

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-205>

© ПОНОМАРЕВА Н.В., НОВИКОВА Н.А., 2023



Нейротропные энтеровирусы (Picornaviridae: *Enterovirus*): доминирующие типы, основы нейровирулентности

Пономарева Н.В.✉, Новикова Н.А.

ФБУН «Нижегородский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора, 603950, г. Нижний Новгород, Россия

Резюме

Энтеровирусы являются одной из наиболее частых причин инфекционных заболеваний центральной нервной системы (ЦНС). Их объединяет генетическая вариабельность, способность инфицировать широкий спектр клеток, в том числе клетки микроглии мозга и астроциты, а также персистировать в ткани ЦНС, обуславливая отсроченные и хронические заболевания. В обзоре представлен материал об основах нейровирулентности неполомиелитных энтеровирусов и наиболее распространенных возбудителях энтеровирусных нейроинфекций.

Ключевые слова: неполомиелитные энтеровирусы; энтеровирусные нейроинфекции; серозный менингит; острые вялые параличи

Для цитирования: Пономарева Н.В., Новикова Н.А. Нейротропные энтеровирусы (Picornaviridae: *Enterovirus*): доминирующие типы, основы нейровирулентности. *Вопросы вирусологии*. 2023; 68(6): 479–489. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-205> EDN: <https://elibrary.ru/kdllsv>

Финансирование. Исследование проведено на средства федерального бюджета, выделенные на финансирование отраслевой научной программы Роспотребнадзора.

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

REVIEW

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-205>

Neurotropic enteroviruses (Picornaviridae: *Enterovirus*): predominant types, basis of neurovirulence

Natalia V. Ponomareva✉, Nadezhda A. Novikova

Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology of the Rospotrebnadzor, 603950, Nizhny Novgorod, Russia

Abstract

Enteroviruses are one of the most common causative agents of infectious diseases of the central nervous system. They are characterized by genetic variability, the ability to infect a wide range of cells, including brain microglial cells and astrocytes, and persist in the central nervous system tissue, causing delayed and chronic diseases. The review presents data on the basis of neurovirulence of non-polio enteroviruses and the most common pathogens causing enteroviral neuroinfections.

Keywords: non-polio enteroviruses; enteroviral neuroinfections; serous meningitis; acute flaccid paralysis

For citation: Ponomareva N.V., Novikova N.A. Neurotropic enteroviruses (Picornaviridae: *Enterovirus*): predominant of types, basis of neurovirulence. *Problems of Virology (Voprosy Virusologii)*. 2023; 68(6): 479-489. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-205> EDN: <https://elibrary.ru/kdllsv>

Funding. The study was carried out with funds from the federal budget allocated to finance the industry scientific program of Rospotrebnadzor.

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

Введение

Род *Enterovirus*, входящий в состав большого и разнообразного семейства *Picornoviridae*, подразделяется на 15 видов: *Enterovirus A–L* и *Rhinovirus A–C*.

Среди неполомиелитных энтеровирусов (НПЭВ) патогенными для человека являются вирусы видов *Enterovirus A–D*, включающих более 100 антигенно и генетически различающихся типов. В состав вида *Enterovirus A* входит 25 типов, самый многочис-

ленный вид, *Enterovirus B*, объединяет 63 типа, вид *Enterovirus C* – 23 типа, а вид *Enterovirus D* – 5 типов¹. Энтеровирусы представляют собой мелкие (около 30 нм в диаметре) безоболочечные вирусы с однонитевым РНК-геномом позитивной полярности размером 7,5 тыс. н.о. и единственной открытой рамкой считывания, фланкированной 5'- и 3'-нетранслируемыми областями (НТР). Репликация вирусной РНК катализируется РНК-зависимой РНК-полимеразой, имеющей низкую точность работы, что наряду с отсутствием механизма репараций обуславливает высокую частоту мутаций и определяет генетическое разнообразие энтеровирусов [1]. Высокая генетическая пластичность энтеровирусов дополнительно создает риск возникновения высоковирулентных штаммов, способных реализовать свой нейротропный потенциал, провоцируя масштабные вспышки заболеваний. Наиболее этиологически значимыми нейротропными НПЭВ являются представители вида *Enterovirus B* (CVB1–5, CVA9, ECHO 6, 7, 9, 30 и др.). НПЭВ вида *Enterovirus A* (EV-A71, CA2, CVA6, CA10 и CVA16 и др.) в основном ассоциируют с экзантемными формами энтеровирусной инфекции, которые могут сопровождаться тяжелыми неврологическими осложнениями. *Enterovirus D68* (EV-D68) связывают с рядом вспышек и спорадических случаев острого вялого паралича (ОВП). Реже причиной нейроинфекций энтеровирусной этиологии выступают НПЭВ вида *Enterovirus C* [2, 3]. Инфицирование разных анатомических областей центральной нервной системы (ЦНС) обуславливает разнообразие клинических форм нейроинфекций (менингит, энцефалит, ОВП, менингоэнцефалит, энцефаломиелит и др.) [4, 5]. По частоте встречаемости среди инфекционных заболеваний ЦНС вирусной этиологии лидирует серозный менингит (поражение твердой или мягкой мозговых оболочек) [6–8]. С НПЭВ связаны 85–90% всех случаев серозного менингита, также некоторые типы способны вызывать энцефалит, ОВП и другие формы заболеваний с разной степенью выраженности: от легких форм до тяжелых поражений сердечно-сосудистой системы и ЦНС [9–11].

Цель обзора – анализ актуальной информации о наиболее распространенных возбудителях энтеровирусных нейроинфекций и основах нейровирулентности НПЭВ.

Доминирующие типы нейротропных энтеровирусов

Нейротропные вирусы вида Enterovirus B (ЭВВ). Наибольшее число случаев групповой и спорадической заболеваемости энтеровирусным серозным менингитом (ЭВМ) связано с НПЭВ вида **ЭВВ**, среди которых наиболее распространенным в настоящее время в условиях умеренного климата является вирус ECHO30 (**Е30**). Филогенетический анализ на основе полных нуклеотидных последовательностей гена *ID*,

кодирующего основной белок капсида VP1, показал обширное генетическое разнообразие штаммов Е30, представленное 8 генотипами. Показано существование трех основных филогенетических кластеров вируса Е30, образованных генотипами a/b, c и d/e/f/g/h, в пределах которых дифференцируются субтипы: Е30f – подразделяется на субтипы С3–5, а Е30e – на субтипы С0, С1, С2 [12]. Вспышки и спорадические случаи ЭВМ, обусловленного Е30, с начала XXI в. регулярно регистрировали на территории Европы, Китая (в основном восточные провинции), США, Бразилии и России [13]. В России наиболее крупные вспышки Е30-ассоциированного менингита были зарегистрированы в 2003, 2006–2009 гг. (Хабаровский край, Нижегородская, Новгородская, Архангельская области и ряд других территорий), в 2013 г. (ряд территорий Северо-Западного федерального округа (СЗФО): Новгородская, Вологодская области, Санкт-Петербург) и в 2017 г. (Ханты-Мансийский автономный округ – Югра, Тюменская область). Энтеровирусы типа Е30, изолированные во время вспышки в 2008–2009 гг., относились к распространенному в России на тот период времени генотипу eC2. Штаммы Е30, циркулировавшего в СЗФО во время вспышек 2013 и 2017 гг., принадлежали разным линиям генотипа Е30h [14–16].

Регулярно фиксируются вспышки и спорадические случаи **Е9**-ассоциированного серозного менингита. В США, по данным эпидемиологического надзора, с 1970 по 2005 г. Е9 был наиболее распространенным типом, выявляемым при ЭВМ установленной этиологии [17, 18]. В 1992 г. Е9 стал этиологической причиной крупной вспышки вирусного менингита в Западной Австралии, а в 2009–2010 гг. впервые был идентифицирован как преобладающий тип при спорадической заболеваемости серозным менингитом в Юго-Западной части Китая [19]. В этот же период Е9 стал причиной сезонного подъема заболеваемости и нескольких вспышек ЭВМ в ряде регионов России [20].

Вирус **Е6** в 2006 г. явился возбудителем крупной вспышки серозного менингита в Хабаровском крае [21]. В 2010–2012 гг. тип Е6 превалировал в качестве возбудителя серозного менингита в Московской области, вытеснив доминирующий тип Е30 [22], а также явился основным возбудителем, выделенным от пациентов с ЦНС-инфекциями в период с 2007 по 2012 г. в Южной Австралии [23]. Энтеровирусные инфекции у детей младшего возраста, вызванные вирусами типов Е6 и Е9, нередко имеют тяжелое течение и в некоторых случаях приводят к летальному исходу [18].

Инфицирование вирусом Коксаки В5 (**CVB5**) может приводить к развитию энцефалита, ОВП, панкреатита и некоторых хронических заболеваний. Этот вирус входит в число наиболее частых возбудителей вспышек серозных менингитов во всем мире: США (1961, 1972 и 1983 гг.), Греция (1999, 2001 гг.), Бельгия (2000 г.). На территории Китая наиболее крупные вспышки зафиксированы в провинция Шаньдун в 2005 и 2009 гг. и ряде других провинций в 2009–2012 гг. [24].

¹Picornavirus Home [Электронный ресурс]. Available at: <http://www.picornaviridae.com/> (дата обращения: 10.09.2023)

Среди вирусов вида *Enterovirus B*, ассоциированных со вспышками и спорадическими случаями ЭВМ, также следует отметить **E13** (Германия, Испания, 2000 г.), **E11** (Греция, 2003–2005 гг.), представляющий особую угрозу для новорожденных, и **E4**, выявляющийся как этиологическая причина серозных менингитов на территории Африки (Претория, 2010–2011 гг., Западно-Капская и Восточно-Капская провинции Южной Африки, 2018–2019 гг.) и Европы (Финляндия, Швеция, Норвегия, Дания, Исландия и Германия, 2013–2014 гг.) [25–27].

Частым возбудителем серозного менингита считается вирус **E18**. Крупные вспышки E18-ассоциированного ЭВМ зафиксированы в США (2000–2001 гг.) и на Тайване (2006 г.) [28]. В 2013–2015 гг. (провинция Хэбэй, Китай) E18 явился доминирующим типом, выявляемым у детей с вирусным менингитом и энцефалитом. В России E18 впервые стал преобладающим возбудителем ЭВМ на отдельной территории в 2017 г. (Саратовская область) [29].

Вирус Коксаки A9 (**CVA9**) редко выступает в качестве доминирующего варианта, но регулярно вызывает спорадические случаи ЭВМ во всем мире. Ассоциированные с CVA9 вспышки были зарегистрированы в 2010 г. (г. Альберта, Канада) и в 2015–2016 г. (г. Моссел-Бей, ЮАР) [30, 31].

Степень тяжести клинических проявлений ЭВВ-инфекции связана с возрастом пациентов. У новорожденных и детей младшего возраста заболевание обычно протекает в более тяжелой форме, что некоторые исследователи объясняют незрелостью иммунной системы и особенностью экспрессии энтеровирусных рецепторов в клетках развивающегося мозга [32].

Нейротропные вирусы вида Enterovirus A. Наиболее значимым в инфекционной нейропатологии является энтеровирус A71 (**EV-A71**), который известен как основная этиологическая причина вспышек экзантемы полости рта и конечностей (HFMD). Заболевание может осложняться тяжелыми неврологическими проявлениями – от вирусного менингита, ОВП и энцефалита до системных расстройств, включая отек легких и кардиореспираторный коллапс. На основе вариабельности гена, кодирующего капсидный белок VP1, выделяют 8 генотипов EV-A71 (A–H) [32]. Генотип A представлен единственным прототипным штаммом (BrCr), изолированным в 1969 г., и несколькими штаммами, возобновившими циркуляцию в материковом Китае в 2008–2010 гг. Генотипы B и C подразделяются на 6 субгенотипов (B0–B5 и C0–C5 соответственно). EV-A71 субгенотипов B4, B5 и C4 циркулирует в основном в Восточной и Юго-Восточной Азии, тогда как C1 и C2 преобладают в Европе. Генотипы D и G были идентифицированы в Индии, а генотипы E, F и H – в Африке, на Мадагаскаре и в Пакистане соответственно [2, 34]. Наиболее тяжелые формы HFMD связывают с EV-A71 субгенотипов C4 и B5, циркулирующих в основном на территории Юго-Восточной Азии [35].

Впервые EV-A71 был выделен в 1969 г. от детей с менингитом и энцефалитом в США. В последующие

несколько лет EV-A71 распространился по территории Северной и Южной Америки, Европы и других стран, вызывая небольшие вспышки и спорадические случаи, за исключением нескольких крупных вспышек, зафиксированных в 1975 г. в Болгарии и в 1978 г. в Венгрии [36, 37]. Масштабные вспышки HFMD происходили в Азиатско-Тихоокеанском регионе в конце XX – начале XXI вв. С 2008 по 2015 г. в материковом Китае зафиксировано около 13,7 млн случаев HFMD, среди которых 3322 летальных, в 93% случаев этиологически ассоциированных с EV-A71 [33]. Три инактивированные EV-A71-вакцины, полученные на основе вируса генотипа C4, доказали свою эффективность против EV71-ассоциированного HFMD у детей в возрасте 6–35 мес. В период с 2016 по 2020 г. во время эпидемий EV-A71 в материковом Китае на фоне применения EV-A71-вакцин было зарегистрировано приблизительно 9,5 млн случаев заболевания, среди которых 358 летальных, что свидетельствует о многократном снижении смертности благодаря вакцинации [38, 39].

На территории России до 2013 г. EV-A71 выделяли в единичных случаях. В июне 2013 г. в Ростове-на-Дону среди детей младшего дошкольного возраста была зарегистрирована вспышка энтеровирусной инфекции, связанная с циркуляцией EV-A71 субгенотипа C4. Заболевание характеризовалось острым началом с проявлениями интоксикационного и ящуроподобного синдромов и развитием у 37,4% пациентов патологии ЦНС (менингит, менингоэнцефалит) [40, 41].

В последнее десятилетие заметно увеличилось число случаев инфекции Коксаки A10 (**CVA10**), сопровождающейся серьезными поражениями ЦНС. В Шанхае (Китай) в 2016 и 2018 гг. значительно возросла частота выявления CVA10 у больных менингитом, энцефалитом и менингоэнцефалитом [42]. В 2017 г. в субъектах Дальневосточного федерального округа РФ был отмечен значительный рост числа случаев CVA10-инфекции с увеличением доли энтеровирусного менингита. Случаи CVA10-ассоциированных ОВП регистрировались в 2009–2017 гг. на территории Индии [43].

Вирус Коксаки A2 (**CVA2**), ассоциированный прежде всего с везикулярным фарингитом, HFMD, плевродинией, миокардитом и сахарным диабетом 1-го типа, периодически выявляют у пациентов с менингитом, энцефалитом и ОВП, которые сопровождаются стойкими двигательными нарушениями, клинически сходными с паралитическим полиомиелитом. В исследовании, проведенном в Бразилии в рамках эпидемиологического надзора за полиомиелитом в период с 2005 по 2017 г., CVA2 был одним из доминирующих типов НПЭВ, выявлявшихся у пациентов с ОВП. В течение 20-летнего периода эпиднадзора за ОВП в Российской Федерации были установлены 5 случаев ОВП, ассоциированных с энтеровирусом CVA2 [44]. В 2012 г. CVA2 вызвал вспышку тяжелых респираторных заболеваний в Гонконге, в числе которых было 2 летальных случая. В 2014 г. появились сообщения о вспышке ОВП, ассоциированного с CVA2, на Тайване [45].

Нейротропные вирусы вида Enterovirus C (ЭВС). Со вспышками ОВП, энцефалита, менингита и HFMD ассоциируют некоторые типы энтеровирусов вида ЭВС. Энтеровирус EV-C105 был этиологической причиной вспышек ОВП в Индии и Новой Зеландии. EV-C96, впервые изолированный в 2000 г. от пациента с ОВП в Бангладеш, в последующие годы выявлялся в Финляндии, Словакии, на Филиппинах, в Камбодже, Китае и Боливии как от пациентов с ОВП, так и от здоровых лиц [46].

Нейротропные вирусы вида Enterovirus D. EV-D68 связывают со спорадическими случаями и рядом вспышек ОВП. Впервые EV-D68 был выделен в 1962 г. от детей с пневмонией. В первую очередь он является респираторным вирусом, вызывающим заложенность носа, кашель, боль в горле и лихорадку. В 2014 г. в Северной Америке произошла первая крупная вспышка тяжелых респираторных EV-D68-ассоциированных заболеваний, сопровождавшихся ОВП. Небольшие очаги EV-D68-инфекции были зарегистрированы также в Европе и Азии. Увеличение числа случаев EV-D68-инфекции с неврологическими проявлениями отмечалось в 2016 г. в Швеции, Нидерландах, Италии и США, в 2018 г. в США. В Японии рост активности EV-D68 был зафиксирован в 2013 и 2015 гг. [47–49].

Основы нейровирулентности энтеровирусов

Входными воротами для энтеровирусов в организме человека служат слизистые оболочки ротоглотки и желудочно-кишечного тракта, где в окологлоточных и мезентериальных лимфатических узлах происходит первичная репликация. При попадании вируса в клетки ретикулоэндотелиальной системы и кровь развивается первичная вирусемия, способствующая проникновению вирусов в разные органы и ткани: нервную систему, миокард, печень, поджелудочную железу и др. [50]. Проникновению вирусных частиц из крови в ЦНС препятствует гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), представляющий собой высокоселективный фильтр между клетками головного мозга и кровеносными сосудами. Целостность ГЭБ может быть нарушена как в результате прямого инфицирования составляющих его эндотелиальных клеток микрососудов головного мозга, так и под воздействием цитокинов, увеличивающих проницаемость ГЭБ и вырабатываемых активированными клетками микроглии ЦНС в ответ на вирусную инфекцию [51, 52]. Предполагается, что в развивающемся головном мозге микроглия постоянно находится в «активированном» состоянии, что подтверждает гипотезу о влиянии функционального состояния и зрелости иммунной системы ЦНС на степень выраженности неврологических проявлений при энтеровирусной инфекции [53].

Энтеровирусы способны проникать в ЦНС посредством инфицирования широкого спектра периферических циркулирующих иммунных клеток, которые служат «троянским конем» для их доставки в ткань ЦНС. Спинномозговая жидкость содержит популяцию мононуклеарных клеток, состоящую из Т-клеток (~ 90%),

В-клеток (~ 5%), моноцитов (~ 5%) и дендритных клеток (< 1%), являющихся потенциальными переносчиками энтеровирусов. После проникновения мононуклеарных клеток в ЦНС энтеровирусы высвобождаются и инфицируют нейроглию и нейроны головного мозга, реализуя свой нейрогенный потенциал [54]. Некоторые нейротропные энтеровирусы способны включаться в ретроградный аксональный транспорт и проникать в ЦНС через периферические нервные окончания, что экспериментально показано для нейротропных вирусов EV-A71 и EV-D68, проникающих в ЦНС при инфицировании периферических спинномозговых моторных нейронов. Эндоцитированные в терминальном конце аксона энтеровирусные частицы перемещаются к телу нейрона в ретроградном направлении посредством динейн-опосредованного везикулярного транспорта [55]. Таким образом имеется несколько альтернативных стратегий проникновения энтеровирусов в клетки ЦНС.

Существует гипотеза, что в процессе репликации могут формироваться генетические варианты энтеровируса, различающиеся способностью проникать в клетки ЦНС. При анализе респираторных образцов, образцов кишечного тракта и ЦНС, изолированных от пациентов с EV-A71-инфекцией, были обнаружены различные квазивиды вируса. Исследования *in vitro* показали, что квазивид, преобладающий в образцах ЦНС, наиболее эффективно реплицировался именно в нейрональных клетках. Предполагается, что долевое соотношение различных квазивидов в их общей «популяции» может определять динамику клинической картины. Дальнейшее изучение и характеристика квазивидов, выделенных из разных клинических образцов при легких и тяжелых формах энтеровирусной нейроинфекции, интересно в плане выявления генетических вариантов, обладающих повышенной нейротропностью [10, 56].

В зависимости от тропности к определенным клеткам и тканям энтеровирусы могут поражать разные анатомические отделы ЦНС, что обуславливает различные клинические формы нейроинфекции. Менингоэнцефалит, развивающийся вследствие поражения EV-A71 ствола головного мозга, способен приводить к нарушению регуляции сердечно-сосудистой и дыхательной деятельности и, как следствие, нейрогенному отеку легких и сердечной недостаточности [57]. В эксперименте с новорожденными мышами показано, что вирус Коксаки А3 может обуславливать очаговые поражения в правой лобной доле головного мозга, приводящие к развитию энцефалита, а вирус Коксаки В и некоторые типы эховирусов способны инфицировать различные области коры головного мозга и гиппокамп, вызывая развитие спастических параличей [58].

Важным фактором, определяющим нейротропные свойства вируса, является активность регуляторных элементов IRES (Internal Ribosome Entry Site). Показано, что мутации в сайте IRES приводят к дефектам трансляции и снижению уровня репликации энтеровируса, в том числе и в ЦНС [59]. Дифференциальная восприимчивость тканей к инфицированию энтеровирусами также может определяться противовирус-

ной активностью врожденного иммунитета. Предполагают, что система α/β -интерферонов ограничивает репликацию энтеровирусов в экстраневральных тканях и предотвращает его проникновение в ЦНС [60].

Эффективность проникновения энтеровирусов в клетки хозяина определяется доступностью и уровнем экспрессии специфических поверхностных энтеровирусных рецепторов. Одной из отличительных особенностей НПЭВ является разнообразие этих рецепторов. Например, в отличие от полиовирусов, использующих для проникновения единственный рецептор (гликопротеин CD155), энтеровирус EV-A71 для связывания с клеточной поверхностью использует несколько рецепторов, включая hSCARB2, hPSGL1, Apx2, гепарансульфат, виментин, триптофанил-тРНК-синтетазу человека и др. Множество рецепторов позволяет вирусу инфицировать более широкий спектр клеток, использовать различные пути маршрутизации вирусосодержащих эндосом в клетке хозяина, а также объясняет полиморфизм клинических проявлений, обусловленных EV-A71 [10, 61].

Уникальный тканевой тропизм НПЭВ проявляется в способности инфицировать нейрональные клетки-предшественники и астроциты. Потеря нейрональных клеток-предшественников, способных дифференцироваться в линии нейронов, астроцитов и олигодендроцитов, ведет к снижению нейрогенеза, задержке развития нервной системы и снижению когнитивных функций, памяти и обучения. Область локализации астроцитов в головном мозге гораздо шире, чем нейрональных клеток-предшественников, благодаря чему инфицирование астроцитов наряду с их способностью к митозу создает резервуар для вирусной пролиферации и способствует эффективному распространению вируса в ЦНС. Способность инфицировать астроцитарные культуры показана для многих типов энтеровирусов: EV-A71, CVA9, CVB3, CVB4 и EV-D68 [10, 62].

Еще одной особенностью нейротропных энтеровирусов является их способность к длительной персистенции в тканях ЦНС, что многие исследователи ассоциируют с развитием таких отсроченных заболеваний, как постполиомиелитный синдром, шизофрения, боковой амиотрофический склероз, инсулинзависимый диабет, хроническая вирусная кардиомиопатия, хронический энтеровирусный менингоэнцефалит, а также мультисистемное заболевание – миалгический энцефаломиелит/синдром хронической усталости [63, 64]. Предполагается, что персистирующая инфекция обусловлена отбором мутантных форм вируса, обладающих менее выраженными цитопатическими свойствами, что является частью коэволюции энтеровирусов и клеток организма, которые в свою очередь ограничивают распространение инфекции за счет снижения экспрессии рецепторов проникновения [65]. Однако точные механизмы данного феномена до сих пор неизвестны.

Учитывая огромное разнообразие НПЭВ и широкий спектр вызываемых ими заболеваний, эпидемиологический надзор за энтеровирусной инфекцией представляет достаточно сложную задачу,

для реализации которой организованы Европейская сеть по надзору за неполиомиелитными энтеровирусами (ENPEN, the European Non-Poliovirus Enterovirus Network) [66], Азиатско-Тихоокеанская сеть (APNES, the Asia-Pacific Network for Enterovirus), созданная на основе сотрудничества между академическими институтами и больницами в Камбодже, Малайзии, Вьетнаме и Тайване [67], и действующая с 1961 г. Национальная система надзора за энтеровирусами США (NESS, the National Enterovirus Surveillance System) [17]. В Российской Федерации официальная статистическая регистрация энтеровирусной инфекции введена в 2006 г. В настоящее время на территории РФ наблюдается рост заболеваемости энтеровирусными менингитами. Вызывает беспокойство выявление у больных серозным менингитом и менингоэнцефалитом энтеровирусов, которые ранее вызывали преимущественно респираторные или экзантемные заболевания, что может свидетельствовать о вероятности возникновения новых нейровирулентных вариантов энтеровирусов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tapparel C., Siegrist F., Petty T.J., Kaiser L. Picornavirus and enterovirus diversity with associated human diseases. *Infect. Genet. Evol.* 2013; 14: 282–93. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2012.10.016>
2. Brown D.M., Zhang Y., Scheuermann R.H. Epidemiology and sequence-based evolutionary analysis of circulating non-polio enteroviruses. *Microorganisms*. 2020; 8(12): 1856. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8121856>
3. Brouwer L., Moreni G., Wolthers K.C., Pajkrt D. World-wide prevalence and genotype distribution of enteroviruses. *Viruses*. 2021; 13(3): 434. <https://doi.org/10.3390/v13030434>
4. Лобзин Ю.В., Пилипенко В.В., Громько Ю.Н. Менингиты и энцефалиты. СПб.: Фолиант; 2003. EDN: <https://elibrary.ru/zfgsev>
5. Rao S., Elkon B., Flett K.B., et al. Long-term outcomes and risk factors associated with acute encephalitis in children. *J. Pediatric Infect. Dis. Soc.* 2017; 6(1): 20–7. <https://doi.org/10.1093/jpids/piv075>
6. Khandaker G., Jung J., Britton P., et al. Long-term outcomes of infective encephalitis in children: a systematic review and meta-analysis. *Dev. Med. Child Neurol.* 2016; 58(11): 1108–15. <https://doi.org/10.1111/dmcn.13197>
7. Скрипченко Н.В., Иванова М.В., Вильниц А.А., Скрипченко Е.Ю. Нейроинфекции у детей: тенденции и перспективы. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016; 61(4): 9–22. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-4-9-22> <https://elibrary.ru/yuckad>
8. Морозова Е.А., Ертахова М.Л. Исходы нейроинфекций и их предикторы. *Русский журнал детской неврологии*. 2020; 15(3-4): 55–64. <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2020-15-3-4-55-64> <https://elibrary.ru/thmrq>
9. Ярмухамедова Н.А., Эргашева М.Я. Клинико-лабораторная характеристика при серозном менингите энтеровирусной этиологии. *Вопросы науки и образования*. 2019; 27(76): 134–44. <https://elibrary.ru/bxerha>
10. Majer A., McGreevy A., Booth T.F. Molecular pathogenicity of enteroviruses causing neurological disease. *Front. Microbiol.* 2020; 11: 540. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00540>
11. Wörner N., Rodrigo-García R., Antón A., Castellarnau E., Delgado I., Vazquez E., et al. Enterovirus-A71 Rhombencephalitis outbreak in Catalonia: characteristics, management and outcome. *Pediatr. Infect. Dis.* 2021; 40(7): 628–33. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000003114>
12. Bailly J.L., Mirand A., Henquell C., Archimbaud C., Chambon M., Charbonné F., et al. Phylogeography of circulating populations of human echovirus 30 over 50 years: Nucleotide polymorphism and signature of purifying selection in the VP1 capsid protein gene. *Infect. Genet. Evol.* 2009; 9(4): 699–708. <https://doi.org/10.1016/j.infevol.2009.04.001>

- meegid.2008.04.009
13. Tian X., Han Z., He Y., Sun Q., Wang W., Xu W., et al. Temporal phylogeny and molecular characterization of echovirus 30 associated with aseptic meningitis outbreaks in China. *J. Virol.* 2021; 18(1): 118. <https://doi.org/10.1186/s12985-021-01590-4>
 14. Новикова Н.А., Голицына Л.Н., Фомина С.Г., Ефимов Е.И. Молекулярный мониторинг непوليوмиелитных энтеровирусов на европейской территории России в 2008–2011 гг. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2013; 90(1): 75–8. <https://elibrary.ru/qayeqt>
 15. Голицына Л.Н., Зверев В.В., Селиванова С.Г., Пономарёва Н.В., Кашников А.Ю., Созонов Д.В. и др. Этиологическая структура энтеровирусных инфекций в Российской Федерации в 2017–2018 гг. *Здоровье населения и среда обитания – ЗНУСО.* 2019; 27(8): 30–8. <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2019-317-8-30-38> <https://elibrary.ru/rszlbld>
 16. Бичурина М.А., Романенкова Н.И., Голицына Л.Н., Розаева Н.Р., Канаева О.И., Фомина С.Г. и др. Роль энтеровируса ЕСНО 30 в этиологии энтеровирусной инфекции на северо-западе России в 2013 г. *Журнал инфектологии.* 2014; 6(3): 84–91. <https://elibrary.ru/padalz>
 17. Khetsuriani N., Lamonte-Fowlkes A., Oberst S., Pallansch M.A. Centers for Disease Control and Prevention. Enterovirus surveillance – United States, 1970–2005. *MMWR Surveill. Summ.* 2006; 55(8): 1–20.
 18. Lee H.Y., Chen C.J., Huang Y.C., Li W.C., Chiu C.H., Huang C.G., et al. Clinical features of echovirus 6 and 9 infections in children. *J. Clin. Virol.* 2010; 49(3): 175–9. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2010.07.010>
 19. Zhu Y., Zhou X., Liu J., Xia L., Pan Y., Chen J., et al. Molecular identification of human enteroviruses associated with aseptic meningitis in Yunnan province, Southwest China. *Springerplus.* 2016; 5(1): 1515. <https://doi.org/10.1186/s40064-016-3194-1>
 20. Голицына Л.Н., Фомина С.Г., Новикова Н.А. Молекулярно-генетические варианты вируса ЕСНО 9, идентифицированные у больных серозным менингитом в России в 2007–2009 гг. *Вопросы вирусологии.* 2011; 56(6): 37–42. <https://elibrary.ru/ooqzaf>
 21. Лукашев А.Н., Резник В.И., Иванова О.Е., Еремеева Т.П., Караванская Т.Н., Перескокова М.А. и др. Молекулярная эпидемиология вируса ЕСНО 6, возбудителя вспышки серозного менингита 2006 года в Хабаровске. *Вопросы вирусологии.* 2008; 53(1): 16–21. <https://elibrary.ru/iisrvh>
 22. Иванова О.Е., Еремеева Т.П., Лукашев А.Н., Байкова О.Ю., Ярмольская М.С., Курибко С.Г. и др. Вирусологическая и клинико-эпидемиологическая характеристика серозных менингитов в Москве (2008–2012 гг.). *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2014; (3): 10–7. <https://elibrary.ru/sghrgp>
 23. Papadakis G., Chibo D., Druce J., Catton M., Birch C. Detection and genotyping of enteroviruses in cerebrospinal fluid in patients in Victoria, Australia, 2007–2013. *J. Med. Virol.* 2014; 6(9): 1609–13. <https://doi.org/10.1002/jmv.23885>
 24. Shen H. Recombination analysis of coxsackievirus B5 genogroup C. *Arch. Virol.* 2018; 163(2): 539–44. <https://doi.org/10.1007/s00705-017-3608-6>
 25. Trallero G., Casas I., Avellón A., Pérez C., Tenorio A., De La Loma A. First epidemic of aseptic meningitis due to echovirus type 13 among Spanish children. *Epidemiol. Infect.* 2003; 130(2): 251–6. <https://doi.org/10.1017/s0950268802008191>
 26. Wang P., Xu Y., Liu M., Li H., Wang H., Liu Y., et al. Risk factors and early markers for echovirus type 11 associated haemorrhage-hepatitis syndrome in neonates, a retrospective cohort study. *Front. Pediatr.* 2023; 11: 1063558. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1063558>
 27. Nkosi N., Preiser W., van Zyl G., Claassen M., Cronje N., Maritz J., et al. Molecular characterisation and epidemiology of enterovirus-associated aseptic meningitis in the Western and Eastern Cape Provinces, South Africa 2018–2019. *J. Clin. Virol.* 2021; 139: 104845. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2021.104845>
 28. Jiang C., Xu Z., Li J., Zhang J., Xue X., Jiang J., et al. Case report: Clinical and virological characteristics of aseptic meningitis caused by a recombinant echovirus 18 in an immunocompetent adult. *Front. Med. (Lausanne).* 2023; 9: 1094347. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1094347>
 29. Романенкова Н.И., Голицына Л.Н., Бичурина М.А., Розаева Н.Р., Канаева О.И., Зверев В.В. и др. Заболеваемость энтеровирусной инфекцией и особенности циркуляции непوليوмиелитных энтеровирусов на некоторых территориях России в 2017 году. *Журнал инфектологии.* 2018; 10(4): 124–33. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2018-10-4-124-133> <https://elibrary.ru/vvmeua>
 30. 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. *J. Virol.* 2013; 10: 93. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-10-93>
 31. Smuts H., Cronje S., Thomas J., Brink D., Korsman S., Hardie D. Molecular characterization of an outbreak of enterovirus-associated meningitis in Mossel Bay, South Africa, December 2015 – January 2016. *BMC Infect. Dis.* 2018; 18(1): 709. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3641-4>
 32. Moliner-Calderón E., Rabella-García N., Turón-Viñas E., Ginovart-Galiana G., Figueras-Aloy J. Relevance of enteroviruses in neonatal meningitis. *Enferm. Infect. Microbiol. Clin. (Engl. Ed.).* 2023; S2529-993X (22)00313-6. <https://doi.org/10.1016/j.eimce.2022.12.012>
 33. Sun H., Gao M., Cui D. Molecular characteristics of the VP1 region of enterovirus 71 strains in China. *Gut. Pathog.* 2020; 12: 38. <https://doi.org/10.1186/s13099-020-00377-2>
 34. Liu Y., Zhou J., Ji G., Gao Y., Zhang C., Zhang T., et al. A novel subgenotype C6 Enterovirus A71 originating from the recombination between subgenotypes C4 and C2 strains in mainland China. *Sci. Rep.* 2022; 12(1): 593. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-04604-x>
 35. Romanenkova N.I., Nguyen T.T.T., Golitsyna L.N., Ponomareva N.V., Rozaeva N.R., Kanaeva O.I., et al. Enterovirus 71-associated infection in South Vietnam: vaccination is a real solution. *Vaccines (Basel).* 2023; 11(5): 931. <https://doi.org/10.3390/vaccines11050931>
 36. Melnick J.L., Schmidt N.J., Mirkovic R.R., Chumakov M.P., Lavrova I.K., Voroshilova M.K. Identification of Bulgarian strain 258 of enterovirus 71. *Intervirology.* 1980; 12(6): 297–302. <https://doi.org/10.1159/000149088>
 37. Abubakar S., Chee H.Y., Shafee N., Chua K.B., Lam S.K. Molecular detection of enteroviruses from an outbreak of hand, foot and mouth disease in Malaysia in 1997. *Scand. J. Infect. Dis.* 1999; 31(4): 331–5. <https://doi.org/10.1080/00365549950163734>
 38. Mao Q., Cheng T., Zhu F., Li J., Wang Y., Li Y., et al. The cross-neutralizing activity of enterovirus 71 subgenotype C4 vaccines in healthy Chinese infants and children. *PLoS One.* 2013; 8(11): e79599. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079599>
 39. Nguyen T.T., Chiu C.H., Lin C.Y., Chiu N.C., Chen P.Y., Le T.T.V., et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of an inactivated, adjuvanted enterovirus 71 vaccine in infants and children: a multiregion, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2022; 399(10336): 1708–17. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00313-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00313-0)
 40. Ковалев Е.В., Ягвкин Э.А., Онищенко Г.Г., Симованьян Э.Н., Ненадская С.А., Твердохлебова Т.И. и др. Эпидемиологические и клинические особенности энтеровирусной (неполио) инфекции 71 типа у детей в Ростове-на-Дону. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2018; 7(4): 44–51. <https://doi.org/10.24411/2305-3496-2018-14007> <https://elibrary.ru/yphxnz>
 41. Ковалёв Е.В., Твердохлебова Т.И., Симованьян Э.Н. Молекулярно-эпидемиологические и клинические аспекты энтеровирусной инфекции на юге России. *Медицинский вестник Юга России.* 2023; 14(1): 83–92. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-1-83-92> <https://elibrary.ru/efrjdb>
 42. Li J., Wang X., Cai J., Ge Y., Wang C., Qiu Y., et al. Non-polio enterovirus infections in children with central nervous system disorders in Shanghai, 2016–2018: Serotypes and clinical characteristics. *J. Clin. Virol.* 2020; 129: 104516. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104516>
 43. Munivenkatappa A., Yadav P.D., Nyayanit D.A., Majumdar T.D., Sangal L., Jain S., et al. Molecular diversity of Coxsackievirus A10 circulating in the southern and northern region of India [2009–17]. *Infect. Genet. Evol.* 2018; 66: 101–10. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2018.09.004>
 44. Ivanova O.E., Shakaryan A.K., Morozova N.S., Vakulenko Y.A., Eremeeva T.P., Kozlovskaya L.L., et al. Cases of acute flaccid paralysis associated with coxsackievirus A2: Findings of a 20-year surveillance in the Russian Federation. *Microorganisms.* 2022; 10(1): 112. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10010112>

45. Chiang K.L., Wei S.H., Fan H.C., Chou Y.K., Yang J.Y. Outbreak of recombinant coxsackievirus A2 infection and polio-like paralysis of children, Taiwan, 2014. *Pediatr. Neonatol.* 2019; 60(1): 95–9. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2018.02.003>
46. Hu L., Zhang Y., Hong M., Fan Q., Yan D., Zhu S., et al. Phylogenetic analysis and phenotypic characteristics of two Tibet EV-C96 strains. *J. Virol.* 2019; 16(1): 40. <https://doi.org/10.1186/s12985-019-1151-7>
47. Helfferich J., Knoester M., Van Leer-Buter C.C., Neuteboom R.F., Meiners L.C., Niesters H.G., et al. Acute flaccid myelitis and enterovirus D68: lessons from the past and present. *Eur. J. Pediatr.* 2019; 178(9): 1305–15. <https://doi.org/10.1007/s00431-019-03435-3>
48. Lopez A., Lee A., Guo A., Konopka-Anstadt J.L., Nisler A., Rogers S.L., et al. Vital signs: surveillance for acute flaccid myelitis – United States, 2018. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2019; 68(27): 608–14. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6827e1>
49. Зверев В.В., Новикова Н.А. Энттеровирус D68: молекулярно-биологическая характеристика, особенности инфекции. *Журнал МедиАль.* 2019; (2): 40–54. <https://doi.org/10.21145/2225-0026-2019-2-40-54> <https://elibrary.ru/ljyeyg>
50. Анохин В.А., Сабитова А.М., Кравченко И.Э., Мартынова Т.М. Энттеровирусные инфекции: современные особенности. *Практическая медицина.* 2014; (9): 52–9. <https://elibrary.ru/tamufx>
51. Almutairi M.M., Gong C., Xu Y.G., Chang Y., Shi H. Factors controlling permeability of the blood-brain barrier. *Cell. Mol. Life Sci.* 2016; 73(1): 57–77. <https://doi.org/10.1007/s00018-015-2050-8>
52. You Q., Wu J., Liu Y., Zhang F., Jiang N., Tian X., et al. HMGB1 release induced by EV71 infection exacerbates blood-brain barrier disruption via VE-cadherin phosphorylation. *Virus Res.* 2023; 338: 199240. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2023.199240>
53. Lenz K.M., Nelson L.H. Microglia and beyond: innate immune cells as regulators of brain development and behavioral function. *Front. Immunol.* 2018; 13(9): 698. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00698>
54. Forrester J.V., McMenamin P.G., Dando S.J. CNS infection and immune privilege. *Nat. Rev. Neurosci.* 2018; 19(11): 655–71. <https://doi.org/10.1038/s41583-018-0070-8>
55. Ohka S., Sakai M., Bohnert S., Igarashi H., Deinhardt K., Schiavo G., et al. Receptor-dependent and -independent axonal retrograde transport of poliovirus in motor neurons. *J. Virol.* 2009; 83(10): 4995–5004. <https://doi.org/10.1128/JVI.02225-08>
56. Huang S.W., Huang Y.H., Tsai H.P., Kuo P.H., Wang S.M., Liu C.C., et al. A selective bottleneck shapes the evolutionary mutant spectra of enterovirus A71 during viral dissemination in humans. *J. Virol.* 2017; 91(23): e01062-17. <https://doi.org/10.1128/JVI.01062-17>
57. Chen B.S., Lee H.C., Lee K.M., Gong Y.N., Shih S.R. Enterovirus and encephalitis. *Front. Microbiol.* 2020; 11: 261. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00261>
58. Wang L., Dong C., Chen D.E., Song Z. Coxsackievirus-induced acute neonatal central nervous system disease model. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2014; 7(3): 858–69.
59. Ohka S., Nomoto A. The molecular basis of poliovirus neurovirulence. *Dev. Biol. (Basel).* 2001; 105: 51–8.
60. Racaniello V.R. One hundred years of poliovirus pathogenesis. *Virology.* 2006; 344(1): 9–16. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2005.09.015>
61. Baggen J., Thibaut H.J., Strating J.R.P.M., van Kuppeveld F.J.M. The life cycle of non-polio enteroviruses and how to target it. *Nat. Rev. Microbiol.* 2018; 16(6): 368–81. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0005-4>
62. Volterra A., Meldolesi J. Astrocytes, from brain glue to communication elements: the revolution continues. *Nat. Rev. Neurosci.* 2005; 6(8): 626–40. <https://doi.org/10.1038/nrn1722>
63. O’Neal A.J., Hanson M.R. The enterovirus theory of disease etiology in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a critical review. *Front. Med. (Lausanne).* 2021; 8: 688486. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.688486>
64. Jacksch C., Dargvaine J., Böttcher S., Diedrich S., Leyboldt F., Stürner K., et al. Chronic enterovirus meningoencephalitis in prolonged B-cell depletion after rituximab therapy: case report. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2023; 10(6): e200171. <https://doi.org/10.1212/NXI.000000000200171>
65. Pinkert S., Klingel K., Lindig V., Dörner A., Zeichhardt H., Spilberk O.B., et al. Virus-host coevolution in a persistently coxsackievirus B3-infected cardiomyocyte cell line. *J. Virol.* 2011; 85(24): 13409–19. <https://doi.org/10.1128/JVI.00621-11>
66. Fischer T.K., Simmonds P., Harvala H. The importance of enterovirus surveillance in a post-polio world. *Lancet Infect. Dis.* 2022; 22(1): e35–e40. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30852-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30852-5)
67. Chiu M.L., Luo S.T., Chen Y.Y., Chung W.Y., Duong V., Dussart P., et al. Establishment of Asia-Pacific Network for Enterovirus Surveillance. *Vaccine.* 2020; 38(1): 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.09.111>

REFERENCES

- Tapparel C., Siegrist F., Petty T.J., Kaiser L. Picornavirus and enterovirus diversity with associated human diseases. *Infect. Genet. Evol.* 2013; 14: 282–93. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2012.10.016>
- Brown D.M., Zhang Y., Scheuermann R.H. Epidemiology and sequence-based evolutionary analysis of circulating non-polio enteroviruses. *Microorganisms.* 2020; 8(12): 1856. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8121856>
- Brouwer L., Moreni G., Wolthers K.C., Pajkrt D. World-wide prevalence and genotype distribution of enteroviruses. *Viruses.* 2021; 13(3): 434. <https://doi.org/10.3390/v13030434>
- Lobzin Yu.V., Pilipenko V.V., Gromyko Yu.N. *Meningitis and Encephalitis [Meningity i entsefalit]*. St. Petersburg: Foliant; 2003. EDN: <https://elibrary.ru/zfsgsev> (in Russian)
- Rao S., Elkon B., Flett K.B., et al. Long-term outcomes and risk factors associated with acute encephalitis in children. *J. Pediatric Infect. Dis. Soc.* 2017; 6(1): 20–7. <https://doi.org/10.1093/jpids/piv075>
- Khandaker G., Jung J., Britton P., et al. Long-term outcomes of infective encephalitis in children: a systematic review and meta-analysis. *Dev. Med. Child Neurol.* 2016; 58(11): 1108–15. <https://doi.org/10.1111/dmcn.13197>
- Skipchenko N.V., Ivanova M.V., Vil’ nits A.A., Skipchenko E.Yu. Neuroinfections in children: tendencies and prospects. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii.* 2016; 61(4): 9–22. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-4-9-22> <https://elibrary.ru/yuckad> (in Russian)
- Morozova E.A., Ertakhova M.L. Outcomes of neuroinfections and their predictors. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii.* 2020; 15(3-4): 55–64. <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2020-15-3-4-55-64> <https://elibrary.ru/thmrqq> (in Russian)
- Yarmukhamedova N.A., Ergasheva M.Ya. Clinical and laboratory characteristics in serous meningitis of enterovirus etiology. *Voprosy nauki i obrazovaniya.* 2019; 27(76): 134–44. <https://elibrary.ru/bx-erha> (in Russian)
- Majer A., McGreevy A., Booth T.F. Molecular pathogenicity of enteroviruses causing neurological disease. *Front. Microbiol.* 2020; 11: 540. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00540>
- Wörner N., Rodrigo-García R., Antón A., Castellarnau E., Delgado I., Vazquez E., et al. Enterovirus-A71 Rhombencephalitis outbreak in Catalonia: characteristics, management and outcome. *Pediatr. Infect. Dis.* 2021; 40(7): 628–33. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000003114>
- Bailey J.L., Mirand A., Henquell C., Archimbaud C., Chambon M., Charbonné F., et al. Phylogeography of circulating populations of human echovirus 30 over 50 years: Nucleotide polymorphism and signature of purifying selection in the VP1 capsid protein gene. *Infect. Genet. Evol.* 2009; 9(4): 699–708. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2008.04.009>
- Tian X., Han Z., He Y., Sun Q., Wang W., Xu W., et al. Temporal phylogeny and molecular characterization of echovirus 30 associated with aseptic meningitis outbreaks in China. *J. Virol.* 2021; 18(1): 118. <https://doi.org/10.1186/s12985-021-01590-4>
- Novikova N.A., Golitsyna L.N., Fomina S.G., Efimov E.I. Molecular monitoring of non-polio enteroviruses in european territory of Russia in 2008–2011. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2013; 90(1): 75–8. <https://elibrary.ru/qayeqt> (in Russian)
- Golitsyna L.N., Zverev V.V., Selivanova S.G., Ponomareva N.V., Kashnikov A.Yu., Sozonov D.V., et al. Etiological structure of enterovirus infections in the Russian Federation in 2017–2018. *Zdorov’e naseleniya i sreda obitaniya – ZnISO.* 2019; 27(8): 30–8. <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2019-317-8-30-38> <https://elibrary.ru/rszld> (in Russian)
- Bichurina M.A., Romanenkova N.I., Golitsyna L.N., Rozaeva N.R., Kanaeva O.I., Fomina S.G., et al. Role of enterovirus echo 30 as the etiological agent of enterovirus infection in the north-west of Russia

- in 2013. *Zhurnal infektologii*. 2014; 6(3): 84–91. <https://elibrary.ru/padalz> (in Russian)
17. Khetsuriani N., Lamonte-Fowlkes A., Oberst S., Pallansch M.A. Centers for Disease Control and Prevention. Enterovirus surveillance – United States, 1970–2005. *MMWR Surveill. Summ*. 2006; 55(8): 1–20.
 18. Lee H.Y., Chen C.J., Huang Y.C., Li W.C., Chiu C.H., Huang C.G., et al. Clinical features of echovirus 6 and 9 infections in children. *J. Clin. Virol*. 2010; 49(3): 175–9. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2010.07.010>
 19. Zhu Y., Zhou X., Liu J., Xia L., Pan Y., Chen J., et al. Molecular identification of human enteroviruses associated with aseptic meningitis in Yunnan province, Southwest China. *Springerplus*. 2016; 5(1): 1515. <https://doi.org/10.1186/s40064-016-3194-1>
 20. Golitsyna L.N., Fomina S.G., Novikova N.A. Molecular genetic echovirus 9 variants identified in patients with aseptic meningitis in Russia in 2007–2009. *Voprosy virusologii*. 2011; 56(6): 37–42. <https://elibrary.ru/ooqzuf> (in Russian)
 21. Lukashev A.N., Reznik V.I., Ivanova O.E., Ereemeeva T.P., Karavanskaya T.N., Pereskokova M.A., et al. Molecular epidemiology of echo 6 virus, the causative agent of the 2006 outbreak of serous meningitis in Khabarovsk. *Voprosy virusologii*. 2008; 53(1): 16–21. <https://elibrary.ru/iisrvh> (in Russian)
 22. Ivanova O.E., Ereemeeva T.P., Lukashev A.N., Baykova O.Yu., Yarmol'skaya M.S., Kuribko S.G., et al. Virological, clinical and epidemiological characteristics of aseptic meningitis in Moscow (2008–2012). *Epidemiologiya i vaksino profilaktika*. 2014; (3): 10–7. <https://elibrary.ru/sghrgp> (in Russian)
 23. Papadakis G., Chibo D., Druce J., Catton M., Birch C. Detection and genotyping of enteroviruses in cerebrospinal fluid in patients in Victoria, Australia, 2007–2013. *J. Med. Virol*. 2014; 6(9): 1609–13. <https://doi.org/10.1002/jmv.23885>
 24. Shen H. Recombination analysis of coxsackievirus B5 genogroup C. *Arch. Virol*. 2018; 163(2): 539–44. <https://doi.org/10.1007/s00705-017-3608-6>
 25. Trallero G., Casas I., Avellón A., Pérez C., Tenorio A., De La Loma A. First epidemic of aseptic meningitis due to echovirus type 13 among Spanish children. *Epidemiol. Infect.* 2003; 130(2): 251–6. <https://doi.org/10.1017/s0950268802008191>
 26. Wang P., Xu Y., Liu M., Li H., Wang H., Liu Y., et al. Risk factors and early markers for echovirus type 11 associated haemorrhage-hepatitis syndrome in neonates, a retrospective cohort study. *Front. Pediatr*. 2023; 11: 1063558. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1063558>
 27. Nkosi N., Preiser W., van Zyl G., Claassen M., Cronje N., Maritz J., et al. Molecular characterisation and epidemiology of enterovirus-associated aseptic meningitis in the Western and Eastern Cape Provinces, South Africa 2018–2019. *J. Clin. Virol*. 2021; 139: 104845. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2021.104845>
 28. Jiang C., Xu Z., Li J., Zhang J., Xue X., Jiang J., et al. Case report: Clinical and virological characteristics of aseptic meningitis caused by a recombinant echovirus 18 in an immunocompetent adult. *Front. Med. (Lausanne)*. 2023; 9: 1094347. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1094347>
 29. Romanenkova N.I., Golitsyna L.N., Bichurina M.A., Rozaeva N.R., Kanaeva O.I., Zverev V.V., et al. Enterovirus infection morbidity and peculiarities of nonpolio enteroviruses circulation on some territories of Russia in 2017. *Zhurnal infektologii*. 2018; 10(4): 124–33. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2018-10-4-124-133> <https://elibrary.ru/vvmeua> (in Russian)
 30. 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. *J. Virol*. 2013; 10: 93. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-10-93>
 31. Smuts H., Cronje S., Thomas J., Brink D., Korsman S., Hardie D. Molecular characterization of an outbreak of enterovirus-associated meningitis in Mossel Bay, South Africa, December 2015 – January 2016. *BMC Infect. Dis*. 2018; 18(1): 709. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3641-4>
 32. Moliner-Calderón E., Rabella-García N., Turón-Viñas E., Ginovart-Galiana G., Figueras-Aloy J. Relevance of enteroviruses in neonatal meningitis. *Enferm. Infect. Microbiol. Clin. (Engl. Ed.)*. 2023; S2529-993X (22)00313-6. <https://doi.org/10.1016/j.eimce.2022.12.012>
 33. Sun H., Gao M., Cui D. Molecular characteristics of the VP1 region of enterovirus 71 strains in China. *Gut. Pathog*. 2020; 12: 38. <https://doi.org/10.1186/s13099-020-00377-2>
 34. Liu Y., Zhou J., Ji G., Gao Y., Zhang C., Zhang T., et al. A novel subgenotype C6 Enterovirus A71 originating from the recombination between subgenotypes C4 and C2 strains in mainland China. *Sci. Rep*. 2022; 12(1): 593. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-04604-x>
 35. Romanenkova N.I., Nguyen T.T.T., Golitsyna L.N., Ponomareva N.V., Rozaeva N.R., Kanaeva O.I., et al. Enterovirus 71-associated infection in South Vietnam: vaccination is a real solution. *Vaccines (Basel)*. 2023; 11(5): 931. <https://doi.org/10.3390/vaccines11050931>
 36. Melnick J.L., Schmidt N.J., Mirkovic R.R., Chumakov M.P., Lavrova I.K., Voroshilova M.K. Identification of Bulgarian strain 258 of enterovirus 71. *Intervirology*. 1980; 12(6): 297–302. <https://doi.org/10.1159/000149088>
 37. Abubakar S., Chee H.Y., Shafee N., Chua K.B., Lam S.K. Molecular detection of enteroviruses from an outbreak of hand, foot and mouth disease in Malaysia in 1997. *Scand. J. Infect. Dis*. 1999; 31(4): 331–5. <https://doi.org/10.1080/00365549950163734>
 38. Mao Q., Cheng T., Zhu F., Li J., Wang Y., Li Y., et al. The cross-neutralizing activity of enterovirus 71 subgenotype C4 vaccines in healthy Chinese infants and children. *PLoS One*. 2013; 8(11): e79599. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079599>
 39. Nguyen T.T., Chiu C.H., Lin C.Y., Chiu N.C., Chen P.Y., Le T.T.V., et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of an inactivated, adjuvanted enterovirus 71 vaccine in infants and children: a multiregion, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2022; 399(10336): 1708–17. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00313-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00313-0)
 40. Kovalev E.V., Yagovkin E.A., Onishchenko G.G., Simovan'yan E.N., Nenadskaya S.A., Tverdokhlebova T.I., et al. Epidemiological and clinical features of enterovirus (nepolio) infection of 71st type in children in the city of Rostov-on-Don. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie*. 2018; 7(4): 44–51. <https://doi.org/10.24411/2305-3496-2018-14007> <https://elibrary.ru/yphxnz> (in Russian)
 41. Kovalev E.V., Tverdokhlebova T.I., Simovan'yan E.N. Molecular epidemiological and clinical aspects of enterovirus infection in the south of Russia. *Meditinskiy vestnik Yuga Rossii*. 2023; 14(1): 83–92. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-1-83-92> <https://elibrary.ru/efrjdb> (in Russian)
 42. Li J., Wang X., Cai J., Ge Y., Wang C., Qiu Y., et al. Non-polio enterovirus infections in children with central nervous system disorders in Shanghai, 2016–2018: Serotypes and clinical characteristics. *J. Clin. Virol*. 2020; 129: 104516. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104516>
 43. Munivenkatappa A., Yadav P.D., Nyayanit D.A., Majumdar T.D., Sangal L., Jang S., et al. Molecular diversity of Coxsackievirus A10 circulating in the southern and northern region of India [2009–17]. *Infect. Genet. Evol*. 2018; 66: 101–10. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2018.09.004>
 44. Ivanova O.E., Shakaryan A.K., Morozova N.S., Vakulenko Y.A., Ereemeeva T.P., Kozlovskaya L.I., et al. Cases of acute flaccid paralysis associated with coxsackievirus A2: Findings of a 20-year surveillance in the Russian Federation. *Microorganisms*. 2022; 10(1): 112. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10010112>
 45. Chiang K.L., Wei S.H., Fan H.C., Chou Y.K., Yang J.Y. Outbreak of recombinant coxsackievirus A2 infection and polio-like paralysis of children, Taiwan, 2014. *Pediatr. Neonatol*. 2019; 60(1): 95–9. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2018.02.003>
 46. Hu L., Zhang Y., Hong M., Fan Q., Yan D., Zhu S., et al. Phylogenetic analysis and phenotypic characteristics of two Tibet EV-C96 strains. *J. Virol*. 2019; 16(1): 40. <https://doi.org/10.1186/s12985-019-1151-7>
 47. Helfferich J., Knoester M., Van Leer-Buter C.C., Neuteboom R.F., Meiners L.C., Niesters H.G., et al. Acute flaccid myelitis and enterovirus D68: lessons from the past and present. *Eur. J. Pediatr*. 2019; 178(9): 1305–15. <https://doi.org/10.1007/s00431-019-03435-3>
 48. Lopez A., Lee A., Guo A., Konopka-Anstadt J.L., Nisler A., Rogers S.L., et al. Vital signs: surveillance for acute flaccid myelitis – United States, 2018. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep*. 2019; 68(27): 608–14. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6827e1>
 49. Zverev V.V., Novikova N.A. Enterovirus D68: molecular biological characteristics, features of infection. *Zhurnal Medial'*. 2019; (2): 40–54. <https://doi.org/10.21145/2225-0026-2019-2-40-54> <https://elibrary.ru/ljyeyg> (in Russian)
 50. Anokhin V.A., Sabitova A.M., Kravchenko I.E., Martynova T.M.

- Enterovirus infections: modern features. *Prakticheskaya meditsina*. 2014; (9): 52–9. <https://elibrary.ru/tamufx> (in Russian)
51. Almutairi M.M., Gong C., Xu Y.G., Chang Y., Shi H. Factors controlling permeability of the blood-brain barrier. *Cell. Mol. Life Sci*. 2016; 73(1): 57–77. <https://doi.org/10.1007/s00018-015-2050-8>
 52. You Q., Wu J., Liu Y., Zhang F., Jiang N., Tian X., et al. HMGB1 release induced by EV71 infection exacerbates blood-brain barrier disruption via VE-cadherin phosphorylation. *Virus Res*. 2023; 338: 199240. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2023.199240>
 53. Lenz K.M., Nelson L.H. Microglia and beyond: innate immune cells as regulators of brain development and behavioral function. *Front. Immunol*. 2018; 13(9): 698. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00698>
 54. Forrester J.V., McMenamin P.G., Dando S.J. CNS infection and immune privilege. *Nat. Rev. Neurosci*. 2018; 19(11): 655–71. <https://doi.org/10.1038/s41583-018-0070-8>
 55. Ohka S., Sakai M., Bohnert S., Igarashi H., Deinhardt K., Schiavo G., et al. Receptor-dependent and -independent axonal retrograde transport of poliovirus in motor neurons. *J. Virol*. 2009; 83(10): 4995–5004. <https://doi.org/10.1128/JVI.02225-08>
 56. Huang S.W., Huang Y.H., Tsai H.P., Kuo P.H., Wang S.M., Liu C.C., et al. A selective bottleneck shapes the evolutionary mutant spectra of enterovirus A71 during viral dissemination in humans. *J. Virol*. 2017; 91(23): e01062-17. <https://doi.org/10.1128/JVI.01062-17>
 57. Chen B.S., Lee H.C., Lee K.M., Gong Y.N., Shih S.R. Enterovirus and encephalitis. *Front. Microbiol*. 2020; 11: 261. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00261>
 58. Wang L., Dong C., Chen D.E., Song Z. Coxsackievirus-induced acute neonatal central nervous system disease model. *Int. J. Clin. Exp. Pathol*. 2014; 7(3): 858–69.
 59. Ohka S., Nomoto A. The molecular basis of poliovirus neurovirulence. *Dev. Biol. (Basel)*. 2001; 105: 51–8.
 60. Racaniello V.R. One hundred years of poliovirus pathogenesis. *Virology*. 2006; 344(1): 9–16. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2005.09.015>
 61. Baggen J., Thibaut H.J., Strating J.R.P.M., van Kuppeveld F.J.M. The life cycle of non-polio enteroviruses and how to target it. *Nat. Rev. Microbiol*. 2018; 16(6): 368–81. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0005-4>
 62. Volterra A., Meldolesi J. Astrocytes, from brain glue to communication elements: the revolution continues. *Nat. Rev. Neurosci*. 2005; 6(8): 626–40. <https://doi.org/10.1038/nrn1722>
 63. O’Neal A.J., Hanson M.R. The enterovirus theory of disease etiology in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a critical review. *Front. Med. (Lausanne)*. 2021; 8: 688486. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.688486>
 64. Jacksch C., Dargvainiene J., Böttcher S., Diedrich S., Leypoldt F., Stürner K., et al. Chronic enterovirus meningoencephalitis in prolonged B-cell depletion after rituximab therapy: case report. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm*. 2023; 10(6): e200171. <https://doi.org/10.1212/NXI.000000000200171>
 65. Pinkert S., Klingel K., Lindig V., Dörner A., Zeichhardt H., Spiller O.B., et al. Virus-host coevolution in a persistently coxsackievirus B3-infected cardiomyocyte cell line. *J. Virol*. 2011; 85(24): 13409–19. <https://doi.org/10.1128/JVI.00621-11>
 66. Fischer T.K., Simmonds P., Harvala H. The importance of enterovirus surveillance in a post-polio world. *Lancet Infect. Dis*. 2022; 22(1): e35–e40. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30852-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30852-5)
 67. Chiu M.L., Luo S.T., Chen Y.Y., Chung W.Y., Duong V., Dussart P. et al. Establishment of Asia-Pacific Network for Enterovirus Surveillance. *Vaccine*. 2020; 38(1): 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.09.111>

Информация об авторах:

Пономарева Наталья Вячеславовна ✉ – канд. биол. наук, на-

учный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии вирусных инфекций ФБУН «Нижегородский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора, Нижний Новгород, Россия. E-mail: natalia.ponomareva.rfc@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8950-6259>

Новикова Надежда Алексеевна – д-р биол. наук, профессор, ведущий научный сотрудник, заведующая лабораторией молекулярной эпидемиологии вирусных инфекций ФБУН «Нижегородский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора, Нижний Новгород, Россия. E-mail: novikova_na@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3710-6648>

Участие авторов: Пономарева Н.В. – анализ литературных источников, написание текста; Новикова Н.А. – внесение правок, корректура, утверждение окончательного варианта обзорной статьи.

Поступила 02.11.2023
 Принята в печать 14.12.2023
 Опубликовано 29.12.2023

Information about the authors:

Natalia V. Ponomareva ✉ – Ph.D. (Biology), Researcher of Laboratory of Molecular Epidemiology of Viral Infections, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology of the Rospotrebnadzor, Nizhny Novgorod, Russia. E-mail: natalia.ponomareva.rfc@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8950-6259>

Nadezhda A. Novikova – Dr Sci. (Biology), professor, Head of the laboratory of molecular epidemiology of viral infections Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology of the Rospotrebnadzor, Nizhny Novgorod, Russia. E-mail: novikova_na@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-3710-6648>

Contribution: Ponomareva N.V. – analysis of literary sources, writing of the text; Novikova N.A. – making edits, adjustments, approval of the final version of the review article.

Received 02 November 2023
 Accepted 14 December 2023
 Published 29 December 2023