

УДК: 616.9:578.835.17-036.22(470+571)"2014"

ВИРУС КОКСАКИ А6 В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В 2014 ГОДУ

Л.Н. Голицына, В.В. Зверев, О.В. Парфенова, Н.В. Епифанова,
Т.А. Сашина, А.Ю. Кашников, Г.И. Григорьева, Н.А. Новикова
ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии
и микробиологии им. академика И.Н.Блохиной» Роспотребнадзора,
г. Нижний Новгород

До недавнего времени вирус Коксаки А6 (СА6), один из представителей вида Энтеровирус А (ЭВА), имел ограниченное распространение и был связан со спорадической заболеваемостью герпангиной и энтеровирусной экзантемой полости рта и конечностей (ящуроподобный синдром, англ. – hand, foot and mouth disease (HFMD)). Начиная с 2008 г. этот вирус, вместе с СА16 и Энтеровирусом 71 (ЭВ71), повсеместно вошел в число ведущих возбудителей HFMD, вызывая при этом заболевание с атипичными клиническими проявлениями и течением. В России активизация циркуляции СА6 наблюдается с 2010 г., а в 2014 г. он, доминируя среди выявленных неполиомиелитных энтеровирусов, обусловил относительно высокий уровень заболеваемости энтеровирусной экзантемой, герпангиной и малыми формами энтеровирусной инфекции (ЭВИ). На основе проведенного анализа фрагмента VP1 генома российских и зарубежных штаммов показано, что в результате молекулярной эволюции СА6 сформировал новый эпидемический вариант, который так же, как и другие актуальные эпидемические типы ЭВ, требует непрерывного мониторинга и, в случае дальнейшего сохранения активности циркуляции и повышения вирулентности, разработки специфических средств профилактики.

Ключевые слова: энтеровирусная инфекция, энтеровирусная экзантема, вирус Коксаки А6.

COXSACKIEVIRUS A6 IN RUSSIAN FEDERATION IN 2014

L.N. Golitsyna, V.V. Zverev, O.V. Parfenova, N.V. Epifanova, N.A. Sashina, A.Y. Kashnikov, G.I. Grigorjeva and N.A. Novikova

Academician Blokhina Nizhny Novgorod Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Federal Service on Surveillance and Consumer Rights Protection and Human Welfare

Until recently, the Coxsackievirus A6 (CA6), one of the representatives of the species Enterovirus A, had limited distribution and has been associated with sporadic cases of herpangina or hand, foot and mouth disease (HFMD). Since 2008, the virus, along with CA16 and Enterovirus 71 (EV71), worldwide ranked among the leading agents of HFMD, causing a disease with atypical clinical manifestations and course. In Russia, the activation of virus circulation CA6 observed since 2010, and in 2014

this virus was dominating among the identified non-polio enteroviruses, caused a relatively high incidence of HFMD, herpangina and small forms of enteroviral infection. Based on the analysis of the genome fragment VP1 Russian and foreign strains, it was shown that the results of molecular evolution virus CA6 formed a new epidemic subtype, as well as other relevant epidemic types EV, requires continuous monitoring and, in case of further activity conservation circulation and increase virulence, development of specific means of prevention.

Key words: enterovirus infection, enterovirus exanthema, Coxsackievirus A6.

Вирус Коксаки А6 является представителем вида *Enterovirus A*, рода *Enterovirus*, семейства *Picornaviridae*. Впервые он был выделен у больного серозным менингитом (СМ) в 1949 г. и относится к числу энтеровирусов «старых серотипов».

До 2008 г. СА6 был распространен преимущественно в странах Юго-Восточной Азии и входил в ряд вирусов, часто выявляющихся при спорадической заболеваемости герпангиной и ящуроподобным синдромом, основными возбудителями которого в то время являлись вирусы СА16 и ЭВ71 [15, 32, 42]. В европейских странах и США этот вирус так же, как и другие представители вида ЭВА, относительно редко выявлялся у больных [8, 11, 25, 37, 41], однако составил значительную долю (10,5 %) энтеровирусов, идентифицированных у здоровых детей в Норвегии в 2001-2003 гг., что свидетельствовало о его скрытой циркуляции среди населения [45].

В последние годы СА6 активизировался не только в странах Юго-Восточной Азии и Тихоокеанского региона, но и по всему миру. Вспышки и подъемы заболеваемости энтеровирусной экзантемой и герпангиной, связанные с этим вирусом, были зарегистрированы там, где прежде отмечались только редкие спорадические случаи: в Финляндии в 2008 г. [38], в Испании в 2008 и 2011 гг. [13, 33], во Франции в 2010 г. [12], Великобритании в 2010-2014 гг. [35], в США в 2011-2012 гг. [24], на Кубе в 2011-2013 гг. [18], в Израиле и Новой Зеландии в 2012-2013 гг. [10, 22]. В странах Азиатско-Тихоокеанского региона, начиная с 2012 г., СА6 числится среди наиболее распространенных возбудителей HFMD, опережая СА16 и, порой, ЭВ71, в связи с чем обсуждается вопрос о разработке вакцины против этого вируса [9, 21, 23, 36, 40, 46].

В России СА6 был выделен в Новосибирске в 2008 г. у больной с типичной формой экзантемы полости рта и конечностей [3]. В 2010-2012 гг. этот вирус был выявлен при спорадической заболеваемости ЭВИ, герпангиной, ОКИ, ОРВИ в разных регионах России [1, 29]. Групповая заболеваемость, связанная с СА6, отмечалась в 2011 г. в Ростовской области (герпангина), и в 2012 г. в Нижнем Новгороде (ящуроподобное заболевание) [1].

Материалы и методы

Вирусодержащие образцы. В 2014 г. исследовано 742 образца материала от 729 больных с различными клиническими формами ЭВИ и подозрением на ЭВИ (фекалии, СМЖ, носоглоточные смывы, кДНК ЭВ, пассажный материал), собранного при спорадической заболеваемости, вспышках, групповых заболеваниях ЭВИ и 22-х объектов окружающей среды, поступивших в Приволжский региональный научно-методический центр по изучению ЭВИ и Референс-центр по мониторингу за ЭВИ из 34-х субъектов 9-ти федеральных округов Российской Федерации. Работа проводилась при взаимодействии с Управлениями Роспотребнадзора, Центрами гигиены и эпидемиологии (ЦГиЭ) в субъектах РФ.

Выявление энтеровирусов методом ОТ-ПЦР проводили с использованием тест-системы «АмплиСенс Enterovirus» (ЦНИИЭ, Москва).

Генотипирование ЭВ проводили путем секвенирования фрагмента области VP1 генома ЭВ [34]. Первичную структуру кДНК определяли с использованием «Стартового набора реагентов для постановки реакции секвенирования» (Beckman Coulter) и набора реагентов ABI PRISM BigDye Terminator v.3.1. (Applied Biosystems) в автоматическом режиме на секвенаторах GenomeLab™ GeXP (США) и ABI Prism 3100 (США), соответственно. Нуклеотидные последовательности фрагментов кДНК идентифицировали с использованием программы BLAST [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/>].

Выравнивание и филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей проводили с использованием пакетов программ MEGA.5.2. [39] и Beast v1.8.1 [17] и нуклеотидных последовательностей фрагмента области VP1 генома штаммов вируса Коксаки А6, представленных в GenBank и определенных в настоящем исследовании: KT218559- KT218615.

Результаты и обсуждение

В 2014 г. тип вируса был установлен у 404 больных и в 7 ООС. Спектр неполиомиелитных энтеровирусов, идентифицированных у больных, был представлен 9-ю типами вида ЭВА: Коксаки А2, 4, 5, 6, 10, 14, 16, ЭВ71, ЭВ76; 16-ю типами вида ЭВВ: Коксаки А9, Коксаки В2-5, ЕСНО1, 2, 4, 6, 7, 9, 11, 14, 18, 25, 30; 4-мя типами вида ЭВС: Коксаки А1, 19, 22, 24 [5]. Соотношение видов ЭВА:ЭВВ:ЭВС составило 59,2%:37,6%:3,2% и принципиально отличалось от соотношения, наблюдавшегося в пери-

од 2008-2014 гг., когда из года в год в структуре типированных неполиомиелитных энтеровирусов преобладала доля вирусов вида *Энтеровирус В* [2, 6, 7]. В ООС были идентифицированы неполиомиелитные вирусы 4-х типов: СА6, ЭВ76, Коксаки В3, Коксаки В5.

Анализ пейзажа типированных энтеровирусов показал, что в 2014 г. на большинстве обследованных территорий РФ значительно снизилась активность циркуляции вируса ЕСНО30 (13,2% всех типированных НПЭВ против 42,3% в 2013 г.), и ряда других возбудителей СМ (вирусы ЕСНО6, ЕСНО9, ЕСНО11 и др.), что обусловило снижение заболеваемости СМ. Эпидемический процесс СМ в этих регионах поддерживался преимущественно циркуляцией вирусов Коксаки В5, ЕСНО11, Коксаки В4 [5].

Число идентифицированных вирусов вида ЭВА – основных возбудителей энтеровирусной экзантемы и герпангины, соответствовало уровню 2013 года (рис. 1). При этом, в общем количестве типированных НПЭВ значительно уменьшилась доля ЭВ71 (с 9,8 % в 2013 г. до 1,7%, 86 и 7 штаммов, соответственно) и значительно выросла доля СА6 (с 3,7% до 39,1%, 32 и 158 штаммов, соответственно). Большинство (22 из 32) исследованных в 2014 г. случаев групповой заболеваемости ЭВИ было связано с СА6.

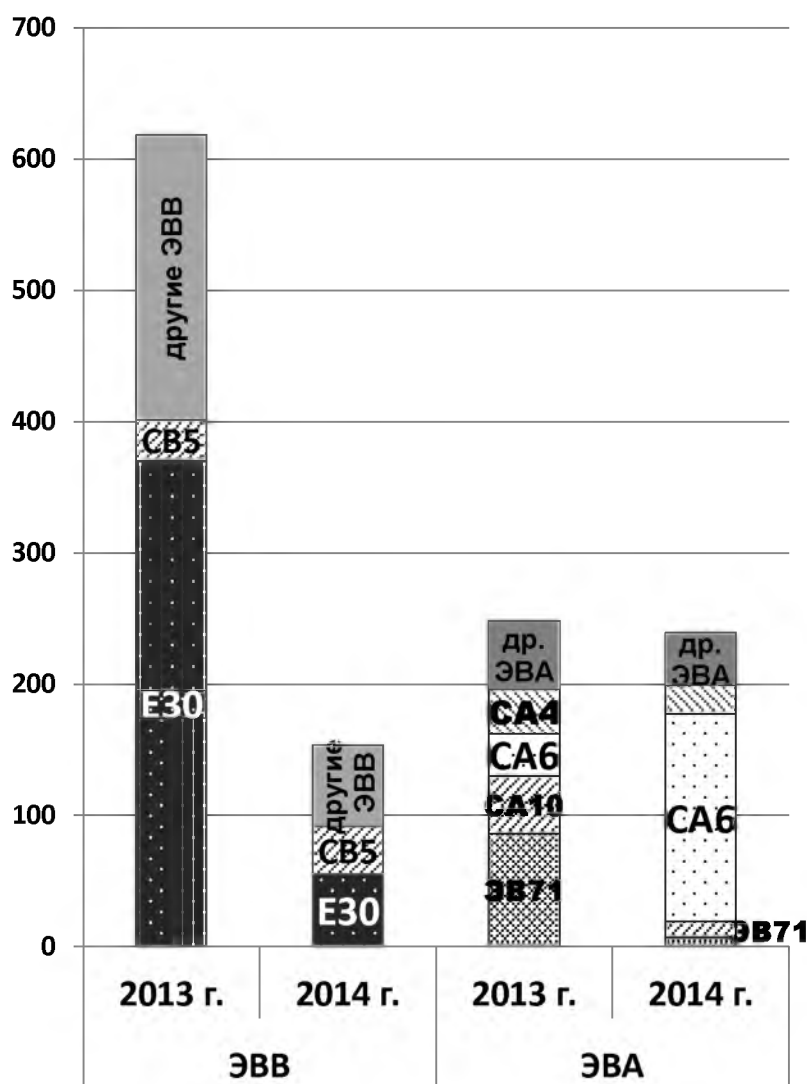


Рисунок 1. Энтеровирусы видов ЭВВ и ЭВА, идентифицированные в 2013 и 2014 гг.

В 2014 г. СА6 занял доминирующее положение среди всех типированных НПЭВ и был выявлен как при вспышечной, так и при спорадической заболеваемости экзантемой, герпангиной и другими формами ЭВИ на территории 18-ти субъектов 7-ми федеральных округов РФ: в Красноярском и Ставропольском краях; Республиках Башкортостан, Коми, Татарстан, Чувашия; Архангельской, Волгоградской, Воронежской, Ивановской, Калининградской, Курганской, Курской, Липецкой, Нижегородской, Ростовской, Рязанской областях; Ханты-Мансийском автономном округе. Следует отметить, что

широкое распространение СА6 получил, по видимому, еще в 2013 г.: его циркуляция была зафиксирована в 14-ти субъектах 5-ти федеральных округов РФ.

В 2014 г. СА6 выявлялся у больных с диагнозами ЭВИ, экзантема, герпангина, ОРВИ, гастроэнтерит. При анализе документации выявлены 3 случая тяжелого течения инфекции: 2 – с неврологическими осложнениями (СМ, ОРВИ с менингизмом), 1 – тяжелая форма герпангины; отмечено наличие ошибочных первичных диагнозов: ветряная оспа, герпетическая инфекция, атопический дерматит, васкулит. Среди заболевших преобладали дети до 5 лет, но зарегистрировано и 10 случаев заболеваний у взрослых в возрасте от 18 до 37 лет (рис. 2). Тяжелая форма герпангины наблюдалась у ребенка в возрасте 1 года, ОРВИ с менингизмом и СМ тяжелого течения – у пациентов 13-ти и 19-ти лет, соответственно.

В последние годы многие зарубежные исследователи наблюдали изменение симптомов энтеровирусной экзантемы при СА6-инфекции по сравнению с типичной формой HFMD, которые проявлялись в виде: 1) нехарактерной для энтеровирусной экзантемы формы сыпи: эритематозной, ветряноподобной, герпесоподобной [10, 14, 20, 30, 44, 47]; 2) генерализованного распространения сыпи по всему телу [14, 15, 16, 30]; 3) потери ногтей спустя 1-2 месяца после инфекции [44].

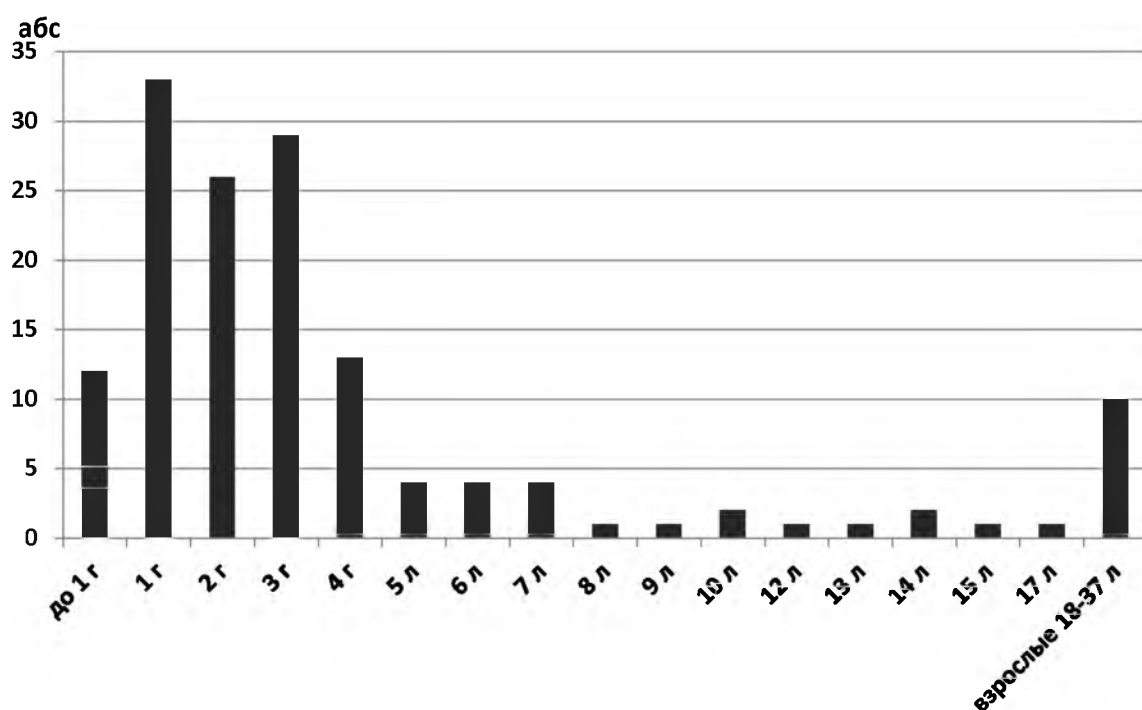


Рисунок 2. Возрастная структура больных Коксаки А6-инфекцией в 2014 г.

В ряде случаев, в том числе и в России, при Коксаки А6-инфекции, сопровождавшейся появлением атипичной для HFMD сыпи, ошибочно выставлялись первичные диагнозы: ветряная оспа или герпетическая экзема [4, 38, 47]. В целом, дифференциальная диагностика заболеваний, связанных с СА6-инфекцией, включала: герпетическую инфекцию, ветряную оспу, васкулит, мультиформную эритему (в том числе синдром Стивена-Джонсона), импетиго, средиземноморскую пятнистую лихорадку, микоплазменную инфекцию [10, 16, 30, 38, 47]. Во многих странах наблюдался рост числа случаев тяжелого течения СА6-инфекции, сопровождавшихся обезвоживанием, длительной лихорадкой, болевым синдромом [24,36], и осложнениями в форме энцефалита [11, 19, 46], миокардита [46], ОВГ [26], орхита [43], пневмонии [18]. Однако следует отметить, что большинство заболеваний заканчивалось полным выздоровлением, летальных случаев не зарегистрировано. Нередко отмечалась нетипичная сезонность (зима – ранняя весна) и относительно высокая заболеваемость у взрослых [10, 38].

В данной работе проведен филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей фрагмента области VP1 генома штаммов СА6, полученных в наших исследованиях и представленных в международной базе данных. Установлено, что СА6, идентифицированные в России в 2010-2014 гг., можно отнести к двум разным генотипам (условно В и С) (рис 4). Уровень дивергенции нуклеотидных последовательностей штаммов, принадлежавших к этим двум разным генотипам, колебался в преде-

лах 8,6-16,1 %. Вирусы СА6, условно отнесенные к генотипам А1-А3 (на основании различий нуклеотидных последовательностей не менее 15 % между собой и генотипами В и С), в РФ не выявлялись.

СА6 генотипа В выявлялся преимущественно в Европе, реже в Японии и Китае. Вирус этого генотипа преобладал среди российских СА6 до 2012 г. включительно. Российские штаммы генотипа В разделились на 2 субтипа: В1 и В2 (с уровнем дивергенции нуклеотидных последовательностей от 6,0 до 12,0 %), сгруппировавшись и в том и в другом случае с европейскими штаммами, выделенными в 2008-2010 гг. [11, 31].

По данным литературы СА6 этого генотипа были этиологически связаны со случаями герпангины или типичной формы HFMD [32, 35]. К этому генотипу относился штамм, выделенный в Новосибирске в 2008 г. [3], и вирус, вызвавший в 2011 г. вспышку герпангины в Ростове на Дону [1]. В 2014 г. вирус этого генотипа был представлен только одним штаммом (субтип В2), идентифицированным у больного ЭВИ из г. Белая Калитва Ростовской области.

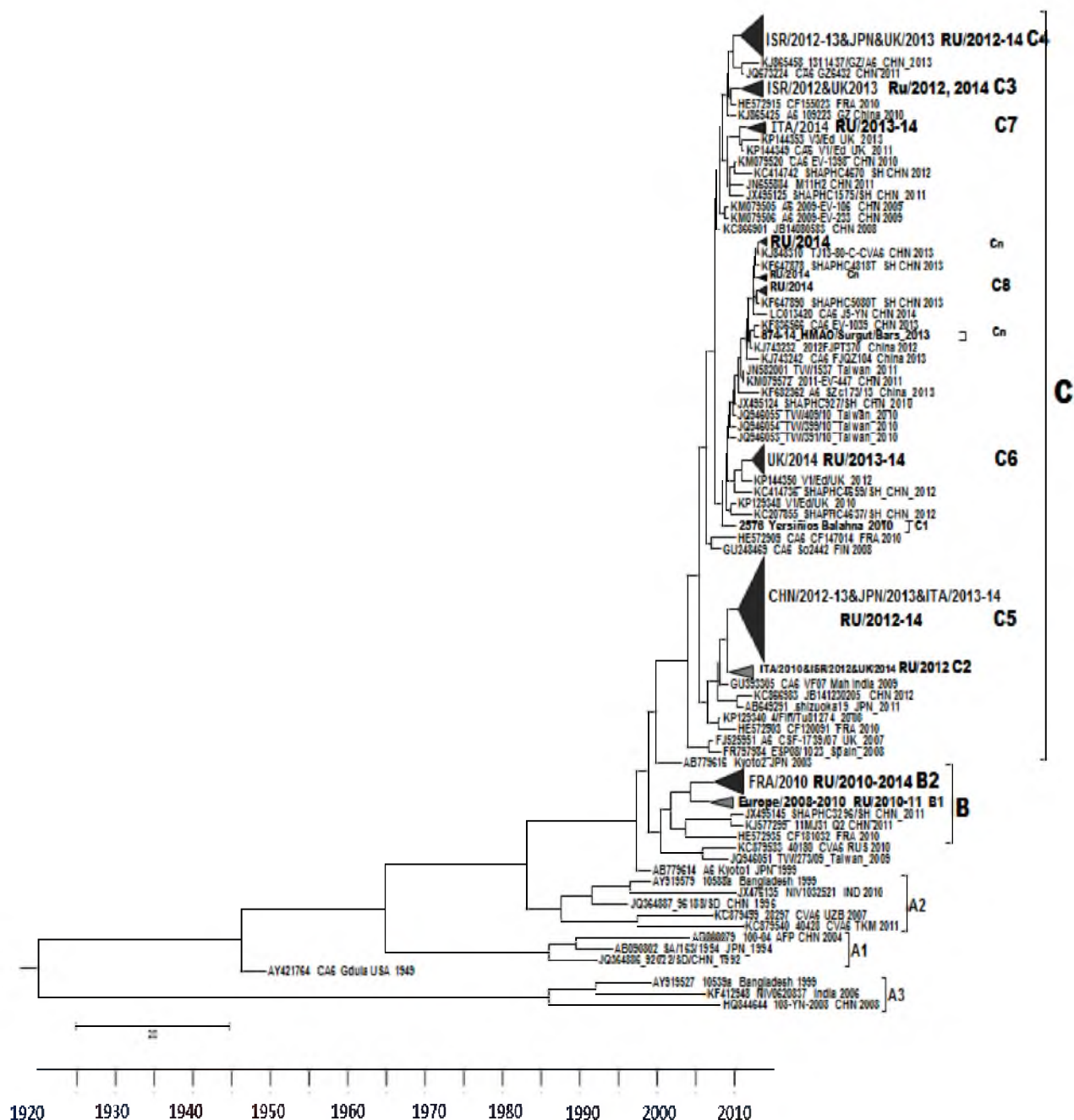


Рисунок 4. Филогенетическое дерево, построенное на основе анализа частичной (282 н.о.) нуклеотидной последовательности области VP1 генома штаммов вируса Коксаки А6, с использованием алгоритма Markov chain Monte Carlo, представленного в версии Beast v1.8.1. Звездочками отмечены узлы с апостериорной вероятностью выше 0,95.

До 2008 г. в мире были идентифицированы только вирусы СА6 генотипов А и В. Вирус генотипа С был выявлен в 2008 г. одновременно в Испании (полифилетичная вспышка HFMD с онихомаденозом) [13], Финляндии [11], Великобритании [27] и Китае [23], в 2009 г. – в Индии [26]. В настоящее время повсеместно распространился вирус именно этого генотипа. Преимущественно именно с ним связаны изученные разнообразные атипичные формы HFMD и случаи тяжелого течения СА6-инфекции [10, 15, 20, 44]. В России вирус этого генотипа появился в 2010 г. и был выявлен в одном случае – у больного из Нижегородской области с первичным диагнозом иерсиниоз. При построении филогенетического дерева российские штаммы СА6 генотипа С, идентифицированные в 2012-2014 гг., образовали несколько достоверных монофилетических кластеров, внутри которых они группировались с зарубежными штаммами (субтипы С2-С6), или только между собой (субтипы С7 и С8). Штамм СА6, идентифицированный в 2010 г. в Нижегородской области, не группировался достоверно ни с одним из известных штаммов и был обозначен нами как субтип Ru/2010C1. Некоторые штаммы образовали несколько недостоверных кластеров между собой или с зарубежными изолятами и были обозначены нами как субтипы Сп. В 2014 г. в РФ были выявлены штаммы субтипов С3-С8, Сп. Дивергенция нуклеотидных последовательностей исследуемого фрагмента области VP1 генома штаммов одного субтипа не превышала 4,5 %, штаммов разных субтипов колебалась в пределах 2,6-9,5 %. Наиболее многочисленными и распространенными были вирусы субтипа С5 (таблица). Циркуляция СА6 этого субтипа в России была впервые зафиксирована в 2012 г. при изучении вспышки энтеровирусной экзантемы в детском дошкольном учреждении Нижнего Новгорода. В 2013 г. он был выявлен на территории 6-ти субъектов РФ: Вологодской, Ивановской, Курганской, Смоленской, Тюменской областях, Ханты-Мансийском автономном округе. Вместе с российскими штаммами СА6 в кластер С5 вошли штаммы, выделенные при изучении эпидемического подъема заболеваемости HFMD в китайских провинциях Гуандун и Тяньцзинь в 2012-2013 гг., у детей с HFMD в Японии и Италии в 2013-2014 гг. [28, 40]. Таким образом, СА6 субгенотипа С5 был представлен штаммами, циркулировавшими в географически отдаленных регионах в один и тот же промежуток времени. Эта особенность отмечалась и для других субтипов СА6 генотипа С: С2-С4 и С6 и, по-видимому, характерна для всего генотипа С в целом. Так, второй по численности в РФ в 2014 г. субгенотип С4 был представлен российскими штаммами, выявленными в 2012-2014 гг., и штаммами, выделенными в 2012 г. в Таиланде, в 2012-2013 гг. в Израиле и в 2013 г. – в Японии и Великобритании [10, 20, 36].

Таблица 1.
Распространенность субгенотипов вируса Коксаки А6 в субъектах РФ в 2014г.

Субъект РФ	Субгенотип Коксаки А6								
	В1	С3	С4	С5	С6	С7	С8	Сп	н/у*
Воронежская область			1	3				1	5
Ивановская область				6					6
Курская область			3	2					5
Липецкая область		1		6					1
Рязанская обл.				4					4
Волгоградская область			1	5			1		1
Ростовская область	1	2	2	2	4			1	12
Республика Коми				3					3
Архангельская область			3	2					5
Калининградская область				1					1
Республика Башкортостан		1	2	13	1		2	1	1
Республика Татарстан				5	6		2	2	2
Чувашская Республика			3					4	7
Нижегородская область				8	4			3	4
Ставропольский край						3			3
Красноярский край			2	4					6
Курганская обл.			7			2			9
Ханты-Мансийский АО			2	6		2		3	1

Всего	1	4	26	70	15	7	5	15	15	158
-------	---	---	----	----	----	---	---	----	----	-----

* - генотип не установлен

Заключение

1. Отличительной чертой сезона ЭВИ в РФ в 2014 г. стало доминирование и широкая распространенность вируса Коксаки А6. Именно вследствие активизации этого вируса в целом по стране сохранился относительно высокий уровень заболеваемости энтеровирусной экзантемой, герпангиной и малыми формами ЭВИ.

2. Вирус Коксаки А6 нового генотипа, обозначенного нами как генотип С, в 2014 г. присутствовал на территории 18-ти субъектов РФ, при этом проявлялся в отдельных регионах и ранее – в 2010-2013 гг. За последние 15 лет вирус этого генотипа широко распространился по всему миру и на сегодняшний день, наряду с ЭВ71 и вирусом Коксаки А16, входит в число ведущих возбудителей энтеровирусной экзантемы, вызывая при этом атипичные формы заболевания.

3. В результате молекулярной эволюции вирус Коксаки А6 сформировал новый эпидемический вариант, который так же, как и другие, актуальные в настоящее время, эпидемические типы ЭВ требует непрерывного мониторинга и, в случае дальнейшего сохранения активности циркуляции и повышения вирулентности, разработки специфических средств профилактики.

Литература

1. Голицына Л.Н., Фомина С.Г., Парфенова О.В. и др. Молекулярно-генетическая характеристика эпидемически значимых энтеровирусов вида А // Медицинский альманах. – 2013. – №2. – С.96-99.
2. Голицына Л.Н., Новикова Н.А., Фомина С.Г. и др. Молекулярная характеристика эпидемического варианта вируса ЕСНО30-2013 // Сборник трудов VIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молекулярная диагностика-2014» / Под ред. В.И. Покровского. – М., 2014. – Т.1. – С. 416-417.
3. Демина А.В., Терновой В.А., Нордер Х., Нетесов С.В. Случай энтеровирусной экзантемы полости рта и конечностей, вызванный вирусом Коксаки А6 // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2011. – № 3. – С. 23-26.
4. Ермоленко М.В., Михеева И. В. О необходимости лабораторной диагностики ветряной оспы: Материалы VII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием (Москва, 30марта – 1 апреля 2015 г.) // Инфекционные болезни. – 2015. – Т.13. Приложение №1. – С. 122.
5. Заболеваемость, этиологическая структура и вопросы профилактики энтеровирусной (неполио) инфекции // Информационный бюллетень №2. – 2015. – Доступно online: <http://www.nniiem.ru/file/v-pomosch-praktiku/byulleten-evi-n2.pdf>.
6. Морозова Н.С., Чернявская О.П., Михайлова Ю.М. и др. Энтеровирусная (неполио) инфекция в Российской Федерации в сезон 2013 года // ЗНИСО. – 2014. – №10. – С. 34-37.
7. Новикова Н.А., Голицына Л.Н., Фомина С.Г. Ефимов Е.И. Молекулярный мониторинг непOLIOMIELITных энтеровирусов на территории России в 2008-2011 г. // Журн. микробиол. – 2013. – № 1. – С. 75–78.
8. Antona D., Leveque N., Chomel J.J. et al. Surveillance of enterovirus in France, 2000-2004. // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2007. – Vol. 26. – P. 403 – 412.
9. Beh P.L., Farid A.J., Nabil S.H. et al. Detection and characterization of viruses causing hand, foot and mouth disease from children in Seri Kembangan, Malaysia // Trop. Biomed. – 2014. – Vol. 31(4). – P. 654-662.
10. Ben-Chetrit E., Wiener-Well Y., Shulman L.M. et al. Coxsackievirus A6-related hand foot and mouth disease: skin manifestations in a cluster of adult patients // J. Clin. Virol. – 2014. – Vol. 59. – P. 201-203.
11. Blomqvist S., Klemola P., Kajjalainen S. et al. Co-circulation of coxsackieviruses A6 and A10 in hand, foot and mouth disease outbreak in Finland // J. Clin. Virol. – 2010. – Vol. 48. – P. 49-54.
12. Blomqvist S., Paananen A., Salovainien-Kopra C. et al. Eight years of experience with molecular identification of human enteroviruses // J. Clin. Microbiol. – 2008. – Vol. 46. – P. 2410-2413.
13. Bracho M.A., Gonza'lez-Candelas F., Valero A. et al. Enterovirus co-infections and onychomadesis after hand, foot, and mouth disease, Spain, 2008 // Emerg. Infect. Dis. – 2011. – Vol. 17. – P. 2223-2231.
14. Feder, H. M., Jr., Bennett, N. & Modlin, J. F. Atypical hand, foot, and mouth disease: a vesiculobullous eruption caused by Coxsackie virus A6 // Lancet Infect. Dis. – 2014. – Vol. 14. – P. 83-86.

15. Chen Y.J., Chang S.C., Tsao K.C. et al. Comparative genomic analysis of Coxsackievirus A6 strains of different clinical disease entities // PLoS ONE. – 2012. – No. 7(12): e52432. doi:10.1371/journal.pone.0052432.
16. Chung W. H., Shih S. R., Chang C. F. et al. Clinicopathologic analysis of coxsackievirus a6 new variant induced widespread mucocutaneous bullous reactions mimicking severe cutaneous adverse reactions // J. Infect. Dis. – 2013. – Vol. 208. – P. 1968-1978.
17. Drummond A.J., Suchard M.A., Xie D. and Rambaut A. Bayesian phylogenetics with BEAUti and the BEAST 1.7 // *Molecular Biology and Evolution*. – 2012. – Vol. 29. – P. 1969-1973.
18. Fonseca M. C., Sarmiento L., Resik S. Coxsackievirus A6 and enterovirus 71 causing hand, foot and mouth disease in Cuba, 2011–2013 // Arch. Virol. – 2014. – Vol. 159(9). – P. 2451-2455.
19. Fujimoto T., Iizuka S., Enomoto M. et al. Hand, foot, and mouth disease caused by coxsackievirus A6, Japan, 2011 // Emerg. Infect. Dis. – 2012. – Vol. 18. – P. 337-339.
20. Gaunt E., Harvala H., Osterback R. et al. Genetic characterisation of Coxsackievirus A6 variants associated with atypical hand, foot and mouth disease; a potential role of recombination in emergence and pathogenicity // J. Gen. Virol. – 2015. – Vol. 96. – P. 1067–1079.
21. Han J.F., Xu S., Zhang Y., Zhu S.Y. et al. Hand, foot, and mouth disease outbreak caused by coxsackievirus A6, China, 2013 // J. Infect. 2014. – Vol. 69(3). – P. 303-305.
22. Hayman R., Shepherd M., Tarring C., Best E. Outbreak of variant hand-foot-and-mouth disease caused by coxsackievirus A6 in Auckland, New Zealand // J. Paediatr. Child Health. – 2014. – Vol. 50(10). – P. 751-755.
23. He Y.Q., Chen L., Xu W.B et al. Emergence, Circulation, and Spatiotemporal Phylogenetic Analysis of Coxsackievirus A6- and Coxsackievirus A10-Associated Hand, Foot, and Mouth Disease Infections from 2008 to 2012 in Shenzhen, China // J. Clin. Microbiol. – 2013. – Vol. 51. – P. 3560-3566.
24. McIntyre M.G., Stevens K. M., Davidson S. et. al. Severe Hand, Foot, and Mouth Disease Associated with Coxsackievirus A6 — Alabama, Connecticut, California, and Nevada, November 2011–February 2012 // MMWR. – 2012. – Vol. 61, No. 12. – P. 213-214.
25. Khetsuriani N, Lamonte-Fowlkes A, Oberst S, Pallansch MA Enterovirus surveillance--United States, 1970-2005 // MMWR. – 2006. – Vol. 55. - P.1–20.
26. Laxmivandana R., Yergolkar P., Gopalkrishna V., Chitambar S.D. Characterization of the non-polio enterovirus infections associated with acute flaccid paralysis in South-Western India // PLoS One. – 2013. – Vol. 8(4):e61650. doi: 10.1371/journal.pone.0061650.
27. Leitch E.C., Harvala H., Robertson I. et al. Direct identification of human enterovirus serotypes in cerebrospinal fluid by amplification and sequencing of the VP1 region // J. Clin. Virol. – 2009. – Vol. 44(2). – P. 119-124.
28. Lu J., Zeng H., Zheng H. et al. Hand, foot and mouth disease in Guangdong, China, in 2013: new trends in the continuing epidemic // Clin. Microbiol. Infect. – 2014. – Vol. 20(7). – P. O442- O445.
29. Lukashev A.N., Shumilina E.Y., Belalov I.S. et al. Recombination strategies and evolutionary dynamics of the Human enterovirus A global gene pool // J. Gen. Virol. – Vol. 95. – P. 868-873.
30. Mathes E.F., Oza V., Frieden I.J. et al. “Eczema Coxsackium” and Unusual Cutaneous Findings in an Enterovirus Outbreak // Pediatrics. – 2013. – Vol. 132(1). – P. e149-e157.
31. Mirand A., Henquell C., Archimbaud C., et al. Outbreak of hand, foot and mouth disease/herpangina associated with coxsackievirus A6 and A10 infections in 2010, France: a large citywide, prospective observational study // Clin. Microbiol. Infect. – 2012. – Vol. 18. – P. 110-118.
32. Momoki T.S. Surveillance of enterovirus infections in Yokohama city from 2004 to 2008 // Jpn. J. Infect. Dis. – 2009. – Vol. 62. – P. 471-473.
33. Montes M, Artieda J, Piñeiro LD et al. Hand, foot, and mouth disease outbreak and coxsackievirus A6, northern Spain, 2011 // Emerg Infect Dis. – 2013. – Vol. 19(4). – P. 677-678.
34. Nix W.A., Oberste M.S., Pallansch M.A. Sensitive, seminested PCR amplification of VP1 sequences for direct identification of all enterovirus serotypes from original clinical specimens // J. Clin. Microbiol. – 2006. – Vol. 44. – P. 2698-2704.
35. Österback R., Vuorinen T., Linna M. et al. Coxsackievirus A6 and Hand, Foot, and Mouth Disease, Finland // Emerg. Infect. Dis. – 2009. – Vol. 15(9). – P.1485-1488.
36. Puenpa, J., Mauleekoonphairoj, J., Linsuwanon, P. et al. Prevalence and characterization of Enterovirus infections among pediatric patients with hand foot mouth disease, herpangina and influenza like illness in Thailand, 2012 // PLoS ONE. – 2014. – Vol. 9. e98888. doi:10.1371/journal.pone.0098888
37. Roth B., Enders M., Arents A. et al. Epidemiologic aspects and laboratory features of enterovirus infections in Western Germany, 2000 – 2005 // J. Med. Virol. – 2007. – Vol. 79. – P. 956-962.
38. Sinclair C., Gaunt E., Simmonds P. et al. Atypical hand, foot, and mouth disease associated with coxsackievirus A6 infection, Edinburgh, United Kingdom, January to February 2014 // Euro Surveill. – 2014. – Vol. 19 (12) – pii=20745. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20745>.

39. Tamura K., Peterson D., Peterson N. et al. MEGA5: Molecular Evolutionary Genetics Analysis using Maximum Likelihood, Evolutionary Distance, and Maximum Parsimony Methods // Mol. Biol. and Evol. – 2011. – Vol. 28. – P. 2731-2739.
40. Tan X., Li L., Zhang B. et al. Molecular epidemiology of coxsackievirus A6 associated with outbreaks of hand, foot, and mouth disease in Tianjin, China, in 2013 //Arch. Virol. – 2015. – Vol. 160(4). – P.1097-1104.
41. Trallero G., Avellon A., Otero A. et. al. Enteroviruses in Spain over the decade 1998-2007: virological and epidemiological studies //J. Clin. Virol. – 2010. – Vol. 47. – P. 170-176.
42. Tsao K.C., Huang C.G., Huang Y.L. et al. Epidemiologic features and virus isolation of enteroviruses in Northern Taiwan during 2000-2008 //J. Virol. Meth. – 2010. – Vol. 165(2). – P. 330-332.
43. Vuorinen T., Osterback R., Kuisma J., Ylipalosaari P. Epididymitis Caused by Coxsackievirus A6 in Association with Hand, Foot, and Mouth Disease //J. Clin. Microbiol. – 2014. – Vol. 52(12). – P. 4412-4413.
44. Wei S.H., Huang Y.P., Liu M.C. et al. An outbreak of coxsackievirus A6 hand, foot, and mouth disease associated with onychomadesis in Taiwan, 2010 //BMC Infect. Dis. – 2011. – Vol. 11: 346. Available online: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/11/346>.
45. Witso E., Palacios G., Cinek O. High prevalence of Human enterovirus A infections in natural circulation of human enteroviruses //J. Clin. Microbiol. – 2006. – Vol. 44. – P. 4095-4100.
46. Yang F., Yuan J., Wang X. et al. Severe hand, foot, and mouth disease and coxsackievirus A6-Shenzhen, China //Clin. Infect. Dis. – 2014. – Vol. 59(10). – P. 1504-1505.
47. Yasui H., Makino T., Hanaoka N. et al. A Case of Atypical Hand-Foot-and-Mouth Disease Caused by Coxsackievirus A6: Differential Diagnosis from Varicella in a Pediatric Intensive Care Unit //Jpn. J. Infect. Dis. – 2013. – Vol. 66. P. 564-566.

Сведения об авторах

Голицына Людмила Николаевна – к.б.н, ведущий научный сотрудник ФБУН «НИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора. E-mail: mevirfc@rambler.ru

Зверев Владимир Владимирович - к.б.н, старший научный сотрудник ФБУН «НИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора. E-mail: mevirfc@rambler.ru

Парфенова Ольга Владимировна - к.б.н, биолог ФБУН «НИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора. E-mail: prokaid@sinn.ru