



## Молекулярно-эпидемиологические особенности циркуляции энтеровируса Коксаки А10 в Дальневосточном федеральном округе

Бутакова Л.В. <sup>✉</sup>, Сапега Е.Ю., Троценко О.Е.

ФБУН «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора, 680610, Хабаровск, Россия

**Актуальность.** В Дальневосточном федеральном округе (ДФО) ежегодно наблюдаются подъемы заболеваемости энтеровирусной инфекцией. При этом отмечается широкое разнообразие циркулирующих непوليوмиелитных энтеровирусов. Среди них можно выделить те, которые на протяжении ряда лет постоянно идентифицируют у населения ДФО, в том числе вирус Коксаки А10.

**Цель.** Изучить особенности циркуляции энтеровируса Коксаки А10 на территории ДФО в 2014–2018 гг.

**Материалы и методы.** Для работы были использованы 117 полных нуклеотидных последовательностей гена VP1 энтеровируса Коксаки А10, которые были выделены в ДФО в 2014–2018 гг.

**Результаты.** По результатам филогенетического анализа выявлены две генетические линии Коксаки А10, при этом в Сахалинской области в 2017 г. отмечена их одновременная циркуляция. Активная миграция населения способствует широкому распространению Коксаки А10 на сопредельных территориях с формированием эпидемических вариантов.

**Заключение.** Энтеровирус Коксаки А10 является одним из наиболее актуальных типов непوليوмиелитных энтеровирусов для ДФО. Проведенный филогенетический анализ позволил выявить его генетическое разнообразие и предположить как европейское, так и азиатское происхождение полученных штаммов.

**Ключевые слова:** энтеровирус; Коксаки А10; кластер; филогенетический анализ.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Для цитирования:** Бутакова Л.В., Сапега Е.Ю., Троценко О.Е. Молекулярно-эпидемиологические особенности циркуляции энтеровируса Коксаки А10 в Дальневосточном федеральном округе.

*Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2020; 97(4): 324–330.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-4-4>

Поступила 05.12.2019

Принята в печать 31.05.2020

## Molecular epidemiological features of the Coxsackievirus A10 circulation in the Far Eastern Federal District of Russia

Lyudmila V. Butakova <sup>✉</sup>, Elena Yu. Sapega, Olga E. Trotsenko

Khabarovsk Research Institute of Epidemiology and Microbiology, 680610, Khabarovsk, Russia

**Background.** Increase in incidence rates of enterovirus infections in the Far Eastern Federal District of Russia is observed annually. There is a wide genetic diversity of circulating non-polio enteroviruses. Some of them have been constantly identified for a number of years in the population of the district, including the Coxsackie A10 virus.

**Purpose.** To study the features of the Coxsackievirus A10 circulation in the Far Eastern Federal District of Russia in 2014–2018.

**Methods.** For this work, 117 Coxsackievirus A10 complete sequences of the VP1 gene were used, which were isolated in the Far Eastern Federal District of Russia in 2014–2018.

**Results.** Phylogenetic analysis revealed two Coxsackievirus A10 lineages in the Far Eastern Federal District of Russia in 2014–2018, while their simultaneous circulation was noted in the Sakhalin region in 2017. Active population migration contributes to the widespread distribution of Coxsackievirus A10 in border areas with the formation of epidemic variants.

**Conclusion.** Coxsackievirus A10 is one of the most relevant types of non-polio enteroviruses for the Far Eastern Federal District of Russia. Phylogenetic analysis revealed its genetic diversity and suggested both European and Asian origin of the obtained strains.

**Keywords:** *enterovirus; Coxsackievirus A10; cluster; phylogenetic analysis.*

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**For citation:** Butakova L.V., Sapega E.Yu., Trotsenko O.E. [Molecular epidemiological features of the Coxsackievirus A10 circulation in the Far Eastern Federal District of Russia]. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology = Zhurnal mikrobiologii, èpidemiologii i immunobiologii.* 2020; 97(4): 324–330. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-4-4>

Received 5 December 2019

Accepted 31 May 2020

## Введение

Актуальность энтеровирусной инфекции (ЭВИ) для населения России обусловлена возникновением на ее территории ежегодных сезонных подъемов заболеваемости с формированием вспышечных очагов. ЭВИ имеет многочисленные клинические проявления и поражает различные возрастные группы. Учитывая, что в большинстве случаев ЭВИ протекает при отсутствии ярко выраженных специфических признаков, имеется высокая вероятность неправильного или/и несвоевременного установления диагноза. В свою очередь это является одной из причин быстрого распространения инфекции и приводит к возникновению очагов заболеваемости.

Энтеровирусы (ЭВ) входят в состав крупного семейства *Picornaviridae* и представляют собой мелкие безоболочечные вирусы с геномом в виде одноцепочечной положительно заряженной РНК. ЭВ, вызывающие заболевания у человека, образуют 4 вида: А, В, С и D [1].

ЭВ Коксаки А10 является одним из наиболее часто выявляемых типов ЭВ и впервые был выделен Г. Далдорфом и сотр. в США в 1950 г. от больных серозным менингитом [2]. Кроме того, Коксаки А10 идентифицируют у пациентов с герпангиной, респираторной формой ЭВИ, экзантемой полости рта и конечностей (HFMD — hand, foot and mouth disease), плевродинией [3]. Несмотря на то что для большинства случаев ЭВИ, обусловленных Коксаки А10, характерно благоприятное течение, в некоторых случаях могут наблюдаться тяжелые неврологические и кардиопульмональные осложнения [4], а также летальные исходы у новорожденных [5].

В последнее десятилетие ЭВ Коксаки А10, наряду с ЭВ Коксаки А6, стал чаще выявляться при вспышках HFMD, которые ранее в основном вызывали ЭВ А71 и Коксаки А16 [6]. Так, имеются публикации об участии Коксаки А10 в возникновении эпидемической заболеваемости HFMD в Финляндии в 2008 г. [7], Испании в 2008 г. [8], Сингапуре в 2008 г. [9], Франции в 2010 г. [10], Китае в 2012–2013 гг. [11].

**Цель** настоящей работы — изучить особенности циркуляции ЭВ Коксаки А10 на территории

Дальневосточного федерального округа (ДФО) в 2014–2018 гг.

## Материалы и методы

Для анализа регистрируемой заболеваемости ЭВИ в ДФО использованы статистические данные государственных форм отчетности № 1 и 2 «Сведения об инфекционной и паразитарной заболеваемости», № 23-09 «Сведения о вспышках инфекционных заболеваний», отчеты Дальневосточного регионального научно-методического центра по изучению энтеровирусных инфекций (ФБУН «Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора).

Биологический материал от лиц с подозрением на ЭВИ, поступавший из субъектов ДФО в 2014–2018 гг., был исследован молекулярно-генетическими методами. Тип ЭВ в положительных образцах устанавливали с помощью секвенирования фрагментов областей генома VP1 (≈370 нуклеотидных оснований (н.о.)) и VP2 (≈368 н.о.) с последующим сравнением полученных нуклеотидных последовательностей с референсными, представленными в GenBank.

В настоящем исследовании дополнительно получены полные нуклеотидные последовательности гена *VP1* (длина = 894 н.о.) штаммов ЭВ Коксаки А10, необходимые для проведения более оптимального филогенетического анализа. В качестве референсных из GenBank были взяты 800 нуклеотидных последовательностей, представляющих полный участок *VP1* (894 н.о.) и полный геном Коксаки А10 (≈7400 н.о.). После выравнивания всех референсных последовательностей некачественные сиквенсы были удалены (с наличием гэпов, неопределенных нуклеотидов), остальные подвергнуты анализу с целью выявления сходных друг с другом на 1–3%, т.к. исключение похожих последовательностей может считаться оптимальным подходом при выборе референсных сиквенсов для филогенетического анализа [12].

Реконструкцию эволюционных взаимоотношений со статистической обработкой данных осуществляли с использованием байесовского алгоритма с методами Монте-Карло по схеме цепи Марко-

ва, представленного в программном обеспечении «BEAST v1.8.4». Для аннотирования применяли «TreeAnnotator v1.8.4», последующую визуализацию дерева с максимальным доверием к кладам проводили в «FigTree 1.4.3».

### Результаты и обсуждение

ДФО является неблагоприятной территорией по ЭВИ. Показатели регистрируемой в сезонный период заболеваемости ЭВИ ежегодно значительно превышают общероссийские (рис. 1). За проанализированный нами период времени с 2014 по 2018 г. в ДФО наблюдались 2 пика заболеваемости ЭВИ: в 2016 г. (40,4 на 100 тыс. населения) и 2018 г. (39,9 на 100 тыс. населения).

Среди субъектов ДФО наибольшее число случаев ЭВИ с 2006 по 2015 г. регистрировалось в Хабаровском крае (показатель заболеваемости в среднем равнялся 76,4 на 100 тыс. населения). С 2016 г. отмечен рост заболеваемости ЭВИ в Сахалинской области, достигший в 2018 г. максимума за 10 лет официальной регистрации инфекции. При этом Сахалинская область с 2016 по 2018 г. была лидирующим субъектом по заболеваемости ЭВИ и в ДФО, и в целом по России с показателями заболеваемости 103,0; 103,3 и 222,6 на 100 тыс. населения соответственно. Кроме того, в 2017 г. были впервые зафиксированы случаи ЭВИ в Чукотском автономном округе.

ЭВИ среди населения ДФО с 2014 по 2018 г. в основном протекала в виде герпангины, серозного менингита и экзантемы. В эпидемический процесс были вовлечены все возрастные группы, но основное количество заболеваний зарегистрировано

у детей 3–6 лет. Помимо спорадической заболеваемости ЭВИ в субъектах ДФО в 2014–2018 гг. фиксировались очаги инфекции в детских организованных коллективах, большинство из которых было обусловлено ЭВ Коксаки А6. Среди других неполиомиелитных ЭВ (НПЭВ), ответственных за вспышки ЭВИ в указанный период времени, следует отметить Коксаки А5, А10, В3, В4 и В5, ЕСНО6, 9 и 30.

С 2014 по 2018 г. в лаборатории Дальневосточного регионального научно-методического центра по изучению ЭВИ с помощью молекулярно-генетических методов исследованы пробы от 2494 человек из 9 субъектов ДФО. Были получены 1360 нуклеотидных последовательностей НПЭВ 39 типов, относившиеся к видам А (ЭВА — 54,1%), В (ЭВВ — 43,3%) и С (ЭВС — 2,6%). Несмотря на общее преобладание ЭВА в течение рассматриваемого в данной работе периода времени, в 2014 и 2016 гг. в ДФО доминировали ЭВВ. Внутри каждого вида наиболее часто выявляемыми типами НПЭВ были: среди ЭВА — Коксаки А6, А10 и А5; ЭВВ — ЕСНО30, ЕСНО6 и Коксаки В5; ЭВС — Коксаки А1, А19 и А24. ЭВ Коксаки А6 с 2014 по 2018 г. лидировал по количеству обнаружений во всех субъектах ДФО, кроме Приморского края, где преобладали ЕСНО-вирусы. Помимо Коксаки А6 наибольшее число идентифицированных в 2014–2018 гг. нуклеотидных последовательностей ЭВ в ДФО принадлежало к ЕСНО30 и Коксаки А10.

Всего за 2014–2018 гг. в ДФО методом секвенирования выявлено 120 штаммов ЭВ Коксаки А10, для 117 из которых удалось получить полные нуклеотидные последовательности участка генома VP1 длиной 894 н.о.. Циркуляция Коксаки А10 за-

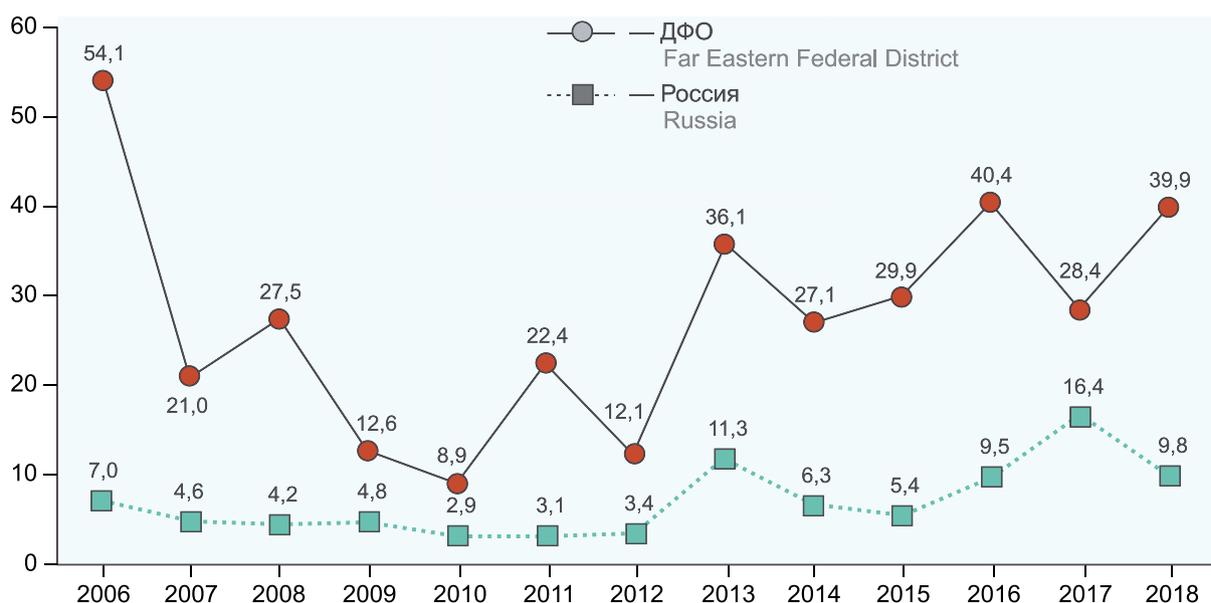


Рис. 1. Заболеваемость ЭВИ в ДФО в многолетней динамике в сравнении с Россией (на 100 тыс. населения).

Fig. 1. The incidence of enterovirus infections in the Far Eastern Federal District in long-term dynamics in comparison with Russia (per 100 thousand population).

фиксирована во всех субъектах ДФО, за исключением Чукотского автономного округа, где из НПЭВ молекулярно-генетическими методами обнаружен лишь Коксаки А6.

С 2014 по 2016 г. Коксаки А10 выявлялся в клиническом материале от лиц с подозрением на ЭВИ в небольшом количестве (процент выявляемости в эти годы от числа других НПЭВ составлял лишь 2,3–3,7%). В 2017 г. отмечена активизация циркуляции Коксаки А10 в ДФО (31,3% среди идентифицированных НПЭВ), который потеснил безусловного лидера предыдущих лет — ЭВ Коксаки А6. В 2017 г. получены 92 штамма Коксаки А10 (преимущественно из Хабаровского края и Сахалинской области), что составило 76,7% от числа всех выделенных Коксаки А10 за 2014–2018 гг. В 2018 г. Коксаки А10 был идентифицирован лишь в 1 (0,5%) случае.

Циркуляция Коксаки А10 в отдельных субъектах ДФО по годам также была неравномерной. Так, в 2014 г. он выявлялся в Республике Саха (Якутия) и Еврейской автономной области, в 2015 г. — в Хабаровском и Камчатском краях, в 2016 г. — в Хабаровском и Приморском краях, Амурской области и Республике Саха (Якутия). В 2017 г. Коксаки А10 был изолирован от пациентов с ЭВИ из Хабаровского и Приморского краев, Сахалинской, Еврейской автономной и Магаданской областей, Республики Саха (Якутия). При этом в 2017 г. Коксаки А10 обусловил подъем заболеваемости ЭВИ в Хабаровском крае и Сахалинской области. В 2018 г. удалось получить штамм Коксаки А10 только у 1 заболевшего ЭВИ ребенка из Приморского края.

Инфекция, вызванная ЭВ Коксаки А10, среди населения ДФО протекала в виде герпангины, респираторных проявлений и серозного менингита. Случаи тяжелого течения, осложнения после перенесенного заболевания не установлены.

С 2014 по 2018 г. в ДФО был зафиксирован лишь 1 очаг групповой заболеваемости, обусловленный Коксаки А10. Он идентифицирован у 4 детей с герпангиной, посещавших детский сад № 17 г. Амурска Хабаровского края в 2016 г.

Завозных случаев ЭВИ на территории ДФО с участием Коксаки А10 не было зарегистрировано, что может быть связано с недостаточным сбором эпидемиологического анамнеза у лиц с ЭВИ.

Филогенетический анализ полученных нами полных нуклеотидных последовательностей участка генома VP1 ЭВ Коксаки А10 показал, что с 2014 по 2018 г. на территории ДФО циркулировали 2 разные генетические линии этого вируса (рис. 2). Поскольку в настоящее время устоявшаяся система генотипов для ЭВ Коксаки А10 отсутствует [12], для удобства представления полученных данных в этой работе мы условно обозначили их как линии А и В. Различие между штаммами, относящимися

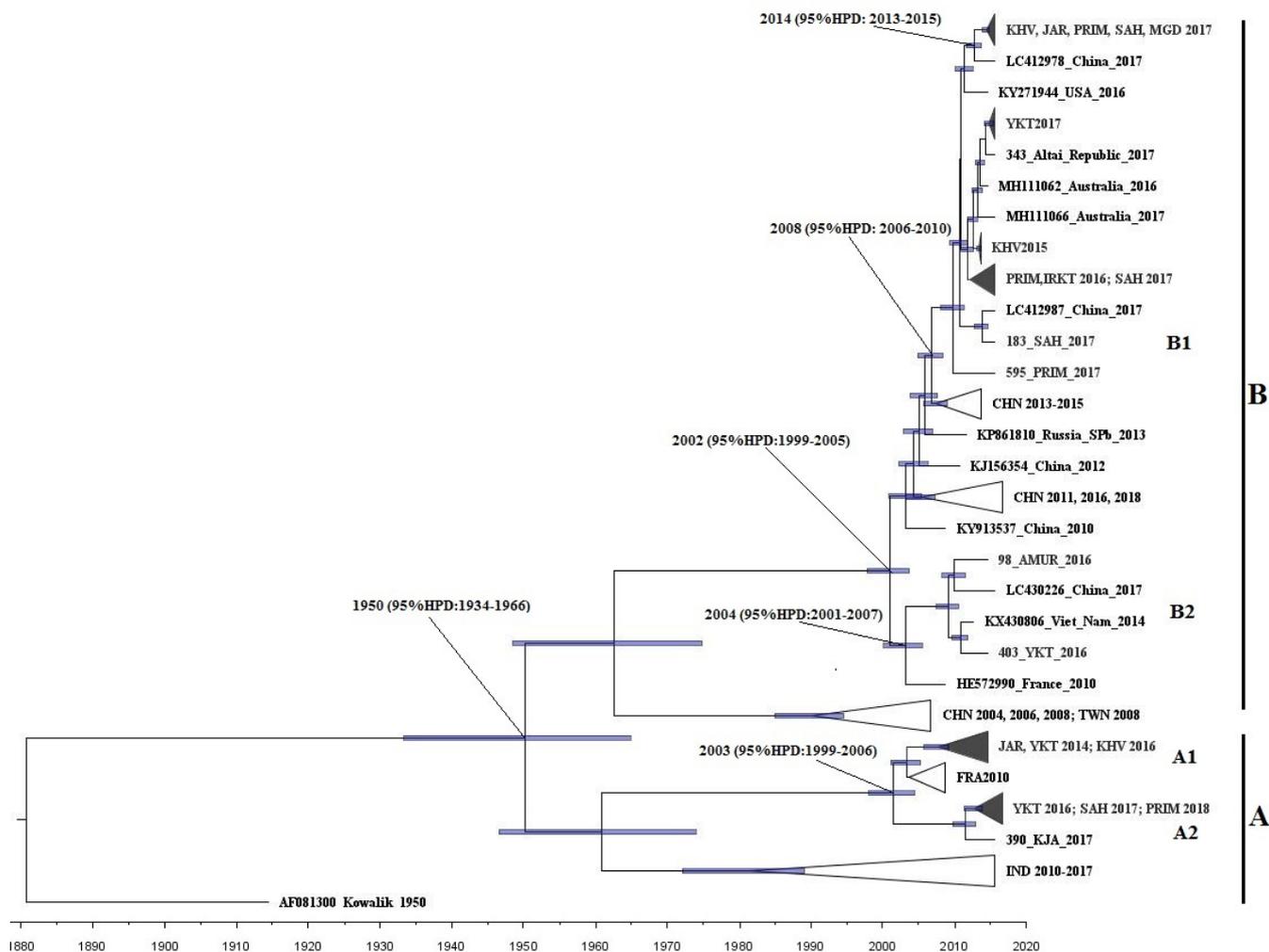
к разным линиям, составило 18–21% по нуклеотидной последовательности. Причем дивергенция линий А и В произошла около 1950 г. (95% достоверный интервал (ДИ) 1934–1966).

В состав генетической линии А вошли штаммы Коксаки А10, выявленные в Республике Саха (Якутия), Еврейской автономной и Сахалинской областях, Хабаровском и Приморском краях. На дендрограмме видно, что штаммы линии А разделились на 2 кластера (условно А1 и А2) с отличием нуклеотидных последовательностей 7–8%. Расхождение между ними возникло приблизительно в 2003 г. (95% ДИ 1999–2006). В состав кластера А1 вошли вирусы, изолированные в Еврейской автономной области и Республике Саха (Якутия) в 2014 г. и в Хабаровском крае в 2016 г. На филогенетическом дереве с ними сгруппировались штаммы Коксаки А10, выделенные во Франции в 2010 г., что позволяет предполагать их европейское происхождение.

Кластер А2 представлен вирусами, идентифицированными в Республике Саха (Якутия) в 2016 г., Сахалинской области в 2017 г. и Приморском крае в 2018 г. Кроме того, штамм Коксаки А10, относящийся к данному кластеру, был выявлен в субъекте Сибирского федерального округа (Красноярском крае) в 2017 г. при расследовании завозного случая ЭВИ из Турции.

Генетическая линия В на дендрограмме отличается более широким разнообразием относящихся к ней штаммов Коксаки А10 и также представлена двумя кластерами — условно В1 и В2. Расхождение между кластерами линии В произошло около 2002 г. (95% ДИ 1999–2005), а различие между нуклеотидными последовательностями составляет также 7–8%. В кластер В1 вошли большинство выделенных нами штаммов Коксаки А10. Это вирусы, циркулировавшие в 2015 г. в Хабаровском крае, в 2016 г. — в Приморском крае, в 2017 г. — в Хабаровском и Приморском краях, Еврейской автономной, Сахалинской и Магаданской областях, в Республике Саха (Якутия). С ними сгруппировались Коксаки А10, изолированные в Китае в 2010–2018 гг., в США в 2016 г., в Австралии в 2016–2017 гг., а также другие российские штаммы 2013, 2016 и 2017 гг. Вероятнее всего, дальневосточные Коксаки А10 из кластера В1 были завезены на территорию округа из соседнего государства — Китайской Народной Республики.

Следует отметить, что основное количество штаммов Коксаки А10 из кластера В1, выделенных в ДФО в 2017 г., образовали единую группу со штаммом LC412978, который был изолирован во время вспышки HFMD в китайской провинции Юньнань в 2017 г. Их общий предок существовал в 2014 г. (95% ДИ 2013–2015), что свидетельствует в пользу того, что подъем заболеваемости ЭВИ в



**Рис. 2.** Филогенетическое дерево с максимальным доверием к кладам для нуклеотидных последовательностей ЭВ Коксаки А10 (полная последовательность VP1 = 894 н.о.).

На дереве отражено время существования предшественников отдельных групп вирусов с использованием ДИ наибольшей апостериорной плотности 95%.

KHV — Хабаровский край, YKT — Республика Саха (Якутия), SAH — Сахалинская область, PRIM — Приморский край, MGD — Магаданская область, AMUR — Амурская область, JAR — Еврейская автономная область, IRKT — Иркутская область, KJA — Красноярский край. Для обозначения некоторых стран использована система ISO 3166-1 alpha-3.

**Fig. 2.** Maximum clade credibility tree for the Coxsackievirus A10 nucleotide sequences (complete sequence of VP1 = 894 b.p.).

The tree shows the age of the ancestors of certain groups of viruses using the confidence interval of the highest posterior density of 95%.

KHV — Khabarovsk Territory, YKT — Republic of Sakha (Yakutia), SAH — Sakhalin Region, PRIM — Primorsky Territory, MGD — Magadan Region, AMUR — Amur Region, JAR — Jewish Autonomous Region, IRKT — Irkutsk Region, KJA — Krasnoyarsk Territory. For some countries, the ISO 3166-1 alpha-3 system is used.

2017 г. в ряде субъектов ДФО (в Хабаровском крае и Сахалинской области), связанный с ростом выявляемости Коксаки А10 в клиническом материале, мог быть обусловлен завозом «нового» эпидемического варианта вируса, который на протяжении ряда лет циркулирует в Китае с формированием вспышечных очагов.

В состав кластера В2 вошли штаммы Коксаки А10, изолированные в Республике Саха (Якутия) и Амурской области в 2016 г., которые сгруппировались с вирусами, выделенными во Вьетнаме в 2014 г. и Китае в 2017 г. соответственно. Дальневосточные

вирусы Коксаки А10 из кластера В2 имеют общего предшественника с французскими вирусами 2010 г., который существовал приблизительно в 2004 г. (95% ДИ 2001–2007). Рассматривая группу, образованную штаммами 98\_AMUR\_2016/LC430226\_China\_2017, можно предположить, что активные миграционные и социально-экономические связи между государствами способствуют не только завозу ЭВ на территорию России, но и их распространению с ее территории в соседние страны, что в целом отражает обширную циркуляцию ЭВ среди населения мира без учета географических границ.

## Заключение

Коксаки А10 можно считать одним из наиболее актуальных для ДФО типом НПЭВ, учитывая его непрерывную циркуляцию в округе с 2014 по 2018 г. Проведенный филогенетический анализ позволил выявить генетическое разнообразие этого ЭВ в ДФО, а также одновременное присутствие вирусов из разных линий (А2 и В1) в одном субъекте — Сахалинской области в 2017 г. Вероятнее всего, полученные дальневосточные штаммы Коксаки А10 имели как европейское, так и азиатское происхождение. Появляющиеся «новые» эпидемические варианты способствуют возникновению подъемов заболеваемости. Кроме того, филогенетический анализ показал, что существует возможность распространения Коксаки А10 из России в сопредельные государства.

К сожалению, среди представленных в GenBank нуклеотидных последовательностей Коксаки А10, подходивших по размеру и качеству для филогенетического анализа в данной работе, нет большого географического разнообразия, что не позволило более широко рассмотреть пути циркуляции данного вируса. Тем не менее дальнейший надзор за ЭВИ в целом и за отдельными типами НПЭВ, в том числе Коксаки А10, а также размещение в GenBank полученных нами нуклеотидных последовательностей позволят пополнить международную базу данных и расширить представление об их молекулярной эпидемиологии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Pallansch M.A., Roos R. Enteroviruses: Polioviruses, coxsackieviruses, echoviruses, and newer enteroviruses. In: Knipe D.M., Howley P.M., eds. *Fields Virology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007: 839-93.
2. EV-A Prototypes. Available at: [http://www.picornaviridae.com/enterovirus/prototypes/ev-a\\_prototypes.htm](http://www.picornaviridae.com/enterovirus/prototypes/ev-a_prototypes.htm)
3. Tapparel C., Siegrist F., Petty T.J., Kaiser L. Picornavirus and enterovirus diversity with associated human diseases. *Infect. Genet. Evol.* 2013; 14: 282-93. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.meegid.2012.10.016>
4. Chen M., He S., Yan Q., Xu X., Wu W., Ge S., et al. Severe hand, foot and mouth disease associated with Coxsackievirus A10 infections in Xiamen, China in 2015. *J. Clin. Virol.* 2017; 93: 20-4. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jcv.2017.05.011>
5. Fuschino M.E., Lamson D.M., Rush K., Carbone L.S., Taff M.L., Hua Z., et al. Detection of coxsackievirus A10 in multiple tissues of a fatal infant sepsis case. *J. Clin. Virol.* 2012; 53(3): 259-61. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jcv.2011.12.011>
6. Lu Q.B., Zhang X.A., Wo Y., Xu H.M., Li X.J., Wang X.J., et al. Circulation of Coxsackievirus A10 and A6 in hand-foot-mouth disease in China, 2009–2011. *PLoS One.* 2012; 7(12): e52073. DOI: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0052073>
7. Blomqvist S., Klemola P., Kaijalainen S., Paananen A., Simonen M.L., Vuorinen T., et al. Co-circulation of coxsackieviruses A6 and A10 in hand, foot and mouth disease outbreak in Finland. *J. Clin. Virol.* 2010; 48(1): 49-54. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jcv.2010.02.002>
8. Davia J.L., Bel P.H., Ninet V.Z., Bracho M.A., González-Candelas F., Salazar A., et al. Onychomadesis outbreak in Valencia,

- Spain associated with hand, foot, and mouth disease caused by enteroviruses. *Pediatr. Dermatol.* 2011; 28(1): 1-5. DOI: <http://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2010.01161.x>
9. Wu Y., Yeo A., Phoon M.C., Tan E.L., Poh C.L., Quak S.H., et al. The largest outbreak of hand; foot and mouth disease in Singapore in 2008: the role of enterovirus 71 and coxsackievirus A strains. *Int. J. Infect. Dis.* 2010; 14(12): e1076-81. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.ijid.2010.07.006>
  10. Mirand A., Henquell C., Archimbaud C., Ughetto S., Antona D., Bailly J.L., 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; 18(5): E110-8. DOI: <http://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03789.x>
  11. Yang Q., Ding J., Cao J., Huang Q., Hong C., Yang B. Epidemiological and etiological characteristics of hand, foot, and mouth disease in Wuhan, China from 2012 to 2013: outbreaks of coxsackieviruses A10. *J. Med. Virol.* 2015; 87(6): 954-60. DOI: <http://doi.org/10.1002/jmv.24151>
  12. Лукашев А.Н., Голицына Л.Н., Вакуленко Ю.А., Ахмадишина Л.В., Романенкова Н.И., Сапега Е.Ю. и др. Современные возможности и направления развития молекулярно-эпидемиологического мониторинга в надзоре за энтеровирусными инфекциями. Опыт Российской Федерации. *Инфекция и иммунитет.* 2018; 8(4): 452-64. DOI: <http://doi.org/10.15789/2220-7619-2018-4-452-464>

## REFERENCES

1. Pallansch M.A., Roos R. Enteroviruses: Polioviruses, coxsackieviruses, echoviruses, and newer enteroviruses. In: Knipe D.M., Howley P.M., eds. *Fields Virology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007: 839-93.
2. EV-A Prototypes. Available at: [http://www.picornaviridae.com/enterovirus/prototypes/ev-a\\_prototypes.htm](http://www.picornaviridae.com/enterovirus/prototypes/ev-a_prototypes.htm)
3. Tapparel C., Siegrist F., Petty T.J., Kaiser L. Picornavirus and enterovirus diversity with associated human diseases. *Infect. Genet. Evol.* 2013; 14: 282-93. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.meegid.2012.10.016>
4. Chen M., He S., Yan Q., Xu X., Wu W., Ge S., et al. Severe hand, foot and mouth disease associated with Coxsackievirus A10 infections in Xiamen, China in 2015. *J. Clin. Virol.* 2017; 93: 20-4. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jcv.2017.05.011>
5. Fuschino M.E., Lamson D.M., Rush K., Carbone L.S., Taff M.L., Hua Z., et al. Detection of coxsackievirus A10 in multiple tissues of a fatal infant sepsis case. *J. Clin. Virol.* 2012; 53(3): 259-61. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jcv.2011.12.011>
6. Lu Q.B., Zhang X.A., Wo Y., Xu H.M., Li X.J., Wang X.J., et al. Circulation of Coxsackievirus A10 and A6 in hand-foot-mouth disease in China, 2009–2011. *PLoS One.* 2012; 7(12): e52073. DOI: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0052073>
7. Blomqvist S., Klemola P., Kaijalainen S., Paananen A., Simonen M.L., Vuorinen T., et al. Co-circulation of coxsackieviruses A6 and A10 in hand, foot and mouth disease outbreak in Finland. *J. Clin. Virol.* 2010; 48(1): 49-54. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jcv.2010.02.002>
8. Davia J.L., Bel P.H., Ninet V.Z., Bracho M.A., González-Candelas F., Salazar A., et al. Onychomadesis outbreak in Valencia, Spain associated with hand, foot, and mouth disease caused by enteroviruses. *Pediatr. Dermatol.* 2011; 28(1): 1-5. DOI: <http://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2010.01161.x>
9. Wu Y., Yeo A., Phoon M.C., Tan E.L., Poh C.L., Quak S.H., et al. The largest outbreak of hand; foot and mouth disease in Singapore in 2008: the role of enterovirus 71 and coxsackievirus A strains. *Int. J. Infect. Dis.* 2010; 14(12): e1076-81. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.ijid.2010.07.006>
10. Mirand A., Henquell C., Archimbaud C., Ughetto S., Antona D., Bailly J.L., 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; 18(5): E110-8.  
DOI: <http://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03789.x>
11. Yang Q., Ding J., Cao J., Huang Q., Hong C., Yang B. Epidemiological and etiological characteristics of hand, foot, and mouth disease in Wuhan, China from 2012 to 2013: outbreaks of coxsackieviruses A10. *J. Med. Virol.* 2015; 87(6): 954-60.  
DOI: <http://doi.org/10.1002/jmv.24151>
12. Lukashov A.N., Golitsyna L.N., Vakulenko Yu.A., Akhmadishina L.V., Romanenkova N.I., Sapega E.Yu., et al. Current possibilities and potential development of molecular enterovirus surveillance. Experience of Russian Federation. *Infektsiya i immunitet.* 2018; 8(4): 452-64.  
DOI: <http://doi.org/10.15789/2220-7619-2018-4-452-464>  
(in Russian)

**Информация об авторах:**

**Бутакова Людмила Васильевна**<sup>✉</sup> — н.с. Дальневосточного регионального научно-методического центра по изучению энтеровирусных инфекций ФБУН «Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии», 680610, Хабаровск, Россия.  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7238-3691>.  
E-mail: [evi.khv@mail.ru](mailto:evi.khv@mail.ru)

**Сапега Елена Юрьевна** — к.м.н., в.н.с., рук. Дальневосточного регионального научно-методического центра по изучению энтеровирусных инфекций ФБУН «Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии», 680610, Хабаровск, Россия.  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4438-6913>.

**Троценко Ольга Евгеньевна** — д.м.н., директор ФБУН «Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии», 680610, Хабаровск, Россия.  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3050-4472>.

**Участие авторов:** все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

**Information about the authors:**

**Lyudmila V. Butakova**<sup>✉</sup> — researcher, Far Eastern regional scientific methodological center for the study of enterovirus infection, Khabarovsk Research Institute of Epidemiology and Microbiology, 680610, Khabarovsk, Russia.  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7238-3691>.  
E-mail: [evi.khv@mail.ru](mailto:evi.khv@mail.ru)

**Elena Yu. Sapega** — PhD (Med.), leading researcher, Head, Far Eastern regional scientific methodological center for the study of enterovirus infection, Khabarovsk Research Institute of Epidemiology and Microbiology, 680610, Khabarovsk, Russia.  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4438-6913>.

**Olga E. Trotsenko** — D. Sci. (Med.), Director, Khabarovsk Research Institute of Epidemiology and Microbiology, 680610, Khabarovsk, Russia.  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7238-3691>.

**Contribution:** the authors contributed equally to this article.