

Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и
благополучия человека
ФЕДЕРАЛЬНОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
«НИЖЕГОРОДСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ЭПИДЕМИОЛОГИИ И МИКРОБИОЛОГИИ ИМ. АКАДЕМИКА
И.Н. БЛОХИНОЙ»
(ФБУН ННИИЭМ ИМ.АКАДЕМИКА И.Н.БЛОХИНОЙ РОСПОТРЕБНАДЗОРА)

АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

ЭНТЕРОВИРУСНЫЕ НЕЙРОИНФЕКЦИИ

**Нижний Новгород
2022**

Энтеровирусные нейроинфекции. Аналитический обзор. Нижний Новгород: ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, 2022. – 64 с.

Аналитический обзор предназначен для специалистов органов и организаций Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, а также для специалистов медицинских организаций, образовательных организаций медицинского профиля и научно-исследовательских учреждений.

Авторы аналитического обзора – сотрудники ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора:

Пономарева Н.В., к.б.н.

Голицына Л.Н., к.б.н.

Новикова Н.А., д.б.н., проф.

Одобен решением Учёного совета ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора (протокол № 5 от 02 июня 2022 г.).

Рецензенты:

– Парфенова О.В., к.б.н., биолог Приволжского окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора;

– Новиков Д.В., к.б.н., доцент, в.н.с. лаборатории иммунохимии ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. Структура нейроинфекций.....	5
ГЛАВА 2. Классификация, молекулярная организация и репликация энтеровирусов	9
ГЛАВА 3. Молекулярные основы нейровирулентности энтеровирусов....	13
3.1 Проникновение возбудителей в ЦНС.....	13
3.2 Клеточный тропизм неполиомиелитных энтеровирусов.....	16
3.3 Спектр клеток, инфицируемых неполиомиелитными энтеровирусами.....	19
3.4 Генетические детерминанты нейровирулентности энтеровирусов...	21
3.5 Иммунные реакции ЦНС.....	22
3.6 Персистенция нейротропных неполиомиелитных энтеровирусов...	23
ГЛАВА 4. Нейротропные неполиомиелитные энтеровирусы.....	24
4.1 Нейротропные неполиомиелитные вирусы вида <i>Enterovirus B</i>	25
4.2 Нейротропные неполиомиелитные вирусы вида <i>Enterovirus A</i>	31
4.3 Роль неполиомиелитных энтеровирусов вида <i>Enterovirus C</i> в развитии нейроинфекций.....	35
4.4 <i>Энтеровирус D 68</i>	35
4.5 Роль других энтеровирусов в этиологии нейроинфекций.....	36
ГЛАВА 5. Диагностика энтеровирусных нейроинфекций.....	39
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	45
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	47

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- БГМ – бактериальный гнойный менингит
- ВЯЭ – вирус японского энцефалита
- ГЭБ – гематоэнцефалический барьер
- НПЭВ – неполиомиелитный энтеровирус
- НТР – нетранслируемый регион
- ОВП – острый вялый паралич
- РНК – рибонуклеиновая кислота
- СМ – серозный менингит
- СМЖ – спинномозговая жидкость
- ЦНС – центральная нервная система
- ЭВ – энтеровирус человека
- ЭВИ – энтеровирусная инфекция
- CAR – coxsackievirus and adenovirus receptor (рус. – рецептор к вирусу Коксаки и аденовирусу)
- CV – coxsackievirus (рус. – вирус Коксаки)
- DAF – decay accelerating factor (рус. – фактор, ускоряющий распад)
- EV – enterovirus (рус. – энтеровирус)
- HFMD – hand, foot and mouth disease (рус. – болезнь рука-нога-рот)
- HRV – human rhinovirus (рус. – риновирус человека)
- HPeV – human parechoviruses (рус. – парэховирус человека)
- HSV – herpes simplex virus (рус. – вирус простого герпеса)
- IFN – interferon (рус. – интерферон)
- IRES – internal ribosomal entry site (рус. – внутренний сайт связывания с рибосомой)
- mNGS – metagenomic next-generation sequencing (рус. – метагеномное секвенирование следующего поколения)
- SAFV – Saffold virus (рус. – кардиовирус Саффолда)
- VP – virus protein (рус. – вирусный белок)

Энтеровирусные нейроинфекции

ВВЕДЕНИЕ

Нейроинфекции являются одной из важнейших медико-социальных проблем современного здравоохранения, обусловленной растущим уровнем заболеваемости, тяжестью течения, высокой летальностью, достигающей при некоторых нозологических формах 50-70%, а также тяжелыми неврологическими осложнениями, определяющими качество жизни пациентов, перенесших заболевание [1]. В настоящее время ведущая роль неполиомиелитных энтеровирусов (НПЭВ) в этиологии инфекций центральной нервной системы (ЦНС) становится все более очевидной, что объясняет возрастающий к ним с каждым годом интерес в сфере медицины, вирусологии и эпидемиологии. Широкое разнообразие энтеровирусов, связанных с энцефалитом, менингитом и острыми вялыми параличами, подчеркивает их высокий нейрпатогенный потенциал и полиорганную тропность. В данном обзоре рассмотрена общая структура нейроинфекций и разнообразие наиболее распространенных нейротропных НПЭВ. Описана их классификация, обусловленные ими патоморфологические изменения в ЦНС и их последствия. На основе современных представлений рассмотрены нейровирулентность, клеточный тропизм и пути проникновения НПЭВ в центральную нервную систему. Обсуждается молекулярный патогенез, коррелирующий с ответной иммунной реакцией ЦНС, и феномен персистирующих НПЭВ-нейроинфекций, приобретающий в последнее время особое значение в связи с отсроченными неврологическими последствиями перенесенных заболеваний.

1. Структура нейроинфекций

Нейроинфекции – общее название разнообразной группы заболеваний центральной и периферической нервной системы, которые вызываются бактериями, вирусами, грибами и простейшими и характеризуются тяжелым течением, высокой летальностью и стойкой инвалидизацией, обусловленной поражением различных отделов нервной системы.

Удельный вес нейроинфекций в структуре общей патологии нервной системы составляет не менее 42%, при этом летальные случаи и инвалидность, как

тяжелые последствия нейроинфекции, могут развиваться в 15–50 % случаев заболеваний [2,3]

Согласно экологической классификации, нейроинфекции разделяют на антропонозы, характеризующиеся передачей возбудителя от человека к человеку (полиомиелит, эпидемический энцефалит) и зоонозы, способные передаваться от животных к человеку (клещевой энцефалит, лептоспироз, токсоплазмоз, туляремия, хориоменингит, пситтакоз, листериоз). По этиологии нейроинфекции дифференцируют на **вирусные** и **бактериальные**. Поражение нервной системы также может быть вызвано некоторыми видами **простейших** (малярия, токсоплазмоз), **грибами** (торулез), **паразитами** (цистицеркоз и эхинококкоз головного мозга) и **прионными белками** (болезнь Крейтцфельда-Якоба, куру). Наибольшее практическое значение в этиологии инфекционных заболеваний ЦНС, в частности, менингитов, играют бактерии и вирусы [2, 4, 5].

В зависимости от локализации очага патологического процесса, различают следующие основные формы нейроинфекций: **менингит** (острое поражение твердой (пахименингит) или мягкой (лептоменингит) мозговых оболочек), **энцефалит** (воспаление паренхимы головного мозга); **миелит** (поражается как белое (лейкомиелит), так и серое (полиомиелит) вещество спинного мозга); **арахноидит** (инфекционное воспаление паутинной оболочки головного мозга); **полирадикулоневрит** (диффузное поражение периферических нервных волокон воспалительного характера) и **абсцесс головного мозга** (ограниченное гнойное поражение мозгового вещества). Также могут развиваться сочетанные или комбинированные формы нейропатологии, такие как **энцефаломиелит**, **менингоэнцефалит**, значительно затрудняющие диагностику заболевания

Выделяют **первичные** и **вторичные** формы нейроинфекций. Вторичные формы развиваются как осложнение первичного инфекционного процесса (бактериальное воспаление мозговых оболочек при туберкулезе, брюшном тифе, скарлатине; вирусные менингиты, обусловленные вирусом гриппа, парамиксовирусом). По длительности течения различают **молниеносную**, **острую**, **подострую** и **хроническую** формы нейроинфекций [6].

Помимо случаев полиомиелита и острых вялых параличей, надзор за которыми проводится в рамках действующей глобальной программы,

официальному статистическому учету в рамках эпидемиологического мониторинга подлежат менингококковая инфекция, клещевой энцефалит, энтеровирусный менингит и некоторые особо опасные инфекции, характеризующиеся тяжелым поражением ЦНС [7]. По эпидемиологическим данным за 2018 год заболеваемость нейроинфекциями в России на 100 тыс. населения находилась в пределах естественных колебаний и составила: энтеровирусный менингит – 2,16 по всем возрастным группам и 10,06 – в возрасте до 14 лет; менингококковая инфекция – 0,7 и 2,51 соответственно; генерализованные формы менингококковой инфекции – 0,51 и 1,76; клещевой энцефалит – 1,17 и 0,69 [8, 9].

Самой высокой частотой неблагоприятных исходов отличаются бактериальные гнойные менингиты (БГМ) и менингоэнцефалиты различной этиологии, сопровождающиеся общей интоксикацией, синдромом повышенного внутричерепного давления, менингеальным синдромом, а также воспалительными изменениями ликвора, тяжелыми осложнениями и высокой летальностью [2]. БГМ ассоциируются с уровнем смертности 6–17 % в странах с высоким уровнем дохода, включая США и европейские страны. В развивающихся странах и регионах (например, в странах Африки к югу от Сахары) смертность пациентов с БГМ достигает 73 %. Среди выживших пациентов 25–63 % страдают от долговременных неврологических последствий, существенно влияющих на качество жизни. К основным возбудителям БГМ относят *S. Pneumoniae* (до 58 %), *N. meningitidis* (до 20 %), *H. Influenzae* (до 7 %) [9].

Энцефалит является более редким, но достаточно тяжелым заболеванием с неврологической дисфункцией, развивающейся вследствие воспаления паренхимы мозга. Заболевание начинается остро, температура тела повышается до 39-40°C, отмечаются озноб, рвота. Затем появляются изменение сознания, судороги, очаговые симптомы, могут быть стволовые нарушения (расстройство глотания, дыхания и сердечно-сосудистой деятельности). До 78 % пациентов, перенесших энцефалит, имеют нейропсихологические нарушения той или иной степени. Зарегистрированная в мире заболеваемость энцефалитом различной этиологии колеблется от 0,7 до 12,6 на 100 тыс. взрослых и от 10,5 до 13,8 на 100 тыс. детей. Вирус простого герпеса 1-го типа – наиболее частая причина спорадических случаев заболевания энцефалитом [10, 11, 12]

Серозные менингиты (СМ) достаточно редко приводят к неблагоприятным исходам и, по сравнению с бактериальным менингитом и энцефалитом, характеризуются более легким течением, однако по частоте встречаемости в мире среди инфекционных заболеваний ЦНС серозные менингиты лидируют. По обобщенным официальным данным только за последние 5 лет на их долю пришлось от 32 до 50 % случаев заболеваний. А с учетом эпидемических подъемов заболеваемости частота СМ в мире оценивается примерно в 11–15 случаев на 100 тыс. населения в год. Среди заболевших дети до 17 лет составляют 60–70 %, с преобладанием возрастной группы от 5–12 лет – до 44 %. В качестве этиологического агента серозных менингитов во всем мире в настоящее время доминируют энтеровирусы, на их долю приходится до 61 % случаев (рис. 1) [13, 14].



Рисунок 1. Этиологическая структура серозных менингитов, % по данным Скрипченко Н.В. и соавт. [14]

Помимо инфекций ЦНС неполиомиелитные энтеровирусы являются этиологической причиной целого спектра заболеваний, в том числе, экзантемы полости рта и конечностей (HFMD – hand, foot and mouth disease), отягощенной тяжелыми неврологическими последствиями, острых респираторных заболеваний, болезни Борнхольма (эпидемическая миалгия), сепсис-подобных заболеваний

новорождённых, миоперикардита, острого геморрагического конъюнктивита, гастроэнтерита и гепатита. Однако, серозный менингит является наиболее распространенной формой поражения центральной нервной системы при НПЭВ-инфекции. Широкая распространенность, многочисленные вспышки и эпидемии нейроинфекций, обусловленные НПЭВ, позволяют рассматривать энтеровирусную нейроинфекцию как одну из приоритетных для изучения в структуре заболеваний центральной нервной системы [15, 16].

2. Классификация, молекулярная организация и репликация энтеровирусов

Энтеровирусы (ЭВ) (род. *Enterovirus*) являются представителями многочисленного и разнообразного семейства *Picornaviridae* и классифицируются на 15 видов, включающих *Enterovirus A–L* и *Rhinovirus A–C*. Среди собственно энтеровирусов патогенными для человека являются вирусы видов *Enterovirus A–D* [17, 18] (таблица 1). Полиовирус (типы 1-3), относящийся к виду *Enterovirus C*, является типовым представителем рода, остальные энтеровирусы относят к неполиомиелитным (НПЭВ). Энтеровирусы изначально классифицировались на основе серологических свойств, определявшихся в реакции перекрестной нейтрализации антител. Отдельные представители назывались «серотипами». В настоящее время классификация новых представителей основывается на молекулярном типировании гипервариабельной области генома, кодирующей капсидный белок VP1, коррелирующей с принадлежностью к определенному серотипу, в связи с чем применяют термин «тип» или «(серо)тип». Основная доля циркулирующих среди населения ЭВ относится к энтеровирусам вида *Enterovirus A* и *Enterovirus B* (ЭВА, ЭВВ) [19, 20, 21] (рис.2).

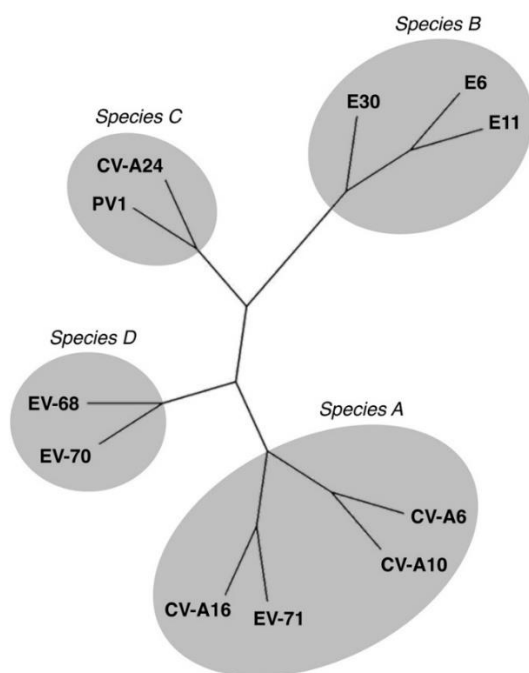


Рисунок 2. Схематическое изображение филогенетических взаимоотношений между репрезентативными типами основных видов энтеровирусов человека на основе последовательностей VP1, представленных в GenBank [22]

Таблица 1. НПЭВ, относящиеся к видам, инфицирующим человека

Виды энтеровирусов	Число типов	Типы [http://www.picornaviridae.com/]	Клинические особенности
Энтеровирус А	25	CVA2-8, 10, 12, 14, 16, EV-A71, 76, EV-A 89-92, EV-A114, EV-A 119-121, EV-A122 (ранее SV19), EV-A123 (ранее SV43), EV-A124 (ранее SV46) и EV-A125 (ранее BA13).	Чаще вызывают экзантемные формы ЭВИ, ящуроподобное заболевание (HEMD) и герпангину [21, 23]
Энтеровирус В	63	CVB1-3, CVB4 (включая «SVDV-2»), CV B5 (вкл. SVDV-1), CVB6, CVA9 ECHO (E) 1-9 (вкл. CV A23), E11-21, E24-27, E29-33, EV-B69, EV-B 73-75, EV-B 77-88, EV-B93, EV-B 97-98, EV-B100-101, EV-B106-107, EV-B110 (шимпанзе), EV-B111, EV-B112 (шимпанзе), EV-B113 (мандрил) and EV-B114 [ранее обезьяний вирус (SA5)]	Чаще вызывают менингеальные формы ЭВИ, острый вялый паралич и энцефалиты. CVB1-6 выявляются в связи с миокардитами и панкреатитами [18, 20]

Таблица 1. НПЭВ, относящиеся к видам, инфицирующим человека [продолжение]

Энтеровирус С	20	CVA1, CVA11, 13, 17, CV A19-22, 24, EV-C95, 96, 99, 102, 104, 105, 109, 113, EV-C 116-118	CVA24 вызывает вспышки конъюнктивита [24]. Остальные ЭВ-С выявляются редко и вызывают ОВП, энцефалит, менингит, HFMD и респираторные заболевания, не являясь их основной причиной [21]
Энтеровирус D	5	EV-D68, EV-D87 (ранее риновирус человека HRV), EV-D70, EV-D94, EV-D111 (человек, шимпанзе)	Выявляются редко, вызывая респираторные формы ЭВИ и бронхопневмонии. EV-D68 связывают со вспышками острого вялого миелита в США, Европе и Австралии [25]. EV-D70 связывают с известной пандемией геморрагического конъюнктивита в 1970-х гг. [24]

Энтеровирусы представляют собой небольшие безоболочечные вирусы с несегментированным (+) РНК геномом. Их можно считать самыми малыми по размеру РНК-вирусами, так как диаметр вирусных частиц составляет всего 27-30 нм. Вирусный капсид имеет форму икосаэдра и состоит из 60 субъединиц, каждая из которых включает четыре негликозилированных белка (VP1-VP4), и окружает однонитевой РНК-геном положительной полярности, обладающий инфекционностью. Наружные структурные белки VP1-VP3 определяют антигенные свойства вируса, а VP4 обращен внутрь капсида. Вирусная РНК содержит приблизительно 7,5 тысяч пар нуклеотидов и имеет единственную открытую рамку считывания, фланкированную 5'- и 3'-нетранслируемыми областями (НТР) (Рис. 3). Как и все РНК-содержащие вирусы они имеют высокую частоту мутаций, обусловленную низкой точностью работы РНК-зависимой-РНК-полимеразы и отсутствием механизма репараций. У энтеровирусов отсутствует КЭП 7-methylguanosine (7mG), вместо этого к 5'-концу РНК ковалентно присоединён небольшой белок VPg (virus protein, genome linked) массой 2–3 kDa. В процессе созревания VPg претерпевает структурные изменения, что способствует более эффективной и селективной репликации вируса. Полиаденилированный 3'-

конец имеет важное значение как для синтеза (-) РНК, так и для стабилизации РНК в процессе трансляции [26, 27].

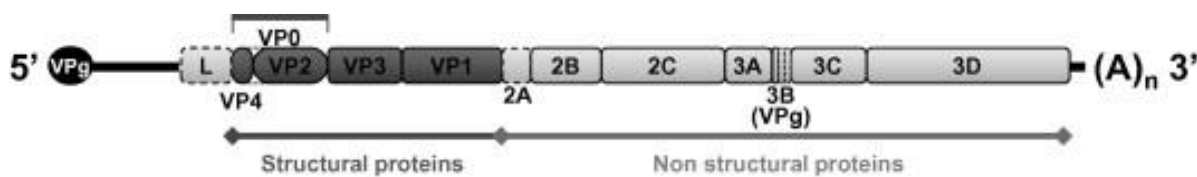


Рисунок 3. Схематическое представление организации генома пикорновирусов. 5', 3'-НТР и поли-А регион обозначены черным цветом. Структурные белки обозначены темно-серым цветом, неструктурные белки - светло-серым [28]

Жизненный цикл энтеровирусов начинается со связывания наружных белков капсида с одним или несколькими специфическими рецепторами на цитоплазматической мембране клетки-хозяина, что позволяет вирусам проникать внутрь. Конкретные пути проникновения вируса в клетки зависят от вида и типа вируса, типа клетки-хозяина и факторов микроокружения (рН среды, температура). Существуют различные пути рецепторно-опосредованного эндоцитоза, посредством которых происходит проникновение частиц энтеровируса через плазматическую мембрану клетки хозяина: макропиноцитоз, клатрин-зависимый эндоцитоз и клатрин-независимое поглощение (кавеолозависимый и независимый эндоцитоз) [29]. Клатрин-зависимый эндоцитоз является наиболее изученным путем. Остальные пути многие исследователи называют альтернативными, так как они требуют значительной перестройки актинового цитоскелета. В отличие от макропиноцитоза, при котором происходит неселективное поглощение внеклеточных молекул с образованием крупных интернализированных пузырьков размером 1-2 мкм, клатринзависимый и кавеолин-зависимый пути приводят к образованию отщепляющихся от мембраны небольших эндоцитарных пузырьков (эндосом) размером порядка 100 нм. Закисление среды в эндосоме способствует депротенизации белковой оболочки вируса, вследствие которой геномная РНК освобождается и проникает в цитоплазму через мембрану эндосомы.

Процесс трансляции РНК инициируется внутренним сайтом связывания с рибосомой IRES (Internal Ribosomal Entry Site), расположенным в 5'-НТР. IRES – это цис-регуляторный элемент РНК, который формирует вторичные и третичные

структуры, позволяющие инициировать «внутреннюю» Сар-независимую трансляцию РНК [20, 30]. В результате трансляция вирусной РНК образуется единый полипротеин массой примерно 250 кДа, который расщепляется вирусными протеазами с образованием четырех капсидных белков (VP4, VP2, VP3 и VP1), необходимых для упаковки вириона, и семи неструктурных белков (2А-2В-2С и 3А-3В-3С-3Dpol). Репликация вирусной РНК катализируется вирусной РНК-зависимой РНК-полимеразой (3Dpol), которая использует Vpg в качестве белкового праймера для инициации процесса репликации [31]. РНК-полимераза синтезирует новые копии геномной вирусной РНК через промежуточную (–) цепь РНК. Затем происходит упаковка геномной (+) РНК в капсид вируса. Выход вирионов из инфицированных клеток обычно завершается клеточным лизисом. Цикл репродукции всех пикорнавирусов короткий и длится примерно от 5 до 10 часов [20, 26].

3. Молекулярные основы нейровирулентности энтеровирусов

3.1 Проникновение энтеровирусов в ЦНС

Входными воротами для энтеровирусов являются слизистые оболочки полости рта, кишечника и верхних дыхательных путей. Далее происходит репликация ЭВ в лимфоидной ткани и эпителиальных клетках кишечника, а также мезентериальных лимфатических узлах. Попадая в кровь, вирус вызывает первичную вирусемию, способствуя проникновению в различные органы и ткани: нервную систему, легкие, сердце, селезенку, печень, поджелудочную железу, глазные яблоки [32]. Проникновению вирусных частиц из крови в ЦНС обычно препятствует гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), представляющий высокоселективный полупроницаемый фильтр между кровеносными сосудами и клетками головного мозга [33, 34]. Однако целостность ГЭБ может быть нарушена в результате прямого инфицирования составляющих ГЭБ эндотелиальных клеток микрососудов головного мозга, либо воздействием цитокинов, которые при вирусных инфекциях локально продуцируются в ЦНС. Энтеровирусы также способны проникать в ЦНС посредством периферических циркулирующих иммунных клеток, переносящих внутриклеточные вирусы [35]. Обнаружено, что многие энтеровирусы способны инфицировать циркулирующие иммунные клетки,

которые впоследствии служат «тройным конем» для доставки вируса в ЦНС. Мозг имеет активную систему иммунного надзора, заключающуюся в привлечении в спинномозговую жидкость и оболочки головного мозга неспецифических иммунных клеток, таких как фагоциты и лимфоциты [36]. Рансохофф и Энгельхардт с соавторами (2012 г.) показали, что СМЖ содержит популяцию моноклеарных клеток, состоящую из Т-клеток (~ 90%), В-клеток (~ 5%), моноцитов (~ 5%) и дендритных клеток (<1%), которые являются переносчиками энтеровирусов [36, 37]. После проникновения в ЦНС вирус высвобождается из клеток-переносчиков и инфицирует нейроны и / или нейроглию головного мозга. Показано, что CVB3-инфицированные миелоидные клетки в сосудистом сплетении способны преодолевать барьер «кровеносные сосуды-СМЖ» [35]. EV-A71 обладает способностью инфицировать лейкоциты посредством связывания с экспрессирующимся на их поверхности рецептором hPSGL1, что подтверждает гипотезу о распространении вирусов в ЦНС с использованием иммунных клеток в качестве носителей [38, 39, 40]. EV-A71 способен инфицировать различные иммунные клетки, такие как CD14+, дендритные клетки и моноклеарные клетки периферической крови, что способствует реализации его нейрогенного потенциала. Несмотря на то, что широкий спектр циркулирующих иммунных клеток чувствителен к инфицированию различными энтеровирусами, необходимы дальнейшие исследования для оценки степени значения энтеровирусной инвазии в ЦНС с использованием иммунных клеток в качестве носителей [20].

Некоторые энтеровирусы могут проникать в ЦНС через периферические нервные окончания посредством ретроградного аксонального транспорта и трансинаптического распространения [40, 41]. Аксональный транспорт - важнейший клеточный процесс, протекающий в нейронах, необходимый для движения синаптических пузырьков, липидов, белков и органелл, включая митохондрии, лизосомы, аутофагосомы и эндосомы, в тело клетки и обратно. Хорошо известно, что некоторые нейротропные вирусы могут перехватывать ретроградный аксональный транспорт и вторгаться в ЦНС. Показано, что введенный внутримышечно полиовирус поглощается в нервно-мышечных соединениях в процессе эндоцитоза. Эндоцитированные вирусные частицы в терминальном конце аксона перемещаются к телу нейрона в ретроградном

направлении посредством динеин-опосредованного везикулярного транспорта [42]. Показано, что EV-A71 и EV-D68 способны инфицировать ЦНС посредством ретроградного аксонального транспорта через периферические спинномозговые моторные нейроны (рис.4) [40, 41].

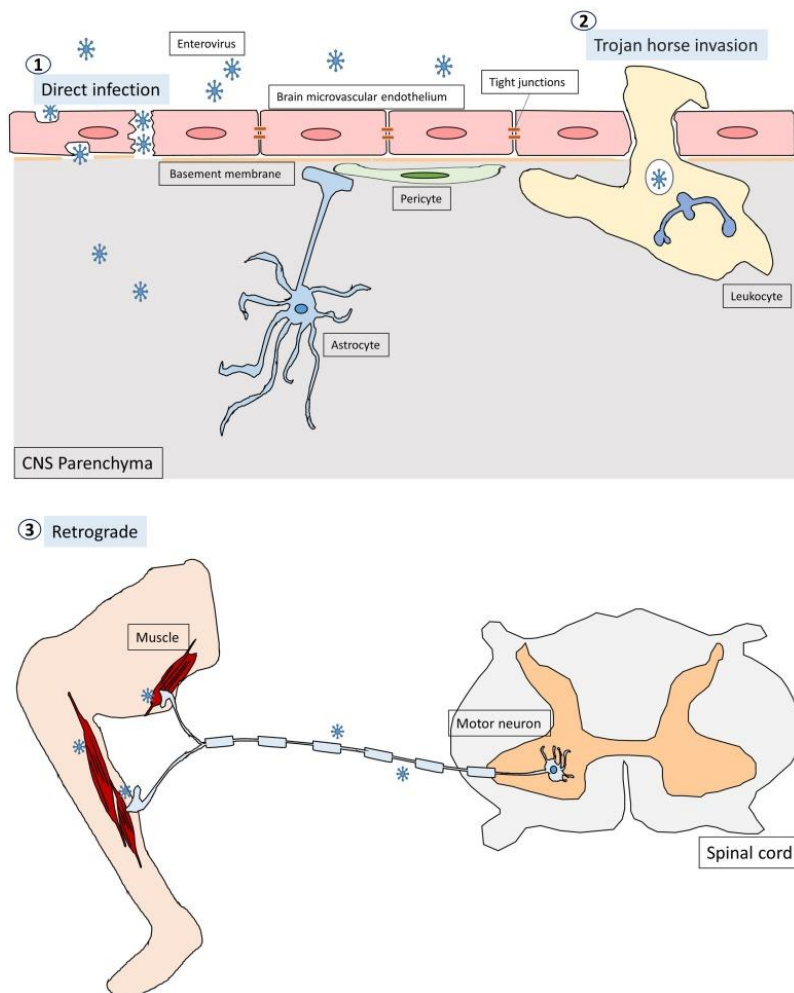


Рисунок 4. Пути проникновения энтеровирусов в ЦНС [20]

В настоящее время некоторые исследователи высказывают гипотезу о том, что генетическая вариабельность энтеровирусов может приводить к возникновению геновариантов, различающихся способностью проникать в клетки ЦНС. Поскольку энтеровирусы по сравнению с эукариотическими клетками организма-хозяина и ДНК-вирусами имеют относительно низкую точность РНК-зависимой РНК-полимеразы, в процессе репликации образуется множество генетических вариантов (квазивидов), которые способствуют возникновению мутаций, повышающих нейроинвазивные свойства вируса. Huang S.W. с

соавторами (2017 г) наблюдали данный феномен при исследовании различных клинических образцов, изолированных от больных EV-A71-инфекцией. В респираторных образцах, образцах кишечного тракта и ЦНС были обнаружены различные квазивиды EV-A71. Анализ *in vitro* показал, что гаплотип, доминировавший в образцах ЦНС, обеспечивает усиленную репликацию именно в нейрональных клетках. Дальнейшее изучение и характеристика квазивидов, генерируемых в различных органах и тканях человека при легких и тяжелых случаях нейроинфекций, может быть очень интересным в плане выявления геновариантов энтеровирусов, обладающих повышенной способностью к нейроинвазии [15, 43].

3.2 Клеточный тропизм неполиомиелитных энтеровирусов

В зависимости от тропизма энтеровирусов разных типов к определенным клеткам и тканям поражаются различные анатомические отделы ЦНС, что обуславливает различные клинические формы нейроинфекции (рис.5). Полиовирус обнаруживают в передних рогах спинного мозга, где расположены мотонейроны, в результате инфицирования которых нарушается иннервация скелетных мышц, приводящая к развитию параличей разной степени тяжести [45]. EV- A71 поражает другие области центральной нервной системы, в частности, спинной мозг, мозжечок, продолговатый мозг, мост, ствол и кору головного мозга. Частым неврологическим проявлением EV-A71-инфекции является поражение ствола головного мозга, приводящее к развитию менингоэнцефалита, нередко нарушается центральная регуляция сердечно-сосудистой и дыхательной деятельности, приводящая к нейрогенному отеку легких и сердечной недостаточности [34, 46].

Вирус Коксаки В3 (CVB3) может локализоваться во многих отделах головного мозга, вызывая поражения различных областей коры и гиппокампа. На модельных животных было показано, что вирус ECHO1 способен инфицировать моторную зону коры головного мозга, обуславливая развитие спастического паралича [34, 47, 48].

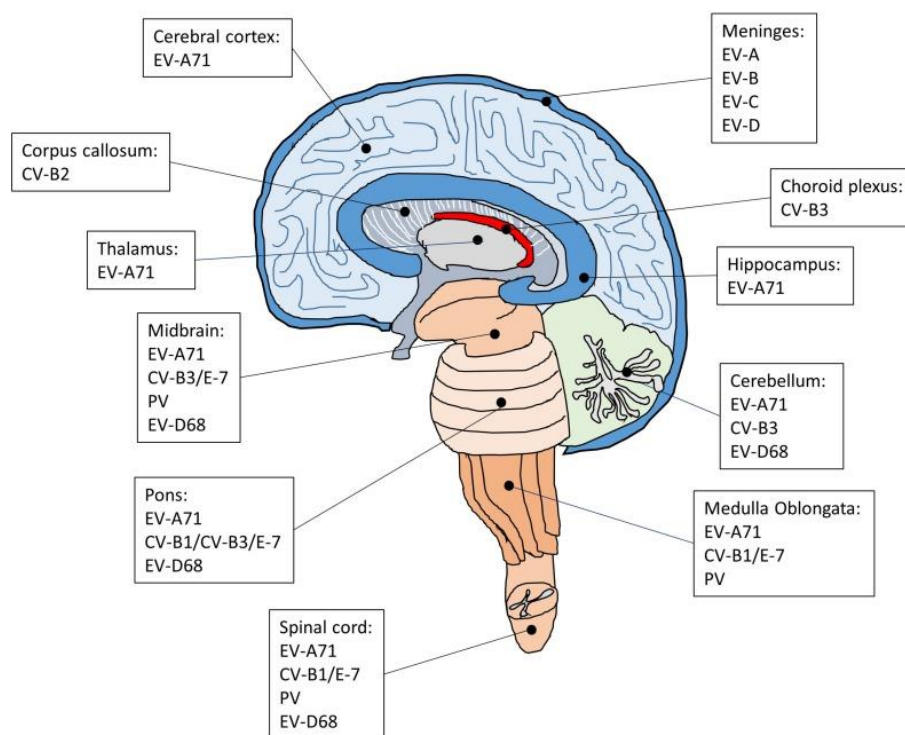


Рисунок 5. Области ЦНС, состоящей из головного мозга, промежуточного мозга, мозжечка, ствола головного мозга и спинного мозга, пораженные энтеровирусами, вызывающими энцефалит, менингит и ОВП [20]

До настоящего времени нет однозначного мнения, каким образом нейротропные энтеровирусы избирательно инфицируют определенные области и типы клеток головного и спинного мозга. Вероятно, тропность к различным структурам ЦНС определяется комбинацией факторов вируса и организма хозяина.

Проникновение вирусных частиц внутрь клетки начинается со связывания со специфическими рецепторами на поверхности клеток хозяина. В настоящее время идентифицированы рецепторы для целого ряда энтеровирусов (таблица 2). Большинство этих рецепторов имеет белковую природу. Некоторые энтеровирусы используют рецепторы, представляющие собой фрагменты углеводов. Известно, что гемагглютинирующие свойства энтеровирусов обусловлены их взаимодействием с гликопротеином DAF (decay accelerating factor) – фактором ускорения распада комплемента, при этом разные типы энтеровирусов взаимодействуют с различными областями молекулы DAF [49]. Также для проникновения в клетки организма хозяина энтеровирусы могут использовать различное количество рецепторов. Полиовирусы используют единственный рецептор, представляющий собой молекулу гликопротеина CD155, экспрессирующуюся на поверхности

многих типов клеток, в то время как EV-A71 для связывания с клеточной поверхностью использует несколько рецепторов, включая hSCARB2, hPSGL1, Anx2, гепарансульфат, виментин, триптофанил-ТРНК синтетазу человека и другие [50]. Способность энтеровирусов взаимодействовать с несколькими рецепторами позволяет инфицировать более широкий спектр типов клеток, а также использовать различные пути маршрутизации вирусосодержащих эндосом в клетке хозяина [15].

Таблица 2. Рецепторы, используемые нейротропными энтеровирусами для проникновения в клетки хозяина по данным Majer A. и соавт. [15]

тип вируса	рецептор
CVA16	PSGL-1; SCARB2
CVA21	CD55; ICAM-1
CVA7	SCARB2
CVA9	$\alpha V\beta 3$, $\alpha V\beta 6$ integrins
CVB 1- 6	CAR
CVB1 и CVB5	CD55
Echovirus 5	Heparan sulfate; FcRn
Echovirus 6	CD55; Heparan sulfate; FcRn
Echovirus 9	$\alpha V\beta 3$ integrin, FcRN
Echovirus 11	CD55; FcRn
EV-A71	PSGL-1; SCARB2; sialic acid
EV-D68	ICAM-5
Poliovirus	CD155

Интересно отметить, что рецептор CD155, отвечающий за тропизм полиовируса к клеткам ЦНС, также присутствует на поверхности клеток, не подверженных инфицированию полиовирусами. Эти данные свидетельствуют, что клеточный рецептор не является единственным фактором, определяющий тропизм энтеровирусов [51]. Последующие исследования показали важную роль в определении вирусного тропизма тканеспецифической активности регуляторных элементов IRES. В эксперименте, проведенном группой исследователей из Тайваня, химерный полиовирус, несущий IRES вируса гепатита С, реплицировался только в печени мыши, являющейся модельным объектом полиомиелита, тогда как контрольный полиовирус реплицировался как в печени, так и в мозге модельного животного [52].

Для развития неврологических поражений при энтеровирусной инфекции решающее значение может иметь противовирусная активность врожденного иммунитета [53]. Известно, что инфицирование ЦНС полиовирусом приводит к развитию паралитической формы заболевания примерно у 1% людей, в связи с чем некоторые исследователи предполагают, что в 99% случаев IFN-ответ ограничивает репликацию полиовируса в экстраневральных тканях, предотвращая его проникновение в ЦНС [54]. Например, у трансгенных мышей, экспрессирующих CD155 человека, полиовирус реплицируется и вызывает тяжелые поражения в головном и спинном мозге, тогда как в других тканях серьезных патологических изменений не обнаружено. Однако у CD155-мышей, лишенных альфа/бета IFN, тяжелые поражения выявляются не только в ЦНС, но также в печени и селезенке. Это позволяет предположить, что система альфа/бета IFN также является важным фактором, определяющим дифференциальную восприимчивость тканей к полиовирусам [20].

3.3 Спектр клеток ЦНС, инфицируемых неполиомиелитными энтеровирусами

Многочисленные исследования с использованием моделей животных и культур клеток подтвердили уникальный тканевой тропизм НПЭВ и показали их способность инфицировать не только зрелые нейроны, но также нейрональные клетки-предшественники и глиальные клетки, в частности, астроциты [15].

Клетки-предшественники нейронов дают начало многим типам нейрональных и глиальных клеток ЦНС и имеют важное значение для таких когнитивных функций как память и способность к обучению. Потеря нейрональных клеток-предшественников при инфицировании НПЭВ может привести к долговременным последствиям в виде отклонений в функциональной активности ЦНС. Известно, что CVB3 реплицируется и индуцирует цитопатические эффекты преимущественно в недифференцированных пролиферирующих нейрональных клетках-предшественниках субвентрикулярной зоны и гиппокампа [55]. Опосредованная CVB3 потеря нейрональных клеток-предшественников приводит к быстрому снижению нейрогенеза, что в дальнейшем может послужить причиной дефектов развития ЦНС. Известно, что вирус CVB3

связывается с клетками-мишенями посредством двух основных рецепторов: фактора ускорения распада комплимента DAF и рецептора к вирусу Коксаки и аденовирусу CAR (coxsackievirus and adenovirus receptor), который демонстрирует высокий уровень экспрессии в клетках развивающегося мозга [56]. При этом имеются доказательства, что незрелые нейроны экспрессируют более высокие уровни рецептора CAR по сравнению с их дифференцированными аналогами [57]. Этот факт свидетельствует, что уровень экспрессии вирусного рецептора является одной из определяющих детерминант в преимущественной репликации вируса в недифференцированных нейронных клетках-предшественниках. Способность реплицироваться в недифференцированных клетках-предшественниках также показана и для EV-A71. У большинства детей, перенёвших EV-A71 инфекцию с сопутствующим тяжелым поражением ЦНС, наблюдается задержка развития нервной системы и снижение когнитивных функций [58].

Астроциты - самый распространенный тип клеток мозга человека, выполняющий множество разнообразных функций, таких как формирование гематоэнцефалического барьера, поддержание внеклеточного ионного и химического гомеостаза, метаболизм нейротрансмиттеров и участие в посттравматических ответах [59, 60]. Поскольку астроциты способны к митозу и область их локализации в мозге гораздо шире, чем у нейронных клеток-предшественников, инфицирование астроцитов может создавать резервуар для вирусной пролиферации и позволяет «вирусному потомству» быстрее распространяться в ЦНС, вызывая массивные воспалительные реакции. На астроцитарной культуре клеток показана возможность инфицирования их энтеровирусами разных типов, включая EV-A71, CVA9, CVB3, CVB4 и EV-D68 [15]. Функциональные исследования *in vitro* демонстрируют, что клеточные культуры астроцитов, инфицированные EV-A71, высвобождают провоспалительный цитокин IL-6, увеличивающий секрецию возбуждающих нейротрансмиттеров в близрасположенных нейронах, что влияет на их функциональную активность и иммунные ответы в ЦНС [61].

Все эти данные в совокупности подчеркивают важнейшую роль нейрональных клеток-предшественников и нейроглии в развитии неврологических осложнений, наблюдаемых при неполиомиелитной энтеровирусной инфекции.

3.4 Генетические детерминанты нейровирулентности энтеровирусов

Нейровирулентность — способность вируса реплицироваться в ЦНС и вызывать неврологические заболевания. Изменение нейровирулентных свойств вируса лежит в основе создания ослабленной (аттенуированной) вакцины в результате множественных пассажей вируса на культуре клеток животных. Генетический анализ аттенуированных полиовирусов показал, что точечная мутация внутри сайта IRES является детерминантой, необходимой для проявления вирусной аттенуации [62 - 64]. Последующие исследования показали, что мутация С472U в сайте IRES снижает эффективность его связывания с белком РТВ (polypyrimidine-tract binding protein), что также приводит к дефектам трансляции и снижению уровня репликации энтеровируса в ЦНС [65, 66]. Анализ нуклеотидных последовательности вакцинных штаммов полиовируса выявил дополнительные мутации в области генома, кодирующей капсидные белки, что нарушает связывание вирусных частиц с клетками-хозяевами, способствуя снижению нейровирулентных свойств вируса. Однако даже аттенуированные штаммы вируса могут вернуть свою вирулентность за счет процессов мутации и/или рекомбинации [67]. В результате, иммунизация ослабленными вакцинными штаммами может вызвать вакцино-ассоциированный паралитический полиомиелит, обусловленный реверсией мутаций в геноме вируса, определяющих проявление аттенуации и/или приобретение новых мутаций, ассоциированных с повышенной вирулентностью [68, 69].

Относительно НПЭВ также проведены исследования, демонстрирующие влияние мутаций на нейровирулентные свойства. Показано, что нейровирулентность EV-A71 может быть ослаблена в результате мутаций в консервативных областях генома (5'-НТР, 3D-полимеразы и 3'-НТР) [70]. Мутация А289Т в последовательности капсидного белка VP1 ассоциируется с более легкими формами ЦНС-инфекции EV-A71 за счет снижения способности вирусных частиц связываться с поверхностным клеточным рецептором. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* продемонстрировано, что геновариант А289Т VP1 вируса EV-A71 обладает пониженной нейровирулентностью [71]. Кроме того, установлено, что в проявлении вирулентности EV-A71 важную роль играют нуклеотидные замены в 5'-НТР и аминокислотные замены в белках 2А или 3С [72, 73]. Ожидается, что

исследования взаимосвязи влияния нуклеотидных и аминокислотных замен на вирулентность вируса в ближайшем будущем будут способствовать разработке живой аттенуированной вакцины против EV-A71 и других нейротропных вариантов НПЭВ.

Взаимосвязь нейровирулентных свойств и мутаций выявлена также у EV-D68, ассоциированного с полиомиелитоподобным неврологическим симптомом [74]. Исследования штаммов EV-D68, связанных со вспышкой ОВП в 2014 году, показали, что их нейровирулентность ассоциирована с шестью мутациями: M291T, V341A, T860N, D297N, S1108G и R2005K [75]. В других исследованиях выявлено еще 3 нуклеотидные замены C1817T, C3277A и A4020G, отличные от ранее идентифицированных [76]. Нуклеотидные замены C3277A и A4020G приводят к аминокислотным заменам в сайтах протеолитического расщепления, в очередной раз подтверждая гипотезу о влиянии мутаций на эффективность и скорость репликации вируса. Недавнее исследование с использованием животных моделей показало, что штаммы EV-D68, ассоциированные с паралитическим миелитом, и выделенные во время вспышки 2014 года от пациентов без клинических проявлений ОВП, способны вызывать параличи у новорожденных мышат. В связи с чем, для установления детерминант нейровирулентности EV-D68 потребуются исследования с использованием клонов, содержащих различные комбинации ранее идентифицированных мутаций [77].

3.5 Иммуногенные реакции в ЦНС

Возраст пациента играет важную роль в развитии неврологических проявлений ЭВИ. Энцефалит чаще встречается у детей младшего возраста, что предположительно объясняется ослабленной или незрелой иммунной системой ребенка. У большинства же пациентов энтеровирусная инфекция не приводит к неврологическим осложнениям, и этот факт некоторые исследователи связывают со способностью иммунной системы организма препятствовать проникновению вирусов в ЦНС [78]. Неврологические симптомы могут варьировать по степени тяжести от легких когнитивных нарушений до необратимого повреждения ЦНС и смерти. Тяжелые нарушения ЦНС, как правило, развиваются в результате воспалительных реакций, представляющих собой

иммунный ответ организма на проникновение вируса. При воспалительных процессах ЦНС ключевую роль в регулировании сигнальных путей играют клетки микроглии. Активированная микроглия продуцирует воспалительные цитокины TNF α и IL-1 β , увеличивающие проницаемость ГЭБ и влияющие на процессы регуляции белков, составляющих плотные контакты между эндотелиальными клетками микрососудов головного мозга [79-81]. Предполагается, что в развивающемся мозге микроглия конститутивно находится в «активированном» состоянии, что может увеличить проницаемость ГЭБ за счет высвобождения воспалительных цитокинов [82].

Функциональное состояние и зрелость иммунной системы ЦНС также способно влиять на степень неврологических проявлений ЭВИ. У детей с менингоэнцефалитом, обусловленным EV-A71-инфекцией, экспрессия CD40-лиганда на активированных Т-клетках и продукция интерлейкина 4 (IL-4) значительно ниже, чем у здоровых детей, что может указывать на нарушение адаптивного иммунитета у детей с неврологическими проявлениями ЭВИ. Кроме того, у здоровых детей и детей с энтеровирусным менингоэнцефалитом были отмечены различия в полиморфизме цитотоксического антигена Т-лимфоцитов-4 (CTLA-4) [83]. Интересны недавние исследования, демонстрирующие корреляцию между генотипом лейкоцитарного антигена человека (HLA) и способностью энтеровирусов вызывать инфекцию у детей раннего возраста [84].

Таким образом, развитию неврологических осложнений в результате энтеровирусной инфекции могут способствовать не только функциональное состояние и зрелость иммунной системы ЦНС, но генетические факторы организма хозяина.

3.6 Персистенция нейротропных неполиомиелитных энтеровирусов

Персистенция вирусов (лат. *persistere* оставаться, упорствовать) подразумевает длительное сохранение вируса в организме хозяина или в клеточной культуре. Первичная энтеровирусная инфекция в результате персистенции вируса в тканях ЦНС через несколько лет после острой формы может способствовать развитию тяжелых неврологических расстройств, приводящих к инвалидности и летальным случаям [85, 86]. Некоторые исследования демонстрируют связь ЭВИ с такими отсроченными последствиями заболевания, как постполиомиелитный

синдром, шизофрения, боковой амиотрофический склероз, диабет 1 типа, хроническая вирусная кардиомиопатия и другими [87-90]. Некоторые исследования демонстрируют, что развитие постполиомиелитного синдрома коррелирует с присутствием в ЦНС энтеровирусной РНК. Другими словами, выдвинута гипотеза, что персистирующая энтеровирусная инфекция может развиваться после перенесения острой формы инфекции в результате присутствия в пораженных тканях энтеровирусной РНК. Следовательно, инфицирование клеток энтеровирусами не всегда сопровождается их гибелью [90, 91]. Предполагается, что персистирующая инфекция обусловлена отбором мутантных форм вируса, обладающих менее выраженными цитопатическими свойствами, что является частью совместной эволюции (коэволюции) вирусов и клеток [92]. Результаты многих исследований демонстрируют, что неполиомиелитные энтеровирусы EV-A71 и CVB3 подобно полиовирусу способны вызывать персистирующую инфекцию в ЦНС, точные механизмы развития которой и последствия их влияния на ЦНС до сих пор неизвестны [15].

4. Нейротропные неполиомиелитные энтеровирусы

Спектр НПЭВ, являющихся причиной инфекций с тяжелыми неврологическими осложнениями в форме менингита, энцефалита, менингоэнцефалита и острых вялых параличей, очень широк (таблица 3). По мнению многих авторов среди представителей вида *Enterovirus A* наиболее этиологически значимыми нейротропными вирусами являются EV-A71, CVA6 и CVA16; среди энтеровирусов вида *Enterovirus B* следует отметить CVB1, CVB3, CVB5, CVA9 и несколько типов эховирусов (ECHO 6, 7, 9, 11, 13 и 30); среди представителей вида *Enterovirus D* выраженными нейротропными свойствами обладает EV-D68 [15, 28, 93] (рис. 6). Как этиологическая причина ЭВИ во всем мире выявляются вирусы вида *Enterovirus B*, в то время как другие виды неполиомиелитных энтеровирусов демонстрируют специфические для континентов различия: *Энтеровирус C* наиболее часто выявляется в Африке, а *Enterovirus A* - в Азиатском регионе [21, 94].

Таблица 3. Заболевания ЦНС, ассоциированные с различными типами энтеровирусов, по данным Tapparel С. и соавт. [28]

Энцефалит	CVA2, CVA3, CVA4, CVA5, CVA6, CVA7, CVA8, CVA16, EV-A71	EV-A
	CVA9, CVB1, CVB2, CVB3, CVB4, CVB5, E3, E4, E5, E6, E7, E9, E11, E13, E14, E16, E17, E18, E19, E24 E25, E27, E30, E33	EV-B
	CVA11, CVA13, PV-1, PV-2, PV-3	EV-C
	EV-D68, EV-D70	EV-D
Паралич или миелит	CVA2, CVA4, CVA5, CVA7, CVA8, CVA16, EV-A71, EV-A76, EV-A89, EV-A90, EV-A91	EV-A
	CVA9, CVB1, CVB2, CVB3, CVB4, CVB5, CVB6, E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7, E9, E11, E12, E13, E14, E16, E18, E20, E21, E25, E27, E29, E30, E33, EV-B75, EV-B77, EV-B81, EV-B85, EV-B86, EV-B87, EV-B88, EV-B93, EV-B97, EV-B100	EV-B
	CVA1, CVA11, CVA13, CVA17, CVA20, CVA21, CVA24, EV-C96, EV-C109, PV-1, PV-2, PV-3	EV-C
	EV-D68, EV-D70, EV-D94	EV-D
Менингит	CVA2, CVA3, CVA4, CVA5, CVA6, CVA7, CVA8, CVA10, CVA16, EV-A71	EV-A
	CVA9, CVB1, CVB2, CVB3, CVB4, CVB5, CVB6, E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7, E9, E11, E12, E13, E14, E15, E16, E17, E18, E19, E20, E21, E24, E25, E27, E29, E30, E31, E32, E33	EV-B
	CVA11, CVA13, CVA17, CVA19, CVA22, CVA24, PV-1, PV-2, PV-3	EV-C
	EV-D68, EV-D70	EV-D

4.1 Нейротропные вирусы вида *Enterovirus B*

Серозный менингит является наиболее распространенной формой энтеровирусного поражения ЦНС как у детей, так и у взрослых – с ним связано 85-90% всех случаев заболевания с установленной этиологией. Основными возбудителями серозного менингита являются вирусы вида *Enterovirus B* (таблица 4) [95].

Таблица 4. Распространенность НПЭВ, ставших причиной СМ в мире за последние 20 лет

Территория	Доминирующие типы НПЭВ, ассоциированные со вспышками серозного менингита
Европейские страны	E4, E6, E7, E9, E13, E11, E18, E30, CVB5
Россия	E6, E9, E18, E30, CVB5, CVA9
Азия (Китай)	E6, E9, E18, E 30, CVB5, B1, B3, CVA9, CVA10
США	E6, E9, E11, E13, E18, E30, CVB
Африка	E4, E9, CVA9, CVB5
Австралия	E 4, E6, E9, E 30, E25, CVB5, CVB6, CVA9

В конце XX – начале XXI века вспышки и случаи спорадической заболеваемости СМ в странах Европы и США в основном были связаны с вирусами ЕСНО6 (Е6), Е9, Е11, Е13, Е18, Е30 и вирусами группы Коксаки В (СVB) [96-99].

Вирус ЕСНО30 (Е30) является основной причиной вирусного менингита и энцефалита в условиях умеренного климата. В период с 2004 по 2013 г. в Англии и Уэльсе число зарегистрированных случаев вирусных менингитов и энцефалитов увеличилось в семь раз, при этом в качестве основной этиологической причины вспышек выявлялся тип Е30 [100]. В период с 2011 по 2014 г. в результате исследования образцов СМЖ, выделенных от больных серозным менингитом в Польше, в качестве основных возбудителей идентифицированы энтеровирусы типов Е6 и Е30 (41,7% и 37,5%, соответственно) [101]. В 2014 году на северо-востоке Польши отмечена крупная вспышка Е30-ассоциированного энтеровирусного менингита, которая по сравнению с предыдущим годом привела к увеличению количества госпитализаций в 35 раз [102]. На территории Франции Е30 также является наиболее выявляемым типом энтеровирусов при вспышках и спорадических случаях СМ. В период с 1985 по 2005 год у пациентов, госпитализированных в больницы Марселя, были идентифицированы EV-В различных типов, среди которых доминировали Е30, Е11, Е7, Е6 и Е4. Также следует отметить крупную вспышку Е30-ассоциированного СМ, произошедшую в Марселе в 2000 году [103, 104].

Вспышки СМ, обусловленные различными вариантами эховирусов регулярно регистрировались на всей территории Европы. В качестве этиологического агента серозного менингита в Германии в 2000 году выявлялся вирус Е13 [105]. В Испании в период с февраля по октябрь 2000 года Е13 выявлялся как основной этиологический агент локальных вспышек СМ [106]. Позднее, с 2015 по 2018 г., при исследовании положительных на энтеровирус образцов СМЖ от пациентов с серозным менингитом на юге Испании, показана совместная циркуляция нескольких типов EV-В, включая Е6, Е11, Е13 и Е30 [107].

В Греции в период с марта 2003 г. по апрель 2005 г. в качестве возбудителей СМ выявлялись EV-В, среди которых преобладающими типами были Коксаки В5 и Е11 [108].

В 2013–2014 годах в Северной Европе - Финляндии, Швеции, Норвегии, Дании, Исландии и Германии произошла вспышка серозного менингита, вызванного вирусом E4, имевшем единое происхождение [109].

В США в период с 1970 г. по 2005 г. по данным эпидемиологического надзора при заболеваемости ЭВИ наиболее часто регистрировались вирусы E9, E11, E30 и E6, а также CVB5, при этом в качестве основной этиологической причины крупных вспышек СМ выступали вирусы E9 и E30 [110, 111].

В различных регионах Бразилии в период с 2013 г. по 2017 г. зафиксированы вспышки и спорадические случаи энтеровирусного серозного менингита. При исследовании СМЖ от пациентов, поступивших в государственные медицинские учреждения Бразилии, идентифицировано девятнадцать различных типов EV-B с доминированием E30 и E6. Генетический анализ показал, что доминирующий в популяции тип E30 был тесно связан с E30, выявляющимся в других стран Америки, в то время как E6 предположительно был занесен с территории Европы. [112].

В Китае с 2002 г. по 2015 г. во многих густонаселенных провинциях, включая Чжэцзян, Цзянсу, Шаньдун, Хэнань, Фуцзянь и Гуандун, зарегистрированы вспышки СМ, обусловленные E30, который в настоящее время считается доминирующим типом EV-B, циркулирующим на данной территории [113]. В период с 2006 по 2012 год в провинции Шаньдун у пациентов, с диагнозом серозный менингит, энтеровирусы были обнаружены в 19,2% случаев. Доминирующими типами являлись: E30 (27,4%), EV-A71 (13,1%), CVB1 (9,5%), CVB3 (7,1%), CVB5 (7,1%), E6 (7,1%), E9 (7,1%), CVA9 (6,0%) и CVA10 (3,6%) [114]. В период с июня по август 2016 г. произошла вспышка вирусного менингита в автономном районе Внутренняя Монголия. Все исследованные изоляты вируса принадлежали генотипу E30. В тот же период произошла крупная вспышка вирусного менингита, обусловленного E30, в г. Тунляо. Восточные провинции Китая в настоящее время являются основными регионами, где наблюдаются многочисленные случаи заражения E30 [115]. В качестве этиологической причины вспышек серозного менингита на территории Китая выявлялись также и другие типы EV-B. С июня по сентябрь 2009 г. произошла крупная вспышка СМ в городе Линьши, провинция Шаньдун, в течение которой было зарегистрировано 2104

случая заболевания среди детей младше 16 лет. В качестве основной этиологической причины идентифицирован вирус CVB5 [116]. В 2014 году в той же провинции были исследованы образцы СМЖ 927 пациентов с вирусным менингитом, в 209 случаях были выявлены ЭВ, относящиеся к 11 типам, с преобладанием вирусов CVB5, E6 и E30 [117].

В 2009 г. и 2010 г. были исследованы изоляты вируса от 524 детей, госпитализированных в детскую больницу Куньмин с проявлениями серозного менингита. Было идентифицировано 16 типов с доминированием E9 (24,7 %), CVB5 (23,5 %) и E30 (16,5 %), при этом E9 впервые был идентифицирован как преобладающий тип при спорадическом серозном менингите в Юго-Западной части Китая [118]. В провинции Хэбэй в период с ноября 2013 г. по декабрь 2015 были собраны образцы СМЖ от детей с вирусным энцефалитом и менингитом, среди которых наиболее распространенными идентифицированными типами энтеровируса были E18, E6 и E30. На долю вируса E18 пришлось 74,4% всех идентифицированных энтеровирусов. E18 также явился этиологической причиной вспышки вирусного энцефалита и менингита в провинции Хэбэй в 2015 г., ранее (в 2014 г.) на данной территории доминировали E6 и E30 [119].

Доминирующий по распространенности на территории Китая тип E30 представляет наибольшую опасность для новорожденных, при этом отсутствуют как вакцины, так и специфическая противовирусная терапия. В настоящее время в Китае ведутся исследования двух высокоактивных E30-специфических моноклональных антител, 6C5 и 4B10, которые эффективно блокируют связывание вируса с рецептором CD55 и FcRn, препятствуя проникновению вируса E30 в клетки организма хозяина [120].

На территории Австралии регулярно фиксируются вспышки вирусного менингита, вызванные различными типами EV-B. В 1992 г. в Западной Австралии произошла крупная вспышка вирусного менингита двойной этиологии. В 41% случаев был выявлен вирус E9 (в основном, в городских районах Западной Австралии), тогда как E6, вызвавший 37% случаев заболевания, был распространен повсеместно [121]. В этом же году в Южной Австралии произошли крупные перекрывающиеся вспышки энтеровирусных заболеваний, вызванных вирусами CVB5 и CVB6, при этом CVB5-инфекция сопровождалась острыми

лихорадочными заболеваниями, сыпью, тяжелым острым респираторным заболеванием, менингитом, миокардитом и/или перикардитом [122]. Спустя длительный промежуток времени в июле 2007 г. появились сообщения о случаях вирусного менингита года среди коренных народов Северной территории Австралии, вызванных энтеровирусом E4 [123]. В период с 2007 г. по 2012 г. в штате Виктория (южная Австралия) проведено исследование 729 изолятов энтеровирусов, выделенных от пациентов с заболеваниями ЦНС. Среди идентифицированных типов наиболее распространёнными были: E6 (24%), E30 (17%), E25 (10%) и CVA9 (10%) [124].

В доступной литературе представлено очень мало информации о вспышках и спорадических случаях ЭВ-ассоциированного менингита на Африканском континенте, хотя энтеровирусный менингит является причиной высокой смертности в странах Африки к югу от пустыни Сахара, где лабораторная диагностика элементарно отсутствует. Сообщается, что с октября 2010 г. по февраль 2011 г. зафиксирована вспышка серозного менингита среди пациентов, обратившихся в крупные больницы Претории столичного округа Тшване (ЮАР). В качестве этиологической причины были идентифицированы EV-B с доминированием типов E4 (80%), E9 и CVB5 [125]. В период с ноября 2018 г. по май 2019 г. в Западно-Капской и Восточно-Капской провинциях Южной Африки зафиксирована крупная вспышка серозного менингита, ассоциированная с E4 [126]. С декабря 2015 г. по январь 2016 г. зафиксирована вспышка серозного менингита среди детей в больнице в Моссел-Бей, провинции Западный Кейп (ЮАР), обусловленная энтеровирусом CVA9 [127].

Интересно отметить, что вирус CVA9, также относящийся к виду *Enterovirus B*, периодически выявляется в ассоциации с серозным менингитом на разных континентах, однако редко выступают в качестве доминирующего варианта. Одна из наиболее известных вспышек CVA9-инфекции произошла в Канаде (г. Альберта) с марта по октябрь 2010 г. В большинстве собранных от пациентов образцов СМЖ, обнаружены штаммы CVA9, генетически гомологичные штаммам, циркулировавшим на данной территории в 2003 году [128].

В России в 2006 году введен эпидемиологический надзор за энтеровирусными инфекциями, предусматривающий регистрацию и лабораторное подтверждение

случаев заболевания серозным менингитом [129]. Показано, что заболевания СМ наиболее часто были ассоциированы с вирусами E30, E6, E9, CVB5, CVA9, E18, E25 [130, 131, 132], при этом вспышки и случаи групповой заболеваемости чаще всего возникали в Сибири и на Дальнем Востоке. Эпидемиологическая характеристика случаев серозных менингитов в Москве за период с 2008 г. по 2012 г. демонстрирует, что большинство из них было обусловлено вирусами E30 (38%), E6 (23%) и CVB (17%), в частности, CVB5. При этом наблюдалась смена превалирующего возбудителя СМ: вирус E30 доминировал в 2008 – 2009 годах, вирус E6 – в 2010-2012 годах [132].

В 2013 г. на ряде территорий Северо-Западного федерального округа зарегистрированы крупные вспышки энтеровирусного менингита в Новгородской, Вологодской областях и в Санкт-Петербурге, где в качестве основного этиологического агента был идентифицирован энтеровирус E30 [133]. В России и странах СНГ вспышки энтеровирусного менингита, обусловленные E30, зарегистрированы в 2003 г. и 2006–2009 гг. в Хабаровском крае, Нижнем Новгороде, в Новгородской и Архангельской областях, в Республике Беларусь и на других территориях [130, 134-136].

В Саратовской области в 2017 году в качестве этиологической причины заболеваемости энтеровирусным менингитом являлся энтеровирус E18. Это первый случай, когда E18 стал превалирующим возбудителем СМ на отдельной территории [137].

Различные типы EV-B помимо серозного менингита и энцефалита способны вызывать и другие формы инфекций ЦНС. По данным систематического обзора литературы EV-B обуславливают до 72% всех случаев ОВП, ассоциированных с энтеровирусной инфекцией. Энтеровирусы В хорошо реплицируются в клеточной культуре, исследования на которой в обязательном порядке регламентированы при надзоре за ОВП, и с большей вероятностью могут быть идентифицированы в каждом конкретном случае заболевания. Недавние эпидемиологические отчеты по заболеваемости ОВП в Китае, Испании и Западной Африки показали, что соответственно 100%, 81% и 90% положительных образцов энтеровирусов, выделенных от пациентов с ОВП, принадлежат виду EV-B [21].

В отношении тяжести клинических проявлений нейроинфекций, обусловленных EV-В прослеживается выраженная взаимосвязь с возрастом пациентов. Заболевания ЦНС у новорожденных и детей младшего возраста протекают в более тяжелой форме. Замечено, что наибольшую угрозу для детей до года представляет CVB3-инфекция [138]. Внутриутробные CVB3-инфекции плода и новорожденных приводят в дальнейшем к неврологическим дефектам и задержке развития [92]. Кроме того, ряд отсроченных невропатологий, включая шизофрению, летаргический энцефалит и боковой амиотрофический склероз также связывают с предшествующей CVB3-инфекцией [33]. У младенцев в возрасте от 1 недели до 3 месяцев может развиваться синдром, который достаточно сложно отличить от тяжелой бактериальной инфекции с полиорганной недостаточностью («вирусный сепсис»). При этиологической диагностике у таких детей наиболее часто выделяют вирусы Коксаки В, ECHO11 и парэховирусы 3-го типа (PeV 3) [92].

4.2 Нейротропные вирусы вида *Enterovirus A*

Энтеровирус 71 типа (EV-A71) - один из наиболее распространенных нейровирулентных энтеровирусов, вызывающий вспышки ящуроподобного заболевания HFMD, осложненного неврологическими проявлениями от вирусного менингита, острого вялого паралича и энцефалита до системных расстройств, включая отек легких и кардиореспираторный коллапс. Заболевание в основном поражает детей в возрасте до 5 лет. Тяжелые формы, включающие сердечно-легочные осложнения и неврологические проявления развиваются примерно у 30 % пациентов, госпитализированных с EV-A71 HFMD [139].

Впервые штаммы EV-71 были выделены в США в 1969 г. от детей с менингитом и энцефалитом. С начала 1970-х до конца 1980-х годов вирус распространялся по территории Северной и Южной Америки, а также Европы и других стран, вызывая небольшие вспышки и спорадические случаи, за исключением двух крупных вспышек сопровождающихся высокой смертностью: в 1975 году в Болгарии и в 1978 году в Венгрии [140, 141]. Далее последовали беспрецедентные вспышки заболевания в Азиатско-Тихоокеанском регионе, где последние 20 лет EV-A71 представляет наиболее серьезную угрозу общественному здоровью. Первая крупномасштабная вспышка HFMD произошла в 1997 году в

Малайзии (34 летальных случая), затем в 1998 году в Тайване (общее число случаев оценивается примерно в 1,5 миллиона, из которых свыше 405 тяжелых и 78 летальных) [142]. Впоследствии крупные вспышки были зарегистрированы также в Малайзии, Тайване, Сингапуре, Китае, Гонконге, Японии, Республике Корея, Вьетнаме и Камбодже. С 2008 г. по 2014 г. в Китае зафиксировано более 10 миллионов случаев HFMD и более 3000 летальных исходов, при этом 80% тяжелых и 93% летальных случаев ассоциированы с EV-A71-инфекцией. В 2014 году заболеваемость HFMD в Китае достигла отметки более 2,7 миллиона случаев в год, с тех пор ежегодно регистрируется более 2 миллионах случаев HFMD [143, 144] (рис.7).

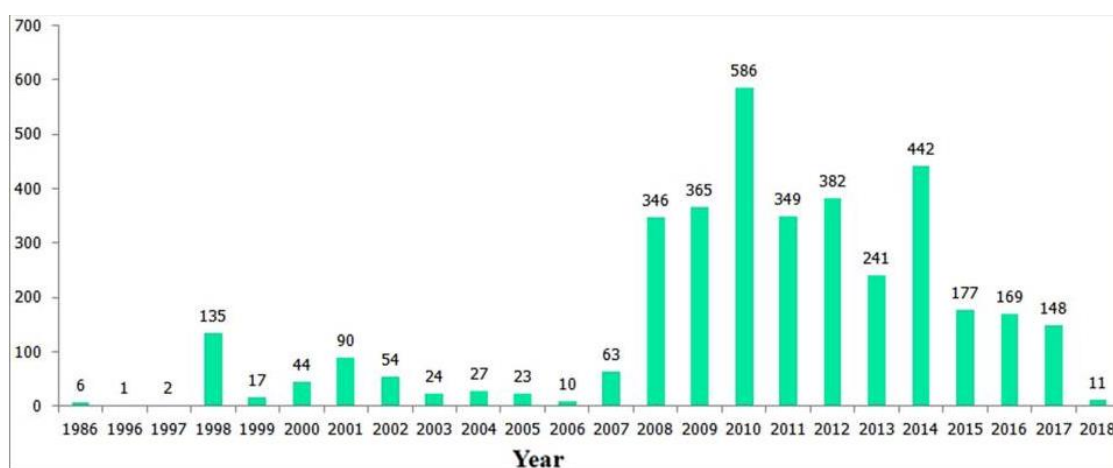


Рисунок 6. Количество штаммов EV-A71, выделенных в разные годы на территории Китая, по данным Sun H. и соавт. [144]

На основе варибельности гена, кодирующего капсидный белок VP1, большинство циркулирующих штаммов EV-A71, были разделены на восемь генотипов (A-H), пять из которых были описаны относительно недавно: распространенные в Индии генотипы D и G и 3 африканских генотипа (E, F и H). Генотип A представлен только одним геновариантом (BrCr). Генотипы B и C подразделяются на пять субгенотипов (B0 – B5 и C0 – C5, соответственно), генотип C4 подразделяется на C4a и C4b [21, 145].

Результаты многочисленных исследований показывают возможность рекомбинации между разными генотипами EV-A71, что свидетельствует о высокой варибельности генома EV-A71 и приводит к возникновению новых высоковирулентных геновариантов. Поскольку в настоящее время не существует

специфического лечения EV-A71-инфекции, решающее значение имеют разработка и применение инактивированной вакцины, а также мониторинг эпидемических геновариантов EV-A71, определяющий ее применение среди населения разных регионов мира. Центр исследований и разработок вакцин Национального института здравоохранения Тайваня на основе субтипа В4 вируса EV-A71 разработал вакцину FI-EV71, вызывающую устойчивую перекрестно-нейтрализующую реакцию против различных субгенотипов EV-A71, включая В1, В5 и С4а. Кроме того, в Китае завершена третья фаза клинических испытаний вакцин на основе штаммов субгенотипа С4а [146]. Подобные разработки позволят контролировать распространение крупных вспышек высоковирулентных штаммов EV-A71 на территории Южной Азии и соседствующих с ней регионов.

Согласно эпидемиологическим исследованиям последних десяти лет в качестве наиболее распространенной причины HFMD, помимо EV-A71, также выявляются вирусы CVA16, CVA6 и CVA10, но в отличие от EV-A71, вызываемые ими заболевания, как правило, протекают в более легкой форме. Эпидемиологические исследования вспышек HFMD свидетельствуют о частых случаях коциркуляции CVA16 и EV-A71, что обеспечивает экологическую нишу для межтиповой рекомбинации, приводящей к появлению новых патогенных геновариантов энтеровирусов [144].

Значение энтеровирусной инфекции, обусловленной CVA10, ранее сильно недооценивалось, поскольку частота их выявления в большинстве вспышек HFMD была значительно ниже, чем EV-A71 и CVA16. Однако в последнее десятилетие распространённость CVA10 и число случаев CVA10-инфекции, сопровождающихся серьезными поражениями ЦНС, заметно увеличилась. В РФ активизация циркуляции вирусов вида EV-A наблюдается начиная с 2010 г. В 2017 г. в субъектах Дальневосточного федерального округа РФ отмечен значительный рост случаев регистрации CVA10-инфекцией с увеличением доли энтеровирусного менингита в структуре клинических форм инфекции [147]. В последние годы в Китае также отмечено увеличение частоты регистрации случаев тяжелого течения CVA10 -инфекции. Так, в Шанхае возросла частота выявления CVA10 у больных менингитом, энцефалитом и менингоэнцефалитом в 2016 г. и 2018 г. и достигала 13,98 % и 38,53 %, соответственно [148]. Во Вьетнаме примерно в тот же период

(2018-2019 гг.) наблюдался высокий процент выявления CVA10 у больных острыми вялыми параличами [149]. В Индии в 2009–2017 гг. выявлялись случаи острых вялых параличей, вызванные вирусом CVA10 [150]. Нейровирулентные штаммы CVA10, относящиеся к разным генотипам и вызывающие энтеровирусную инфекцию с поражением ЦНС различной степени тяжести (ОВП, менингиты, менингоэнцефалиты) в настоящее время выявляются на территории РФ, Вьетнама и других стран, и подтверждая эпидемиологическую значимость CVA10 в структуре заболеваний ЦНС [149].

За последнее время распространенность штаммов CVA6 также значительно увеличилась, при этом CVA6 все чаще выявляется во всем мире у пациентов с HFMD, что совпадает с ростом распространенности его нового субтипа и свидетельствует об увеличении трансмиссивности вируса [151].

Вирус CVA2, являющийся представителем вида Enterovirus A, способен вызывать инфекционные заболевания нервной системы, такие как менингит, энцефалит и ОВП, сопровождающиеся стойкими двигательными нарушениями, клинически сходными с паралитическим полиомиелитом. CVA2 широко распространен во всем мире, и ассоциирован прежде всего с везикулярным фарингитом, HFMD, плевродинией, миокардитом и диабетом 1 типа. Выявление вируса CVA2 у пациентов с ОВП происходит довольно редко, однако в исследовании, проведенном в Бразилии в рамках эпидемиологического надзора за полиомиелитом в период с 2005 г. по 2017 г., CVA2 был одним из доминирующих типов НПЭВ, выделенных в случаях заболеваний ОВП [152]. Среди 7280 случаев ОВП, зарегистрированных в Российской Федерации за последние 20 лет (2001–2020 гг.), CVA2 был выделен только в пяти случаях, однако среди них были дети в возрасте 3-4 лет без явных признаков иммунодефицита, иммунизированные 4–5 дозами полиовирусной вакцины в соответствии с Национальным календарем прививок. Заболевание приводило к развитию стойкого остаточного паралича, что подтверждает мнение исследователей о важной этиологической роли CVA2 в развитии ОВП [153].

Различные типы EV-A проявляют разные антигенные свойства, что обуславливает низкую перекрестную реактивность между типами, поэтому рецидивы HFMD обычно вызваны всегда новым типом вируса [21].

4.3 Роль неполиомиелитных энтеровирусов вида *Enterovirus C* в развитии нейроинфекций

Неполиомиелитные энтеровирусы вида *Enterovirus C* относительно редко выявляются в качестве этиологической причины заболеваний ЦНС, вызывая в основном респираторные симптомы. Однако, некоторые типы ЭВС ассоциированы с ОВП, энцефалитом, менингитом и HFMD. Недавние исследования описывают относительно «новый» Энтеровирус C105 (EV-C105), который связывают со вспышками ОВП в Индии и Новой Зеландии [154]. Сообщается, что Энтеровирус C96 (EV-C96), впервые изолированный в 2000 году в Бангладеш от пациента с острым вялым параличом, также вызывает заболевания ЦНС и обладает нейротропными свойствами. В последующие годы в Финляндии, Словакии, на Филиппинах, в Камбодже, Китае и Боливии были выделены еще несколько «новых» штаммов EV-C96 как от здоровых лиц, так и от пациентов с ОВП. В последние десять лет в нескольких провинциях Китая, в том числе Шаньдуне, Гуандун, Синьцзяне, Юньнань зарегистрировано более двадцати случаев инфицирования ЭВ-С96. Большинство этих штаммов, как и в других странах, были выделены от пациентов ОВП, что свидетельствует о его этиологической роли в развитии данного заболевания [155, 156].

4.4 Энтеровирус D68

Среди вирусов вида *Enterovirus D* важную этиологическую роль в развитии заболеваний ЦНС играет Энтеровирус D68 (EV-D68), впервые выделенный от детей с пневмонией в 1962 году. EV-D68 в первую очередь является респираторным вирусом, вызывающим заложенность носа, кашель, боль в горле и лихорадку [157]. Ранее об инфекциях, вызванных энтеровирусом D, сообщалось достаточно редко, пока в 2014 году в Северной Америке не произошла широкомасштабная вспышка тяжелых респираторных заболеваний, ассоциированных с ОВП, причиной которых по мнению многих исследователей являлся EV-D68. Небольшие очаги инфекции также были зарегистрированы в Европе и Азии [158, 159]. Последующие эпидемические подъёмы нейроинфекций, ассоциированных EV-D68, достигли пиков в 2016 и 2018 годах, следуя типичному для многих энтеровирусов двухгодичному периоду циркуляции, что вызвало

серьезную обеспокоенность ВОЗ во всем мире. В 2016 г. последовала вспышка EV-D68-инфекции с неврологическими симптомами в Швеции, Нидерландах, Италии и США. В течение 2018 года в США подтверждено около 230 случаев ОВП, при которых примерно в 44% респираторных образцов, 13% фекальных и 3% образцов спинномозговой жидкости был обнаружен EV-D68 [15, 160]. В Японии EV-D68 также следовал двухгодичной схеме циркуляции, но эпидемиологические пики, в отличие от США и Европы, были достигнуты в 2013 и 2015 годах [161]. Этиологическая роль EV-D68 во всех описанных вспышках ОВП подтверждена в независимых эпидемиологических исследованиях, однако в некоторых случаях EV-D68 так и не был выявлен. Сложности с его обнаружением в качестве этиологической причины ОВП вполне объяснимы: EV-D68 реплицируется прежде всего в слизистой полости носа и, в отличие от других энтеровирусов, редко обнаруживается в образцах стула. Из-за низких вирусных нагрузок EV-D68 также редко выявляется в спинномозговой жидкости, поэтому в настоящее время его диагностика включает совокупное исследование респираторных образцов, образцов фекалий и СМЖ [21]. Несмотря на сложности с обнаружением вируса в биологических образцах, по официальным данным за последние годы на долю EV-D68 приходится до 50% всех подтвержденных случаев ОВП [160].

4.5 Роль других вирусов в этиологии нейроинфекций

Рассматривая роль НПЭВ в структуре нейроинфекций, важно отметить, что другие представители семейства *Picornaviridae* также вызывают серьезные заболевания ЦНС и являются важной проблемой общественного здравоохранения.

Вирусы вида *Parechovirus A* (род *Parechovirus*, сем. *Picornaviridae*), достаточно часто выявляются в связи с заболеваниями ЦНС у младенцев. В целом, вирусы вида *Parechovirus A* (HPeV) способны вызывать у человека те же заболевания, что и энтеровирусы, в том числе, острый вялый паралич, серозный менингит, энцефалит и другие. В настоящее время известно 19 типов HPeV. HPeV-3 является доминирующим типом, вызывающим инфекции ЦНС, реже обнаруживаются другие типы HPeV (HPeV-1, -5 и -6) [17, 162].

Исследователи из США и Австралии при изучении случаев энцефалита среди детей разных возрастных групп (в основном до 2-х лет) выделяют пареховирусы

как одну из основных причин развития инфекций ЦНС. Частым клиническим проявлением НРeV-инфекции при поражении ЦНС являются судороги. Повреждения белого вещества мозга, возникающие вследствие развития НРeV-инфекции, практически неотличимы от таковых при энтеровирусных инфекциях и гипоксически-ишемической энцефалопатии и варьируют от диффузных изменений и точечных поражений белого вещества мозга до образования кист [162, 163].

Общенациональное исследование случаев парэховирусного энцефалита, проведенное в Австралии, показало, что дети с НРeV-энцефалитом имеют высокий риск долгосрочных осложнений, связанных с разной степенью поражения белого вещества головного мозга. Помимо менингоэнцефалита, НРeV способны вызывать острый вялый паралич. Первые случаи были зарегистрированы на Ямайке в 1986 году, когда у двух из шести пациентов во время вспышки острого вялого паралича был обнаружен эховирус 22 (НРeV-1) [164]. С тех пор регистрировались лишь единичные случаи, в которых у детей с ОВП в возрасте младше одного года были обнаружены типы НРeV-1, 3, 6 и 12. Помимо ОВП и менингоэнцефалита, НРeV также ассоциируют с развитием острого диссеминированного энцефаломиелимита, который был описан как минимум в двух отдельных случаях [165].

Большинство **кардиовирусов** (род *Cardiovirus*, семейство *Picornaviridae*) способны вызывать инфекции у человека и некоторых видов грызунов, а некоторые штаммы способны реплицироваться в ЦНС, приводя к неврологическим проявлениям. До недавнего времени единственным известным вирусом человека, принадлежащим к роду *Cardiovirus*, был вирус Виллюйского энцефаломиелимита (*Vilyuisk human encephalomyelitis virus*, VHEV), выделенный из спинномозговой жидкости взрослого пациента с нейродегенеративным заболеванием в районе с высокой распространенностью энцефаломиелимита. Позднее, в 2007 году от детей с симптомами ОРВИ и диареи был выделен кардиовирус Саффолда (SAFV), способный приводить к развитию рассеянного склероза и других серьезных заболеваний ЦНС у человека. Эпидемиологические исследования заболеваемости SAFV в Афганистане, Канаде, Китае, Германии, Пакистане и США показывает, что данный нейротропный вирус распространен во всем мире [166, 167]. РНК вируса SAFV были обнаружены в биологических изолятах детей с ОВП неполиомиелитной этиологии в Пакистане и Афганистане, при этом показано, что

и пациенты с острым вялым параличом, и здоровые дети в Пакистане выделяют SAFV с частотой 9 и 12%, соответственно. Нейропатогенез данного заболевания вызывает все больший интерес исследователей благодаря филогенетическому родству SAFV с вирусом мышинового энцефаломиелита Тейлора (TMEV), который играет важную роль в развитии стойких ЦНС-инфекций у мышей и последующей прогрессирующей демиелинизации. Необходимы дальнейшие исследования для изучения роли распространенных и разнообразных генотипов SAFV в развитии неполиомиелитных ОВП и других заболеваний человека [168, 169].

Помимо перечисленных нейротропных представителей рода *Enterovirus*, *Parechovirus* и *Cardiovirus*, относящихся к семейству *Picornaviridae*, сходные неврологические симптомы могут быть обусловлены нейротропными вирусами других семейств. **Вирус японского энцефалита (ВЯЭ)**, относящийся к роду *Flavivirus* (семейство *Flaviviridae*), переносимый комарами рода *Culex* и *Aedes*, является основной причиной вирусного энцефалита в странах Азии, ежегодно вызывая около 68 000 клинических случаев заболевания, характеризующегося тяжелым поражением ЦНС. Первые публикации, посвященные ВЯЭ, появились в 1924 году, после эпидемии в Японии, охватившей более 7000 человек и ставшей настоящим национальным бедствием. Около 80 % заболевших погибли. В России первые случаи японского энцефалита зарегистрированы в 1938—1939 годах в Приморье. Тяжесть течения болезни и полиморфизм её проявлений обусловлены особенностями поражения мозга. Менингеальный синдром протекает по типу серозного менингита. Летальность составляет 40—70 %. Среди перенесших болезнь 30-50% страдают от тяжелых неврологических последствий в виде параличей, периодических конвульсий и нарушений речи [170, 171].

Аденовирусы (семейство *Adenoviridae*) в некоторых случаях могут являться причиной развития ЦНС-инфекций. Спектр заболеваний, обусловленных ДНК-содержащими аденовирусами широк: от легкого асептического менингита до тяжелой острой некротизирующей энцефалопатии. Первичное заражение и репликация вируса происходят в респираторном тракте (слизистая носа, ротоглотки и конъюнктивы). Далее, на ранних этапах болезни, аденовирусы способны проникать в кровь и поражать ЦНС и другие органы. При поражении аденовирусом ЦНС происходит отек и сдавливание головного мозга, а при

микроскопическом исследовании обнаруживаются периваскулярное накопление лимфоцитов и гигантские ядерные включения в кортикальных нейронах. При электронной микроскопии в пределах ядерных включений выявляются аденовирусные частицы [172]. В источниках литературы сообщается о случаях аденовирусного менингоэнцефалита, вызванного серотипом 26 [173].

Причиной развития энцефалита также может служить **вирус простого герпеса** (HSVE, семейство *Herpesviridae*), относящийся к пантропным вирусам, способным поражать различные органы (кожа, слизистые оболочки, нервная система, печень). Нейротропными свойствами обладают практически все герпесвирусы, однако наиболее часто заболевания ЦНС вызывает вирус HSV-1, реже - 2-го (HSV-2). Помимо HSV-1 и HSV-2 к герпесвирусам человека (HHV) относятся вирус ветряной оспы (VZV), вирус Эпштейна-Барра (EBV или HHV-4), цитомегаловирус (CMV или HHV-5), HHV-6, HHV-7 и HHV-8 [174]. Энцефалит, обусловленный HSVE, является наиболее частым спорадическим энцефалитом с летальным исходом. При отсутствии лечения уровень смертности при HSVE составляет около 70%, более 50% выживших страдают от умеренных или тяжелых психоневрологических последствий. Вирусы герпеса проникают в ЦНС гематогенным и периневральным путями, им свойственны длительная персистенция в организме и способность периодически активизироваться под действием неспецифических факторов [175].

5. Диагностика энтеровирусных нейроинфекций

Учитывая огромное количество НПЭВ (на сегодняшний день описано свыше 100 типов) и разнообразие заболеваний, которые они вызывают, эпидемиологический надзор за НПЭВ представляет собой весьма сложную задачу. Во всем мире для его реализации созданы различные системы эпидемиологического контроля. На территории Европы организована Европейская сеть по надзору за неполиомиелитными энтеровирусами (ENPEN, the European Non-Poliiovirus Enterovirus Network) - наднациональный справочный консорциум, внедряющий универсальные платформы Эпиднадзора за НПЭВ и предоставляющий экспертные диагностические консультации по методам обнаружения и характеристики вирусов [176]. В 2017 году, в условиях увеличения

количества вспышек, ассоциированных с EV-A71, на основе сотрудничества между академическими институтами и больницами в Камбодже, Малайзии, Вьетнама и Тайваня создана Азиатско-Тихоокеанская сеть по Эпиднадзору за энтеровирусами (APNES, the Asia-Pacific Network for Enterovirus) [177]. В США с 1961 года действует Национальная система надзора за энтеровирусами (NESS, the National Enterovirus Surveillance System). [178]. Эпидемиологический надзор за энтеровирусной (неполио) инфекцией, введенный в Российской Федерации в 2006 году, предусматривает типовой мониторинг неполиомиелитных энтеровирусов, в рамках которого статистическому учету подлежат ЭВИ, энтеровирусный менингит и острые вялые параличи [179].

Все лаборатории, выполняющие исследования в рамках системы эпиднадзора за энтеровирусами, должны использовать стандартные операционные процедуры для выявления НПЭВ в клиническом материале от больных ЭВИ. Быстрая лабораторная диагностика ЭВИ позволяет избежать неэффективного использования антибиотиков, ограничить дорогостоящие исследования, сократить продолжительность госпитализации и минимизировать риск осложнений. Материалом для этиологического выявления НПЭВ служат образцы стула, СМЖ, назофарингеальные аспираты, мазки из носоглотки, везикулярная жидкость, бронхоальвеолярный лаваж, кровь, конъюнктивальные мазки, биопсия тканей (в том числе образцы ногтевой пластин) и моча. При ЭВИ, сопровождающихся неврологическими симптомами, для лабораторного исследования в первую очередь рекомендуется использовать образцы СМЖ и кровь, однако в качестве дополнительного материала необходимо исследовать образцы респираторного тракта и кал. У пациентов с диагнозом серозный менингит, энцефалит или миелит энтеровирус обнаруживают в фекалиях и отделяемых респираторного тракта в течение более длительного периода, чем в образцах СМЖ. Кроме того, вирусная нагрузка в образцах кала, крови и респираторного тракта обычно выше, чем в СМЖ. Респираторные образцы также следует использовать для идентификации ЭВ в случаях ОВП с целью исключения EV-D68-инфекцию, поскольку данный вирус редко обнаруживается в образцах СМЖ или стула [180].

Для своевременной разработки превентивных мер профилактики и прогнозирования эпидемиологической ситуации по циркуляции нейропатогенных

вариантов НПЭВ необходимо исследовать клинический материал от больных ЭВИ с неврологическими симптоматикой, выделенный не только при спорадических случаях и в очагах с групповой заболеваемостью, но также от здоровых носителей и из объектов окружающей среды. В настоящее время для диагностики НПЭВ-инфекций ЦНС и типирования ЭВ используются различные методы (таблица 5).

Выделение вируса в клеточной культуре с последующим типированием в реакции нейтрализации с использованием типоспецифических сывороток в течение многих лет было основным методом обнаружения вируса в клинических образцах. [179, 181]. Лаборатории, осуществляющие дополнительный эпидемиологический надзор за ЭВ по рекомендации ВОЗ в рамках программы ликвидации полиомиелита, должны культивировать все подозрительные на полиовирус образцы биоматериала как минимум в двух клеточных линиях: L20В (клеточная линия, экспрессирующая рецептор полиовируса человека) и RD (клеточная линия рабдосаркомы человека). Использование данных культур клеток, обладающих высокой селективностью к полиовирусам, позволяет стандартизировать методы лабораторной диагностики полиомиелита. Для рутинной диагностики НПЭВ в настоящее время культуры клеток не используют, однако референс-лаборатории применяют их для подтверждения ПЦР-отрицательных результатов на ЭВ, а также в случае подозрения на обнаружение нового варианта энтеровируса. Энтеровирусы значительно различаются по своей способности расти в разных клеточных культурах, в связи с чем для их выделения зачастую требуется использование двух и более клеточных линий. Помимо существования некультивируемых энтеровирусов, отсутствуют эталонные антисыворотки для многих новых типов энтеровирусов, выявленных за последние 15 лет. Все это привело к вытеснению метода культуры клеток молекулярно-биологическими методами диагностики, в частности, ОТ-ПЦР, представляющим чувствительную и точную систему идентификации инфекций ЦНС, позволяющую получить результат в течение суток после забора образца [179].

Таблица 5. Методы диагностики и типирования НПЭВ по данным Harvala H. и соавт. [180]

Метод	Цель	Характеристика метода
ПЦР-скрининг	5'-НТР VP4, VP1	Рекомендуется в качестве основного метода обнаружения ЭВ. Используется как экспресс-метод обнаружения определенных типов ЭВ (например, EV-A71, EV-D68)
Молекулярное типирование вируса	VP1 VP4, VP2 Полный геном	Для реализации метода необходима последовательность VP1 длиной не менее 350 нуклеотидов. Полная последовательность VP1 (~900 нт) используется при выявлении новых типов EV В случае, когда не удается амплифицировать регион VP1, могут быть использованы области генома, кодирующие VP2 и VP4, поскольку их амплификация, как правило, более проста и высокочувствительна. Однако, рекомбинации в области VP4 ограничивают эффективность данного метода для идентификации типов энтеровируса вида В. Методы секвенирования следующего поколения (NGS) разрабатываются с целью получения полногеномной последовательности без предварительная амплификации участков генома. Секвенирование полного генома (как минимум, участка гена 3D-полимеразы) необходимо для идентификации новых рекомбинантных вариантов энтеровируса. Метод NGS также эффективен в случаях микст-инфекций, в частности, вызванных двумя типами ЭВ одного вида.
Изоляция вируса	Цельный вирус	Не рекомендуется в качестве основного метода. Применяется в референс-лабораториях, работающих с культурами клеток.
Нейтрализация вируса	Изолированный вирус	Не рекомендуется в качестве основного метода, поскольку нейтрализующие антисыворотки становятся все менее доступными. Также метод требует предварительной изоляции вируса на культуре клеток.
Серологический анализ	IgM, IgG	Не рекомендуется для выявления НПЭВ, поскольку антитела IgM не всегда определяются во время острого периода заболевания; для демонстрации повышения уровня IgG часто требуется второй образец биоматериала. Кроме того, отмечается высокая распространенность антител к ЭВ в общей популяции населения после предыдущих случаев заболеваний ЭВИ. Таким образом, серологические тесты не обладают клинической специфичностью, однако диагностическая ценность выявления антител с помощью данного метода остается актуальной в плане исследования популяционного иммунитета и изучения патогенеза энтеровирусных заболеваний.

Молекулярно-генетический метод определения типа энтеровирусов основан на определении частичной нуклеотидной последовательности области генома, кодирующей капсидный белок VP1, который содержит аминокислотные последовательности, определяющие (серо)тип [182, 183]. Критерием принадлежности к определенному типу ЭВ считается гомология нуклеотидной последовательности изолята в области генома VP1 со штаммами, выделенными ранее и внесенными в базу данных GenBank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>). В случаях, когда молекулярное типирование области генома VP1 не дает результат, выполняют секвенирование дополнительных участков генома, в частности, VP4 и VP2. Секвенирование полной последовательности генома ЭВ актуально с целью обнаружения новых рекомбинантных форм ЭВ.

Последние достижения в молекулярной биологии, такие как новые технологии высокопроизводительного секвенирования (NGS), выводят диагностику широкого спектра патогенов на новый уровень. Метагеномное высокопроизводительное секвенирование нового поколения (mNGS, Metagenomic next-generation sequencing) представляет собой высокочувствительный анализ для обнаружения широкого спектра известных и новых возбудителей инфекционных заболеваний. Определение последовательности нуклеиновых кислот методами высокопроизводительного секвенирования представляет собой одновременное (параллельное) прочтение последовательности нескольких миллионов разных (относительно коротких) фрагментов исходной ДНК. Успех данной методики заключен в мощности и широте алгоритмов, используемых для анализа большого количества полученных последовательностей: сначала исключаются часто повторяющиеся последовательности, затем применяются алгоритмы исключения последовательностей, уникальных для позвоночных, далее небольшие компоненты последовательностей собираются в более крупные смежные компоненты для сравнения их с бактериальными и вирусными референсными последовательностями в базах данных [184]. Недавнее сравнительное исследование эффективности методов рутинной диагностики и метагеномного секвенирования нового поколения показали, что одного теста mNGS достаточно, чтобы успешно выявить широкий спектр нейротропных вирусов в спинномозговой жидкости пациентов с менингоэнцефалитом. Также использование метода mNGS у

пациентов с менингоэнцефалитом во Вьетнаме идентифицирован новый цикловирус (CyCV-VN), значимость которого в патогенезе заболеваний ЦНС в настоящий момент остается не ясной [185].

Следующий этап развития NGS-технологии секвенирования нуклеиновых кислот представляет Нанопоровое секвенирование (Nanopore sequencing). В отличие от предыдущих технологий, основанных на непрямом определении последовательности нуклеиновых кислот, при нанопоровом секвенировании происходит чтение нуклеотидного состава непосредственно анализируемой молекулы, что приводит к упрощению процесса, уменьшению временных затрат и снижению его стоимости. Принцип нанопорового секвенирования заключается в перемещении анализируемой молекулы через нанопору и регистрации в процессе движения молекулы изменения в окружающем электрическом поле. Анализ данных выполняется гораздо проще, чем на секвенаторах типа Illumina, так как технология нанопорового секвенирования позволяет читать всю последовательность транскрипта целиком. В настоящий момент для мономолекулярного секвенирования используются нанопоровые структуры биологического происхождения, при этом разрабатываются искусственные нанопоры на основе диоксида кремния, а также гибридные молекулы. С помощью уникального портативного секвенатора MinION (Oxford Nanopore Technologies) технология мономолекулярного нанопорового секвенирования позволяет секвенировать геномы, транскриптомы эукариотических и прокариотических клеток. Метагеномный анализ на основе MinION может достаточно точно обнаружить спектр вирусов в образцах СМЖ в течение 2 часов, в то время как метагеномный анализ на основе Illumina MiSeq занимает около 48–56 часов. В совокупности, данные свидетельствуют о том, что чувствительность секвенирования с помощью MinION сопоставима с таковой у mNGS/ПЦР и свидетельствует о потенциальной возможности использования MinION для экспресс-диагностики заболеваний ЦНС [186, 187]. Данные передовые диагностические разработки должны открыть новый технологический рубеж в идентификации НПЭВ в ближайшем будущем, позволяя быстро и точно выявлять возбудителя и локализовать очаг распространения инфекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нейротропные НПЭВ, ассоциированные с широким спектром заболеваний ЦНС, включая серозный менингит, энцефалит, менингоэнцефалит и ОВП, регулярно вызывающие во всем мире крупные вспышки заболеваний, отягощенных неврологическими последствиями, стимулируют проведение дополнительных исследований, направленных на выяснение особенностей нейротропных свойств НПЭВ, их молекулярного патогенеза, путей проникновения в ЦНС и генетического разнообразия.

В данном обзоре проведен широкий анализ литературы, представленной в открытых источниках сети Интернет, описывающей как спектр наиболее распространенных НПЭВ, так и их уникальные нейротропные свойства. Серозный менингит является наиболее распространенной формой энтеровирусного поражения ЦНС. Основной этиологической причиной серозного менингита во всем мире являются представители EV-B, среди которых доминируют E30, E9, CVB1-5, E6, CVA9. Среди нейротропных представителей EV-A, ассоциированных с масштабными вспышками НЕМД, отягощенной неврологическими последствиями, в частности, менингоэнцефалитом, наиболее этиологически значимыми являются EV-A71, CVA10, CVA 6 и CVA 16. Представитель вида *Enterovirus D* (EV-D68) ассоциирован с крупными вспышками острых вялых параличей. Значительно реже в качестве возбудителей ЦНС-инфекций выявляются вирусы вида *Enterovirus C*, в частности EV-C105 и EV-C96, в последнее время вызывающие обеспокоенность Всемирной организации здравоохранения.

Также, в обзоре описаны специфические рецепторы белковой и углеводной природы, определяющие тропизм НПЭВ к различным структурам ЦНС. Рассмотрены факторы организма хозяина, влияющие на развитие неврологических форм энтеровирусной инфекции, такие как генетическая предрасположенность, функциональная незрелость ГЭБ и особенности иммунной системы ЦНС у детей младшего возраста. В обзоре представлены результаты многочисленных исследований, описывающие способность НПЭВ инфицировать нейрональные клетки-предшественники, а также астроциты, что объясняет развитие массивных воспалительных реакций в ЦНС и создает резервуар для персистенции ЭВ,

приводящей к развитию отсроченных неврологических осложнений. В обзоре также рассмотрены основные методы экспресс-диагностики НПЭВ и новые технологии высокопроизводительного секвенирования, включая высокоэффективное нанопоровое секвенирование.

На примере пандемии Covid 19 мы можем судить насколько серьезна угроза возникновения новых эпидемических вариантов вирусов, что определяет необходимость постоянного совершенствования методов эпидемиологического надзора и диагностики НПЭВ с целью выявления новых нейровирулентных геновариантов, а также своевременного принятия мер по локализации очага инфекции и защите здоровья населения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Скрипченко Н.В., Лобзин Ю.В., Иванова Г.П. и др. Нейроинфекции у детей // Детские инфекции. – 2014. – Т. 13. – № 1. – С.8–18.
2. Лобзин Ю.В., Пилипенко В.В., Громыко Ю.Н. Менингиты и энцефалиты. – СПб.: Фолиант. – 2003. – 125 с.
3. Rao S., Elkon B., Flett K.B. et al. Long-term outcomes and risk factors associated with acute encephalitis in children // Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society. – 2017. – Vol. 6, No1. – P.20–7.
4. Нервные болезни / Михеев В.В., Мельничук П.В. Изд. пятое, доп. и перераб. – М. Медицина. – 1981. – 544 с.
5. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей. – М.: ГЭОТАР Медицина. – 1999. – 810 с.
6. Неврология и нейрохирургия / Под ред. А.Н Коновалова., А.В. Козлова, Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, В.И. Скворцова : учебник : Т. 1. – 2009. – 624 с.
7. Цинзерлинг В.А., Чухловина М.Л. Инфекционные поражения нервной системы: вопросы этиологии патогенеза и диагностики. – СПб.: ЭЛБИ-СПб. – 2011. – 583 с.
8. Форма № 1 Роспотребнадзора «Сведения об инфекционных и паразитарных болезнях». 2018 г. [Электронный ресурс] [https:// www.rospotrebnadzor.ru](https://www.rospotrebnadzor.ru) (дата обращения 10.12.2021).
9. Морозова Е.А., Ертахова М.Л. Исходы нейроинфекций и их предикторы // Русский журнал детской неврологии. – 2020. – Т.15 (3–4). – С. 55–64.
10. Iro M.A., Sadarangani M., Goldacre R. 30-year trends in admission rates for encephalitis in children in England and effect of improved diagnostics and measles-mumps-rubella vaccination: a population-based observational study // The Lancet. Infectious Diseases. – 2017. – Vol.17, No 4. – P.422–30.
11. Ellul M., Solomon T. Acute encephalitis – diagnosis and management // Clinical Medicine Journal (London). – 2018. – Vol. 18, No 2. – P.155–159.
12. Dorsett M., Liang S. Diagnosis and treatment of central nervous system infections in the emergency department // Emergency Medicine Clinics of North America. – 2016. – Vol.34, No 4. – P. 917–942.

13. Khandaker G., Jung J., Britton P. Longterm outcomes of infective encephalitis in children: a systematic review and metaanalysis // *Developmental Medicine and Child Neurology*. – 2016. – Vol.58, No11. – P. 1108–1115.
14. Скрипченко Н.В., Иванова М.В. Вильниц А.А., Скрипченко Е.Ю. Нейроинфекции у детей: тенденции и перспективы // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 2016. – Т 4. – С. 9–22.
15. Majer A., McGreevy A., Booth T.F. Molecular Pathogenicity of Enteroviruses Causing Neurological Disease // *Frontiers in Microbiology*. – 2020. – Vol. 11: 540.
16. Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В., Мурина Е.А. Энтеновирусные инфекции. СПб. – 2012. – 432 с.
17. Picornavirus Home [Электронный ресурс]. URL: <http://www.picornaviridae.com/> (дата обращения: 10.09.2021)
18. Pallansch M., Roos R. Enteroviruses: Polioviruses, Coxsackieviruses, Echoviruses, and Newer Enteroviruses // *In Fields Virology, 5th Edition*. Ed. Knipe D.M., Howley P.M., Lippincott Williams & Wilkins. – 2007. – P.839–895
19. Бутакова Л.В., Троценко О.Е., Сапега Е.Ю. Энтеновирусная инфекция: обзор ситуации в мире на современном этапе в условиях активизации миграционных процессов // *Здоровье населения и среда обитания (ЗНиСО)*. – 2018, № 4. – С.55-60.
20. Chen B.S., Lee H.C., Lee K.M. et al. Enterovirus and Encephalitis // *Frontiers in Microbiology*. – 2020. – Vol. 11: 261.
21. Brown D. M., Zhang Y., Scheuermann R.H. Epidemiology and Sequence-Based Evolutionary Analysis of Circulating Non-Polio Enteroviruses // *Microorganisms*. – 2020. – Vol. 8, No12:1856.
22. Pons-Salort M., Parker E.P., Grassly N.C. The epidemiology of non-polio enteroviruses: recent advances and outstanding questions // *Current opinion in infectious diseases*. – 2015. Vol. 28, No 5. – P. 479–487.
23. Ang L.W., Koh B.K., Chan K.P. et al. Epidemiology and control of hand, foot and mouth disease in Singapore, 2001–2007 // *Annals Academy of Medicine Singapore*. – 2009. – Vol.38. – P. 106–112.
24. Kono R., Miyamura K., Tajiri E. Virological and serological studies of neurological complications of acute hemorrhagic conjunctivitis in Thailand // *Journal of Infectious Diseases*. – 1977. – Vol.135. – P.706–713.

25. Helfferich J., Knoester M., Van Leer-Buter C.C. et al. Acute flaccid myelitis and enterovirus D68: lessons from the past and present // *European Journal of Pediatrics*. – 2019. – Vol.178, No 9. – P.1305–1315.
26. Медицинская вирусология: учебное пособие / Генералов И.И., Железняк Н.В., Окулич В.К., Фролова А.В. и др.; под ред. И.И. Генералова. – Витебск, ВГМУ. – 2017. – 307 с.
27. Zoll J., Heus H. A., Van Kuppeveld F. J., Melchers W. J. The structure-function relationship of the Enterovirus 3'-UTR // *Virus Research*. – 2009. – Vol. 139. – P. 209–216.
28. Tapparel C., Siegrist F., Petty T.J., Kaiser L. Picornavirus and enterovirus diversity with associated human diseases. // *Infection, Genetics and Evolution*. – 2013. – Vol. 14. – P. 282–293.
29. Marjomaki V., Turkki P., Huttunen M. Infectious entry pathway of Enterovirus B species // *Viruses*. – 2015. – Vol.7. – P 6387–6399.
30. Lee K. M., Chen C. J., Shih S. R. Regulation mechanisms of viral IRES-driven translation // *Trends of Microbiology*. – 2017. – Vol. 25. – P. 546–561.
31. Hsu N. Y., Ilnytska O., Belov G. et al. Viral reorganization of the secretory pathway generates distinct organelles for RNA replication // *Cell*. – 2010. – Vol. 141. – P. 799–811.
32. Анохин В.А., Сабитова А.М., Кравченко И.Э., Мартынова Т.М. Энтеровирусные инфекции: современные особенности // *Практическая медицина*. – 2014. – №9. – С.52-59.
33. Rhoades R. E., Tabor-Godwin J. M., Tsueng G., Feuer R. Enterovirus infections of the central nervous system // *Virology*. – 2011. – Vol. 411. – P. 288–305.
34. Huang H. I., Shih S. R. Neurotropic Enterovirus infections in the central nervous system // *Viruses*. – 2015. – Vol. 7. – P. 6051–6066.
35. Tabor-Godwin J.M., Ruller C.M., Bagalso N. et al. A novel population of myeloid cells responding to coxsackievirus infection assists in the dissemination of virus within the neonatal CNS // *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*. – 2010. – Vol.30, No 25. – P. 8676–8691.
36. Forrester J.V., McMenamin P.G., Dando S.J. CNS infection and immune privilege // *Nature Review. Neuroscience*. – 2018. – Vol.19, No 11. – P. 655–671.

37. Ransohoff R.M., Engelhardt B. The anatomical and cellular basis of immune surveillance in the central nervous system // *Nature Reviews. Immunology*. – 2012. – Vol.12, No 9. – P. 623–635.
38. Lin Y.W., Wang S.W., Tung Y.Y., Chen S.H. Enterovirus 71 infection of human dendritic cells // *Experimental Biology Medicine (Maywood)*. – 2009. – Vol.234, No 10 – P.1166–1173.
39. Nishimura Y., Shimojima M., Tano Y. et al. Human P-selectin glycoprotein ligand-1 is a functional receptor for Enterovirus 71 // *Nat. Med.* – 2009. – Vol.15, No 7. – P. 794–797.
40. Chen C.S., Yao Y.C., Lin S.C. et al. Retrograde axonal transport: a major transmission route of Enterovirus 71 in mice // *Journal of Virology*. – 2007. – Vol.81, No17. – P. 8996–9003.
41. Ong K. C., Badmanathan M., Devi S. et al. Pathologic characterization of a murine model of human Enterovirus 71 encephalomyelitis // *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. – 2008. – Vol. 67, No 6. – P. 532–542.
42. Ohka S., Sakai M., Bohnert S. et al. Receptor-dependent and -independent axonal retrograde transport of poliovirus in motor neurons // *Journal of Virology*. – 2009. – Vol. 83, No 10. – P. 4995–5004.
43. Huang S.W., Huang Y.H., Tsai H.P. et al. A selective bottleneck shapes the evolutionary mutant spectra of enterovirus A71 during viral dissemination in humans // *Journal of Virology*. – 2017 – Vol.91, No 23: e01062-17.
44. Kao S.J., Yang F.L., Hsu Y.H., Chen H.I. Mechanism of fulminant pulmonary edema caused by Enterovirus 71 // *Clinical Infectious Diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. – 2004. – Vol. 38, No 12 – P. 1784–1788.
45. Jubelt B., Gallez-Hawkins G., Narayan O., Johnson R.T. Pathogenesis of human poliovirus infection in mice. I. Clinical and pathological studies // *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. –1980. – Vol. 39. – P. 138–148.
46. Baumann A., Audibert G., McDonnell J., Mertes P. M. Neurogenic pulmonary edema // *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. – 2007. – Vol. 51, No 4. – P.447–455.
47. Wang L., Dong C., Chen D.E., Song Z. Coxsackievirus-induced acute neonatal central nervous system disease model // *International Journal of Clinical and experimental Pathology*. – 2014. – Vol.7, No 3. – P. 858–869.

48. Hughes S.A., Thaker H.M., Racaniello V.R. Transgenic mouse model for echovirus myocarditis and paralysis // *Proceeding of the Academy of Sciences of the USA*. – 2003. – Vol. 100 – P. 15906–15911.
49. Powell R.M., Ward T., Goodfellow I. et al. Mapping the binding domains on decay accelerating factor (DAF) for haemagglutinating enteroviruses: implications for the evolution of a DAF-binding phenotype // *Journal of General Virology*. – 1999. – Vol. 80, No 12. – P.3145-3152.
50. Baggen J., Thibaut H. J., Strating J., Van Kuppeveld F. J. M. The life cycle of non-polio Enteroviruses and how to target it // *Nature Reviews. Microbiology*. – 2018. – Vol.16, No 6. – P. 368–381.
51. Mendelsohn C.L., Wimmer E., Racaniello V. R. Cellular receptor for poliovirus: molecular cloning, nucleotide sequence, and expression of a new member of the immunoglobulin superfamily // *Cell*. – 1989. – Vol. 56, No 5. – P. 855–865.
52. Yanagiya A., Ohka S., Hashida N. et al. Tissue-specific replicating capacity of a chimeric poliovirus that carries the internal ribosome entry site of hepatitis C virus in a new mouse model transgenic for the human poliovirus receptor // *Journal of Virology*. – 2003. – Vol. 77, No 19. – P. 10479–10487.
53. Ida-Hosonuma M., Iwasaki T., Yoshikawa T. et al. The alpha/beta interferon response controls tissue tropism and pathogenicity of poliovirus // *Journal of Virology*. – 2005. – Vol.79, No 7. – P. 4460–4469.
54. Racaniello V.R. One hundred years of poliovirus pathogenesis // *Virology*. – 2006. – Vol. 344, No 1. – P. 9–16.
55. Tsueng G., Tabor-Godwin J.M., Gopal A. et al. Coxsackievirus preferentially replicates and induces cytopathic effects in undifferentiated neural progenitor cells // *Journal of Virology*. – 2011. – Vol. 85, No 12. – P. 5718–5732.
56. Bergelson J.M. Intercellular junctional proteins as receptors and barriers to virus infection and spread // *Cell Host and Microbe*. – 2009. – Vol. 5. – P. 517–521.
57. Ahn J., Jee Y., Seo I. et al. Primary neurons become less susceptible to coxsackievirus B5 following maturation: the correlation with the decreased level of CAR expression on cell surface // *Journal of Medical Virology*. – 2008. –Vol. 80, No. 3. – P. 434–440.

58. Chang L. Y., Huang L. M., Gau S. S. et al. Neurodevelopment and cognition in children after Enterovirus 71 infection // *The New England Journal of Medicine*. – 2007 – Vol. 356, No 12. – P. 1226–1234.
59. Volterra A., Meldolesi J. Astrocytes, from brain glue to communication elements: the revolution continues // *Nature Reviews. Neuroscience*. – 2005. – Vol.6, No 8. – P. 626–640.
60. Pascual O., Casper K.B., Kubera C. et al. Astrocytic purinergic signaling coordinates synaptic networks // *Science*. – 2005. – Vol. 7, No 310 (5745). – P. 113-116.
61. Feng M., Guo S., Fan S. et al. The preferential infection of astrocytes by enterovirus 71 plays a key role in the viral neurogenic pathogenesis // *Frontiers in Cellular Infection Microbiology*. – 2016. – Vol.6:192.
62. Evans D.M., Dunn G., Minor P.D. et al. Increased neurovirulence associated with a single nucleotide change in a noncoding region of the Sabin type 3 poliovaccine genome // *Nature*. – 1985. – Vol.17, No 314(6011). – P.548–550.
63. Kawamura N., Kohara M., Abe S. et al. Determinants in the 5' noncoding region of poliovirus Sabin 1 RNA that influence the attenuation phenotype // *Journal of Virology*. – 1989. – Vol 63, No 3. – P. 1302–1309.
64. Ren R. B., Moss E. G., Racaniello V. R. Identification of two determinants that attenuate vaccine-related type 2 poliovirus // *Journal of Virology*. – 1991. – Vol.65, No 3. – P. 1377–1382.
65. La Monica N., Racaniello V.R. Differences in replication of attenuated and neurovirulent polioviruses in human neuroblastoma cell line SH-SY5Y // *Journal of Virology*. – 1989. – Vol. 63, No 5. – P. 2357–2360.
66. Ohka S., Nomoto A. The molecular basis of poliovirus neurovirulence // *Developments in Biologicals (Basel)*. – 2001. – Vol.105. – P. 51–58.
67. Jorba J., Campagnoli R., De L., Kew O. Calibration of multiple poliovirus molecular clocks covering an extended evolutionary range // *Journal of Virology*. – 2008. – Vol. 82. – P. 4429–4440.
68. Kew O.M., Sutter R.W., De Gourville E.M. et al. Vaccine-derived polioviruses and the endgame strategy for global polio eradication // *Annual Review of Microbiology*. – 2005. – Vol. 59. – P. 587–635.

69. Famulare M., Chang S., Iber J. et al. Sabin vaccine reversion in the field: a comprehensive analysis of sabin-like poliovirus isolates in Nigeria // *Journal of Virology*. – 2016. – Vol. 90, No 1. – P. 317–331.
70. Arita M., Shimizu H., Nagata N. et al. Temperature-sensitive mutants of Enterovirus 71 show attenuation in cynomolgus monkeys // *Journal of General Virology*. – 2005. – Vol. 86, No 5 – P. 1391–1401.
71. Zhu H., Cao Y., Su W. et al. Enterovirus A71 VP1 Variation A289T Decreases the Central Nervous System Infectivity via Attenuation of Interactions between VP1 and Vimentin In Vitro and In Vivo // *Viruses*. – 2019. – Vol. 11, No 5:467.
72. Li R., Zou Q., Chen L. et al. Molecular analysis of virulent determinants of Enterovirus 71// *PLoS One*. – 2011. – Vol. 6, No 10: e26237
73. Li B., Yue Y., Zhang Y. et al. A novel Enterovirus 71 (EV71) virulence determinant: the 69th residue of 3C protease modulates pathogenicity // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. – 2017. – Vol. 7, No 26.
74. Holm-Hansen C.C., Midgley S.E., Fischer T. K. Global emergence of Enterovirus D68: a systematic review // *The Lancet. Infectious Diseases*. –2016. – Vol. 16, No 5: e64-e75.
75. Greninger A.L., Naccache S.N., Messacar K. et al. A novel outbreak Enterovirus D68 strain associated with acute flaccid myelitis cases in the USA (2012-14): a retrospective cohort study // *The Lancet. Infectious Diseases*. – 2015. – Vol. 15, No 6. – P. 671–682.
76. Huang W., Wang G., Zhuge J. et al. Whole-genome sequence analysis reveals the Enterovirus D68 isolates during the United States 2014 outbreak mainly belong to a novel clade // *Scientific Reports*. – 2015. – Vol. 5, No 5:15223.
77. Hixon A.M., Yu G., Leser J.S. et al. A mouse model of paralytic myelitis caused by enterovirus D68 // *PLoS Pathogens*. – 2017. – Vol. 13, No 2: e1006199.
78. Koskiniemi M., Rautonen J., Lehtokoski-Lehtiniemi E., Vaheri A. Epidemiology of encephalitis in children: a 20-year survey // *Annals of Neurology*. 1991. – Vol. 29, No 5. – P. 492–497.
79. Nishioku T., Matsumoto J., Dohgu S. et al. Tumor necrosis factor-alpha mediates the blood-brain barrier dysfunction induced by activated microglia in mouse brain

- microvascular endothelial cells // *Journal of Pharmacological Sciences*. – 2010. – Vol. 112, No 2. – P. 251–254.
80. Yang Y., Salayandia V.M., Thompson J.F. et al. Attenuation of acute stroke injury in rat brain by minocycline promotes blood-brain barrier remodeling and alternative microglia/macrophage activation during recovery // *Journal of Neuroinflammation*. – 2015. Vol. 12: 26.
81. Almutairi M. M., Gong C., Xu Y. G. et al. Factors controlling permeability of the blood-brain barrier // *Cellular and Molecular Life Sciences*. – 2016. Vol. 73. – P. 57–77.
82. Lenz K.M., Nelson L.H. Microglia and beyond: innate immune cells as regulators of brain development and behavioral function // *Frontiers in Immunology*. – 2018. – Vol. 9:698.
83. Yang K.D., Yang M.Y., Li C.C. et al. Altered cellular but not humoral reactions in children with complicated enterovirus 71 infections in Taiwan // *The Journal of Infectious Diseases*. – 2001. – Vol.183, No 6 – P. 850–856.
84. Siiofy-Khojine A.B., Oikarinen S., Honkanen H., Huhtala H. et al. Molecular epidemiology of enteroviruses in young children at increased risk of type 1 diabetes // *PLoS One*. – 2018. – Vol. 7, No13(9): e0201959.
85. Большая Медицинская Энциклопедия (БМЭ), под редакцией Петровского Б.В., 3-е издание. Том 19. [Электронный ресурс]. URL: https://xn--90aw5c.xn--c1avg/index.php/ПЕРСИСТЕНЦИЯ_ВИРУСОВ (дата обращения: 20.09.2021)
86. Julien J., Leparc-Goffart I., Lina B. et al. Postpolio syndrome: poliovirus persistence is involved in the pathogenesis // *Journal of Neurology*. – Vol. 246, No 6 – P. 472–476.
87. Suvisaari J., Mautemps N., Haukka J. et al. Childhood central nervous system viral infections and adult schizophrenia // *The American Journal of Psychiatry*. – 2003. – Vol.160, No 6. – P.1183–1185.
88. Giraud P., Beaulieux F., Ono S., Shimizu N., Chazot G., Lina B. Detection of enteroviral sequences from frozen spinal cord samples of Japanese ALS patients // *Neurology*. – 2001. – Vol. 56, No 12. – P. 1777–1778.
89. Richardson S.J., Morgan N.G. Enteroviral infections in the pathogenesis of type 1 diabetes: new insights for therapeutic intervention // *Current Opinion in Pharmacology*. – 2018. – Vol. 43 – P. 11–19.

90. Chapman N.M., Kim K.S. Persistent coxsackievirus infection: Enterovirus persistence in chronic myocarditis and dilated cardiomyopathy // *Current Topics in Microbiology and Immunology*. – 2008. – Vol.323. – P. 275–292.
91. Bird S.W., Maynard N.D., Covert M.W., Kirkegaard K. Nonlytic viral spread enhanced by autophagy components // *Proceedings of the National Academy of Science of U.S.A.* – 2014. – Vol. 111, No 36. – P. 13081–13086.
92. Feuer R., Mena I., Pagarigan R.R., Hasset D.E., Whitton J.L. Coxsackievirus replication and the cell cycle: a potential regulatory mechanism for viral persistence/latency // *Medical Microbiology and Immunology*. – 2004. – Vol. 193 (2-3). – P. 83–90.
93. Методические указания МУ 3.1.1.2130-06 “Энтеровирусные заболевания: клиника, лабораторная диагностика, эпидемиология, профилактика” [Электронный ресурс] URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/4083502> (дата обращения 12.07.2021)
94. Brouwer L., Moreni G., Wolthers K.C., Pajkrt D. World-Wide Prevalence and Genotype Distribution of Enteroviruses // *Viruses*. – 2021. – Vol. 13, No 3:434.
95. Logan S.A., MacMahon E. Viral meningitis // *BMJ (Clinical research ed)*. – 2008. – Vol. 336 (7634). – P. 36–40.
96. Лукашов А.Н, Резник В.И., Иванова О.Е. и др. Молекулярная эпидемиология вируса ЕСНО 6 — возбудителя вспышка серозного менингита в Хабаровске в 2006 г. // *Вопросы вирусологии*. – 2008. – No 1. – С. 16–21.
97. Новикова Н.А., Голицына Л.Н., Фомина С.Г., Ефимов Е. И. Молекулярный мониторинг неполиомиелитных энтеровирусов на европейской территории России в 2008-20011 гг. // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. – 2013, No 1. – С. 75-78.
98. Non-polio Enterovirus and Human Parechovirus surveillance – United States, 2006 – 2008 // *MMWR*. – 2010. – Vol. 59, No 48. – P. 1577 – 1580.
99. Richter J., Tryfonos C., Christodoulou C. Molecular epidemiology of enteroviruses in Cyprus 2008-2017 // *PLoS One*. – 2019. – Vol. 14, No 8:e0220938.
100. Kadambari S., Okike I., Ribeiro S. et al. Seven-fold increase in viral meningo-encephalitis reports in England and Wales during 2004-2013 // *Journal of Infection*. – 2014. – Vol. 69, No 4. – P. 326–32.

101. Wiczorek M., Figas A., Krzysztozek A. Enteroviruses Associated with Aseptic Meningitis in Poland, 2011–2014 // *Polish Journal of Microbiology*. – 2016. – Vol. 65, No 2. – P. 231–235.
102. Toczyłowski K., Wiczorek M., Bojkiewicz E. et al. Pediatric Enteroviral Central Nervous System Infections in Białystok, Poland: Epidemiology, Viral Types, and Drivers of Seasonal Variation // *Viruses*. – 2020. – Vol. 12, No 8: 893.
103. Tan C.Y., Ninove L., Gaudart J. et al. A retrospective overview of enterovirus infection diagnosis and molecular epidemiology in the public hospitals of Marseille, France (1985-2005) // *PLoS One*. – 2011. – Vol.6, No 3: e18022.
104. Bernit E., de Lamballerie X., Zandotti C. et al. Prospective investigation of a large outbreak of meningitis due to echovirus 30 during summer 2000 in marseilles, france // *Medicine (Baltimore)*. – 2004. – Vol. 83, No 4. – P. 245-253.
105. Diedrich S., Schreier E. Aseptic meningitis in Germany associated with echovirus type 13 // *BMC Infectious Diseases*. – 2001. – Vol. 1:14.
106. Trallero G., Casas I., Avellón A. et al. First epidemic of aseptic meningitis due to echovirus type 13 among Spanish children // *Epidemiology and Infection*. – 2003. – Vol. 130, No 2. – P.251–256.
107. Gámbaro F., Pérez A.B., Agüera E. et al. Genomic surveillance of enterovirus associated with aseptic meningitis cases in southern Spain, 2015–2018 // *Scientific Reports*. – 2021. – Vol.11, No 1: e21523.
108. Dumaidi K., Frantidou F., Papa A. et al. Enterovirus meningitis in Greece from 2003-2005: diagnosis, CSF laboratory findings, and clinical manifestations // *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. – 2006. – Vol. 20, No 5. – P. 177-183.
109. Smura T., Blomqvist S., Kolehmainen P. et al. Aseptic meningitis outbreak associated with echovirus 4 in Northern Europe in 2013-2014 // *Journal Clinical Virology*. – 2020. – Vol. 129: e104535.
110. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Outbreaks of aseptic meningitis associated with echoviruses 9 and 30 and preliminary surveillance reports on enterovirus activity--United States, 2003 // *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Reports*. – 2003. – Vol. 52, No 32. – P. 761–764.

111. Khetsuriani N., Lamonte-Fowlkes A., Oberst S., Pallansch M.A. Centers for Disease Control and Prevention. Enterovirus surveillance--United States, 1970-2005 // *MMWR. Surveillance Summaries.* – 2006. – Vol. 55, No 8. – P.1-20.
112. Ramalho E., Sousa I. Jr., Burlandy F. et al. Identification and Phylogenetic Characterization of Human Enteroviruses Isolated from Cases of Aseptic Meningitis in Brazil, 2013-2017 // *Viruses.* – 2019. – Vol. 11, No 8:690.
113. Tian X., Han Z., He Y. Temporal phylogeny and molecular characterization of echovirus 30 associated with aseptic meningitis outbreaks in China // *Journal of Virology* – 2021. – Vol.18, No 1:118.
114. Tao Z., Wang H., Li Y. et al. Molecular epidemiology of human enterovirus associated with aseptic meningitis in Shandong Province, China, 2006-2012 // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9, No 2: e89766.
115. Tian X., Han Z., He Y. et al. Temporal phylogeny and molecular characterization of echovirus 30 associated with aseptic meningitis outbreaks in China // *Journal of Virology.* – 2021. – Vol. 18, No 1:118.
116. Chen P., Tao Z., Song Y. et al. A coxsackievirus B5-associated aseptic meningitis outbreak in Shandong Province, China in 2009 // *Journal of Medical Virology.* – 2013. Vol. 85, No 3. – P. 483–489.
117. Chen P., Lin X., Liu G. et al. Analysis of enterovirus types in patients with symptoms of aseptic meningitis in 2014 in Shandong, China // *Journal of Virology.* – 2018. – Vol. 516. – P. 196–201.
118. Zhu Y., Zhou X., Liu J. et al. Molecular identification of human enteroviruses associated with aseptic meningitis in Yunnan province, Southwest China // *Springerplus.* – 2016. – Vol. 5, No 1:1515.
119. Chen X., Guo J., Li J. et al. Serotypes of human enteroviruses causing pediatric viral encephalitis and meningitis in Hebei province, China, from 2013 to 2015 // *Pediatric Investigation.* – 2018. – Vol.2, No 2. – P. 98–104.
120. Wang K., Zheng B., Zhang L. et al. Serotype specific epitopes identified by neutralizing antibodies underpin immunogenic differences in Enterovirus B // *Nature Community.* – 2020. – Vol.11, No 1:4419.

121. Ashwell M.J., Smith D.W., Phillips P.A., Rouse I.L. Viral meningitis due to echovirus types 6 and 9: epidemiological data from Western Australia // *Epidemiology and Infection*. – 1996. – Vol. 117, No 3. – P. 507–512.
122. Goldwater P.N. Immunoglobulin M capture immunoassay in investigation of coxsackievirus B5 and B6 outbreaks in South Australia // *Journal of Clinical Microbiology*. – 1995. – Vol. 33, No 6. – P. 1628–1631.
123. Markey P.G., Davis J.S., Harnett G.B. et al. Meningitis and a febrile vomiting illness caused by echovirus type 4, Northern Territory, Australia // *Emerging Infectious Diseases*. – 2010. – Vol. 16, No 1. – P. 63–68.
124. Papadakis G., Chibo D., Druce J. et al. Detection and genotyping of enteroviruses in cerebrospinal fluid in patients in Victoria, Australia, 2007-2013 // *Journal of Medical Virology*. – 2014. – Vol. 86, No 9. – P.1609–1613.
125. Wolfaardt M., Büchner A., Myburgh M. et al. Molecular characterisation of enteroviruses and clinical findings from a cluster of paediatric viral meningitis cases in Tshwane, South Africa 2010-2011 // *Journal of Clinical Virology*. – 2014. – Vol. 61, No 3. – P. 400–405.
126. Nkosi N., Preiser W., van Zyl G. et al. Molecular characterisation and epidemiology of enterovirus-associated aseptic meningitis in the Western and Eastern Cape Provinces, South Africa 2018-2019 // *Journal of Clinical Virology*. – 2021. – Vol. 139: 104845.
127. Smuts H., Cronje S., Thomas J. et al. Molecular characterization of an outbreak of enterovirus-associated meningitis in Mossel Bay, South Africa, December 2015-January 2016 // *BMC Infectious Diseases*. – 2018. – Vol. 18, No 1: 709.
128. Pabbaraju K., Wong S., Chan E.N., Tellier R. Genetic characterization of a Coxsackie A9 virus associated with aseptic meningitis in Alberta, Canada in 2010 // *Virology Journal*. – 2013. – Vol. 10: 93.
129. Романенкова Н.И., Бичурин М.А. Энтеновирусы // *Клиническая лабораторная диагностика: национальное руководство*. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – Т. II. – 928 с.
130. Лукашев А.Н., Иванова О.Е., Еремеева Т.П. и др. Молекулярная эпидемиология вируса ЕСНО 30 на территории России и стран СНГ // *Вопросы вирусологии*. – 2004. – № 5. – С. 12–16.

131. Скрипченко Н.В., Конев К.И., Пульман Н.Ф. и др. Серозные менингиты у детей: новые подходы к терапии // Вопросы современной педиатрии – 2005. – Вып. 4, No 4. – С. 11–16.
132. Иванова О.Е., Еремеева Т.П., Лукашев А.Н. и др. Вирусологическая и клинико-эпидемиологическая характеристика серозных менингитов в Москве (2008 – 2012 гг.) // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2014, No 3. – С. 10–17.
133. Голицына Л.Н. Молекулярная характеристика эпидемического варианта вируса ЕСНО30-2013 / Л.Н. Голицына и др. // Сборник трудов VIII Всероссийской научнопрактической конференции с международным участием «Молекулярная диагностика-2014»; под ред. В.И. Покровского. – М., 2014. – Т.1. – С. 416–417.
134. Онищенко Г.Г., Новикова Н.А., Ефимов Е.И. и др. Сезон энтеровирусного серозного менингита в Нижнем Новгороде в 2007 году: молекулярно-эпидемиологические аспекты // ЖМЭИ. – 2009. – Т. 2. – С. 24 – 30.
135. Амвросьева Т.В. Молекулярная характеристика и филогенетический анализ энтеровирусов, вызвавших вспышки и сезонные подъёмы заболеваемости в разных регионах Республики Беларусь // ЖМЭИ. – 2006. – № 3. – С. 17–21.
136. Лукашев А.Н., Иванова О.Е., Еремеева Т.П. и др. Молекулярная эпидемиология вируса ЕСНО 30 на территории России и стран СНГ // Вопросы вирусологии. – 2004. – Т. 49, No 5. – С. 12–17.
137. Романенкова Н.И., Голицына Л.Н., Бичурина М.А. и др. Заболеваемость энтеровирусной инфекцией и особенности циркуляции неполиомиелитных энтеровирусов на некоторых территориях России в 2017 году // Журнал инфектологии. – 2018. – Т. 10, No 4. – С. 124–133.
138. Chen Z.B., Fu Z.R., Wu F.L. et al. Relationship between variation of coxsackievirus B3 VP1 sequence from cerebrospinal fluid of children and severity of damage to central nervous system // Zhonghua Er Ke Za Zhi. – 2010. – Vol. 48, No 4. – P. 268–272.
139. Nolte F.S. Case studies in cost effectiveness of molecular diagnostics for infectious diseases: pulmonary tuberculosis, enteroviral meningitis, and BK virus nephropathy // Clinical Infectious Diseases. – 2006. – Vol. 43: 1463–1467.

140. Zhang W., Huang Z., Huang M., Zeng J. Predicting Severe Enterovirus 71-Infected Hand, Foot, and Mouth Disease: Cytokines and Chemokines // *Mediators Inflammation*. – 2020. – Vol. 2020: 9273241.
141. Melnick J.I., Schmidt N.J., Mirkovic R.R. Identification of Bulgarian strain 258 of Enterovirus 71 // *Intervirology*. – 1979. – V. 12, No 6. – P. 297–302.
142. Abubakar S., Chec H.Y., Shafee N. et al. Molecular detection of enterovirus from an outbreak of hand, foot and mouth disease in Malaysia in 1997 // *Scandinavian Journal of Infection Diseases*. – 1999. – Vol. 54, No 4. – P. 331335.
143. Zhang J. Trend of epidemics and variation of pathogens of hand, foot and mouth disease in China: a dynamic series analysis, 2008-2017 // *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. – 2019. – Vol. 40, No 2. – P.147–154.
144. Sun H., Gao M., Cui D. Molecular characteristics of the VP1 region of enterovirus 71 strains in China // *Gut Pathogens*. – 2020. – Vol. 12: 38.
145. Vakulenko Y., Deviatkin A., Lukashev A. Using statistical phylogenetics for investigation of enterovirus 71 genotype A reintroduction into circulation. // *Viruses*. – 2019. – Vol. 11, No 10: 895.
146. Chou A.H., Liu C.C., Chang J.Y. et al. Formalin-inactivated EV71 vaccine candidate induced cross-neutralizing antibody against subgenotypes B1, B4, B5 and C4A in adult volunteers // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8, No 11: e79783.
147. Голицына Л.Н., Зверев В.В., Сашина Т.А., Епифанова Н.В., Новикова Н.А. Эпидемические варианты неполиомиелитных энтеровирусов в Российской Федерации / Сборник трудов IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молекулярная диагностика- 2017», Москва, 18-20 апреля, 2017. – Вып. 2 – С. 351–352.
148. Li J., Wang X., Cai J., Ge Y. et al. Non-polio enterovirus infections in children with central nervous system disorders in Shanghai, 2016–2018: Serotypes and clinical characteristics // *Journal of Clinical Virology*. – 2020. – Vol. 129: 104516.
149. Голицына Л.Н., Зверев В.В., Пономарева Н.В. и др. Молекулярно-эпидемиологический мониторинг циркуляции вируса Коксаки А10 // *Здоровье населения и среда обитания – ЗНиСО*. – 2021. – Вып. 4., No 4. – С. 43–49.

150. Munivenkatappa A., Yadav P.D., Nyayanit D.A. et al. Molecular diversity of Coxsackievirus A10 circulating in the southern and northern region of India [2009-17] // *Infection, Genetics and Evolution*. – 2018. – Vol. 66. – P.101–110.
151. Song Y., Zhang Y., Han Z. et al. Genetic recombination in fast-spreading coxsackievirus A6 variants: a potential role in evolution and pathogenicity // *Virus Evolution*. – 2020. – Vol. 6, No 2: veaa048.
152. Sousa I.P., Oliveira M., Burlandy F.M. et al. Molecular characterization and epidemiological aspects of non-polio enteroviruses isolated from acute flaccid paralysis in Brazil: a historical series (2005-2017) // *Emerging microbes and Infections*. – 2020. – Vol. 9, No1. – P. 2536–2546.
153. Ivanova O.E., Shakaryan A.K., Morozova N.S. et al. Cases of Acute Flaccid Paralysis Associated with Coxsackievirus A2: Findings of a 20-Year Surveillance in the Russian Federation // *Microorganisms*. – 2022. – Vol. 10, No 1: 112.
154. Maan H.S., Dhole T.N., Chowdhary R. Identification and characterization of nonpolio enterovirus associated with nonpolio-acute flaccid paralysis in polio endemic state of Uttar Pradesh, Northern India // *PLoS One*. – 2019. – Vol. 14, No 1: e0208902.
155. Hu L., Zhang Y., Hong M. et al. Phylogenetic analysis and phenotypic characteristics of two Tibet EV-C96 strains // *Journal of Virology* 2019. – Vol. 16, No 1:40.
156. Xu A., Tao Z., Wang H. et al. The complete genome analysis of two enterovirus 96 strains isolated in China in 2005 and 2009 // *Virus Genes*. – 2011. – Vol.42. – P.323–330.
157. Blomqvist S., Savolainen C., Råman L. et al. Human rhinovirus 87 and enterovirus 68 represent a unique serotype with rhinovirus and enterovirus features // *Journal of Clin Microbiology*. – 2002. – Vol. 40, No 11. – P. 4218–4223.
158. Helfferich J., Knoester M., Van Leer-Buter C.C. et al. Acute flaccid myelitis and enterovirus D68: lessons from the past and present // *European Journal of Pediatrics*. – 2019. – Vol. 178, No 9. – P. 1305–1315.
159. Holm-Hansen C.C., Midgley S.E., Fischer T.K. Global emergence of enterovirus D68: a systematic review // *The Lancet Infectious Diseases*. – 2016. – Vol. 16, No 5 – P. e64–e75.

160. Lopez A., Lee A., Guo A. et al. Vital Signs: Surveillance for Acute Flaccid Myelitis - United States, 2018 // *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report.* – 2019. – Vol. 68, No 27. – P. 608–614.
161. Kaida A., Iritani N., Yamamoto S.P. et al. Distinct genetic clades of enterovirus D68 detected in 2010, 2013, and 2015 in Osaka City, Japan // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12: e0184335.
162. Olijve L., Jennings L., Walls T. Human Parechovirus: an Increasingly Recognized Cause of Sepsis-Like Illness in Young Infants // *Clinical Microbiology Reviews.* – 2017. – Vol. 31, No 1: e00047-17.
163. Verboon-Maciolek M.A., Groenendaal F., Cowan F. et al. White matter damage in neonatal enterovirus meningoencephalitis // *Neurology.* – 2006. – Vol. 66, No 8. – P. 1267–1269.
164. Figueroa J.P., Ashley D., King D., Hull B. An outbreak of acute flaccid paralysis in Jamaica associated with echovirus type 22 // *Journal of Medical Virology.* – 1989. – Vol. 29, No 4. – P. 315–319.
165. Obermeier P.E., Karsch K., Hoppe C. et al. Acute disseminated encephalomyelitis after human parechovirus infection // *The Pediatric Infection Diseases Journal.* – 2016. – Vol. 35, No 1. – P. 35–38.
166. Blinkova O., Kapoor A., Victoria J. et al. Cardioviruses are genetically diverse and cause common enteric infections in South Asian children // *Journal of Virology.* – 2009. – Vol. 83, No 9. – P. 4631–4641.
167. Zoll J., Erkens Hulshof S., Lanke K. et al. Saffold virus, a human Theiler's-like cardiovirus, is ubiquitous and causes infection early in life // *PLoS Pathogens.* – 2009. – Vol. 5, No 5: e1000416.
168. Tan S.Z., Tan M.Z., Prabakaran M. Saffold virus, an emerging human cardiovirus // *Reviews in Medical Virology.* – 2017. – Vol. 27, No 1: e1908.
169. Tan Z.S., Chua B.K., Xu Y., Prabakaran M. The pathogenesis of Saffold virus in AG129 mice and the effects of its truncated L protein in the central nervous system // *Viruses.* – 2016. – Vol 8, No 2: 24.
170. Turtle L., Solomon T. Japanese encephalitis - the prospects for new treatments // *Nature Reviews. Neurology.* – 2018. – Vol. 14, No 5. – P. 298–313.

171. Solomon T. Flavivirus encephalitis // *The New England Journal of Medicine*. – 2004. – Vol. 351, No. 4. – P. 370–378.
172. Аденовирусы (Adenoviridae) в неврологии - строение, вызываемые инфекции. MedicalPlanet [Электронный ресурс]. URL: <https://medicalplanet.su/neurology/adenovirusi.html> (дата обращения: 28.01.2022)
173. Dubberke E.R., Tu B., Rivet D.J. et al. Acute meningoencephalitis caused by adenovirus serotype 26 // *Journal of Neurovirology*. – 2006. – Vol. 12, No 3. – P. 235–240.
174. Whitley R.J., Gnann J.W. Viral encephalitis: familiar infections and emerging pathogens // *Lancet*. – 2002. – Vol. 359 (9305). – P. 507–513.
175. Meyding-Lamadé U., Strank C. Herpesvirus infections of the central nervous system in immunocompromised patients // *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. – 2012. – Vol. 5, No 5. – P. 279-296.
176. Fischer T.K., Simmonds P., Harvala H. The importance of enterovirus surveillance in a post-polio world // *The Lancet. Infectious Diseases*. – 2022. – Vol. 22, No 1: e35-e40.
177. Chiu M.L., Luo S.T., Chen Y.Y. et al. Establishment of Asia-Pacific Network for Enterovirus Surveillance // *Vaccine*. – 2020. – Vol. 38, No 1. – P. 1–9.
178. Khetsuriani N., Lamonte-Fowlkes A., Oberst S., Pallansch M.A. Centers for Disease Control and Prevention. Enterovirus surveillance--United States, 1970-200 // *MMWR Surveillance Summaries*. – 2006. – Vol. 55, No 8. – P. 1–20.
179. Молекулярно-генетические исследования при мониторинге энтеровирусной инфекции Методические рекомендации МР 4.4.0136-18.URL: <https://meganorm.ru/Data2/1/4293728/4293728389.htm> (дата обращения 14.10.2021)
180. Harvala H., Broberg E., Benschop K. et al. Recommendations for enterovirus diagnostics and characterisation within and beyond Europe // *Journal of Clinical Virology*. – 2018. – Vol. 101. – P. 11–17.
181. Leland D.S., Ginocchio C.C. Role of cell culture for virus detection in the age of technology // *Clinical Microbiology Reviews*. – 2007. – Vol. 20, No 1. – P. 49–78.
182. Rotbart H.A. Diagnosis of enteroviral meningitis with the polymerase chain reaction // *The Journal of Pediatrics*. – 1990. – Vol. 117, No 1. – P. 85–89.

183. Новикова Н.А., Голицына Л.Н., Фомина С.Г. Патент на изобретение № 2441917 «Способ идентификации 5'НТР генома энтеровирусов геногруппы ЭВІ и геногруппы ЭВІІ с использованием полимеразной цепной реакции». Приоритет от 10.02.2010.
184. Hunter P. Viral vigilance. New surveillance strategies and methods help to identify dangerous pathogens earlier: a prerequisite for efficient countermeasures // *EMBO Reports*. – 2008. – Vol. 9, No 10. – P. 948–950.
185. Hong N.T.T., Anh N.T., Mai N.T.H. et al. Performance of Metagenomic Next-Generation Sequencing for the Diagnosis of Viral Meningoencephalitis in a Resource-Limited Setting // *Open Forum Infectious Diseases*. – 2020. – Vol. 7, No 3: ofaa046.
186. Bowden R., Davies RW., Heger A. et al. Sequencing of human genomes with nanopore technology // *Nature Communications*. – 2019. – Vol. 10, No 1. – P. 1869.
187. Нанопоровое секвенирование Oxford Nanopore. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.dia-m.ru/news/nanoporovoe-sekvenirovanie-oxford-nanopore/> (дата обращения 18.10.2021).