркулировавшему в 2013–2014 гг. в странах Западной Европы, тогда как 1 изолят (№ 17113) имел максимальное сходство с изолятами, циркулировавшими в 2013 г. в Китае (98,9 % сходства

Результат генетического анализа нуклеотидных последовательностей вирусов Коксаки А и энтеровируса С99

Result of genetic analysis of the nucleotide sequences of Coxsackie A viruses and enterovirus C99

Изоляты, идентифицированные в 2016–2017 г.	Наиболее близкий штамм, идентифицированный за рубежом	Доля сходства VP1, %	Регион обнаружения наиболее близкого штамма
Coxsackievirus A5 isolate 16975/2017	Enterovirus A strain Milan/16-471/2016	97	Италия, 2016
Coxsackievirus A6 isolate 17113/2017	Coxsackievirus A6 isolate GD632/2013	98,9	Китай, 2013 г.
Coxsackievirus A6 isolate 17116/2017	Coxsackievirus A6 isolate DK/T22324/H/2014	98,2	Дания, 2014
Coxsackievirus A6 isolate 17120/2017	Coxsackievirus A6 isolate DK/T22324/H/2014	98,5	Там же
Coxsackievirus A6 isolate 17166/2017	Coxsackievirus A6 isolate DK/T22324/H/2014	98,7	--
Coxsackievirus A6 isolate 17211/2017	Coxsackievirus A6 isolate DK/T22324/H/2014	98,5	--
Coxsackievirus A6 isolate 17393/2017	Coxsackievirus A6 isolate DK/T22324/H/2014	98,9	--
Coxsackievirus A9 isolate 14976/2016	386/JAR/Rus/2013	97	Россия, 2013
Coxsackievirus A24 isolate 15834/2016	Coxsackievirus A24 isolate CJ36	98	Тайланд, 2014
Coxsackievirus A24 isolate 16720/2017	Coxsackievirus A24 J6-YN-CHN-2017	99	Китай, 2017 г.
Enterovirus C99 isolate 16718/2017	Enterovirus C99 isolate SVK03-23-20226	91	Словакия, 2003
Enterovirus C99 isolate 16718/2017	Enterovirus C99 isolate SVK03-23-20226	91	Словакия, 2003

нуклеотидной последовательности), и принадлежал к одному геноварианту Коксаки А6. Энтеровирус С99 был выявлен только в 2017 г. и был представлен двумя изолятами, принадлежащими к одному геноварианту.

Из полученных данных видно, что большинство вирусов Коксаки А циркулировали только в 2017 г. Увеличение доли вирусов Коксаки А среди всех идентифицированных ЭВ было обусловлено появлением нового геноварианта вируса Коксаки А24 и двух геновариантов вируса Коксаки А6.

Обсуждение. Лабораторный контроль и регулярный молекулярно-эпидемиологический мониторинг ЭВ проводятся в нашей стране уже более 10 лет. Объединение методов классической вирусологии и эпидемиологии с молекулярно-генетическими методами позволяет получить информацию об особенностях распространения ЭВ и формировании ими тех или иных форм инфекционной заболеваемости. В последние 2 года наблюдалось значительное типовое разнообразие как циркулирующих ЭВ, так и вызванных ими клинических форм ЭВИ. Объединение данных лабораторной диагностики и генетического анализа, представленное в данной работе, было направлено на выяснение молекулярно-эпидемиологических закономерностей циркуляции возбудителей, повлиявших на развитие эпидпроцесса в 2016–2017 гг.

Полученные данные свидетельствовали о том, что, несмотря на значительное многообразие циркулировавших в 2016–2017 гг. ЭВ и вызванных ими клинических проявлений инфекции, между двумя эпидсезонами последних лет наблюдались выраженные различия в структуре клинических форм. В основе наблюдаемых различий лежало изменение типовой структуры циркулировавших ЭВ, заключавшееся в смене преобладавших в 2016 г. вирусов ЕСНО (с доминирующим ЕСНО 9) на вирусы Коксаки с доминирующим Коксаки В5 и значительной долей вирусов Коксаки А в 2017 г.

Вирусы ЕСНО, доминирующие в 2016 г., принадлежали к серотипам 3, 6, 7, 9, 16 и 19, причем вирус ЕСНО 9 доминировал как среди вирусов ЕСНО, так и среди всех циркулировавших ЭВ. Результаты ранее проведенных исследований показали, что именно данный серотип был основным возбудителем серозного менингита в 2016 г. Причем ранее была установлена одновременная циркуляция четырех геновариантов, среди которых три были новыми в 2016 г., а один – эндемичным [8]. Представленные в настоящей работе данные дополняют ранее полученные результаты и указывают на то, что два из трех геновариантов ЕСНО 9, которые были причиной подъема заболеваемости серозным менингитом в 2016 г., прекратили свою циркуляцию в 2017 г. Кроме вирусов ЕСНО 9, большинство серозных менингитов в 2016 г. было вызвано вирусами ЕСНО 6 и ЕСНО 16. Последний также был представлен двумя геновариантами, один из которых был причиной серозных менингитов в 2016 г. и не был зарегистрирован в 2017 г. Прекращение циркуляции геновариантов вирусов ЕСНО серотипов 9, 6, 16 в 2017 г. привело к снижению заболеваемости неврологическими формами ЭВИ.

В 2017 г. среди циркулировавших серотипов преобладали вирусы Коксаки, а в структуре клинических форм доминировали ЭВИ неуточненная и везикулярный фарингит/стоматит. Полученные результаты указывали на достоверно более частое выявление вирусов Коксаки у пациентов именно с этими клиническими формами ЭВИ. Сравнение типовой структуры вирусов Коксаки в 2017 г. с аналогичной их структурой в 2016 г. показало существенное увеличение доли вирусов Коксаки В5 – от 14 до 33 %, Коксаки В1 – от 0 до 9 %, Коксаки В2 – от 2 до 7 %, Коксаки А – от 2 до 17 %. Вместе с тем доля вируса Коксаки В3 снизилась с 12 до 3 %, а доля Коксаки В4 осталась без изменений. Результаты молекулярно-генетического анализа позволили установить причины этих изменений типовой структуры. В 2017 г. появилось два новых геноварианта вируса Коксаки В5, а также продолжилась циркуляция четырех геновариантов этого серотипа с 2016 г. В 2017 г. также появились новые геноварианты вируса Коксаки – В1 и В2, что привело к увеличению доли этих серотипов в типовой структуре. Резкое увеличение доли вирусов Коксаки А было обусловлено появлением двух новых геновариантов вируса Коксаки А6, а также вирусов Коксаки серотипов А5 и А24. На сегодняшний день вирус Коксаки А6 рассматривается как один из трех (вместе с Энтеровирусом 71 типа и Коксаки А16) доминирующих возбудителей энтеровирусного фарингита с экзантемой или без нее, а с 2009 г. он является преобладающим этиологическим агентом энтеровирусного фарингита с экзантемой в странах Азии. Кроме того, для данного серо-

типа характерно широкое географическое распространение, в том числе активная циркуляция на территории Европейского региона [9]. Следует отметить, что другие серотипы вирусов группы Коксаки А – А5 и А24 также были представлены в 2017 г. геновариантами, для которых описаны сходные клинические проявления: энтеровирусный фарингит – для циркулировавшего в 2017 г. геноварианта Коксаки А5 и энтеровирусный фарингит с экзантемой – для циркулировавшего в 2017 г. геноварианта Коксаки А24 (вспышка в 2017 г. в Китае).

Заключение. В 2016–2017 гг. имело место значительное генетическое разнообразие циркулировавших ЭВ, которое сопровождалось разными клиническими проявлениями вызванных ими инфекций. В 2016 г. среди пациентов с лабораторно подтвержденной ЭВИ чаще регистрировался серозный менингит, вызванный вирусами ЕСНО, которые в целом доминировали в структуре возбудителей (58 %). Преобладание вирусов ЕСНО серотипов 9, 16 и 6 среди этиологических агентов серозного менингита сопровождалось одновременной циркуляцией трех геновариантов ЕСНО 9, двух геновариантов ЕСНО 16 и одного геноварианта ЕСНО 6.

В 2017 г. прекратилась циркуляция двух из трех геновариантов ЕСНО 9 и одного геноварианта ЕСНО 16, зато обнаружено два новых геноварианта Коксаки В5 в дополнение к четырем, циркулировавшим ранее. Появились также новые геноварианты Коксаки серотипов В1 и В2, два новых геноварианта Коксаки А6, по одному – Коксаки А5 и Коксаки А24, что привело к увеличению доли этих серотипов в типовой структуре до 68 %. Увеличение доли вирусов Коксаки повлекло за собой изменение структуры клинических форм лабораторно подтвержденной ЭВИ, которое выражалось в снижении доли серозного менингита и увеличении доли пациентов с везикулярным фарингитом и неутонченной ЭВИ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Picornaviridae / N. J. Knowles [et al.] // *Virus taxonomy: classification and nomenclature of viruses : Ninth report of the International committee on taxonomy of viruses* / A. M. King [et al.]. – San Diego, 2012. – P. 855–880.
2. Picornavirus and enterovirus diversity with associated human diseases / C. Tapparel [et al.] // *Infect., Genet. Evol.* – 2013. – Vol. 14. – P. 282–293. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2012.10.016>
3. Typing of human enteroviruses by partial sequencing of VP1 / M. S. Oberste [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 1999. – Vol. 37, N 5. – P. 1288–1293.
4. Prospective identification of HEV-B enteroviruses during the 2005 outbreak / A. Mirand [et al.] // *J. Med. Virol.* – 2006. – Vol. 78, N 12. – P. 1624–1634. <https://doi.org/10.1002/jmv.20747>
5. Emergence of recent echovirus 30 lineages is marked by serial genetic recombination events / A. Mirand [et al.] // *J. Gen. Virol.* – 2007. – Vol. 88, N 1. – P. 166–176. <https://doi.org/10.1099/vir.0.82146-0>
6. Altschul, S. Basic local alignment search tool / S. Altschul // *J. Mol. Biol.* – 1990. – Vol. 215, N 3. – P. 403–410. <https://doi.org/10.1006/jmbi.1990.9999>
7. MEGA6: Molecular Evolutionary Genetics Analysis Version 6.0 / K. Tamura [et al.] // *Mol. Biol. Evol.* – 2013. – Vol. 30, N 12. – P. 2725–2729. <https://doi.org/10.1093/molbev/mst197>
8. Молекулярная эпидемиология энтеровирусов, вызвавших тяжелые неврологические формы инфекции / Н. В. Поклонская [и др.] // *Вест. НАН Беларусі. Сер. біял. навук.* – 2017. – № 3. – С. 29–36.
9. Coxsackievirus A6: a new emerging pathogen causing hand, foot and mouth disease outbreaks worldwide / L. Bian [et al.] // *Expert. Rev. Antiinfect. Ther.* – 2015. – Vol. 13, N 9. – P. 1061–1071. <https://doi.org/10.1586/14787210.2015.1058156>

References

1. Knowles N. J., Nyypia T., King A. M., Lindberg A. M., Pallansch M., Palmenberg A. C., Simmonds P., Skern T., Stanway G., Yamashita K., Zell R. Picornaviridae. *Virus taxonomy: classification and nomenclature of viruses: Ninth report of the International committee on taxonomy of viruses*. San Diego, 2012, pp. 855–880.
2. Tapparel C., Siegrist F., Petty T. J., Kaiser L. Picornavirus and enterovirus diversity with associated human diseases. *Infection, Genetics and Evolution*, 2013, vol. 14, pp. 282–293. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2012.10.016>
3. Oberste M. S., Maher K., Kilpatrick D. R., Flemister M. R., Brown B. A., Pallansch M. A. Typing of human enteroviruses by partial sequencing of VP1. *Journal of Clinical Microbiology*, 1999, vol. 37, no. 5, pp. 1288–1293.
4. Mirand A., Archimbaud C., Henquell C., Michel Y., Chambon M., Peigue-Lafeuille H., Bailly J.-L. Prospective identification of HEV-B enteroviruses during the 2005 outbreak. *Journal of Medical Virology*, 2006, vol. 78, no. 12, pp. 1624–1634. <https://doi.org/10.1002/jmv.20747>
5. Mirand A., Henquell C., Archimbaud C., Peigue-Lafeuille H., Bailly J.-L. Emergence of recent echovirus 30 lineages is marked by serial genetic recombination events. *Journal of General Virology*, 2007, vol. 88, no. 1, pp. 166–176. <https://doi.org/10.1099/vir.0.82146-0>

6. Altschul S. Basic local alignment search tool. *Journal of Molecular Biology*, 1990, vol. 215, no. 3, pp. 403–410. <https://doi.org/10.1006/jmbi.1990.9999>

7. Tamura K., Stecher G., Peterson D., Filipiński A., Kumar S. MEGA6: Molecular Evolutionary Genetics Analysis Version 6.0. *Molecular Biology and Evolution*, 2013, vol. 30, no. 12, pp. 2725–2729. <https://doi.org/10.1093/molbev/mst197>

8. Poklonskaya N. V., Amvros'eva T. V., Lozyuk S. K., Shilova Yu. A., Bogush Z. F., Biskina N. M. Molecular epidemiology of enteroviruses in patient with severe neurological infection. *Vesti Natsyonal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya biyalagichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Biological series*, 2017, no. 3, pp. 29–36 (in Russian).

9. Bian L., Wang Y., Yao X., Mao Q., Xu M., Liang Z. Coxsackievirus A6: a new emerging pathogen causing hand, foot and mouth disease outbreaks worldwide. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 2015, vol. 13, no. 9, pp. 1061–1071. <https://doi.org/10.1586/14787210.2015.1058156>

Информация об авторах

Поклонская Наталья Владимировна – канд. биол. наук, вед. науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии (ул. Филимонова, 23, 220114, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: labsanvir@gmail.com

Амвросьева Тамара Васильевна – д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией. Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии (ул. Филимонова, 23, 220114, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: amvrosieva@gmail.com

Шилова Юлия Александровна – мл. науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии (ул. Филимонова, 23, 220114, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: labsanvir@gmail.com

Кишкурно Елена Петровна – канд. мед. наук, доцент. Белорусская медицинская академия последипломного образования (ул. П. Бровки, 3/3, 220013, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: e-kishkurno@yandex.ru

Information about the authors

Natalia V. Paklonskaya – Ph. D. (Biol.), Leading researcher. Republican Scientific and Practical Center for Epidemiology and Microbiology (23, Filimonov Str., 220114, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: labsanvir@gmail.com

Tamara V. Amvrosieva – Ph. D. (Med.), Professor, Head of the Laboratory. Republican Scientific and Practical Center for Epidemiology and Microbiology (23, Filimonov Str., 220114, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: amvrosieva@gmail.com

Yuliya A. Shilova – Junior researcher. Republican Scientific and Practical Center for Epidemiology and Microbiology (23, Filimonov Str., 220114, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: labsanvir@gmail.com

Elena P. Kishkurno – Ph. D. (Med.), Assistant Professor. Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (3/3, P. Browka Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: e-kishkurno@yandex.ru