

УДК: 578.835.17:616.98:578.835.1Enterovirus(470.1/.6+571.6)

DOI: 10.62963/2073-2899-2024-46-28-32

ЦИРКУЛЯЦИЯ ВИРУСА КОКСАКИ А5 В ЕВРОПЕЙСКОЙ ЧАСТИ И НА ВОСТОКЕ РОССИИ

Н.В. Пономарева¹, Л.Н. Голицына¹, Е.Ю. Сапега², В.В. Зверев¹,
С.Г. Селиванова¹, Л.В. Бутакова², О.Е. Троценко², Н.А. Новикова¹

¹ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора, Российская Федерация, г. Нижний Новгород;

²ФБУН «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора, Российская Федерация, г. Хабаровск

В течение последних нескольких лет в мире увеличилось число случаев заболеваний HFMD, связанных с Коксаки А5 (CVA5) - инфекцией. Частота обнаружения этого вируса стала сопоставима с доминирующими до настоящего времени возбудителями: CVA6, CVA16, CVA10 и Энтеровирусом А71. Охарактеризована динамика циркуляции CVA5 на территории Европейской части и восточных регионов России в период 2013-2023 гг. изучено генетическое разнообразие и филогенетические взаимосвязи штаммов, выявленных в РФ и других странах. Вирус выявлялся ежегодно, за исключением 2020 г., пики детекции были зафиксированы в 2018 и 2023 гг. Доля CVA5 в структуре этиологических агентов энтеровирусной инфекции составила в среднем 4,27 %, в структуре идентифицированных вирусов вида Enterovirus A – 7,25 %. Инфекция CVA5 чаще проявлялась в виде острого респираторного заболевания – 33,05 %, герпангины – 22,88 %, HFMD – 16,95 %. Для российских штаммов CVA5 была характерна генетическая гетерогенность, проявившаяся одновременной циркуляцией вирусов, относящихся к разным генотипам и геновариантам.

Ключевые слова: энтеровирусная инфекция, вирус Коксаки А5

COXSACKIEVIRUS A5 CIRCULATION IN THE EUROPEAN PART AND IN THE EAST OF RUSSIA

N.V. Ponomareva¹, L.N. Golitsyna¹, E.Yu. Sapega², V.V. Zverev¹, S.G. Selivanova¹,
L.V. Butakova², O.E. Trotsenko², N.A. Novikova¹

¹FBIS Academician Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rospotrebnadzor (Federal Service on Surveillance and Consumer Rights Protection and Human Welfare), Russian Federation, Nizhny Novgorod;

²FBIS Khabarovsk Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rospotrebnadzor, Russian Federation, Khabarovsk

Over the past few years, the number of cases of HFMD diseases associated with Coxsackievirus A5 (CVA5) infection has increased worldwide. The detection rate of this virus has become comparable to the currently dominant pathogens: CVA6, CVA16, CVA10 and Enterovirus A71. The dynamics of CVA5 circulation in the European part and eastern regions of Russia in the period 2013-2023 is characterized. The genetic diversity and phylogenetic relationships of strains identified in the Russian Federation and other countries are studied. The virus was detected annually, with the exception of 2020, detection peaks were recorded in 2018 and 2023. The proportion of CVA5 in the structure of etiological agents of enterovirus infection averaged 4.27%, in the structure of identified Enterovirus A viruses – 7.25%. CVA5 infection was more often manifested in the form of acute respiratory disease 33.05%, herpangina – 22.88%, HFMD – 16.95%. The Russian CVA5 strains were characterized by genetic heterogeneity, manifested by the simultaneous circulation of viruses belonging to different genotypes and genovariants.

Key words: enterovirus infection, Coxsackievirus A5

Вирус Коксаки А5 (CVA5) является представителем вида *Enterovirus A*, рода *Enterovirus*, семейства *Picornaviridae*. Этот вирус относится к числу энтеровирусов «старых серотипов», впервые он был выделен в г. Нью Йорке, США от больного с диагнозом полиомиелита в 1950 г. [5].

Во второй половине XX и начале XXI века CVA5 спорадически выявлялся в разных странах у больных энтеровирусным везикулярным стоматитом с экзантемой (HFMD – англ.: hand, foot and mouth

disease), герпангиной, заболеваниями верхних дыхательных путей и становился причиной небольших вспышек [11, 12]. Однако в течение последних нескольких лет число случаев заболеваний энтеровирусной инфекцией (ЭВИ), связанное с CVA5-инфекцией, увеличилось, вклад этого вируса в этиологию HFMD стал сопоставим с доминирующими до настоящего времени возбудителями: CVA6, CVA16, CVA10 и Энтеровирусом A71. Так, в округе Сяньян (провинция Хубей, Китай) в 2016-2017 гг. доля CVA5 в этиологической структуре HFMD составила 4,56 % [8]. Во Франции в 2021 г. при изучении вспышки HFMD, CVA5 был идентифицирован в 11,1 % подтвержденных случаев ЭВИ [9].

Цель исследования – охарактеризовать динамику циркуляции CVA5 на территории Европейской части и восточных регионов России в период 2013-2023 гг., изучить генетическое разнообразие и филогенетические взаимосвязи штаммов, выявленных в РФ и других странах.

Материалы и методы

В работе проведен ретроспективный анализ динамики циркуляции CVA5 в Российской Федерации.

Штаммы вируса CVA5 были идентифицированы методом частичного секвенирования области VP1 генома [2, 10] у 407 пациентов с различными клиническими формами ЭВИ и в 33 объектах внешней среды в рамках молекулярно-генетического мониторинга циркуляции энтеровирусов на территории Европейской части России, Восточной Сибири и Дальнего Востока, проведенного в 2013-2023 гг. [3]. Мониторинг проводился при взаимодействии с Управлениями Роспотребнадзора, Центрами гигиены и эпидемиологии (ЦГиЭ) в субъектах РФ.

Для филогенетического анализа использовались последовательности CVA5, депонированные в международные базы данных GenBank. Выравнивание нуклеотидных последовательностей, построение дендрограмм и анализ филогенетических взаимоотношений осуществляли с использованием программного обеспечения MEGA 7.0 [7]. Для реконструкции филогенетических взаимосвязей применяли алгоритм Maximum Likelihood и модель Tamura Nei; было проанализировано 1000 псевдорепликатов. Группы последовательностей с бутстреп поддержкой менее 70 при анализе не учитывались.

Результаты и обсуждение

По данным молекулярного мониторинга циркуляции неполиомиелитных энтеровирусов на территории РФ значительная доля в этиологической структуре ЭВИ приходится на вирусы вида *Enterovirus A* – основных возбудителей экзантемных форм ЭВИ. В среднем за период исследования эта доля составила $53,25 \pm 0,49$ %, с минимумом в 2013 г. – $27,26 \pm 1,53$ % и максимумом в 2021 г. – $72,66 \pm 1,89$ % [3]. При этом доминирующим типом как среди вирусов вида *Enterovirus A*, так и в структуре российской популяции возбудителей ЭВИ, в последнее десятилетие является вирус CVA6, на долю которого пришлось в среднем $44,92 \pm 0,66$ % и $25,29 \pm 0,43$ %, соответственно. В России CVA5 до 2013 г. выявлялся в единичных случаях, преимущественно при изучении спорадической заболеваемости ЭВИ, в 2011 г. этот вирус был идентифицирован в очаге ОРВИ в дошкольном учреждении Нижнего Новгорода [1]. Доля CVA5 в структуре этиологических агентов ЭВИ в 2013-2023 гг. составила в среднем $4,27 \pm 0,20$ %, в структуре идентифицированных вирусов вида *Enterovirus A* – $7,25 \pm 0,35$ %. В анализируемый период времени вирус выявлялся ежегодно, за исключением 2020 г. (Рис. 1).

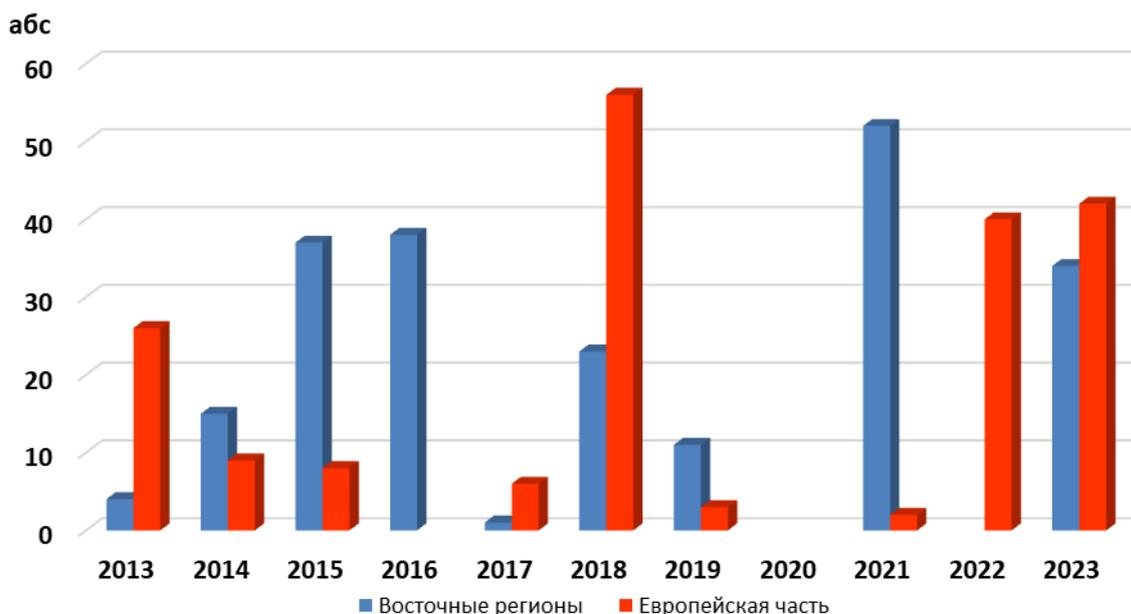


Рис. 1. Динамика обнаружения вируса Коксаки А5 у пациентов с ЭВИ на территории Европейской части и восточных регионов России в 2013-2023 гг.

Снижение активности циркуляции в 2020 г., как в России, так и за рубежом, было зафиксировано для всех возбудителей ЭВИ, что было обусловлено введением ограничительных мероприятий в период пандемии новой коронавирусной инфекции [3, 6]. Пики детекции вируса CVA5 на территории Европейской части и на Востоке России не совпадали, за исключением 2018 и 2023 гг. В пробах сточной воды CVA5 выявлялся в 2018, 2022 и 2023 гг., что в центральных регионах совпало по времени с периодами увеличения числа обнаружений вируса у людей.

Наибольшая часть штаммов CVA5 (56,25 %) была идентифицирована у детей до 3 лет. Вирус выявлялся как у больных, так и у здоровых (дети «групп риска» по полиомиелиту и обследованные по эпидпоказаниям); доля штаммов, идентифицированных у здоровых лиц, составила 11,86 %.

Уточненная информация о клинических проявлениях заболевания была доступна для 118 штаммов. В структуре клинических форм CVA5-инфекции преобладали (55,93±4,57 %) заболевания без характерной для ЭВИ манифестации, которые по первичным диагнозам были обозначены как ОРВИ, лихорадочная форма, ОКИ (Рис.2). На долю респираторных заболеваний пришлось 33,05±4,33 %, герпангины – 22,88±3,87 %, HFMD – 16,95±3,45 %. В 4 случаях CVA5 был обнаружен в образцах нестерильного клинического материала от пациентов с неврологическими проявлениями: у 3 больных был диагностирован серозный менингит, у одного – нейропатия лицевого нерва; у 2 пациентов одновременно с CVA5 были обнаружены вирусы вида *Enterovirus B*.

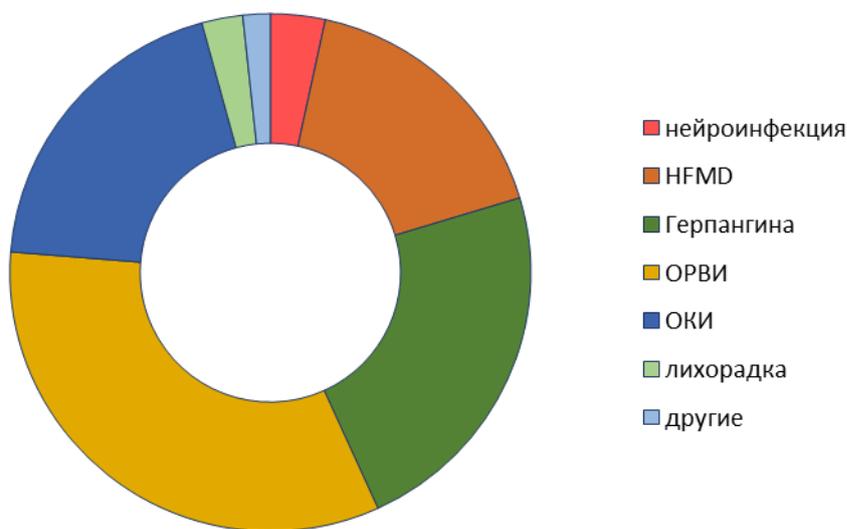


Рис 2. Структура клинических форм CVA5-инфекции

В результате филогенетического анализа нуклеотидных последовательностей генома российских и зарубежных штаммов CVA5 было дифференцировано 10 генотипов вируса. В связи с тем, что общепринятой классификации генотипов CVA5 не существует, были введены условные обозначения генотипов: А-Е, F1-F3, G и H [4]. В анализируемый период времени на территории РФ циркулировали штаммы CVA5, относящиеся к четырём генотипам: F1, F3, G и H (Рис.3).

Большинство (46,22±4,84 %) российских штаммов CVA5, идентифицированных за исследуемый период, относились к генотипу F1. Российские вирусы этого генотипа были генетически неоднородны. Штаммы, выделенные в разные годы, проявили генетическое родство с вирусами, циркулировавшими в разных регионах мира в период до пандемии новой коронавирусной инфекции. До 2019 г. включительно CVA5, относящиеся к этому генотипу, выявлялись как на территории Европейской части, так и на Востоке России. Генотипу F1 принадлежало большинство (43,85±4,61 %) штаммов CVA5, обнаруженных в 2022-2023 гг. на территории центральных регионов.

К генотипу F3 относилось большинство идентифицированных в 2022 г. российских штаммов CVA5 (67,5±7,41 %) [4], в 2023 г. вирусы этого генотипа встречались реже (7,89±3,09 %). Штаммы 2022-2023 гг. группировались вместе со штаммами из Западной Европы, выделенными в 2013-15 гг., однако гомология нуклеотидных последовательностей генома российских вирусов и зарубежных изолятов не превышала 94,3%. Российские штаммы генотипа F3, выделенные до пандемии COVID-19, группировались отдельно от современных штаммов.

Штаммы CVA5, относящиеся к генотипу G, выявлялись в разных регионах России, начиная с 2017 г. ежегодно, кроме 2020 г. Близкое родство российским CVA5 генотипа G проявили вирусы, циркуляция которых фиксировалась на протяжении последних нескольких лет в разных странах. Это были вирусы, изолированные от больных ЭВИ в 2016 г. в Австралии, в 2018 г. в Голландии и в 2021 г. во Франции во время крупной вспышки HFMD [9], а также штаммы, выделенные из сточной воды в США в 2022-2023 гг.

Несколько российских штаммов, выявленных в разных субъектах РФ в 2018 г., и штамм, иден-

тифицированный в 2021 г. у больного ЭВИ из Курска, сформировали монофилетический кластер. Гомология нуклеотидных последовательностей этих вирусов с представленными в GenBank

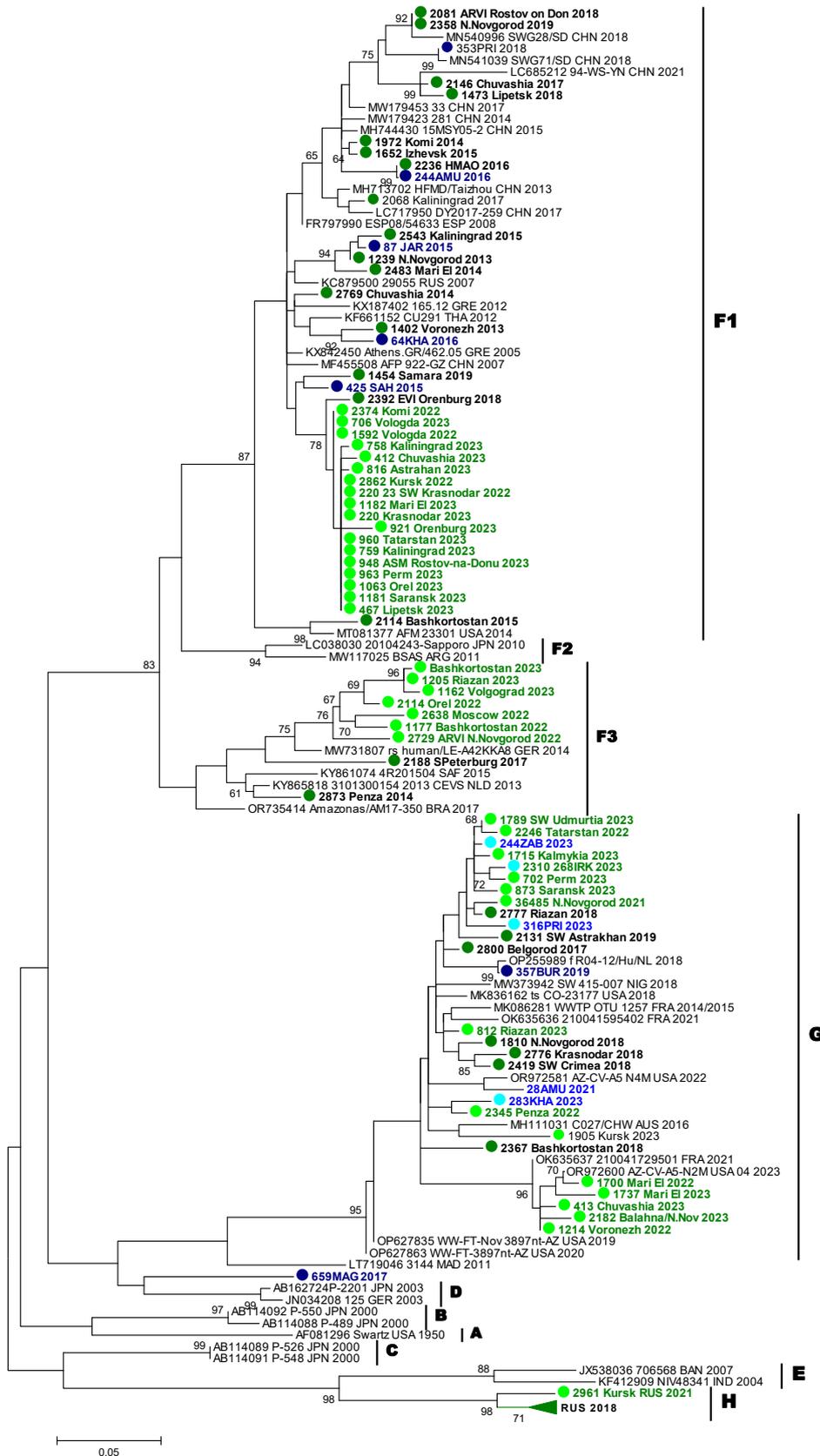


Рис 3. Филогенетическое дерево, построенное на основе анализа частичной (282 н.о.) нуклеотидной последовательности области VP1 генома штаммов вируса Коксаки А5. Маркерами отмечены штаммы, циркулировавшие на территории Европейской части до 2019 г. – ●, в 2021-2023 гг. – ●; на территории восточных регионов до 2019 г. – ●, в 2021 и 2023 гг. – ●. последовательностями ближайших родственных штаммов генотипа Е из Индии (2004 г.) и Бангладеш (2007 г.) не превышала 83%, что дало основание выделить их в отдельный генотип Н [4]. В 2022-2023 гг. вирусы этого генотипа не обнаруживались.

Следует отметить, что нуклеотидные последовательности штаммов, изолированных от больных с различными клиническими проявлениями, и штаммов, выделенных из проб сточной воды, образовывали единые филогенетические кластеры.

Таким образом, для современных штаммов CVA5 характерна генетическая гетерогенность, проявляющаяся одновременной циркуляцией вирусов, относящихся к разным генотипам и геновариантам. Для CVA5, циркулировавших в 2021-2023 гг. на территории Европейской части России, было характерно большее генетическое разнообразие, чем для вирусов, циркулировавших в тот же период на территории Восточной Сибири и Дальнего Востока. Пики активности циркуляции вируса среди населения разных регионов страны также полностью не совпадали. Особенности динамики циркуляции CVA5, отмеченные в разных частях России, и различия генетической структуры территориальных популяций вируса могут быть обусловлены географическим положением и направлениями миграции населения.

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. Способ дифференциальной амплификации фрагмента области VP1 генома энтеровирусов видов Enterovirus A и Enterovirus B: Патент № 2743352, Российская Федерация // Бюллетень ФИПС «Изобретения. Полезные модели». – 2021. – № 5.
3. Заболеваемость, этиологическая структура и вопросы профилактики энтеровирусной (неполио) инфекции: Информационный бюллетень №1-11. – Нижний Новгород, 2014-2023 гг. – Доступно online: <https://www.nniem.ru/development/informanalit/evi.html>.
4. Леонов А.В., Пономарева Н.В., Селиванова С.Г., Зверев В.В., Голицына Л.Н. Молекулярно-генетический мониторинг циркуляции вируса Коксаки А5 // Современные проблемы эпидемиологии, микробиологии и гигиены: Сборник материалов XV Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора. Нижний Новгород, – 2023. – С. 254-258.
5. Dalldorf G. and Sickles G.M. Diagnostic Procedures for Virus and Rickettsial Diseases 2nd Edition / Am. Public Health Assoc., New York, 1953. — P. 153.
6. Forero E.L., Knoester M., Gard L. et al. Changes in enterovirus epidemiology after easing of lockdown measures // J. Clin. Virol. – 2023. – 169:105617.
7. Kumar S., Stecher G. and Tamura K. MEGA7: Molecular Evolutionary Genetic Analysis version 7.0 for bigger datasets // Molecular Biology and Evolution. – 2016. – Vol.33. – P. 1870-1874.
8. Meng X. D., Tong Y., Wei Z. N. et al. Epidemical and etiological study on hand, foot and mouth disease following EV-A71 vaccination in Xiangyang, China // Scientific reports, 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 1-11.
9. Mirand A., Cohen R., Bisseux M. et al. A large-scale outbreak of hand, foot and mouth disease, France, as at 28 September 2021 // Eurosurveillance. – 2021. – Vol. 26, №. 43. – P. 2100978.
10. 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 // Journal of Clinical Microbiology. – 2006. – Vol. 44, N8. – P. 2698-2704.
11. Park K., Lee B., Baek K. et al. Enteroviruses isolated from herpangina and hand-foot-and-mouth disease in Korean children // Virology journal. – 2012. – Vol. 9. – P. 1-6.
12. Pham N. T. K., Thongprachum A., Trinh Q. D. et al. Detection and genetic characterization of enterovirus strains circulating among children with acute gastroenteritis in Japan during 2014–2016 // Infection, Genetics and Evolution. – 2018. – Vol. 61. – P. 16-19.

Сведения об ответственном авторе:

Голицына Людмила Николаевна – к.б.н., ведущий научный сотрудник, руководитель Референс-центра по мониторингу энтеровирусных инфекций, ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, e-mail: lyudmila_galitzina@mail.ru