

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-3-107-116>

Энтеровирусный везикулярный стоматит с экзантемой: эпидемиологические особенности и вакцинопрофилактика

Ю. С. Сытая*, А. Я. Миндлина

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Резюме

Актуальность. В РФ регистрируются эпидемические вспышки энтеровирусного везикулярного стоматита (ЭВС) с экзантемой, характеризующиеся вовлечением детей и тяжелым течением. Кроме того, РФ граничит с Восточной и Юго-Восточной Азией (свыше 2 млн госпитализаций с диагнозом «ЭВС с экзантемой»), что предопределяет высокий риск заноса возбудителя инфекции на территорию страны. При этом во всем мире уровень летальности варьирует и может составлять от 6,46 до 51,0 на 100 тыс. населения. **Цель.** По данным литературы проанализировать эпидемиологические характеристики ЭВС с экзантемой в РФ и мире, а также перспективы вакцинопрофилактики данной инфекции. **Выводы.** По данным современной литературы, ЭВС с экзантемой – наиболее распространенная клиническая форма ЭВИ, которая отличается высокой гетерогенностью возбудителей. На протяжении последних лет заболеваемость ЭВИ во многих субъектах РФ характеризуется тенденцией к росту. Наиболее неблагоприятная эпидемическая ситуация в РФ наблюдается на территории Дальневосточного федерального округа, где регистрируется наибольшее количество случаев ЭВИ. В 2018 г. в Сахалинской обл. выявлено 1058 случаев ЭВИ (222,6 случаев на 100 тыс.). В структуре ЭВИ в РФ преобладают экзантемные формы, герпангина и гастроэнтерит. Следует рассматривать вопрос о введении вакцинации детского населения, поскольку на территории РФ ежегодно регистрируются подъемы заболеваемости ЭВИ в различных регионах. В Китае по эпидемическим показаниям уже применяются вакцины против EV-A71. Активная циркуляция возбудителей ЭВС с экзантемой в Азиатско-Тихоокеанском регионе может повлиять на распространение ЭВИ на территории РФ, поскольку повышается риск завозных случаев инфекции и формирования эпидемических очагов групповой заболеваемости.

Ключевые слова: обзор, энтеровирусный везикулярный стоматит с экзантемой, эпидемическая ситуация, вакцины, вакцинопрофилактика

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Сытая Ю. С., Миндлина А. Я. Энтеровирусный везикулярный стоматит с экзантемой: эпидемиологические особенности и вакцинопрофилактика. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2022;21(3):107-116. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-3-107-116>

Enterovirus vesicular stomatitis with exanthema: Epidemiological Features and Vaccination

YuS Sytaya**, AYa Mindlina

Sechenov University, Russia

Abstract

Relevance. Hand, foot and mouth disease (HFMD) is a disease that is extremely relevant for the Russian Federation. According to modern data, epidemic outbreaks of severe course involving a large number of children are registered in the Russian Federation. At the same time, the mortality rate varies worldwide and can range from 6.46 to 51.00 per 100 thousand population. In addition, the fact that the Russian Federation borders with East and Southeast Asia annually increases the risk of HFMD entering the territory of Russia. Every year, the disease causes more than 2 million hospitalizations in Asia. **Aims.** According to the literature, to analyze the epidemiological characteristics of HFMD in the Russian Federation and the world, as well as the prospects for vaccination of this infection. To achieve this goal, open sources hosted in the electronic databases PubMed, Medline and e-Library were used. Publications on enterovirus infection for the period from 2014 to 2022 are analyzed. The WHO (Western Pacific Region) statistics on HFMD were also used. **Results.** According to the modern literature, HFMD is the most common clinical form of enterovirus infection, which is characterized by high heterogeneity of pathogens. Over the past few years, the incidence of enterovirus infection in many subjects of the Russian Federation has been characterized by an upward trend. The most unfavorable epidemic

* Для переписки: Сытая Юлия Сергеевна, студентка Института Общественного Здоровья им. Ф. Ф. Эрисмана (Сеченовский Университет), 119435, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д.2, стр.2. +7 (901) 778-24-37, julia.98.med.university@mail.ru. ©Сытая Ю. С. и др.

** For correspondence: Sytaya Yulia S., student of Institute of Public Health (Sechenov University), 2/2, Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, 119435, Russia. +7 (901) 778-24-37, julia.98.med.university@mail.ru. ©Sytaya Yu, et al.

situation in the Russian Federation is observed on the territory of the Far Eastern Federal District, where the largest number of cases of enterovirus infection is registered. In 2018, 1058 cases of enterovirus infection were detected in the Sakhalin region (222.6 cases per 100 thousand). The structure of enterovirus infection in the Russian Federation is dominated by exanthemic forms, herpangina and gastroenteritis. It is necessary to consider the introduction of vaccination of the child population, since rises in the incidence of enterovirus infection in various regions are registered annually on the territory of the Russian Federation. Vaccines against EV-A71 are already being used in China for epidemic indications. The active circulation of HFMD in the Asia-Pacific region may affect the spread of enterovirus infection in the territory of the Russian Federation, as the risk of imported cases of infection and the formation of epidemic foci of group morbidity increases.

Keywords: review, enterovirus vesicular stomatitis with exanthema, epidemic situation, vaccines, vaccination

No conflict of interest to declare.

Для цитирования: Sytaya YuS, Mindlina AYa. Enterovirus vesicular stomatitis with exanthema: Epidemiological Features and Vaccination. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2022;21(3):107–116. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-3-107-116>

Введение

Энтеровирусный везикулярный стоматит (ЭВС) с экзантемой – энтеровирусная инфекция (ЭВИ), обусловленная различными серотипами энтеровирусов (ЭВ) [1]. В последние два десятилетия данная инфекция стала крайне актуальна, поскольку имеет клинические, эпидемиологические и этиологические характеристики, отличающиеся от предполагаемых первоначально. Длительное время считалось, что ЭВС с экзантемой является легким заболеванием, однако в настоящее время ситуация значительно изменилась [2]. Голицына Л. Н. с соавт. (2019) сообщают, что ЭВИ характеризуется полиморфизмом клинических форм и проявлений. Известно, что возбудители ЭВИ различаются по клиническим проявлениям и тяжести течения, при этом регистрируются как случаи бессимптомной инфекции и легких лихорадочных состояний, так и мультисистемных проявлений, которые сопровождаются поражением сердечно-сосудистой системы и ЦНС. Ежегодно повышается риск формирования новых штаммов ЭВ с повышенной нейровирулентностью, которые обладают выраженным эпидемическим потенциалом [3]. По данным Zhang C, et al. (2018), большинство случаев ЭВС с экзантемой протекает в легкой форме и самоограничено. Однако регистрируются случаи тяжелого течения с развитием энцефалита, асептического менингита, острых вялых параличей и сердечно-легочной недостаточности [4]. Более того, по данным Кокоревой С. П. с соавт. (2019), течение инфекции может осложняться развитием миокардита и сепсиса вирусной этиологии [5].

ЭВС с экзантемой относят к наиболее актуальной клинической форме ЭВИ в Китае, имеющей наибольшую протяженность границ с РФ, что повышает риск завозных случаев и формирования эпидемических очагов групповой заболеваемости [6]. В последнее десятилетие в Восточной и Юго-Восточной Азии регистрируются множественные вспышки ЭВС с экзантемой [7]. Chen M, et al. (2021) сообщают, что с января 2008 г. по июнь 2019 г. зарегистрировано 22,54 млн случаев ЭВС с экзантемой, из которых 3 704 случая завершились

летальным исходом [8]. В Китае, по данным Chen C, et al. (2017), ЭВС с экзантемой входит в первую пятерку инфекций по уровню зарегистрированных смертей [9]. В последние годы показатель заболеваемости ЭВС с экзантемой в Китае составляет 37,01–205,06 на 100 тыс. населения [10]. По данным Wang X, et al. (2021), уровень летальности варьирует от 6,46 до 51,0 на 100 тыс. населения [11]. Xu S, et al. (2020) сообщают, что возраст больных ЭВС с экзантемой варьирует от неонатального периода до 70 лет [12], однако наиболее восприимчивой популяцией являются дети в возрасте до 5 лет [13]. Согласно данным Hu P, et al. (2020), наибольший вклад (90%) в структуру заболеваемости вносит детское население [14]. Более того, Jin Y, et al. (2021) подчеркивают, что для детей в возрасте до 5 лет характерна самая высокая частота поражений ЦНС [15]. Важно отметить, что среди взрослого населения наблюдаются лишь случаи спорадической заболеваемости. Известно, что факторами риска развития ЭВС с экзантемой являются мужской пол, несоблюдение правил личной гигиены и высокая частота социальных контактов [16]. Поступает все больше данных о тяжелых вспышках ЭВИ, вызванных энтеровирусом 71 типа (EV-A71). Известно, что EV-A71 обладает выраженными нейротропизмом, формируя эпидемический подъем заболеваемости [17]. В Китае разработаны и внедрены в практику три инактивированные вакцины для специфической профилактики ЭВС с экзантемой среди детского населения, эффективные в отношении EV-A71 [18].

Полиморфизм клинической картины, риск формирования более агрессивных нейровирулентных штаммов и развития случаев тяжелого течения среди детского населения младшего возраста повышают эпидемиологическую значимость возбудителей ЭВИ, в частности ЭВС с экзантемой во всем мире, в том числе и на территории РФ.

Цель настоящей работы – по данным литературы проанализировать эпидемиологические характеристики ЭВС с экзантемой в РФ и мире, а также перспективы вакцинопрофилактики данной инфекции. Для достижения поставленной цели

использованы открытые источники, размещенные в электронных базах данных PubMed, Medline и e-Library. Проанализированы публикации по ЭВИ за период с 2014 по 2022 гг., а также база ВОЗ (Western Pacific Region) по ЭВС с экзантемой.

Эпидемическая ситуация на территории РФ и в мире

Активизация эпидемического процесса неполио ЭВИ на протяжении последних лет, по данным Алимова А. В. с соавт. (2020), регистрируется во всем мире. Важно отметить, что значимость возбудителей данной инфекции обусловлена высокой активностью эпидемического процесса, а также изменчивостью и контагиозностью [19]. Действительно, по данным Rui J, et al. (2021), нынешняя эпидемическая ситуация по ЭВС с экзантемой в мире остается неблагоприятной, поскольку сохраняется устойчивый тренд к росту уровня заболеваемости. Несмотря на то, что для большинства случаев ЭВС с экзантемой характерно самоограниченное течение без развития тяжелых жизнеугрожающих осложнений, уровень смертности от данной инфекции может достигать 1,8% [20]. Так, на территории РФ, по данным Лукашева А. Н. с соавт. (2018), наблюдается подъем заболеваемости ЭВИ, а также регистрируются эпидемические очаги групповой заболеваемости. Более того, существует высокий риск завоза высоковирулентных штаммов на территорию РФ, что в совокупности определяет значимость надзора за ЭВИ во всех субъектах страны [21]. Owino CO, et al. (2019) сообщают, что ЭВС с экзантемой характеризуется циклическим течением [22]. Что касается РФ, то, согласно данным Кокоревой С.П. с соавт. (2019), в большинстве субъектов страны многолетняя динамика заболеваемости ЭВИ характеризуется циклическостью с интервалом в 3–4 года [5]. Zhao Z, et al. (2022) сообщают, что для заболеваемости ЭВС с экзантемой характерна сезонность с полугодовыми пиками активности, включая основной пик весной и в начале лета, за которым следует меньший пик в осенний период [23]. По данным Chen C, et al. (2020), для внутригодовой динамики заболеваемости ЭВС с экзантемой характерна выраженная летне-осенняя сезонность на территориях с умеренным климатом и весенне-осенняя – с субтропическим. Сезонные колебания заболеваемости свидетельствуют о влиянии факторов окружающей среды [9]. Xie L, et al. (2021) отмечают, что распространенность ЭВС с экзантемой в разных странах и регионах зависит от климатических условий [24]. Например, в Краснодарском крае, по данным Мартыновой Г. П. с соавт. (2016), в летне-осенний период регистрируется максимальное число случаев ЭВИ, при этом водный фактор является ведущим [25]. Романенкова Н. И. с соавт. (2021) подтверждают, что в летне-осенний период на всей территории РФ регистрируются сезонные подъемы заболеваемости. Однако

следует отметить, что вспышки ЭВИ могут также наблюдаться в течение всего года [26].

ЭВС с экзантемой относят к инфекциям с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя. Существуют различные точки зрения на роль разных путей передачи ЭВИ. Большинство авторов придерживаются мнения, что контактно-бытовой путь передачи является ведущим [16]. Передача возбудителя осуществляется через грязные руки, предметы обихода и детские игрушки. Инкубационный период (ИП) ЭВС с экзантемой составляет от 3 до 5 дней, но может пролонгироваться до 14 суток. Заразный период приходится на окончание ИП. Длительность выделения вируса в окружающую среду зависит от штамма и тяжести течения инфекции. Например, в случае инфицирования EV-A71, вирус может выделяться из ротоглотки до 4 недель и до 6–12 недель – с фекалиями больного [16,27]. По данным Ding L, et al. (2021), восприимчивость населения к ЭВС с экзантемой всеобщая, однако случаи заболевания в основном регистрируются среди младенцев и маленьких детей в возрасте до 5 лет [28]. Царькова С. А. с соавт. (2018) сообщают, что с учетом высокой устойчивости возбудителя в окружающей среде, а также возможности длительного вирусоносительства, завозные случаи ЭВС с экзантемой представляют эпидемическую угрозу, особенно для детских коллективов [29].

По данным Xu Y, et al. (2020), этиологическими агентами ЭВС с экзантемой является широкий спектр вирусов рода *Enterovirus* семейства *Picornaviridae*. По антигенным характеристикам ЭВ подразделяются на четыре вида: EV-A, EV-B, EV-C и EV-D [30]. Nguyet LA, et al. (2020) сообщают, что в качестве возбудителей, имеющих наибольшее эпидемиологическое значение, выделяют EV-A71 и вирусы Коксаки (CVA-6, CVA-10 и CV-A16) [31]. В течение последних лет, согласно данным Кокоревой С.П. с соавт. (2019), в России регистрируется активная смена серотипов, что подчеркивает гетерогенность возбудителей ЭВИ. Например, если в 2013 г. на территории РФ преобладали ECHO-вирусы (3,6,9,11,16,18 типов), EV-A71c4, CV-A5 и CV-A9, то в 2016 г. наиболее эпидемиологически значимыми были CV-A6, CV-A16 и ECHO-30. При этом EV-A71 был ассоциирован лишь с единичными случаями ЭВИ [5]. По данным Голицыной Л.Н. и соавт. (2019), в РФ у лиц с экзантемными формами ЭВИ наиболее часто регистрируют EV-A71, CV-A2–CV-A8, CV-A10 и CV-A16 [32]. Согласно данным Akhmadishina LV, et al. (2014), на территории РФ до 2013 г. не регистрировалось ни одной вспышки ЭВС с экзантемой или нейроинфекции, вызванной EV-A71. В исследовании было показано, что серопревалентность к EV-A71 на территории РФ среди детей от 1 до 2 лет составила от 5–20%, при этом среди детей 3–5 лет была ожидаемо выше (19–27%) и различалась между регионами РФ. Статистически достоверная

более высокая серопревалентность к EV-A71 наблюдалась в Якутии (41%), Хабаровском крае (45%) и Тыве (83%) [33]. Симованьян Э.Н. с соавт. (2015) отмечают, что в Ростовской обл. в 2015 г. выявлен существенный прирост заболеваемости ЭВИ, ассоциированный с EV-A71 (14,52 на 100 тыс.) [34]. Уровень инцидентности ЭВИ в Красноярском крае в том же году составил 8,12 на 100 тыс., превысив средние показатели по РФ. Мартынова Г. П. с соавт. (2016) сообщают, что подобная ситуация связана с увеличением количества территорий со спорадической заболеваемостью ЭВИ. Кроме того, повысился уровень выявляемости инфекции. Свыше 95% ЭВИ диагностированы у детей (37,7 на 100 тыс. детского населения). Показано, что случаи тяжелого течения с вовлечением ЦНС сопровождались развитием асептических менингитов, энцефалитов, синдрома Гийена-Барре и миелопатий. Ретроспективный анализ менингитов у 454 детей выявил «чистый» менингит у 68,4% и у 32,6% – сочетание менингита с экзантемой, герпангиной, диареей и миалгией [25]. В течение последнего десятилетия вспышки ЭВС с экзантемой, обусловленные CV-A16, регистрировались в Мурманской, Новгородской и Ленинградской обл., при этом в эпидемический процесс были вовлечены дети дошкольного возраста. Романенкова Н. И. с соавт. (2017) сообщают, что в 2016 г. выявлен эпидемический подъем заболеваемости ЭВИ с преобладанием различных клинических форм. Например, в Саратовской обл. показатель заболеваемости превысил среднемноголетий на 88%. Максимальный уровень заболеваемости на территории РФ был зарегистрирован в Мурманской обл. (19,3 на 100 тыс.) [35]. Анализ заболеваемости ЭВИ, проведенный Сапега Е. Ю. с соавт. (2019) в семи субъектах Сибирского федерального округа (Красноярский и Забайкальский край, Иркутская обл., республики Тыва, Алтай, Бурятия и Хакасия), показал, что в анализируемый период (2006–2018 гг.) на данных территориях уровень инцидентности варьировал от 5,4 (2013 г.) до 23,2 на 100 тыс. (2016 г.). Эпидемический процесс характеризовался волнообразным течением, однако выраженных подъемов уровня инцидентности не зарегистрировано. В данном исследовании была обнаружена тенденция к росту заболеваемости ЭВИ при оценке многолетней динамики. В 2017 г. на территории РФ зарегистрировано 23 959 случаев ЭВИ (16,4 на 100 тыс.). Максимальный уровень заболеваемости выявлен в Республике Бурятия (29,3 на 100 тыс.). Лидирующим регионом Сибирского федерального округа по заболеваемости в 2018 г. стал Забайкальский край – 24,7 на 100 тыс., при среднемноголетнем показателе – 7,8 на 100 тыс. Ежегодно в Красноярском крае, Иркутской обл., Забайкальском крае и Республике Бурятия регистрировался энтеровирусный менингит (ЭВМ). Например, в Красноярском

крае удельный вес ЭВМ составил $52,7 \pm 4,5\%$ (2017 г.) и $45,1 \pm 3,4\%$ (2018 г.). В Иркутской обл. и Республике Бурятия в 2018 г. среди клинических форм ЭВИ преобладала герпангина, в Республике Тыва – кишечные формы, в Республике Хакасия – экзантема, в Забайкальском крае – герпангина и экзантема. В Иркутской обл., Красноярском крае и Забайкальском крае в 2017–2018 гг. выявлено шесть эпидемических очагов ЭВИ, четыре из которых обусловлены CV-A6, что подтверждает активную циркуляцию данного серотипа. В Иркутской обл. и Забайкальском крае в 2018 г. зарегистрировано 20 случаев, 75% которых были обусловлены CV-A6. Завозные случаи ЭВИ в 2017–2018 гг. наблюдались среди больных и контактных, прибывших из Вьетнама, Туниса, Турции и Армении, при этом идентифицированы CV-A2, CV-A6, CV-A16 и EV-C104. Последний серотип ранее не регистрировался в РФ и был завезен из Вьетнама [36].

Наиболее неблагоприятная эпидемическая ситуация в РФ наблюдается на территории Дальневосточного федерального округа, в частности, в Хабаровском крае, где уровень инцидентности превышает средний по РФ более чем в 20 раз. Анализ многолетней динамики заболеваемости ЭВИ в Сахалинской обл. в 2006–2018 гг. показал, что в 2006 г. инцидентность составила 73,2 на 100 тыс., в 2016 г. – 103 на 100 тыс., а в 2018 г. – 222,6 на 100 тыс., значительно превысив многолетние показатели. В 2009–2013 гг. в структуре клинических форм ЭВИ преобладал гастроэнтерит – от 41,7% (ДИ 95% 36,0–47,4) до 73,6% (ДИ 95% 67,5–79,7), в то время как в 2015 г. – герпангина (37,8%, ДИ 95% 28,8–46,8). Экзантемные формы ЭВИ преобладали в 2014 г. (31,4%, ДИ 95% 25,1–37,7). В 2006 г. наибольший вклад в заболеваемость внесли дети от 7 до 14 лет (50,8%), а в 2007–2015 гг. – дети 3–6 лет (38,3%) (ДИ 95% 35,6–41,0). Важно отметить, что в 2016–2017 гг. на территории Сахалинской обл. регистрировались очаги групповой заболеваемости в детских организованных коллективах [37]. По данным Романенковой Н. И. с соавт. (2021), в 2018–2019 гг. на 14 территориях РФ выявлено 4 867 случаев ЭВИ. В 2019 г. в Санкт-Петербурге уровень инцидентности ЭВИ составил 5,79 на 100 тыс. (310 случаев), при этом было зарегистрировано 127 случаев ЭВМ (2,4 на 100 тыс.). В Ленинградской области в 2019 г. выявлено 116 случаев ЭВИ (7,6 на 100 тыс.) с преобладанием экзантемных форм. Уровень инцидентности ЭВИ в Республике Коми (2019 г.) составил 45,4 на 100 тыс. При этом также преобладали экзантемные формы инфекции. Однако существенный подъем заболеваемости наблюдался в 2019 г. на территории Мурманской обл. (76,2 на 100 тыс.). Наибольший вклад в структуру заболеваемости внесли дети до 17 лет (98,7%), при этом максимальная инцидентность выявлена в возрастной группе от 1 до 2 лет

(1 193 на 100 тыс. населения данной возрастной группы). Заболеваемость тогда была обусловлена преимущественно экзантемными формами ЭВИ, что подчеркивает актуальность ЭВС с экзантемой на территории РФ [26].

В различных странах наблюдаются крупные вспышки ЭВС с экзантемой, однако лидирующие позиции занимает Азиатско-Тихоокеанский регион, в котором вспышки, обусловленные EV-A71, регистрируются каждые 3–4 года [38]. Puenpa J, et al. (2019) сообщают, что циркуляция EV-A71 наиболее динамична в Китае. В 2008–2015 гг. зарегистрировано свыше 12,2 млн случаев, при этом свыше 123 тыс. в тяжелой форме и свыше 3 тыс. летальных исходов [39]. Head JR, et al. (2020) сообщают, что в Китае в 2004–2013 гг. ЭВС с экзантемой стал ведущей причиной смерти детей до 5 лет [40]. По данным Западно-Тихоокеанского регионального бюро ВОЗ (Western Pacific Region), в июле 2018 г. в Китае зарегистрировано 377 629 случаев ЭВС с экзантемой. При этом максимальное число новых случаев инфекции выявлено в мае 2014 г. (свыше 500 тыс.), что согласуется с данными о вспышке в 2008–2015 гг. [41]. Liu J, et al. (2019) сообщают, что в 2015 г. показатель инцидентности в Китае составил 335,64 на 100 тыс., при этом свыше 93% случаев выявлено среди детей в возрасте до 5 лет [42].

Царькова С. А. с соавт. (2018) считают, что эпидемии ЭВИ в мире представляют угрозу для санитарно-эпидемиологического благополучия населения РФ [29]. Лукашев А. Н. с соавт. (2018) сообщают, что систематический эпидемиологический надзор и профилактика неполио ЭВИ на территории РФ реализуется в рамках программы по надзору за полиомиелитом и острыми вялыми параличами [21]. Систематический надзор за циркуляцией ЭВ с анализом спектра возбудителей, по данным Голицыной Л.Н. с соавт. (2019), необходим для эффективного контроля за распространением эпидемических вариантов ЭВ и дальнейшего прогнозирования развития эпидемической ситуации [3]. По мнению Nhan LNT, et al. (2020), повсеместный эпидемиологический надзор за циркуляцией возбудителей ЭВИ крайне важен для разработки стратегий, направленных на снижение глобального бремени инфекции во всем мире [43]. Согласно современным данным, эпидемиологический надзор за ЭВИ на территории РФ – непрерывное наблюдение за эпидемическим процессом, которое проводится, главным образом, для разработки и реализации противоэпидемических мероприятий, обеспечивающих снижение риска распространения ЭВИ, а также предупреждения формирования эпидемических очагов групповой заболеваемости. При этом в обязательном порядке проводится идентификация ЭВ. Молекулярно-эпидемиологические исследования для определения серотипа вируса недостаточно специфичны, поэтому необходим полноценный анализ нуклеотидной последовательности области генома VP1 [21].

В настоящее время противоэпидемические мероприятия в целях предотвращения возникновения случаев и распространения ЭВИ на территории РФ проводятся согласно СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» [44]. Важно учитывать, что высококонтагиозный ЭВС с экзантемой, согласно данным Duan X, et al. (2022), быстро распространяется среди детского населения, особенно в организованных детских коллективах (в детских садах, школах), при этом изоляция больных является наиболее эффективным противоэпидемическим мероприятием. Инфекционный период, определяемый в основном длительностью выделения вируса, служит основой для определения периода изоляции источника инфекции [1]. По данным Huang H, et al. (2021), золотым стандартом диагностики ЭВС с экзантемой является метод определения последовательности нуклеиновых кислот вируса на основе ПЦР [44].

Таким образом, на протяжении последних лет ЭВИ активно распространяется за пределами Азиатско-Тихоокеанского региона. При этом отчетливо видно, что во многих субъектах РФ уровень заболеваемости превышает средний показатель по стране. Ухудшение эпидемической ситуации в отдельных регионах РФ требует незамедлительного реагирования в целях предупреждения развития вспышек. В настоящее время осведомленность специалистов здравоохранения в отношении ЭВС с экзантемой крайне важна, что обусловлено преобладанием преимущественно экзантемных форм в структуре ЭВИ на территории РФ.

Вакцинопрофилактика

Показано, что вакцинация против ЭВС с экзантемой ежегодно способна предотвратить свыше 37,8 тыс. случаев инфекции, 72,9 тыс. амбулаторных обращений по данному заболеванию, а также свыше 6 тыс. госпитализаций [45]. Во всем мире лечение и профилактика ЭВС с экзантемой у детей и взрослых проводится согласно рекомендациям «A Guide to clinical management and public health response for hand, foot and mouth disease (HFMD)», разработанным в 2011 г. ВОЗ [46]. При разработке вакцин крайне важно учитывать актуальные циркулирующие штаммы ЭВ и обобщать данные эпидемиологического мониторинга ЭВИ. Во всем мире на сегодняшний день программа массовой иммунизации населения против ЭВС с экзантемой не проводится. Вакцинопрофилактика ЭВС с экзантемой по эпидемическим показателям осуществляется только на территории Китая [47].

Для специфической профилактики ЭВС с экзантемой три китайских производителя вакцин (Chinese Academy of Medical Sciences (CAMS), Sinovac Biotech и Beijing Vigoo Biological) разработали инактивированные вакцины, эффективные в отношении EV-A71. Вакцина вводится двукратно

с интервалом в один месяц детям в возрасте от 6 мес. до 5 лет. [18]. Вакцины лицензированы NMPA (National Medical Products Administration – Национальное управление по медицинской продукции), при этом их безопасность и эффективность подтверждена в ходе III фазы клинических испытаний. Исследования по оценке иммуногенности вакцин показали следующее: не менее 90% против EV-A71-ассоциированного ЭВС с экзантемой и 100% – против неврологических осложнений, связанных с данным возбудителем [48]. В 2015 г. CAMS, Vigoo и Sinovac фазы с декабря 2010 г. по февраль 2011 г. провели I фазу клинических испытаний и в 2013 г. была завершена III фаза испытания. В Sinovac в III фазе клинических испытаний участвовали 10 тыс. детей в возрасте от 6 до 35 мес., получавших 400 Ед. вакцины или плацебо в первый и 28 день. В конце первого года наблюдения эффективность вакцины составила 94,8% (ДИ 95% 87,2–97,9; $p < 0,001$), а эффективность против развития неврологических осложнений – 100% (ДИ 95% 83,7–100; $p < 0,001$). Однако вакцина оказалась не эффективна в отношении ЭВС, вызванного CV-A16 (ДИ 95% 9,2–20,1). В конце второго года эффективность вакцины составила 95,1% [48,49]. Затем в Sinovac было проведено пятилетнее исследование для изучения длительности иммуногенности вакцины, в котором была доказана персистенция антигенов. Учитывая перекрестную иммуногенность вакцины к различным генотипам EV-A71, ВОЗ в 2019 г. рекомендовала использовать ее во всем мире. Li R, et al. (2014) провели двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование (РКИ) вакцины CAMS среди детей в возрасте от 6 до 71 месяца ($n = 12\ 000$), получивших две дозы (100 Ед) вакцины CAMS с последующим наблюдением в течение двух лет. Содержание антигена EV-A71 измеряли количественным методом с помощью ИФА. Исходя из эталонного стандарта антигена EV-A71 (1600 Ед/мл), установленного NMPA, удельная активность антигена EV-A71 составила 421,1 Ед/мкг. Общие поствакцинальные реакции зарегистрированы у 48,6% привитых. Эффективность вакцины после двух прививок составила 97,4% (ДИ 95% 92,9–99,0) [50,51]. Wei M, et al. (2017) провели III фазу клинических исследований вакцины Vigoo ($n = 10\ 245$; возраст от 6 до 35 месяцев), в котором участники получали 320 Ед. вакцины или плацебо в первые и 28-е сутки с последующим наблюдением в течение двух лет. Эффективность вакцины составила 94,84% (ДИ 95% 83,53–98,38) в первый год и достигла 100% (ДИ 95% 84,15–100) во второй [52]. В исследовании, проведенном Du Z, et al. (2021), продемонстрирована высокая эффективность иммунизации против EV-A71 детей в возрасте 3 лет. В ходе многочисленных РКИ установлено, что эффективность инактивированной моновалентной вакцины в отношении EV-A71-ассоциированного ЭВС с экзантемой составляет

свыше 90%. Однако иммунизация не дает перекрестной защиты от других серотипов. Хотя случаи заболевания, индуцированные EV-A71, значительно снизились за последние несколько лет, распространенность других серотипов по-прежнему на высоком уровне. Это свидетельствует о том, что влияние текущих мероприятий по контролю и профилактике ЭВС с экзантемой остается ограниченным. Инактивированная вакцина против EV-A71 доступна в Китае с 2016 г., однако не включена в расширенную программу иммунизации [53].

Yang T, et al. (2021) на животной модели провели доклиническую оценку безопасности комбинированной инактивированной вакцины против EV-A71 и гепатита А (ГА), разработанной CAMS. Содержание вируса ГА (ВГА) и EV-71 составляло 320 Ед/0,5 мл и 100 Ед/0,5 мл соответственно. За животными наблюдали в течение 14 суток, при этом были выделены четыре экспериментальные группы: плацебо, адъювантный контроль, группа с низкими (0,25 мл) и высокими (0,5 мл) дозами вакцины. Показано, что однократное введение вакцины ВГА-EV71 не индуцировало выраженных побочных реакций. Более того, никаких существенных изменений не наблюдалось после введения адъювантов, высоких и низких доз ВГА-EV71. В исследовании обнаружена серопревалентность крыс к ВГА и EV-71 после второй прививки. В ответ на однократную или повторную прививку ВГА-EV71 не выявлено существенных изменений, связанных с вакцинацией, что указывает на отсутствие токсического действия [54]. Однако Yee PTI, et al. (2019) сообщают, что введение инактивированной вакцины против EV-A71 недостаточно стимулирует Т-клеточное звено иммунитета, поэтому существует необходимость в разработке живой аттенуированной вакцины, формирующей одновременно гуморальный и клеточный звенья иммунитета [55]. Живые ослабленные вакцины обладают преимуществом длительного иммунного ответа и их производство экономически более выгодно [49]. Известно, что клеточный иммунитет в значительной степени определяет исход инфекции, вызванной EV-A71. Обнаружено, что 93% Т-клеточных реакций индуцированы антигенами из структурной области VP2 по сравнению с антигенами из VP1, VP3 и VP4 после экспансии *in vitro*. В иммунном ответе задействованы преимущественно IFN- γ -CD4⁺ Т-клетки, а не CD8⁺. На животных моделях разработан штамм с множественными мутациями (MMS) и вакцинный штамм на основе микроРНК (pIY), содержащий гены-мишени let-7a и miR-124a в геноме EV-A71 [55]. Вакцинный штамм EV-A71 на основе микроРНК (pIY) имеет 11-нуклеотидную делецию в 5'-UTR и мутацию G64 R в области генома 3D РНК-зависимой РНК-полимеразы. Число копий вирусной РНК штамма pIY и титры вируса были намного ниже, чем у штамма EV-A71 типа B4 в клетках SHSY-5 Y, которые экспрессируют как let-7a, так

и miR-124a. Показано, что вакцинный штамм r1Y защищал мышей от смертельной дозы EV-A71 [48].

Много современных исследований посвящено изучению детерминант вирулентности EV-A71. Например, было доказано, что область 5'UTR вирусного генома ассоциирована с тяжелым течением инфекции, а также усиливает процессы трансляции капсидных белков VP1–VP4 у мышей. Выявлены другие мутации, связанные с тяжелым течением: VP1 145G/Q/R, VP1 164E и 2A 68K. Неструктурная область также играет определенную роль в вирулентности EV-A71. Доказано, что аминокислотные замены в этой области повышают адаптационные возможности вируса. Область неструктурного белка 3C избирательно ингибирует синтез IFN I типа. Мутация I251T в области 3D приводит к снижению вирулентности у мышей и способна изменять температурную чувствительность вируса. Мутация VP1 D31G усиливает проникновение EV-A71 в нейробластома, что приводит к активному размножению вируса в нервных клетках человека. Ускорение репликации и созревание EV-A71 регулируется мутацией VP1 107A [38]. Одним из ключевых факторов, определяющих вирулентность, является аминокислота 145 капсидного белка VP1. Исследование показало, что замена глутамина на глутаминовую кислоту в этом положении усиливает вирулентность вируса у обезьян. Высокоструктурированный 5'UTR играет важную роль в процессах трансляции. Что касается вакцин на основе вирусоподобных частиц (VLP), то они более безопасны, поскольку отсутствие вирусного генома предотвращает репликацию вируса в организме хозяина. По данным исследований, вакцины против EV-A71 на основе вирусоподобных частиц способны индуцировать высокий титр нейтрализующих антител, защищая новорожденных мышей от смертельного штамма С4. Для разработки поливалентной вакцины использовали систему экспрессии бакуловируса для генерации рекомбинантных VLP EV-A71, CV-A6, CV-A10 и CV-A16, а затем объединили EV-A71–VLP, CV-A6–VLP, CV-A10–VLP и CV-A16–VLP для получения четырехвалентной вакцины. Таким образом антисыворотка, полученная в результате иммунизации четырехвалентной вакциной на основе вирусоподобных частиц, защитила мышей от коинфекции EV-A71, CV-A6, CV-A10 и CV-A16. Для получения рекомбинантной вакцины использовался очищенный рекомбинантный белок VP1, доказавший защиту мышей от EV-A71. Однако эффективность вакцины была ниже, чем инактивированной. Позже ученые экспрессировали модифицированный полипротеин Р1 EV-A71 в дрожжи *Pichia pastoris*, при этом белок Р1 индуцировал стойкие антитела с высокой перекрестной нейтрализацией для различных подтипов EV-A71 у кроликов. Рекомбинантная вакцина показала высокий уровень иммуногенности и перекрестную защиту от различных подтипов EV-A71. Синтетические пептиды, в свою очередь,

эффективны для разработки поливалентных синтетических вакцин. Проведенная на животных моделях комбинация синтетических пептидов (198–297) структурного белка VP1 EV-A71 с капсидным белком вируса болезни Ньюкасла с последующей экспрессией в *E. coli* показала, что рекомбинантный белок вызвал нейтрализующие антитела против EV-A71. Ключевая стратегия разработки вакцин против EV-A71 заключается в использовании вирусных структурных белков в качестве иммуногенов. Инактивированная вакцина, живая аттенуированная вакцина, вакцина на основе вирусоподобных частиц, рекомбинантная вакцина и синтетическая пептидная вакцина доставляют экспрессированные вирусные белки хозяину для повышения иммуногенности и формирования нейтрализующих антител. При этом инактивированные вакцины формируют высокие уровни иммуногенности с высоким титром нейтрализации, а также наиболее эффективно индуцируют реакции антител, нейтрализующих перекрестный генотип [48].

Несмотря на внедрение в практику вакцин против EV-A71, уровень охвата иммунизацией в Китае остается крайне низким. Поперечное исследование, проведенное Ye L, et al. (2021), показало, что среди детей в возрасте до года охват вакцинацией против ЭВС с экзантемой составил 24% (ДИ 95% 23,95–24,15). Максимальный охват иммунизацией (48%) лиц 2012–2018 гг. рождения, и получивших минимум 1 дозу вакцины, зарегистрирован в 2017 г. (ДИ 95% 47,7–48,3). При этом своевременный охват иммунизацией (получение по крайней мере одной дозы вакцины в возрасте 6–12 месяцев) составил лишь 8,61% (ДИ 95% 8,54–8,67). Продемонстрировано, что среди 172 236 вакцинированных лиц 35,8% получили первую дозу вакцины в возрасте 6–12 месяцев, 36,67% – в 13–24 месяцев, а 27,53% – после 2 лет [56]. По данным Wu Q, et al. (2021), несмотря на значительную тенденцию к росту заболеваемости, вакцина против ЭВС с экзантемой не включена в национальные программы иммунизации населения во всем мире [57].

Учитывая высокую социально-эпидемиологическую значимость ЭВС с экзантемой, необходимо рассмотреть вопрос о проведении массовой вакцинации населения, что позволит снизить не только заболеваемость, но и экономическое бремя данной инфекции на общественное здравоохранение. Целесообразно поставить вопрос о регистрации вакцин на территории РФ и их использовании для профилактики ЭВИ. Вакцинопрофилактика является крайне актуальным мероприятием, в первую очередь, в эндемичных регионах. Более того, значительная гетерогенность возбудителя и вариация циркулирующих штаммов доказывают необходимость разработки мультивалентной вакцины для профилактики неполио ЭВИ.

Заключение

В настоящее время во многих субъектах РФ складывается крайне неблагоприятная эпидемическая

ситуация по ЭВИ, однако вакцины против ЭВС с экзантемой, как наиболее актуальной клинической формы ЭВИ, в России не зарегистрированы. Ряд стран, в том числе и РФ, обладают высоким эпидемическим потенциалом в отношении ЭВИ, что создает напряженную эпидемиологическую обстановку во всем мире. Заболеваемость ЭВИ на территории РФ характеризуется тенденцией к росту. С учетом высокой эндемичности, сложной эпидемиологической динамики различных форм ЭВИ, а также синтеза этиологических и клинико-эпидемиологических аспектов ЭВС с экзантемой, по-прежнему необходима разработка эффективных профилактических стратегий в отношении ведущих возбудителей данной инфекции. Важно учитывать, что регистрация эпидемических очагов, наличие подъемов заболеваемости в летне-осенний период, а также риск завоза высоковирулентных штаммов, определяют актуальность и значимость систематического эпидемиологического надзора за ЭВИ на всей территории РФ.

Необходимо проведение молекулярно-генетического мониторинга циркуляции штаммов ЭВ,

который является значимым компонентом эпидемиологического надзора за ЭВИ и позволит выявлять возможные эпидемиологические связи. По данным исследователей, в качестве возбудителей ЭВС с экзантемой, имеющих наибольшее эпидемиологическое значение, выделяют EV-A71, CVA-6, CVA-10 и CV-A16.

В Китае лицензированы три инактивированные вакцины против EV-A71, безопасность и эффективность которых подтверждена в результате клинических испытаний III фазы. В ходе многочисленных РКИ доказано, что эффективность вакцин составляет не менее 90% против EV-A71-ассоциированного ЭВС с экзантемой и 100% – против тяжелого течения с вовлечением ЦНС. На территории РФ данные вакцины не зарегистрированы, что повышает риск формирования эпидемических очагов. Важно понимать, что для предотвращения возникновения эпидемических вспышек, в том числе в организованных детских коллективах, в РФ следует поставить вопрос о регистрации вакцин и их использовании для профилактики ЭВИ.

Литература

- Duan X., Zhang C., Chen Z., et al. Dynamic changes of viral load and the duration of viral shedding in patients with hand, foot and mouth disease: a protocol for longitudinal study *BMC Infect Dis.* 2022. Vol. 22, N 1. P. 162.
- Esposito S., Principi N. Hand, foot and mouth disease: current knowledge on clinical manifestations, epidemiology, aetiology and prevention *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018. Vol. 37, N3. P. 391–398.
- Голицына Л. Н., Нгуен Т. Т., Романенкова Н. И. и др. Энтеровирусная инфекция в Социалистической Республике Вьетнам *Инфекция и иммунитет.* 2019. Т. 9, № 3–4. С. 467–475.
- Zhang C., Chen S., Zhou G., et al. Involvement of the renin-angiotensin system in the progression of severe hand-foot-and-mouth disease *PLoS One.* 2018. Vol. 13, N5. P. e0197861.
- Кокорева С. П., Казарцева Н. В., Котлова В. Б. Эволюция клинико-лабораторных особенностей энтеровирусного менингита у детей *Детские инфекции.* 2019. Т. 18, № 4. С. 43–48.
- Бутакова Л. В., Троценко О. Е., Сапегга Е. Ю. Энтеровирусная инфекция: обзор ситуации в мире на современном этапе в условиях активизации миграционных процессов Здоровье населения и среда обитания. 2018. № 4. С. 55–60.
- Jia J., Kong F., Xin X., et al. Epidemiological Characteristics of Hand, Foot, and Mouth Disease Outbreaks in Qingdao, 2009–2018 *Iran J Public Health.* 2021. Vol. 50. N 5. P. 999–1008.
- Chen M., He S., Yan Q., et al. Sporadic hand, foot, and mouth disease cases associated with non-C4 enterovirus 71 strains in Xiamen, China, from 2009 to 2018 *Arch Virol.* 2021. Vol. 166. N 8. P. 2263–2266.
- Chen C., Jiang Q., Song Z., et al. Influence of temperature and humidity on hand, foot, and mouth disease in Guangzhou, 2013–2017 *J Int Med Res.* 2020. N6. P. 300060520929895.
- Luo C., Ma Y., Liu Y., et al. The burden of childhood hand-foot-mouth disease morbidity attributable to relative humidity: a multicity study in the Sichuan Basin, China *Sci Rep.* 2020. Vol. 10, N1. P. 19394.
- Wang X., Liu H., Li Y., et al. Relationship between polymorphism of receptor SCARB2 gene and clinical severity of enterovirus-71 associated hand-foot-mouth disease. *Virology.* 2021. Vol. 18. N 1. P. 132.
- Xu S., Li H., Qiao P., et al. Neonatal hand, foot, and mouth disease due to coxsackievirus A6 in Shanghai. *BMC Pediatr.* 2020. Vol. 20, N 1. P. 364.
- Tyring S.K. Hand foot and mouth disease: Enteroviral load and disease severity. *EBioMedicine.* 2020. Vol. 62. P. 103115.
- Hu P., Liu J., Gan L., et al. Lack of effective home quarantine: The cause of the continuing prevalence of hand, foot, and mouth disease in China *J Infect Public Health.* 2020. Vol. 13, N 7. P. 963–969.
- Jin Y., Li D., Sun T., et al. Pathological Features of Enterovirus 71-Associated Brain and Lung Damage in Mice Based on Quantitative Proteomic Analysis *Front Microbiol.* 2021. N 12. P. 663019.
- Kua J.A., Pang J. The epidemiological risk factors of hand, foot, mouth disease among children in Singapore: A retrospective case-control study *PLoS One.* 2020. Vol. 15, N 8. P. e0236711.
- Guo N., Ma H., Deng J., et al. Effect of hand washing and personal hygiene on hand food mouth disease: A community intervention study *Medicine (Baltimore).* 2018. Vol. 97, N 51. P. e13144.
- Wang X., An Z., Huo D., et al. Enterovirus A71 vaccine effectiveness in preventing enterovirus A71 infection among medically-attended hand, foot, and mouth disease cases, Beijing, China *Hum Vaccin Immunother.* 2019. Vol. 15, N 5. P. 1183–1190.
- Алимов А. В., Игонина Е. П., Фельдблюм И. В. и др. Современное состояние проблемы энтеровирусных (неполио) инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи *Инфекция и иммунитет.* 2020. Т. 10. № 3. С. 486–496.
- Rui J., Luo K., Chen Q., et al. Early warning of hand, foot, and mouth disease transmission: A modeling study in mainland, China *PLoS Negl Trop Dis.* 2021. Vol. 15, N 3. P. e0009233.
- Лукашев А. Н., Голицына Л. Н., Вакуленко Ю. А. и др. Современные возможности и направления развития молекулярно-эпидемиологического мониторинга в надзоре за энтеровирусными инфекциями. Опыт Российской Федерации *Инфекция и иммунитет.* 2018. Т. 8, № 4. С. 452–464.
- Owino C.O., Chu J.J.H. Recent advances on the role of host factors during non-poliovirus enteroviral infections *J Biomed Sci.* 2019. Vol. 26. N 1. P. 47.
- Zhao Z., Zheng C., Qi H., et al. Impact of the coronavirus disease 2019 interventions on the incidence of hand, foot, and mouth disease in mainland China *Lancet Reg Health West Pac.* 2022. N 20. P. 100362.
- Xie L., Huang R., Wang H., et al. Spatial-temporal heterogeneity and meteorological factors of hand-foot-and-mouth disease in Xinjiang, China from 2008 to 2016 *PLoS One.* 2021. Vol. 16. N 8. P. e0255222.
- Мартьянова Г. П., Кутищева И. А., Бойцова Е. Б. и др. Энтеровирусная инфекция у детей: клинико-эпидемиологические особенности на современном этапе *Детские инфекции.* 2016. Т. 15. № 3. С. 15–18.
- Романенкова Н. И., Розаева Н. Р., Бичурина М. А. и др. Эпидемиологические аспекты энтеровирусной инфекции в Российской Федерации за период 2018–2019 гг. *Журнал инфектологии.* 2021. Т. 13. № 1. С. 108–116.

27. Thammasonthijareen N., Kosolatanapiwat N., Nuprasert W., et al. *Molecular Epidemiological Study of Hand, Foot, and Mouth Disease in a Kindergarten-Based Setting in Bangkok, Thailand Pathogens*. 2021. Vol. 10. N 5. P. 576
28. Ding L., Zhang N., Zhu B., et al. *Spatiotemporal characteristics and meteorological determinants of hand, foot and mouth disease in Shaanxi Province, China: a county-level analysis. BMC Public Health*. 2021. Vol. 21. N 1. P. 374.
29. Царькова С. А., Мороз Г. А., Бирюла Н. И. Оценка возможности внедрения международного протокола по ведению детей с энтеровирусным везикулярным стоматитом на амбулаторном этапе оказания педиатрической помощи ПМЖ. 2018. № 9. С. 17–19.
30. Xu Y., Zheng Y., Shi W., et al. *Pathogenic characteristics of hand, foot and mouth disease in Shaanxi Province, China, 2010–2016. Sci Rep*. 2020. Vol. 10, N1. P. 989.
31. Nguyen L.A., Thanh T.T., Nhan L.N.T., et al. *Neutralizing Antibodies against Enteroviruses in Patients with Hand, Foot and Mouth Disease. Emerg Infect Dis*. 2020. Vol. 26, N 2. P. 298–306.
32. Голицына Л. Н., Зверев В. В., Селиванова С. Г. и др. *Этиологическая структура энтеровирусных инфекций в Российской Федерации в 2017–2018 гг. Здоровье населения и среда обитания*. 2019. Т. 8, № 317. С. 30–38.
33. Akhmadishina L.V., Ereemeeva T.P., Trotsenko O.E., et al. *Seroepidemiology and molecular epidemiology of enterovirus 71 in Russia. PLoS One*. 2014. Vol. 9, N 5. P. e97404.
34. Симова-Э. Н., Денисенко В. Б., Бовтало Л. Ф. и др. *Патология ЦНС у детей с энтеровирусной-71 инфекцией в эпидемический и межэпидемический периоды. Детские инфекции*. 2015. Т. 14, № 3. С. 11–17.
35. Романенкова Н. И., Бичурина М. А., Голицына Л. Н. и др. *Неполиомиелитные энтеровирусы, обусловившие подъем заболеваемости энтеровирусной инфекцией на ряде территорий России в 2016 г. Журнал Инфектологии*. 2017. Т. 9, № 3. С. 98–108.
36. Сапег Е. Ю., Бутакова Л. В., Троценко О. Е. и др. *Современные молекулярно-генетические технологии в изучении интенсивности эпидемического процесса энтеровирусной инфекции в ряде субъектов Сибирского федерального округа Российской Федерации. Здоровье населения и среда обитания*. 2019. № 12. С. 42–50.
37. Сапег Е. Ю., Бутакова Л. В., Троценко О. Е. и др. *Особенности эпидемического процесса энтеровирусной инфекции в Сахалинской области на современном этапе. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2019. Т. 18, № 5. С. 33–41.
38. Huang S.W., Cheng D., Wang J.R. *Enterovirus A71: virulence, antigenicity, and genetic evolution over the years. J Biomed Sci*. 2019. Vol. 26, N 1. P. 81.
39. Puenpa J., Wanlapakorn N., Vongpunswad S., et al. *The History of Enterovirus A71 Outbreaks and Molecular Epidemiology in the Asia-Pacific Region. J Biomed Sci*. 2019. Vol. 26, N 1. P. 75.
40. Head J.R., Collender P.A., Lewnard J.A., et al. *Early Evidence of Inactivated Enterovirus 71 Vaccine Impact Against Hand, Foot, and Mouth Disease in a Major Center of Ongoing Transmission in China, 2011–2018: A Longitudinal Surveillance Study. Clin Infect Dis*. 2020. Vol. 71, N 12. P. 3088–3095.
41. World Health Organization, Western Pacific Region [Internet]. *Hand, Foot and Mouth Disease Situation Update 2018*. Доступно на: <https://iris.wpro.who.int/handle/10665.1/14191>. Ссылка активна на 25 марта 2022.
42. Liu J., Xiang X., Pu Z., et al. *Epidemic pattern of hand-foot-and-mouth disease in Xi'an, China from 2008 through 2015. BMC Infect Dis*. 2019. Vol. 19, N 1. P. 19.
43. Nhan L.N.T., Khanh T.H., Hong N.T.T., et al. *Clinical, etiological and epidemiological investigations of hand, foot and mouth disease in southern Vietnam during 2015–2018. PLoS Negl Trop Dis*. 2020. Vol. 14, N 8. P. e0008544.
44. Huang H., Deng L., Jia L., Zhu R. *A clinical scoring system for pediatric hand-foot-mouth disease. BMC Infect Dis*. 2021. Vol. 21. N 1. P. 722.
45. Wang W., Song J., Wang J., et al. *Cost-effectiveness of a national enterovirus 71 vaccination program in China. PLoS Negl Trop Dis*. 2017. Vol. 11, N 9. P. e0005899.
46. *A Guide to clinical management and public health response for hand, foot and mouth disease (HFMD) Regional Emerging Disease Intervention Center*. ISBN 978 92 9061 525 5 (NLM Classification: WC 500) © World Health Organization 2011.
47. Яковкин Э. А., Онищенко Г. Г., Попова А. Ю. и др. *Состояние и перспективы разработки вакцин для специфической профилактики энтеровирусной (неполио) инфекции. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2016. Т. 15, № 4. С. 74–82.
48. Li M.L., Shih S.R., Tolbert B.S., et al. *Enterovirus A71 Vaccines. Vaccines (Basel)*. 2021. Vol. 9, N 3. P. 199.
49. Zhu F., Xu W., Xia J., et al. *Efficacy, safety, and immunogenicity of an enterovirus 71 vaccine in China. N Engl J Med*. 2014. Vol. 370, N 9. P. 818–828.
50. Hu Y., Zeng G., Chu K., et al. *Five-year immunity persistence following immunization with inactivated enterovirus 71 type (EV71) vaccine in healthy children: A further observation. Hum Vaccin Immunother*. 2018. Vol. 14, N 6. P. 1517–1523.
51. Li R., Liu L., Mo Z., et al. *An inactivated enterovirus 71 vaccine in healthy children. N Engl J Med*. 2014. Vol. 370, N 9. P. 829–37.
52. Wei M., Meng F., Wang S., et al. *2-Year Efficacy, Immunogenicity, and Safety of Vigoo Enterovirus 71 Vaccine in Healthy Chinese Children: A Randomized Open-Label Study. J Infect Dis*. 2017. Vol. 215, N 1. P. 56–63.
53. Du Z., Huang Y., Bloom M.S., et al. *Assessing the vaccine effectiveness for hand, foot, and mouth disease in Guangzhou, China: a time-series analysis. Hum Vaccin Immunother*. 2021. Vol. 17, N 1. P. 217–223.
54. Yang T., Liu B., Yue L., et al. *Preclinical safety assessment of a combined vaccine against Hepatitis A virus and enterovirus 71 vaccine. 2021. Vol. 39, N 29. P. 3952–3963.*
55. Yee P.T.I., Tan S.H., Ong K.C., et al. *Development of live attenuated Enterovirus 71 vaccine strains that confer protection against lethal challenge in mice. Sci Rep*. 2019. Vol. 9, N 1. P. 4805.
56. Ye L., Chen J., Fang T., et al. *Vaccination coverage estimates and utilization patterns of inactivated enterovirus 71 vaccine post vaccine introduction in Ningbo, China. BMC Public Health*. 2021. Vol. 21, N 1. P. 1118
57. Wu Q., Zaid M., Xuan Z., et al. *Changes in epidemiological features of vaccine preventable infectious diseases among three eras of national vaccination strategies from 1953 to 2018 in Shanghai, China. Lancet Reg Health West Pac*. 2021. N 7. P. 100092.

References

1. Duan X, Zhang C, Chen Z, et al. *Dynamic changes of viral load and the duration of viral shedding in patients with hand, foot and mouth disease: a protocol for longitudinal study. BMC Infect Dis*. 2022;22(1):162. doi:10.1186/s12879-022-07131-w
2. Esposito S, Principi N. *Hand, foot and mouth disease: current knowledge on clinical manifestations, epidemiology, aetiology and prevention. Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37(3):391–398. doi:10.1007/s10096-018-3206-x
3. Golitsyna LN, Nguyen TT, Romanenkova NI, et al. *Enterovirus infection in the Socialist Republic of Vietnam. Russian Journal of Infection and Immunity*. 2019;9(3–4):467–475. (In Russ). <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2019-3-4-467-475>
4. Zhang C, Chen S, Zhou G, et al. *Involvement of the renin-angiotensin system in the progression of severe hand-foot-and-mouth disease. PLoS One*. 2018;13(5):e0197861. doi:10.1371/journal.pone.0197861
5. Kokoreva SP, Kazartseva NV, Kotlova VB. *The evolution of clinical and laboratory features enteroviral meningitis in children. Children Infections*. 2019;18(4):43–48 (In Russ). <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-4-43-48>
6. Butakova LV, Trotsenko OE, Saпega EYu. *Enterovirus infection: overview of the current global situation in the context of intensified migration flows. Public Health and Life Environment*. 2018;(4):55–60 (In Russ).
7. Jia J, Kong F, Xin X, et al. *Epidemiological Characteristics of Hand, Foot, and Mouth Disease Outbreaks in Qingdao, 2009–2018. Iran J Public Health*. 2021;50(5):999–1008. doi:10.18502/ijph.v50i5.6117
8. Chen M, He S, Yan Q, et al. *Sporadic hand, foot, and mouth disease cases associated with non-C4 enterovirus 71 strains in Xiamen, China, from 2009 to 2018. Arch Virol*. 2021;166(8):2263–2266. doi:10.1007/s00705-021-05097-9
9. Chen C, Jiang Q, Song Z, et al. *Influence of temperature and humidity on hand, foot, and mouth disease in Guangzhou, 2013–2017. J Int Med Res*. 2020;48(6):300060520929895. doi:10.1177/0300060520929895
10. Luo C, Ma Y, Liu Y, et al. *The burden of childhood hand-foot-mouth disease morbidity attributable to relative humidity: a multicity study in the Sichuan Basin, China. Sci Rep*. 2020;10(1):19394. doi:10.1038/s41598-020-76421-7
11. Wang X, Liu H, Li Y, et al. *Relationship between polymorphism of receptor SCARB2 gene and clinical severity of enterovirus-71 associated hand-foot-mouth disease. Virol J*. 2021;18(1):132. doi:10.1186/s12985-021-01605-0
12. Xu S, Li H, Qiao P, et al. *Neonatal hand, foot, and mouth disease due to coxsackievirus A6 in Shanghai. BMC Pediatr*. 2020;20(1):364. doi:10.1186/s12887-020-02262-y
13. Tyring SK. *Hand foot and mouth disease: Enteroviral load and disease severity. EBioMedicine*. 2020; 62:103115. doi:10.1016/j.ebiom.2020.103115
14. Hu P, Liu J, Gan L, et al. *Lack of effective home quarantine: The cause of the continuing prevalence of hand, foot, and mouth disease in China? J Infect Public Health*. 2020;13(7):963–969. doi: 10.1016/j.jiph.2020.05.011
15. Jin Y, Li D, Sun T, et al. *Pathological Features of Enterovirus 71-Associated Brain and Lung Damage in Mice Based on Quantitative Proteomic Analysis. Front Microbiol*. 2021;12:663019. doi:10.3389/fmicb.2021.663019
16. Kua JA, Pang J. *The epidemiological risk factors of hand, foot, mouth disease among children in Singapore: A retrospective case-control study. PLoS One*. 2020;15(8):e0236711. doi:10.1371/journal.pone.0236711
17. Guo N, Ma H, Deng J, et al. *Effect of hand washing and personal hygiene on hand food mouth disease: A community intervention study. Medicine (Baltimore)*. 2018;97(51):e13144. doi:10.1097/MD.00000000000013144
18. Wang X, An Z, Huo D, et al. *Enterovirus A71 vaccine effectiveness in preventing enterovirus A71 infection among medically-attended hand, foot, and mouth disease cases, Beijing, China. Hum Vaccin Immunother*. 2019;15(5):1183–1190. doi:10.1080/21645515.2019.1581539

19. Alimov AV, Igonina EP, Feldblyum IV, et al. Current status of healthcare-associated enteroviral (non-polio) infections. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2020;10(3):486–496 (In Russ). <https://doi.org/10.15789/10.15789/2220-7619-CSF-1161>
20. Rui J, Luo K, Chen Q, et al. Early warning of hand, foot, and mouth disease transmission: A modeling study in mainland, China. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021;15(3):e0009233. doi:10.1371/journal.pntd.0009233
21. Lukashchev AN, Golitsyna LN, Vakulenko YuA, et al. Current possibilities and potential development of molecular enterovirus surveillance. Experience of Russian Federation. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2018;8(4):452–464 (In Russ). <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2018-4-452-464>.
22. Owino CO, Chu JH. Recent advances on the role of host factors during non-poliovirus enteroviral infections. *J Biomed Sci*. 2019;26(1):47. doi:10.1186/s12929-019-0540-y
23. Zhao Z, Zheng C, Qi H, et al. Impact of the coronavirus disease 2019 interventions on the incidence of hand, foot, and mouth disease in mainland China. *Lancet Reg Health West Pac*. 2022;20:100362. doi:10.1016/j.lanwpc.2021.100362
24. Xie L, Huang R, Wang H, et al. Spatial-temporal heterogeneity and meteorological factors of hand-foot-and-mouth disease in Xinjiang, China from 2008 to 2016. *PLoS One*. 2021;16(8):e0255222. doi:10.1371/journal.pone.0255222
25. Martynova GP, Kutishcheva IA, Boytsova EB, et al. Enterovirus infection in children: clinical and epidemiological features at the current stage. *Children Infections*. 2016;15(3):15–18 (In Russ). <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2016-15-3-15-18>
26. Romanenkova NI, Rozaeva NB, Bichurina MA, et al. Epidemiological aspects of enterovirus infection in the Russian Federation during the period of 2018–2019. *Journal Infectology*. 2021;13(1):108–116 (In Russ). <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2021-13-1-108-116>
27. Thammasonthijarern N, Kosolatanapiwat N, Nuprasert W, et al. Molecular Epidemiological Study of Hand, Foot, and Mouth Disease in a Kindergarten-Based Setting in Bangkok, Thailand. *Pathogens*. 2021;10(5):576. doi:10.3390/pathogens10050576
28. Ding L, Zhang N, Zhu B, et al. Spatiotemporal characteristics and meteorological determinants of hand, foot and mouth disease in Shaanxi Province, China: a county-level analysis. *BMC Public Health*. 2021;21(1):374. doi:10.1186/s12889-021-10385-9
29. Tsarkova SA, Moroz GA, Birulya NI. Assessment of the possibility of implementing the international protocol on the management of children with enterovirus vesicular stomatitis at the outpatient stage of pediatric care. *RMZH*. 2018;(9):17–19 (In Russ).
30. Xu Y, Zheng Y, Shi W, et al. Pathogenic characteristics of hand, foot and mouth disease in Shaanxi Province, China, 2010–2016. *Sci Rep*. 2020;10(1):989. doi:10.1038/s41598-020-57807-z
31. Nguyet LA, Thanh TT, Nhan LNT, et al. Neutralizing Antibodies against Enteroviruses in Patients with Hand, Foot and Mouth Disease. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(2):298–306. doi:10.3201/eid2602.190721
32. Golitsyna LN, Zverev VV, Selivanova SG, et al. Etiological structure of enterovirus infections in the Russian Federation in 2017–2018. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*. 2019;8(317):30–38 (In Russ). DOI: <http://doi.org/10.35627/22195238/201931783038>
33. Akhmadishina LV, Eremeeva TP, Trotsenko OE, et al. Seroprevalence and molecular epidemiology of enterovirus 71 in Russia. *PLoS One*. 2014;9(5):e97404. doi:10.1371/journal.pone.0097404
34. Simovanyan EN, Denisenko VB, Bovtalo LF, et al. CNS Pathology in Children with Enterovirus-71 Infection during Epidemic and Interepidemic Periods. *Children Infections*. 2015;14(3):11–17 (In Russ). <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2015-14-3-11-17>
35. Romanenkova NI, Bichurina MA, Golitsyna LN, et al. Nonpolio enteroviruses which caused the rise of enterovirus infection on some territories of Russia in 2016. *Journal Infectology*. 2017;9(3):98–108 (In Russ). <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2017-9-3-98-108>
36. Sapaga EYu, Butakova LV, Trotsenko OE, et al. State-of-the-art molecular genetic techniques in surveillance over intensity of enterovirus infection epidemic process in some constituent entities of the Siberian Federal District of the Russian Federation. *Public Health and Life Environment – PH&LE*. 2019;(12):42–50 (In Russ). <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2019-321-12-42-50>
37. Sapaga EYu, Butakova LV, Trotsenko OE, et al. Aspects of Enterovirus Infection Molecular Epidemiology in Sakhalin Region (during years 2016–2018). *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019;18(5):33–41 (In Russ). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-5-33-41>
38. Huang SW, Cheng D, Wang JR. Enterovirus A71: virulence, antigenicity, and genetic evolution over the years. *J Biomed Sci*. 2019;26(1):81. doi:10.1186/s12929-019-0574-1
39. Puenpa J, Wanlapakorn N, Vongpunsawad S, et al. The History of Enterovirus A71 Outbreaks and Molecular Epidemiology in the Asia-Pacific Region. *J Biomed Sci*. 2019;26(1):75. doi:10.1186/s12929-019-0573-2
40. Head JR, Collender PA, Lewnard JA, et al. Early Evidence of Inactivated Enterovirus 71 Vaccine Impact Against Hand, Foot, and Mouth Disease in a Major Center of Ongoing Transmission in China, 2011–2018: A Longitudinal Surveillance Study. *Clin Infect Dis*. 2020;71(12):3088–3095. doi:10.1093/cid/ciz1188
41. World Health Organization, Western Pacific Region [Internet]. Hand, Foot and Mouth Disease Situation Update 2018. Available at: <https://iris.wpro.who.int/handle/10665.1/14191>. Accessed: 25 March 2022.
42. Liu J, Xiang X, Pu Z, et al. Epidemic pattern of hand-foot-and-mouth disease in Xi'an, China from 2008 through 2015. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):19. doi:10.1186/s12879-018-3624-5
43. Nhan LNT, Khanh TH, Hong NTT, et al. Clinical, etiological and epidemiological investigations of hand, foot and mouth disease in southern Vietnam during 2015–2018. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020;14(8):e0008544. doi:10.1371/journal.pntd.0008544
44. Huang H, Deng L, Jia L, Zhu R. A clinical scoring system for pediatric hand-foot-mouth disease. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):722. doi:10.1186/s12879-021-06424-w
45. Wang W, Song J, Wang J, et al. Cost-effectiveness of a national enterovirus 71 vaccination program in China. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11(9):e0005899. doi:10.1371/journal.pntd.0005899
46. A Guide to clinical management and public health response for hand, foot and mouth disease (HFMD) Regional Emerging Disease Intervention Center. ISBN 978 92 9061 525 5 (NLM Classification: WC 500) © World Health Organization 2011.
47. Yagovkin EA, Onishchenko GG, Popova AYU, et al. Condition and Prospects of Development of Vaccines for Specific Prevention of Enterovirus (Nonpolio) Infection. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2016;15(4):74–82 (In Russ). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2016-15-4-74-82>
48. Li ML, Shih SR, Tolbert BS, et al. Enterovirus A71 Vaccines. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(3):199. doi:10.3390/vaccines9030199
49. Zhu F, Xu W, Xia J, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of an enterovirus 71 vaccine in China. *N Engl J Med*. 2014;370(9):818–28. doi:10.1056/NEJMoa1304923
50. Hu Y, Zeng G, Chu K, et al. Five-year immunity persistence following immunization with inactivated enterovirus 71 type (EV71) vaccine in healthy children: A further observation. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14(6):1517–1523. doi:10.1080/21645515.2018.1442997
51. Li R, Liu L, Mo Z, et al. An inactivated enterovirus 71 vaccine in healthy children. *N Engl J Med*. 2014;370(9):829–37. doi:10.1056/NEJMoa1303224
52. Wei M, Meng F, Wang S, et al. 2-Year Efficacy, Immunogenicity, and Safety of Vigoo Enterovirus 71 Vaccine in Healthy Chinese Children: A Randomized Open-Label Study. *J Infect Dis*. 2017;215(1):56–63. doi:10.1093/infdis/jiw502
53. Du Z, Huang Y, Bloom MS, et al. Assessing the vaccine effectiveness for hand, foot, and mouth disease in Guangzhou, China: a time-series analysis. *Hum Vaccin Immunother*. 2021;17(1):217–223. doi:10.1080/21645515.2020
54. Yang T, Liu B, Yue L, et al. Preclinical safety assessment of a combined vaccine against Hepatitis a virus and enterovirus 71. *Vaccine*. 2021;39(29):3952–3963. doi:10.1016/j.vaccine.2021.05.058
55. Yee PTI, Tan SH, Ong KC, et al. Development of live attenuated Enterovirus 71 vaccine strains that confer protection against lethal challenge in mice. *Sci Rep*. 2019;9(1):4805. doi:10.1038/s41598-019-41285-z
56. Ye L, Chen J, Fang T, et al. Vaccination coverage estimates and utilization patterns of inactivated enterovirus 71 vaccine post vaccine introduction in Ningbo, China. *BMC Public Health*. 2021;21(1):1118. doi:10.1186/s12889-021-11198-6
57. Wu Q, Zaid M, Xuan Z, et al. Changes in epidemiological features of vaccine preventable infectious diseases among three eras of national vaccination strategies from 1953 to 2018 in Shanghai, China. *Lancet Reg Health West Pac*. 2021;7:100092. doi:10.1016/j.lanwpc.2021.100092

Об авторах

- **Юлия Сергеевна Сытая** – студентка Института Общественного Здоровья им. Ф. Ф. Эрисмана (Сеченовский Университет), +7 (901) 778-24-37, julia.98.med.university@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-2412-5329>.
- **Алла Яковлевна Миндлина** – д. м. н., профессор кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Сеченовского Университета. +7 (916) 935-38-51, mindlina@1msmu.ru. <https://orcid.org/0000-0001-7081-3582>.

Поступила: 26.03.2022. Принята к печати: 21.04.2022.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Yulia S. Sytaya** – student of Institute of Public Health (Sechenov University), +7 (901) 778-24-37. julia.98.med.university@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-2412-5329>.
- **Alla Ya. Mindlina** – Dr. Sci. (Med.), Professor of Department of Epidemiology and Evidence-based medicine of Sechenov University. +7 (916) 935-38-51, mindlina@1msmu.ru. <https://orcid.org/0000-0001-7081-3582>.

Received: 26.03.2022. Accepted: 21.04.2022.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.