

**В.В. Ботвиньева<sup>1</sup>, Л.С. Намазова-Баранова<sup>1, 2, 3</sup>, О.Б. Гордеева<sup>1</sup>, О.К. Ботвиньев<sup>2</sup>, Т.Н. Коноплева<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

<sup>3</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

## Современные возможности диагностики, профилактики и лечения энтеровирусной инфекции Коксаки у детей

### Контактная информация:

Ботвиньева Виктория Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, главный научный сотрудник лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии НИИ педиатрии Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: (495) 967-14-39

Статья поступила: 22.01.2012 г., принята к печати: 12.05.2012 г.

40

Инфекции, вызываемые энтеровирусами Коксаки и ECHO, — группа острых заболеваний, характеризующихся многообразием клинических форм: от вирусоносительства и легких лихорадочных состояний до манифестных проявлений в виде энтеровирусной экзантемы, серозного менингита, миалгий и т.д. Проявления отличаются полиморфизмом, нередко связаны с поражением центральной нервной системы, мышц, миокарда и кожных покровов. В разных регионах Российской Федерации и странах ближнего и дальнего зарубежья регистрируются эпидемические вспышки и/или подъемы заболеваемости. В статье освещены особенности патогенеза инфекции, рассмотрены пути ее передачи и особенности профилактики. Учитывая распространенность, особенности течения и сезонность, необходима настороженность специалистов в отношении данных возбудителей.

**Ключевые слова:** энтеровирусная инфекция, вирусы Коксаки, диагностика, лечение.

География энтеровирусных инфекций весьма широка [1, 2] и охватывает почти все страны мира. Описаны вспышки энтеровирусного (асептического) менингита во Франции (2002 г., 559 случаев, вирусы ECHO 13, 20, 6), Японии (2001 г., более 100 заболевших, вирус ECHO 13), Испании (2000 г., 135; вирус ECHO 13), Германии (2001 г., 70; вирус Коксаки B5), Турции. Наиболее крупные из описанных вспышек отмечались

в 1998 и 2000 гг. на Тайване (около 3 тыс. человек; преобладали вирусы ECHO 13, 30 и энтеровирус 71-го типа), в 2000 г. в Сингапуре (1 тыс. случаев, 4 смертельных исхода, энтеровирус 71-го типа), в 2003 г. в Тунисе (86 человек, вирусы ECHO 6, 13). В России наиболее крупные вспышки в последние годы наблюдались в Приморском крае (Хабаровск, 1997 г., преобладали вирусы Коксаки В3, 4, 5; ECHO 6, 17, энте-

**V.V. Botvinyeva<sup>1</sup>, L.S. Namazova-Baranova<sup>1, 2, 3</sup>, O.B. Gordeeva<sup>1</sup>, O.K. Botvinyev<sup>2</sup>, T.N. Konopleva<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Scientific Center of Children's Health of RAMS, Moscow

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

<sup>3</sup> N.I. Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow

## Modern diagnostics, prophylaxis and treatment capabilities in treating enteroviral Coxsackie infection in children

Infections caused by the Coxsackie and ECHO enteroviruses is a group of acute diseases with a variety of clinical forms: from virus bearing and light feverish conditions to manifestations in the form of an enteroviral exanthema, serous meningitis, myalgia etc. Manifestations are polymorphic, and are often combined with a lesion of the central nervous system, muscles, myocardium, and skin. Epidemic outbursts and/or increases in morbidity are being registered in different regions of Russia and other countries worldwide. The article highlights the special features of the infection's pathogenesis, as well as the ways of its transmission and peculiarities of prophylaxis. Taking into account its prevalence, peculiarities of the course and seasonal character, an awareness of specialists is needed in relation to the causative agents.

**Key words:** enteroviral infection, Coxsackie virus, diagnostics, treatment.

ровирус 70-го типа) и Калмыкии (2002 г., 507 случаев, вирус ЕСНО 30). Были также вспышки у наших ближайших соседей на Украине (1998 г., 294 человека, вирус Коксаки В4), в Казахстане [2–4].

Энтеровирусная инфекция — группа острых инфекционных болезней, вызываемых кишечными вирусами (энтеровирусами). Для данной инфекции характерна лихорадка на фоне полиморфизма клинических проявлений, проявляющихся поражением центральной нервной (ЦНС) и сердечно-сосудистой систем, желудочно-кишечного тракта, мышц и других органов.

Одной из особенностей этих инфекций является здоровое вирусоносительство, в результате чего может наблюдаться возникновение спорадических форм и массовых заболеваний среди детей младшего и старшего возрастов [5].

Циркуляция энтеровирусов среди населения связана с наличием восприимчивых лиц в популяции и длительным вирусоносительством.

Это сезонное заболевание чаще всего возникает в весенние, летние и осенние месяцы. Порой из-за неясной этиологии эту инфекцию называют «летним гриппом».

**История открытия.** В 1948 г. Даллдорф и Г. Сиклз впервые выделили вирус Коксаки А из фекалий парализованного ребенка в американском городке Коксаки. Вирус был обнаружен в результате заражения мышей материалом, полученным от этого пациента. В 1949 г. доктор Дж. Мелник впервые изолировал вирус Коксаки В при заражении новорожденных мышей материалом, полученным от детей, больных серозным менингитом [6]. В последующие годы были выделены другие серотипы вирусов Коксаки А и В.

**Этиология.** Вирусы Коксаки являются представителями семейства пикорнавирусов, род энтеровирусы. Существуют 23 серотипа вируса Коксаки А, 6 серотипов Коксаки В, 32 серотипа вирусов ЕСНО (Enteric Cytopathogenic Human Orphan — сиротские кишечные цитопатогенные вирусы человека) и 5 энтеровирусов человека (энтеровирусы 68–72 типов) [6–9].

**Классификация.** Согласно классификации, принятой Международным комитетом по таксономии вирусов в Париже и дополненной в 2003 и 2006 гг., род энтеровирусов относится к семейству *Picornaviridae*. Выделяют следующие виды: энтеровирусы человека А, В, С и D, и кроме того, обезьяний, бычий, свиной энтеровирусы [10–12]. Таксономические виды энтеровирусов человека и серотипы, входящие в их состав, представлены в табл. Таким образом, род *Enterovirus* включает в себя 70 опасных для человека вирусов. Известно, что все они имеют некоторые сходства: устойчивы к спирту, эфиру и замораживанию; распространены повсеместно и высокоустойчивы к воздействиям физико-химических факторов.

Инактивировать энтеровирусы можно при высушивании, ультрафиолетовом облучении, высоких температурах, а также в процессе обработки раствором формалина и хлорсодержащими растворами. Установлено, что продолжительность пребывания энтеровирусов в кишечнике не превышает 5 мес. До недавнего времени из-за разнообразия клинических проявлений инфекции диагноз ставился лабораторным путем при выделении вирусов Коксаки.

**Пути передачи и факторы.** Основной путь передачи вирусов — фекально-оральный (болезнь грязных рук),

**Таблица.** Виды неполиомиелитных энтеровирусов человека

Вид	Число серотипов	Серотипы
А	16	Коксаки А2–8, 10, 12, 14, 16 Энтеровирус 71, 76, 89–91
В	41	Коксаки А9, Коксаки В1–6 ЕСНО 1–7, 9, 11–21, 24–27, 29–33 Энтеровирусы 69, 73–75, 77, 78
С	11	Коксаки А1, 11, 13, 15, 17–22, 24
Д	2	Энтеровирусы 68 и 70

а лозунг «Мойте руки с мылом перед едой» не теряет своей актуальности и в наши дни.

Однако, наблюдается и воздушно-капельный путь передачи заболевания, когда вирус проникает через слизистые оболочки дыхательных путей, вызывая проявления болезни в виде респираторных нарушений. Существуют также водный и контактно-бытовой пути передачи. Факторами передачи служат вода, а также овощи, загрязненные энтеровирусами при использовании сточных вод для поливки. Вирусы могут передаваться через грязные руки, игрушки и другие объекты [13].

Некоторые исследователи называют такое заболевание «кишечным гриппом», что не вполне правильно с точки зрения этиологии болезни.

Встречается вертикальный путь передачи вирусов — от матери к плоду [14].

**Эпидемиология.** Резервуаром и источником вируса является больной человек, или вирусоноситель. Здоровые носители играют существенную роль в передаче вируса (до 46%).

Наиболее интенсивное выделение возбудителя происходит в первые дни болезни (повышается контагиозность данных вирусов). Инкубационный период может длиться от 2 до 20 дней, в среднем 2–4.

Восприимчивость детей к энтеровирусам высокая, наиболее подвержены заболеванию дети в возрасте от 1 года до 10 лет. Дети старшего возраста и взрослые болеют реже, что объясняется иммунитетом, который может быть сформирован в результате бессимптомной инфекции. Ребенок, в организм которого попал энтеровирус, может стать носителем или перенести заболевание в легкой форме. Так, по данным Архангельской СЭС, при вспышке острого заболевания около 85% случаев протекали почти бессимптомно, в 12–14% — определялись легкие и средние формы заболевания и лишь у 1–3% детей — протекали тяжело [15]. Особо опасны эти инфекции для людей с иммунодефицитом.

Входными воротами при данном заболевании служат слизистые оболочки полости носа, ротоглотки, тонкого кишечника. После того, как вирус проник в организм, он размножается в лимфоидной ткани, клетках эпителия, лимфатических узлах, затем проникает в кровь — развивается первичная вирусемия (на 3-й день болезни). Следует отметить, что энтеровирусы наиболее тропны к клеткам ЦНС и мышечной ткани [16, 17].

**Патогенез.** Репликация энтеровирусов происходит в эпителиальных клетках и лимфоидных образованиях верхних дыхательных путей и кишечника. В дальнейшем вирусы гематогенным путем по законам тропности достигают различных органов-мишеней [18, 19].

**Клинические проявления.** В связи с тем, что данные вирусы способны оказывать воздействие на различные

органы и системы, возможно развитие нескольких клинических форм болезни, то есть имеет место выраженный полиморфизм. При этом могут наблюдаться поражения нервной, сердечно-сосудистой, пищеварительной, дыхательной, выделительной систем, а также мышц, органа зрения, слизистой оболочки рта, эндокринных органов. Большинство случаев энтеровирусной инфекции протекает бессимптомно, клинически проявляющиеся эпизоды — в виде простудных заболеваний, часто с кишечным синдромом. Одним из тяжелых проявлений поражения ЦНС является серозный менингит с сильной головной болью, фебрильной лихорадкой, болью в затылочных мышцах, светобоязнью, рвотой. Часто поражается несколько органов и систем одновременно [19–21]. Доказано, что один и тот же серотип энтеровируса способен вызывать различные клинические формы болезни.

Вирусы Коксаки группы В довольно широко распространены в человеческой популяции и способны вызывать ряд состояний, варьирующих от бессимптомно протекающих форм до смертельного менингита и энцефалита. Общепризнанна роль вирусов Коксаки в патологии сердечно-сосудистой системы. Предполагается их участие в развитии инсулинозависимого сахарного диабета, патологии плода и других заболеваний человека. Однако, до сих пор нет рекомендованных препаратов для профилактики и лечения Коксаки-вирусной инфекции.

Таким образом, выделяют две группы заболеваний, вызываемых энтеровирусами:

- потенциально тяжелые: менингит, энцефалит, острый паралич, неонатальные септикоподобные состояния, миокардит, перикардит, гепатит, хронические инфекции у лиц с иммунодефицитами;
- менее опасные формы: трехдневная лихорадка с/без сыпи, герпангина, плевродиния, везикулярный фарингит, конъюнктивит, увеит, гастроэнтерит.

Заболевание начинается обычно остро с синдрома интоксикации, характеризующегося головной болью, тошнотой, рвотой, иногда ознобом, лихорадкой до 39–40°C [19, 20, 22].

При осмотре больного иногда можно заметить гиперемии лица и шеи, признаки склерита. В зеве наблюдается гиперемия небных дужек, мягкого неба, зернистость задней стенки глотки. Язык может быть несколько утолщен и обложен белым налетом.

При пальпации — увеличенные лимфоузлы в шейной и подмышечной группах. Иногда наблюдается увеличение размеров печени и селезенки с 1–3-х сут болезни. Нередки случаи тахикардии, нарушения ритма сердца. В свою очередь, все клинические формы энтеровирусной инфекции можно разделить на типичные и атипичные (стертые, бессимптомные).

К типичным проявлениям относят: герпангину, эпидемическую миалгию с сильнейшими болями в мышцах, серозный менингит, энцефалит, паралитическую форму, энцефаломиокардит новорожденных, а также энтеровирусную лихорадку, энтеровирусную экзантему, гастроэнтерит, мезаденит, миокардит, перикардит, гепатит [16, 20, 21]. Следует отметить, что дети первых месяцев жизни составляют группу риска по энтеровирусному менингиту. При этом у детей может наблюдаться прогрессирующее развитие системных нарушений в виде некроза печени, миокардита, некротизирующего энтероколита, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свер-

тывания крови. Летальные исходы связаны не с поражением ЦНС, а с развитием печеночной недостаточности (вирусы ЕСНО) и миокардита (вирусы Коксаки). В случае легкого течения менингита у детей болезнь заканчивается в течение 7–10 дней полным выздоровлением без остаточных явлений. Менингеальные симптомы могут носить волнообразный характер, а состояние — тенденцию к ухудшению на 3-й нед заболевания. Известны также случаи поперечного миелита в виде тяжелого поражения спинного мозга, что проявляется в виде спастических парезов и параличей (чаще нижних) конечностей с дисфункцией тазовых органов [15, 22]. Выявлено, что развитие полиомиелитоподобных форм связано с энтеровирусами Коксаки А7 и энтеровирусами 71-го типа, при этом клиническая картина имеет общие черты с полиомиелитом и может проявляться в виде спинальной, бульбарной, pontинной и менингеальной форм.

**Диагностика.** В специализированных вирусологических лабораториях энтеровирусы выделяют из фекалий, отделяемого носоглотки, реже спинно-мозговой жидкости и крови, заражая культуры клеток или мышей. Типирование вирусов выполняют в реакции нейтрализации их инфекционности с набором поливалентных антисывороток, подтверждением служит результат реакции нейтрализации с типоспецифической сывороткой. Существует серологический метод, выявляющий нарастание титра антител в различных иммунологических реакциях (РТГА, РСК, РН, ИФА). Диагностика энтеровирусной инфекции возможна с помощью лабораторных методов, таких как выявление антигенов энтеровирусов в эпителиальных клетках носоглоточных смывов и в эпителиальных клетках мочи методом реакции непрямой иммунофлуоресценции (РНИФ) в модификации Л.Л. Лозовской (1978). В последнее время чаще используют молекулярное типирование энтеровирусов и метод полимеразной цепной реакцией (ПЦР) для выявления общей нуклеотидной последовательности для всех энтеровирусов [23, 24].

**Иммунитет.** Антитела, нейтрализующие вирус, появляются на ранних сроках инфекции почти одновременно с первыми симптомами болезни. Они обычно типоспецифичны и способны сохраняться в организме многие годы, а возможно, и в течение всей жизни. При возникновении симптомов болезни следует изолировать больного не менее чем на 10 дней. Каждый случай заболевания подлежит регистрации и учету по месту выявления.

**Профилактика.** Профилактические меры направлены на предотвращение загрязнения энтеровирусами объектов окружающей среды, использование в пищу только кипяченой воды. Требуется мыть руки после посещения туалета, строго соблюдать правила личной гигиены, тщательно мыть овощи и фрукты перед употреблением в пищу; купаться только в специально отведенных местах. В основном вирус поражает детей в возрасте до 10 лет, а серьезные осложнения, как правило, развиваются у детей до 2 лет. Меры специфической профилактики (вакцинация) до настоящего времени не разработаны. Возможно, одним из методов борьбы с энтеровирусными инфекциями служит вакцинация против полиомиелита, поскольку использующийся вакцинный штамм может оказывать ингибирующее действие на энтеровирус. Именно поэтому мы рекомендуем обязательно прививаться детям в рамках Национального календаря прививок, в который в обязательном порядке включена иммунизация против полиомиелита [25–27].

**Лечение.** На сегодняшний день стандартных схем терапии не разработано. При первых признаках заболевания необходимо обращаться за медицинской помощью, ни в коем случае не заниматься самолечением, так как возможны летальные исходы от менингита и других тяжелых форм болезни, особенно у детей раннего возраста.

В настоящее время затруднена терапия вирусных инфекций в связи с отсутствием этиотропных средств, особенно в случаях неспецифической полиорганной симптоматики, обусловленной возможной репродукцией разных вирусов, а также несвоевременной диагностикой заболевания. Значительный интерес представляют вещества растительного происхождения, поскольку ряд из них, являясь относительно малотоксичным, обладает достаточно широким спектром биологической активности с органопротекторными, антимикробными, иммуномодулирующими и другими свойствами. Несмотря на успехи в создании противовирусных лекарственных средств, остается актуальным поиск препаратов с наименьшей токсичностью, не вызывающих образование резистентных штаммов вирусов и обладающих широким спектром антивирусной активности.

В качестве примеров приводим выписки из историй болезни детей с энтеровирусной инфекцией, диагноз которым был поставлен после тщательного лабораторного обследования.

**Пример 1.** Мальчик М., 13 лет. Заболел остро. Жалобы на болезненность в горле и в ротовой полости, подъем температуры до 37,8°C, снижение аппетита, вялость. Болен вторые сутки, когда появилась субфебрильная температура, заложенность носа, боли в горле, неустойчивый стул.

Из анамнеза известно, что еще 1 ребенок из класса заболел с похожими симптомами.

При осмотре: на коже рук в области дистальных фаланг пальцев имеются единичные элементы экзантемы в виде пузырьков с содержимым белого цвета на гиперемизированном фоне кожи (ограниченный участок), безболезненные при пальпации, не имеющие тенденции к слиянию.

В зеве отмечается гиперемия небных дужек и задней стенки глотки, единичные везикулы с белым содержимым обнаружены на слизистых оболочках ротовой полости (внутренние поверхности щек, десна, боковые и нижняя поверхности языка). Некоторые элементы расположены группами, с единичными эрозиями. Периферические лимфоузлы при пальпации незначительно увеличены в паратонзиллярной и заднешейной группах, безболезненные. При обследовании мочи методом флуоресценции обнаружен антиген А энтеровирусов. В анализе крови лейкоциты  $9,5 \times 10^9$ /л, без изменения в формуле крови, СОЭ — 25 мм/ч. Остальные показатели в пределах референсных интервалов.

Проводилась обработка кожи и слизистых оболочек полости рта антисептиком Октенисепт после каждого приема пищи, назначены Циклоферон в возрастной дозировке по схеме, метронидазол, лоратадин. Мазь Ацикловир на элементы сыпи.

Через 2 дня состояние улучшилось, боли в горле и в ротовой полости не беспокоили. Через 1 нед от начала болезни экзантема исчезла, рот очистился. Свежих элементов не наблюдалось.

Однако, еще через 1 нед состояние несколько ухудшилось из-за присоединившейся диареи, при этом

частота дефекаций достигала 5–6 раз в сут. В течение 2 дней характер стула стал водянистым, появилась примесь зелени, слизи. Больной отмечал урчание в животе, но болевого синдрома не наблюдалось.

В анализе кала при исследовании: большое количество слизи, единичные лейкоциты, дрожжевые клетки, умеренное количество нейтрального жира.

В течение трех дней состояние улучшилось, стул нормализовался. Самочувствие хорошее. При осмотре через 10 дней жалоб нет. Ребенок практически здоров. Однако, учитывая данные об эпидемиологических особенностях энтеровирусов, мы рекомендуем дополнительное лабораторное обследование в динамике трехкратно с интервалом 2–3 нед.

**Пример 2.** Мальчик К., 2 года. Заболел остро с повышения температуры до субфебрильных цифр. Жалобы на заложенность носа и слизистое отделяемое в небольшом количестве.

Из анамнеза известно, что его сестра С., 5 лет, три дня назад обратилась с подобными жалобами, а на 3-й день болезни у нее появились единичные элементы сыпи (везикулы) на пальцах рук и в области коленных суставов.

У мальчика на третьи сутки заболевания появилась экзантема на коже рук (пальцы, тыльная поверхность кистей) и в области коленных суставов. Элементы сыпи носили единичный характер, имели вид мелких везикул со светлым содержимым на неизменном фоне кожи, не имели тенденцию к слиянию; позже присоединились жалобы на боль в горле, болезненность при жевании. При осмотре: периферические лимфоузлы не увеличены, со стороны внутренних органов — без патологии. В полости рта на слизистой оболочке видны элементы пустул с белесоватым содержимым, расположенные на дужках, мягком небе, боковой поверхности языка, щек, под языком. Некоторые элементы после вскрытия имели эрозивную поверхность.

При обследовании в крови не обнаружены антитела к вирусу ветрянки, простого герпеса, иерсиний, сальмонеллам, псевдотуберкулезу. В моче методом РНИФ обнаружен антиген Коксаки А. Методом ПЦР не выявлены цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ), вирус Эпштейна-Барр (ЭБВ), герпес 1, 2, 6-го типов.

Лечение герпангины проводилось антисептическими растворами для обработки полости рта до 8 раз в сут (Октенисепт), мазью Ацикловир на элементы сыпи.

На второй день от начала лечения самочувствие улучшилось, аппетит нормализовался. Свежих высыпаний не наблюдалось. В полости рта количество элементов уменьшилось. На коже нижних конечностей высыпания сохранялись до 5 дней.

Рекомендовано контрольное исследование мочи через 1 мес.

**Пример 3.** Девочка Ф., 7 лет. Обратилась с жалобами на периодические подъемы температуры до фебрильных цифр. Со слов матери, больна третью неделю.

Из анамнеза известно, что заболела остро, когда температура поднялась до фебрильных цифр, отмечалась слабость, снижение аппетита. Лихорадка держалась до 5 дней, затем температура нормализовалась. Девочка чувствовала себя практически здоровой, однако, через 5 дней вновь наблюдался подъем температуры, которая сохранялась в течение 3 дней и затем снизилась до нормальных цифр без лечения. Через несколько дней вновь наблюдался субфебрилитет



и в течение трех дней температура тела самостоятельно нормализовалась.

При осмотре выраженный астеновегетативный синдром, кожа и слизистые оболочки чистые, со стороны внутренних органов без патологии. В общем анализе крови: гемоглобин — до 114 г/л, СОЭ — 50 мм/ч. Лейкоцитоз не наблюдался, но при микроскопии мазка крови отмечалось присутствие токсикогенной зернистости нейтрофилов. В сыворотке крови не были обнаружены антитела к иерсиниям, псевдотуберкулезу, сальмонеллам, парвовирусу В19. Методом ПЦР не были выявлены вирусы ЦМВ, герпеса и ЭБВ.

В моче методом РНИФ обнаружен антиген Коксаки А.

Получала лечение: обильное питье, противовирусный препарат.

На фоне лечения состояние стабилизировалось, за период наблюдения (14 дней) подъемов температуры

отмечено не было, показатели общего анализа крови нормализовались.

Как видно из приведенных примеров, заболевания, вызванные вирусами Коксаки, отличаются выраженным полиморфизмом: от полного отсутствия клинических симптомов с высокой лихорадкой (повторными подъемами температуры) до заболеваний с поражением кожи, слизистых оболочек полости рта (язык, мягкое небо). В клиническом анализе крови также возможен полиморфизм — от нормального содержания лейкоцитов и значительно увеличенной СОЭ (до 50 мм/ч) до лейкоцитоза с умеренным повышением СОЭ. В связи с этим клиническая диагностика порой сильно затруднена. Для постановки диагноза необходимо использование лабораторных методов диагностики: обнаружение в моче или эпителиальных клетках носоглоточных смывов методом РНИФ антигена вирусов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сейбиль В.Б., Малышкина Л.П. Всемирная организация здравоохранения и проблема ликвидации инфекционных заболеваний в мире. *Вопросы вирусологии*. 2005; 50: 3.
2. Амвросьева Т.В., Богуш З.Ф. и др. Вспышка энтеровирусной инфекции в Витебске в условиях загрязнения питьевой воды. *Вопросы вирусологии*. 2004; 1: 7–9.
3. Ежлова Е.Б., Чернявская О.П., Михайлов М.И. Эпидемиологический надзор и профилактика энтеровирусной (неполио) инфекции. Методические указания 3.1.1.2363-08. Москва. 2008.
4. Кузнецова В.Г., Мечетина А.А. и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика энтеровирусного менингита по данным вспышки 2004 года. Сборник материалов XV Научно-практической конференции врачей. *Новосибирск*. 2005. С. 415–416.
5. Лашкевич В.А., Дроздов С.Г., Грачев В.П. и др. Неполиомиелитные энтеровирусные инфекции: Эпидемиология, характеристика энтеровирусов, клиника, диагностика, профилактика. Методическое пособие. Федеральный центр Госсанэпиднадзора РФ. Москва. 2004.
6. Melnick J.L., Shaw E.W., Curnen E.C. A virus from patients diagnosed as non-paralytic poliomyelitis or aseptic meningitis. *Proc. Soc. Exp. Biol.* 1949; 71: 344–349.
7. Abubakar S., Chee H.Y., Shafee N. et al. Molecular detection of enteroviruses from an outbreak of hand, foot and mouth disease in Malaysia in 1997. *Scand. J. Infect. Dis.* 1999; 31 (4): 331–335.
8. Ang L.W., Koh B.K., Chan K.P. et al. Epidemiology and control of hand, foot and mouth disease in Singapore, 2001–2007. *Ann. Acad. Med. Singapore*. 2009; 38 (2): 106–112.
9. Энтеровирусные заболевания: клиника, лабораторная диагностика, эпидемиология, профилактика. Методические указания (МУ 3.1.1.2130-06). Москва. 2006.
10. Ding N.Z., Wang X.M., Sun S.W. et al. Appearance of mosaic enterovirus 71 in the 2008 outbreak of China. *Virus Res.* 2009; 45 (1): 157–161.
11. Osterback R., Vuorinen T., Linna M. et al. Coxsackievirus A6 and hand, foot and mouth disease, Finland. *Emerg. Infect. Dis.* 2009; 15 (9): 1485–1488.
12. Yamashita T., Ito M., Taniguchi A., Sakae K. Prevalence of coxsackievirus A5, A6, and A10 in patients with herpangina in aichi prefecture. *J. Infect. Dis.* 2005; 58: 390–391.
13. Бочаров Е.Ф., Ерман Б.А., Фомин В.В. и др. Энтеровирусная инфекция: Новые аспекты. *Новосибирск: Наука. Сибирское отделение РАМН*. 1990. С. 224.
14. Лозовская Л.С. и др. Значение вертикальной передачи энтеровирусов в эпидемиологии врожденных вирусных инфекций. *Акушерство и гинекология*. 1995; 2: 26–30.
15. Mori M., Takagi K., Kuwabara S. et al. Guillain-Barre syndrome following hand-foot-and-mouth disease. *Intern. Med.* 2000; 39 (6).
16. Cabral L.A., Almeida J.D., de Oliveria M.L., Meza A.C. Hand, foot and mouth disease: a case report. *Quintessence Int.* 1998; 29: 194–196.
17. Злобин В.И. Энтеровирусные инфекции. *Инфекционные болезни*. 1999. С. 302–307.
18. Демина А.В., Маркович Н.А., Нетесов С.В. Энтеровирусы. Часть 1. История открытия, таксономия, строение генома, эпидемиология. *Бюллетень СО РАМН*. 2008; 1 (129): 92–100.
19. Демина А.В. и др. Энтеровирусы. Часть 2. Энтеровирусные инфекции: Многообразие клинических проявлений. *Бюллетень СО РАМН*. 2009; 6 (140): 116–125.
20. Лобзин Ю.В., Пилипенко В.В., Громыко Ю.Н. Менингиты и энцефалиты. *СПб.: Фолиант*. 2001. С. 55–110.
21. Михайлов Е.В., Штейнберг А.В., Еремеева И.Г. Менингиты энтеровирусной этиологии у детей: Современные подходы к диагностике и особенности клинического течения. *Инфекционные болезни*. 2008; 6 (1): 31–34.
22. McMinn P., Stratov I., Nagarajan L., Davis S. Neurological manifestations of enterovirus 71 infection in children during an outbreak of hand, foot, and mouth disease in western australia. *Clin. Infect. Dis.* 2001; 32 (2): 236–242.
23. Nix W.A., Oberste M.S., Pallansch M.A. Sensitive, seminested PCR amplification of VP1 sequences for direct identification of all enterovirus serotypes from original clinical specimens. *J. Clin. Microbiol.* 2006; 44 (8): 2698–2704.
24. Logotheti M., Pogka V., Horefti E. et al. Laboratory investigation and phylogenetic analysis of enteroviruses involved in an aseptic meningitis outbreak in greece during the summer of 2007. *J. Clin. Virol.* 2009; 46 (3): 270–274.
25. Sasidharan C.K., Sugathan P., Agarwal R. et al. Hand-foot-and-mouth disease in calicut. *Indian J. Pediatr.* 2005; 72 (1): 17–21.
26. Tu P., Thao N., Perera D. et al. Epidemiologic and virologic investigation of hand, foot, and mouth disease, southern vietnam, 2005. *Emerging Infectious Diseases*. 2007; 13 (11).
27. Zhang Y., Nan L.J., Wu G.S. et al. The epidemiologic and virological analysis of an outbreak of hand, foot, and mouth disease in inner Mongolia in 2007. *Bing Du Xue Bao*. 2009; 25 (3): 159–165.

# БЫТЬ ПЕРВЫМ — БОЛЬШАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ



- Более быстрый противовоспалительный эффект по сравнению с системными ГКС<sup>1</sup>
- Единственный в России небулайзерный ИГКС для лечения стенозирующего ларинготрахеита<sup>2</sup>
- Единственный небулайзерный ИГКС для детей от 6 месяцев<sup>2</sup>
- Безопасность, изученная в более, чем в 600 исследованиях с участием 60000 пациентов<sup>3</sup>
- Практическое удобство для пациента<sup>4</sup>
- Неинвазивный путь введения с возможностью применения один раз в сутки<sup>2,4</sup>



1. Volovitz B. Respir Med. 2007; 101 (4): 685-695. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Пульмикорт® суспензия, П N 013826/01.  
3. Dr William Jackson, et al. International Product Monograph. Clinical Vision Ltd 2008: 408 p. 4. Muers MF. Thorax 1997; 52 (Suppl.2): 25-30.

PUL 544-04-12

Для получения дополнительной информации о препарате обращайтесь в представительство компании ООО «АстраЗенека Фармасыютикалз» по адресу: 125284, Москва, ул. Беговая, д. 3, стр. 1  
Тел: +7 (495) 799 56 99. Факс: +7 (495) 799 56 98

[www.astrazeneca.ru](http://www.astrazeneca.ru)

АстраЗенека 