

Эволюция клинико-лабораторных особенностей энтеровирусного менингита у детей

^{1,2} С. П. КОКОРЕВА, ^{1,2} Н. В. КАЗАРЦЕВА, ^{1,2} В. Б. КОТЛОВА

¹ ФГБОУ ВО Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко МЗ РФ, ² БУЗ ВО «Областная детская клиническая больница № 2», г. Воронеж, РФ

В течение последних лет энтеровирусная инфекция (ЭВИ) сохраняет цикличность с повышением заболеваемости в РФ в 2000, 2006, 2009, 2013 и 2017 годах. Наблюдение за 41 больным с лабораторно подтвержденным энтеровирусным менингитом (ЭВМ) в 2000 году, 54 детьми в 2013 году и 56 пациентами в 2018 году выявило клинико-лабораторные особенности этой клинической формы заболевания, касающиеся, преимущественно, изменений в параметрах гемо- и ликворограммы, которые позволили проследить эволюционные изменения в течении этой инфекции у детей.

Ключевые слова: энтеровирусная инфекция, дети, энтеровирусный менингит

The evolution of clinical and laboratory features enteroviral meningitis in children

^{1,2} S. P. Kokoreva, ^{1,2} N. V. Kazartseva, ^{1,2} V. B. Kotlova

¹ Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Russian Federation

² Regional Children's Clinical Hospital № 2, Voronezh, Russian Federation

In recent years, enterovirus infection (EVI) retains its cyclical nature with an increase in the incidence rate in the Russian Federation in 2000, 2006, 2009, 2013 and 2017. Observation of 41 patients with laboratory-confirmed enteroviral meningitis (EVM) in 2000, 54 children in 2013, and 56 patients in 2018 revealed the clinical and laboratory features of this clinical form of the disease, mainly concerning changes in hemo- and liquorogram parameters, which allowed to trace the evolutionary changes during this infection in children.

Keywords: enterovirus infection, children, enterovirus meningitis

Для цитирования: С.П. Кокорева, Н.В. Казарцева, В.Б. Котлова. Эволюция клинико-лабораторных особенностей энтеровирусного менингита у детей. Детские инфекции. 2019; 18(4):43-48 <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-4-43-48>

For citation: S.P. Kokoreva, N.V. Kazartseva, V.B. Kotlova. The evolution of clinical and laboratory features enteroviral meningitis in children. *Detskiye Infektsii=Children's Infections*. 2019; 18(4):43-48 <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-4-43-48>

Контактная информация: Кокорева Светлана Петровна (Svetlana Kokoreva), д.м.н., доцент, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней Воронежского государственного медицинского университета имени Н.Н. Бурденко МЗ РФ; MD, Associate Professor, Head of the Department of Children's Infectious Diseases, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; kokorevasp@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3387-9803>

На сегодняшний день ЭВИ не потеряла своей актуальности ввиду повсеместного распространения, появления и расширения ареала новых патогенных серотипов, высокой устойчивости возбудителей и контагиозности инфекции, а также полиморфизма клинических симптомов с преимущественным поражением нервной системы [1–4]. Как правило, ЭВИ протекает благоприятно, однако в литературе описаны случаи, сопровождающиеся тяжелыми осложнениями и неблагоприятными исходами, такими как энцефалиты, миокардиты, гемолитико-уремический синдром, острые вялые параличи, отек легких, вирусный сепсис [5, 6]. Энтеровирусы способны к персистенции в лимфатической ткани и эндотелии сосудов, и, возможно, в центральной нервной системе, что обуславливает развитие хронически-прогредиентных форм с тяжелым поражением многих органов и систем и формирование соматической патологии: хронического миокардита, дилатационной кардиомиопатии, интерстициального нефрита, панкреатита, инсулинзависимого сахарного диабета [7]. Актуальна ЭВИ и в перинатологии, являясь одной из инфекций TORCH-комплекса [8, 9]. У новорожденных описаны энцефаломиокардиты, часто заканчивающиеся летально. Персистирующая ЭВИ способствует привычному невынашиванию беременности и развитию фетоплацентарной недостаточности, самопроизвольным выкидышам и врожденным порокам [10, 11].

ЭВИ имеет циклическое течение: за последние годы в РФ повышение заболеваемости энтеровирусной инфекцией отмечалось в 2000, 2006, 2009, 2013 и 2017 годах. Аналогичная ситуация прослеживается и в Воронежской области. Динамика заболеваемости энтеровирусной инфекцией на протяжении последних лет по РФ и Воронежской области представлена на рисунке 1 и 2. Показатель заболеваемости ЭВИ среди детей до



Рисунок 1. Динамика заболеваемости энтеровирусной инфекцией, в т.ч. серозным менингитом по РФ (на 100 тыс. населения)

Figure 1. Dynamics of the incidence of enterovirus infection including serous meningitis in the Russian Federation (per 100 thousand population)



Рисунок 2. Динамика заболеваемости энтеровирусной инфекцией, в т.ч. серозным менингитом по Воронежской области (на 100 тыс. населения)
Figure 2. Dynamics of the incidence of enterovirus infection including serous meningitis in the Voronezh region (per 100 thousand population)

14 лет по РФ в 2013 году составил 61,0 на 100 тыс., что выше показателей 2012 г. почти в 10 раз. В 2014 — 2015 гг. отмечалась стабилизация эпидемической ситуации (заболеваемость составила 35,7 на 100 тыс. населения). В 2017 году вновь наблюдался значительный подъем заболеваемости среди детей до 85,5 на 100 тыс. В 2018 году прослеживалась тенденция к спаду заболеваемости до 51, 23 на 100 тыс. населения. Также следует отметить, что Воронежская область наряду с Сахалинской, Калининградской областями и Хабаровским краем входит в число регионов с наиболее высокой заболеваемостью ЭВИ на протяжении последних пяти лет [12, 13].

В течение последних лет в РФ наблюдается активная смена циркулирующих серотипов: в 2000 году преобладали вирусы Коксаки В3, В5, ЕСНО 11, в 2013 году появились ЕСНО 3, 6, 9, 11, 16, 18 типов, а также

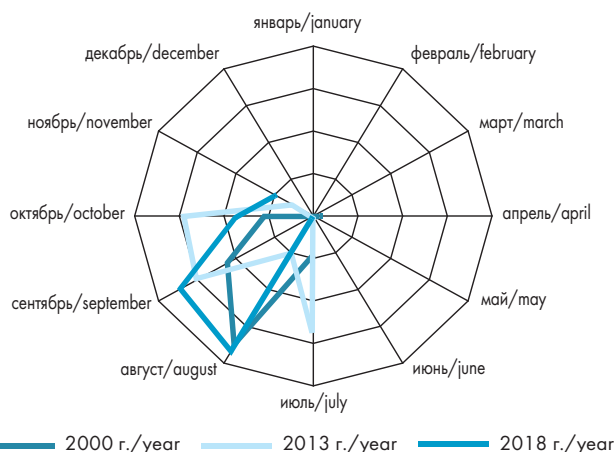


Рисунок 3. Сезонное распределение госпитализированных детей с энтеровирусной инфекцией
Figure 3. Seasonal distribution of hospitalized children with enterovirus infection

Коксаки А5, А9 и ЭВ 71с4, а в 2016 — Коксаки А6, А16, ЕСНО 30, регистрировались единичные случаи заболеваний, вызванные высокопатогенным энтеровирусом 71 типа [14–17]. Аналогичная ситуация по ЭВИ наблюдается в мире. Масштабная вспышка ЭВИ была зарегистрирована в Китае в 2008 году, связанная с высокопатогенным серотипом — энтеровирусом 71 типа. Заболело более 1,2 млн детей, имели место смертельные случаи инфекции [18]. В 2012 году в Камбоджи описано 78 случаев ящуроподобного заболевания у детей, 54 из которых имели смертельный исход [19]. В США в 2014 году зарегистрировано более 1,5 тысяч случаев тяжелого респираторного заболевания, ассоциированного с энтеровирусом 68 типа, с развитием тяжелых паралитических форм [20].

В Воронежском регионе наиболее часто регистрируемой формой ЭВИ является серозный менингит. В структуре госпитализированных детей с ЭВИ в БУЗ ВО ОДКБ №2 лидирующую позицию занимают серозные менингиты (86,9–90,4% в разные годы наблюдения), на остальные формы (катаральная форма, герпангина, эпидмиалгия, ящуроподобный синдром) как более легкие проявления инфекции приходится около 13–9%. Надо отметить, что с 2013 года стала регистрироваться форма ЭВИ с поражением кожных покровов (HFMD — синдром, ящуроподобный синдром), традиционно ассоциируемая с энтеровирусом 71 типа и Коксаки А16, что обусловлено, вероятно, с распространением этих серотипов в нашем регионе.

Цель исследования: оценить изменения клинико-лабораторных проявлений энтеровирусных менингитов у госпитализированных детей за последние годы.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находился 151 ребенок с лабораторно подтвержденным энтеровирусным менингитом в возрасте от 1 года до 17 лет, госпитализированный в БУЗ ВО «ОДКБ №2» в разные годы наблюдения. Первую группу составил 41 ребенок, получавший лечение в стационаре в 2018 году, вторую группу — 54 пациента, перенесших ЭВМ в 2013 году и третью группу — 56 детей, госпитализированных в 2000 году.

Диагностика ЭВМ основывалась на клинических и лабораторных данных в соответствии с критериями методических указаний (МУ 3.1.1.2363-08). Помимо общеклинических обследований всем больным с подозрением на менингит производилась люмбальная пункция. Ликвор исследовали общеклиническим (прозрачность, цвет, клеточный состав), биохимическим (количество белка, глюкозы, хлоридов, ЛДГ, лактата), бактериологическим методами при госпитализации на 1–3 сутки заболевания и через 10–14 дней. Для верификации этиологического агента РНК энтеровируса выделялась методом ПЦР из носоглоточной слизи, фекалий и ликвора с помощью наборов «Амп-

Таблица 1. Частота основных клинических симптомов серозного менингита энтеровирусной этиологии
Table 1. Frequency of the main clinical symptoms of serous meningitis of enterovirus etiology

Клинические симптомы/clinical symptoms	группа 1/ group 1 (2018 год/year) n = 41		группа 2/ group 2 (2013 год/year) n = 54		группа 3/ group 3 (2000 год/year) n = 56		Итого/ in total n = 151	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Головная боль/headache	36	87,8	47	87	55	98,2	136	90
Повышение температуры/temperature	40	97,6	54	100	55	97,6	149	98,7
Рвота/vomiting	38	92,7	50	92,6	53	94,6	141	93,4
Менингеальные знаки/meningeal signs	37	90,3	50	92,6	53	94,6	140	92,7

лиСенсEnterovirus-FL», «АмплиСенсEnterovirus71-FL» и «АмплиСенсPoliovirus-FL».

Оценка тяжести инфекционного процесса проводилась с учетом клинических проявлений заболевания и по динамике лабораторных показателей периферической крови с расчётом лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) по Островскому и индекса сдвига нейтрофилов. ЛИИ рассчитывался по формуле: плазмоциты + миелоциты + юные нейтрофилы + палочкоядерные нейтрофилы + сегментоядерные нейтрофилы / лимфоциты + моноциты + эозинофилы + базофилы (норма до 1,6). Повышение ЛИИ характеризует степень интоксикации при воспалительных заболеваниях различной локализации. Формула индекса сдвига нейтрофилов: миелоциты + метамиелоциты + палочкоядерные нейтрофилы/сегментоядерные нейтрофилы (норма 0,06). Увеличение индекса сдвига нейтрофилов свидетельствует об активации лейкопоэза в ответ на инфекционно-воспалительный процесс.

Статистический анализ проводился с помощью программы IBM SPSS Statistics Base 22.0, использовались непараметрические статистические методы (сравнение групп проводилось с помощью критерия χ^2 Пирсона). Средние величины представлены в виде медианы и 25, 75 процентиля — M [25; 75].

Результаты и их обсуждение

Анализ полученных данных показал, что из числа госпитализированных детей во все годы наблюдения преобладали мальчики (64,2%, 74,1% и 73,2% соответственно, $p > 0,05$). Основную часть пациентов составили школьники от 7 до 14 лет (53,6%, 46,3%, 46,3%, $p > 0,05$), третью часть — дети от 4 до 6 лет (30,4%, 27,8%, 31,7%, $p > 0,05$), на детей раннего возраста пришлось 8,9%, 9,3%, 4,9% соответственно ($p > 0,05$), процент больных старше 14 лет с тенденцией к нарастанию (7,1%, 16,6% и 17,1% соответственно, $p > 0,05$). Среди госпитализированных пациентов преобладали дети из организованных детских коллективов (83,9%, 85,2%, 73,2% соответственно, $p > 0,05$). Подавляющее большинство заболевших поступало в ста-

ционар в первые дни заболевания (73,5%, 70,4%, 61%, $p > 0,05$).

Традиционно в Воронежской области сохранялась типичная летне-осенняя сезонность ЭВИ. Эпидемический сезон начинался в июле и заканчивался в октябре с максимумом в августе-сентябре. Однако, в 2013 году, когда впервые в регионе стали регистрироваться новые проявления инфекции виде HFMD-синдрома, что, вероятно, связано с появлением новых серотипов возбудителей, отмечалось два пика повышения заболеваемости: в июле, а затем в сентябре-октябре (рис. 3).

Сравнительная характеристика клинических проявлений серозного менингита у детей в разные годы наблюдения представлена в таблице 1.

Начало заболевания у всех пациентов с серозным менингитом было острым, но только у половины наблюдаемых детей температура повышалась до фебрильных цифр. Интоксикация чаще было выражена умеренно. В клинической картине доминировала общемозговая симптоматика. У большинства детей (90%) с первого дня заболевания отмечалась головная боль, которая сохранялась 4,4 [4,2; 4,7] дней. Почти у всех больных (93,4%) имела место рвота, в 66% случаев 1–2 раза в день, в 38% — 3 и более раз. На 1–2 день заболевания менингеальный синдром выявлялся у 92,7% детей и сохранялся в течение 5 [4,9; 5,2] суток. Полный менингеальный синдром отмечался только у 66,2% больных, у остальных наблюдалась диссоциация менингеальных знаков. Наиболее часто регистрировалась ригидность затылочных мышц (64,2%), симптом Кернига (57,6%), реже нижний симптом Брудзинского (22,5%). Достоверных отличий по описанным клиническим проявлениям в группах наблюдения получено не было.

В 2000 году в сравнении с 2013 и 2018 годами почти в 2,5 раза чаще имело место двухволновое течение инфекции (25% против 9,3% в 2013 и 9,8% в 2018 году, $p < 0,05$). Как правило, развитие серозного менингита совпадало с повторным подъемом температуры. У каждого десятого ребенка в 2000 году отмечалось головокружение (10,7% против 1,9% в 2013 году и 2,4% в 2018 году, $p < 0,005$). Значительно чаще серозный

Таблица 2. Основные показатели гемограммы у детей с энтеровирусным менингитом
Table 2. The main indicators of hemogram in children with enteroviral meningitis

Показатель/ indicator	Группа 1/ group 1 (2018 год/year) n = 41	Группа 2/ group 2 (2013 год/year) n = 54	Группа 3/ group 3 (2000 год/year) n = 56
Лейкоциты, 10 ⁹ /л/ WBC, 10 ⁹ /L	10,40 [7,80;12,70] ##	8,60 [6,30;10,80]	7,20 [5,625;9,78]
Абс. нейтрофилез, 10 ⁹ /л/ absolute neutrophilia, 10 ⁹ /L	8,80 [4,96;10,47] ###	6,78 [4,46;9,67] *	4,71 [3,37;7,27]
Индекс сдвига нейтрофилов/ neutrophil shift index	0,063 [0,032;0,101]	0,053 [0,034;0,100]	0,051 [0,033;0,102]
ЛИИ/ leukocyte intoxication index (LII)	3,76 [1,74;5,66] #	2,59 [1,86;3,38]	2,13 [1,64;2,97]
СОЭ, мм/ч/ ESR, mm/h	16,00 [10,25;210]	14,00 [10,30;18,40]	12 [8,50;18,50]

* — отличия показателей второй от третьей группы при $p < 0,05$ / differences of indicators of the second from the third group at $p < 0.05$
 # — отличия показателей первой от третьей группы при $p < 0,05$ / differences of indicators of the first from the third group at $p < 0.05$
 ## — отличия показателей первой от третьей группы при $p < 0,005$ / differences of indicators of the first from the third group at $p < 0.005$
 ### — отличия показателей первой от третьей группы при $p < 0,001$ / differences of indicators of the first from the third group at $p < 0.001$

менингит сочетался с другими формами ЭВИ: катаральной (30,3% против 9,3% и 9,8% соответственно, $p < 0,01$), эпидемической миалгией (12,5% против 1,9% и 2,4% соответственно, $p < 0,01$), мезаденитом (19,6% против 5,6% и 4,9% соответственно, $p < 0,01$). Начиная с 2013 года в сравнении с 2000, у пациентов с серозным менингитом стала чаще регистрироваться герпетическая ангина (31,5% в 2013 году и 36,5% в 2018 году против 10,7% в 2000 году, $p < 0,01$). Другие проявления энтеровирусной инфекции, такие как эпидемическая экзантема (3,6% и 7,4%, 7,3%), энтерит (5,4% и 5,6%, 4,9%) и склерит (12,5% и 14,8%, 14,6%) в 2000, 2013 и 2018 годах встречались одинаково часто ($p > 0,05$).

По данным гемограммы, в 2018 году у 80% детей регистрировалось повышение общего уровня лейкоцитов периферической крови максимально до $17,6 \times 10^9$ /л (в среднем $10,40 [7,80; 12,70] \times 10^9$ /л), в то время как в 2000 году такой уровень лейкоцитов в периферической крови регистрировалось лишь у 35,7% детей. В подавляющем большинстве случаев уровень лейкоцитов в 2000 и 2013 году оставался в пределах нормативных значений (табл. 2). Изменения лейкоцитарной формулы крови в виде абсолютного нейтрофилиза отмечались у 61% в 2018 году против 21,4% в 2000 и 24,1% в 2013. Количество нейтрофилов в дебюте болезни в 2018 году составляло $8,80 [4,96; 10,47] \times 10^9$ /л и было достоверно выше, чем в предыдущие годы: $6,78 [4,46; 9,67] \times 10^9$ /л в 2013 ($p < 0,05$) и $4,71 [3,37; 7,27] \times 10^9$ /л в 2000 году ($p < 0,001$), что, по данным литературы, имеет прогностически неблагоприятное значение и связано с риском развития тяжелых осложнений [17, 18]. При этом индекс сдвига нейтрофилов выше 0,06 был у 41,5% пациентов в 2018 году, у 46,3% в 2013 и у 46,4% больных в 2000 году, что не имело достоверных различий.

Уровень интоксикации у больных с энтеровирусным менингитом оценивался по ЛИИ. Этот показатель был повышен во все годы наблюдения (в 2018 году у 85,4% больных, в 2013 у 83,3%, в 2000 году у 80,3%) и прослеживалась зависимость между ЛИИ и уровнем и длительностью лихорадки, определяющими интоксикационный синдром. У 95% детей с повышением температуры выше 38°C более 3 суток лейкоцитарный индекс интоксикации был выше нормы в 2 и более раза. При этом, в 2018 году ЛИИ составил $3,76 [1,74; 5,66]$, в то время как в 2000 году — $2,13 [1,64; 2,97]$, ($p < 0,05$), что свидетельствует о более выраженной эндогенной интоксикации при ЭВМ в последние годы.

При анализе ликворограммы больных с ЭВМ за 16 лет выявлена убедительная тенденция к увеличению плеоцитоза. Так, в 2000 году плеоцитоз, в среднем, составлял $85 [43; 187] \times 10^6$ /л, в 2013 году — $108 [54; 169] \times 10^6$ /л, в 2018 году — $133 [63; 229] \times 10^6$ /л. Двухзначный плеоцитоз в 2000 году регистрировался более чем у половины пациентов, в 2013 году — у 44,3%, и только у трети детей (34,1%) в 2018 году ($p < 0,05$). Начиная с 2013 года достоверно чаще отмечался трехзначный цитоз в пределах 300×10^6 /л (табл. 3).

Общеизвестно, что плеоцитоз при ЭВМ в первые дни заболевания может иметь смешанный характер или с преобладанием нейтрофилов. Анализ характера плеоцитоза на протяжении последних лет выявил тенденцию к увеличению процента больных с преобладанием нейтрофилов более 60%. Кроме того, в ликворе растет процентное содержание нейтрофилов. Если в 2000 году процент нейтрофилов достигал максимально 68%, то в период эпидемиологического подъема заболеваемости энтеровирусной инфекцией в 2013 году — 78%, в 2018 году у 5 детей — 80–96%, что требовало проведения дифференциального диагноза с менингитами бактериальной этиологии. Однако при повторном исследовании ликвора через 3 дня

Таблица 3. Основные показатели ликворограммы у детей в острый период энтеровирусного менингита
Table 3. The main indicators of liquorogram in children in the acute period enteroviral meningitis

Показатель / indicator	Группа 1/ group 1 (2018 год/ year) n = 41		Группа 2/ group 2 (2013 год/ year) n = 54		Группа 3/ group 3 (2000 год /year) n = 56	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Плеоцитоз до 100 x 10 ⁶ /л / Pleocytosis up to 100 x 10 ⁶ /l	14	34,1#	21	44,3	31	55,3
Плеоцитоз 100—300 x 10 ⁶ /л / Pleocytosis 100—300 x 10 ⁶ /l	23	56,1#	29	53,7*	19	33,9
Плеоцитоз выше 300 x 10 ⁶ /л / Pleocytosis above 300 x 10 ⁶ /l	4	9,8	2	9,3	6	10,8
Содержание нейтрофилов > 60% / Neutrophilia content > 60%	26	63,4	32	59,3	30	53,5
Повышение белка/ increasing protein	14	34,1##	7	12,3Δ	4	7,1

* — отличия показателей второй от третьей группы при $p < 0,05$ / differences of indicators of the second from the third group at $p < 0.05$
 # — отличия показателей первой от третьей группы при $p < 0,05$ / differences of indicators of the first from the third group at $p < 0.05$
 ## — отличия показателей первой от третьей группы при $p < 0,01$ / differences of indicators of the first from the third group at $p < 0.01$
 Δ — отличия показателей второй от первой группы $p < 0,05$ / differences of indicators of the second from the first group at $p < 0.05$

отмечалась смена нейтрофильного плеоцитоза на лимфоцитарный. Уровень белка ликвора в 2000 и 2013 году выше нормы был только у 7,1% и 12,3% пациентов соответственно, достоверно чаще протеиноразия регистрировалась у детей с ЭВМ в 2018 году — в 34,1% случаях ($p < 0,01$).

На протяжении всего анализируемого периода к 10—18 дню болезни происходила нормализация показателей ликворограммы и гемограммы. Все дети были выписаны домой с клинико-лабораторным выздоровлением.

Заключение

Таким образом, в Воронежской области в течение последних лет, также, как и в большинстве субъектах РФ, сохраняется цикличность ЭВИ с интервалом в 3—4 года с тенденцией к повышению заболеваемости. В результате смены циркулирующих возбудителей (большим разнообразием серотипов энтеровирусов и появлением энтеровируса 71 типа) наблюдается смещение эпидемического сезона энтеровирусной инфекции на осенние месяцы. По-прежнему, чаще болеют дети средней и старшей возрастной группы, преобладают мальчики. Среди госпитализированных детей с ЭВИ преобладают серозные менингиты, протекающие, как правило, в среднетяжелой форме с развитием общеинфекционного, общемозгового и менингеального синдрома, клиническая картина которых не претерпела значительных изменений. Смена циркулирующих возбудителей повлияла на увеличение частоты герпангины в сочетании с серозным менингитом, с 2013 года стал регистрироваться ящуроподобный синдром.

В последние годы в гемограмме больных ЭВМ чаще встречается увеличение абсолютного числа нейтрофилов, индекса сдвига нейтрофилов, лейкоцитарного индекса интоксикации, что свидетельствует о нарастающей интоксикационного синдрома и усиления тяжести

инфекционного процесса. Данная динамика прослеживается и в ликворограмме, где в последние годы наблюдается с первого дня болезни более высокий нейтрофильный плеоцитоз и повышение уровня белка. Изменения течения ЭВИ на современном этапе в Воронежской области соответствуют мировым тенденциям и свидетельствуют о более агрессивном воздействии энтеровирусов.

Литература/References:

1. Кожевникова Н.В., Каравьянская Т.Н., Голубева Е.Б. Возрастные роли энтеровирусов в современной инфекционной патологии. Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2007; 10: 52—53.
Kozhevnikova N.V., T.N. Karavyanskaya, E.B. Golubeva. The increasing role of enteroviruses in modern infectious pathology. *Dal'nevostochnyy Zhurnal Infektsionnoy Patologii = Far Eastern Journal of Infectious Pathology*. 2007; 10: 52—53. (In Russ)
2. Железникова Г.Ф., Иванова В.В., Монахова Н.Е. Варианты иммуногенеза острых инфекций у детей. СПб.: Фолиант, 2007: 252.
Zheleznikova G.F., V.V. Ivanova, N. E. Monakhova. Variants of immunogenesis of acute infections in children. SPb. Foliant, 2007: 252. (In Russ)
3. Анализ вспышки серозного менингита в г. Воронеж. С.П. Кокорева и др. Материалы 2-ой Международной конференции «Здоровье и Образование в XXI веке». Москва, 2001:111.
Analysis of serous meningitis outbreak in Voronezh. S.P. Kokoreva and others. Proceedings of the 2nd International Conference «Health and Education in the XXI Century». Moscow, 2001:111. (In Russ)
4. Куприна Н.П., Земсков А.М., Кокорева С.П. Клинико-иммунологические особенности серозных менингитов энтеровирусной этиологии. Детские инфекции. 2002. 1:59—61.
Kuprina N.P., Zemskov A.M., Kokoreva S.P. Clinical and immunological features of serous meningitis of enteroviral etiology. *Detskiye Infektsii = Children's Infections*. 2002; 1:59—61. (In Russ)
5. Ming-Dar Lee, Chin-Yuan Tzen, Chun-Chen Lin, Fu-Yuan Huang, His-Che Liu, Jeng-Daw Tsai. Haemolytic uremic syndrome caused

- by enteroviral infection. *Pediatrics and Neonatology*. 2013;207—210.
6. Wang Z., Nicholls J.M., Liu F., Wang J., Feng Z., Liu D., Sun Y., Zhou C., Li Y., Li H., Qi S., Huang X., Sui J., Liao Q., Peiris M., Yu H., Wang Y. Pulmonary and central nervous system pathology in fatal cases of hand foot and mouth disease caused by enterovirus A71 infection. *Pathology*. 2016 Apr; 48(3):267—74. doi: 10.1016/j.pathol.2015.12.450. Epub 2016 Mar 10.
 7. Полилова Т.А., Савенкова М.С., Смирнов В.В., Петрайкина Е.Е., Колтунов И.Е., Каск Л.Н., Бузина Н.В. Энтеровирусные инфекции у детей и риск развития сахарного диабета. *Лечащий врач*. 2013; 10:67—72. Polilova T.A., Savenkova M.C., Smirnov V.V., Petryaykina E.E., Koltunov I.E., Kask L.N., Buzina N.V. Enterovirus infections in children and the risk of diabetes. *Lechashchiy Vrach*. 2013; 10:67—72. (In Russ)
 8. Гейдарова Н.Ф. Оценка влияния энтеровирусной инфекции на состояние новорожденных. *Фундаментальные исследования*. 2014; 4 (часть 1): 72—75. Heydarova N.F. Evaluation of the effect of enterovirus infection on the condition of newborns. *Fundamental'nyye Issledovaniya*. 2014; 4 (part 1):72—75. (In Russ)
 9. Перинатальные инфекции. Под ред. А.Я. Сенчука, З.М. Дубосарской. Москва: МИА, 2005:188. *Perinatal infections*. Ed. A.I. Senchuk, Z.M. Dubossary. Moscow: MIA, 2005:188. (In Russ)
 10. Федоренко Т.П., Гелашвили Е.П. Особенности внутриутробной инфекции у новорожденных. Достижения, перспективы диагностики, лечения и профилактики инфекционной и соматической патологии: сборник научных тезисов «Фундаментальные науки и практики»: Материалы третьей Международной телеконференции «Проблемы современной медицины, биологии и экологии». Томск, 2010. 1(4): 67—69. Fedorenko T.P., Gelashvili E.P. Features intrauterine infection in newborns. Achievements, perspectives of diagnosis, treatment and prevention of infectious and somatic pathology: a collection of scientific theses «Fundamental sciences and practices». Materials of the third International Teleconference «Problems of modern medicine, biology and ecology». Tomsk, 2010. 1(4): 67—69. (In Russ)
 11. Глинских Н.П., Пацук Н.Б. Перинатальные вирусные инфекции (этиопатогенез, диагностика, лечение и профилактика). Екатеринбург: ЕНИЗЖИ; АМБ, 2001:128. Glinskikh N.P., Patsuk N.B. Perinatal viral infections (etiopathogenesis, diagnosis, treatment and prevention). Ekaterinburg: ENIZHI; AMB, 2001:128. (In Russ)
 12. Широкова А.С., Протасеня И.И., Скрипченко Н.В., Горбатко Т.А., Пиотрович И.П. Клинические проявления энтеровирусного менингита у детей и подростков. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2017; 4:44—47. Shirokova A.S., Protasena I.I., Skripchenko N.V., Gorbatko T.A., Piotrovich I.P. Clinical manifestations of enteroviral meningitis in children and adolescents. *Dal'nevostochnyy Zhurnal Infektsionnoy Patologii*. 2017; 4:44—47. (In Russ)
 13. Заболеваемость, этиологическая структура и вопросы профилактики энтеровирусной (неполио) инфекции. Под редакцией д.б.н., профессора Н.А. Новиковой. Информационный бюллетень Референс-центра по мониторингу энтеровирусных инфекций ФБУН НИИЭМ им. Академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора г. Нижний Новгород, 2019. 6:35. The incidence, etiological structure and issues of prevention of enteroviral (non-folio) infection. Edited by the doctor of biological sciences, professor N.A. Novikova. Information Bulletin of the Reference Center for Monitoring of Enteroviral Infections Academician I. N. Blokhina of the Rospotrebnadzor, Nizhny Novgorod, 2019. 6:35. (In Russ)
 14. Ефимов Е.И., Новикова Н.А., Голицына Л.Н. Непوليوмиелитные энтеровирусы в России в 2016 году. Информационно-методическое письмо. ФБУН НИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора [Электронный ресурс]. Efimov E.I., Novikova N.A., Golitsyna L.N. Non-poliomyelitis enterovirus in Russia in 2016. Information-methodical letter. FBUN NNIEM them. Academician I.N. Blokhina Rospotrebnadzor [Electronic resource]. (In Russ) <http://www.nniem.ru/news/2017/04/12/2558.html>
 15. Котлова В.Б., Кокорева С.П., Казарцева Н.В. Особенности течения энтеровирусной инфекции у детей. *Вопросы практической педиатрии*. 2014; 9 (6):11—16. Kotlova V.B., Kokoreva S.P., Kazartseva N.V. Features of the course of enterovirus infection in children. *Voprosy Prakticheskoy Pediatrii = Questions of Practical Pediatrics*. 2014; 9(6):11—16. (In Russ)
 16. Романенкова Н.И., Бичурина М.А., Розаева Н.Р., Канаева О.И. Непوليوмиелитные энтеровирусы, циркулирующие на ряде территорий российской федерации в 2016 году. ФБУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», Санкт-Петербург. [Электронный ресурс] Romanenkova N.I. Bichurina M.A., Rozaeva N.R., Kanayeva O.I. Non-poliomyelitis enteroviruses circulating in a number of territories of the Russian Federation in 2016. FBUN «Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur», St. Petersburg. [Electronic resource]. (In Russ) URL: <http://www.nniem.ru/>
 17. Голицына Л.Н., Зверев В.В., Сашина Т.А., Кашников А.Ю., Епифанова Н.В., Новикова Н.А. Распространение эпидемического варианта вируса ЕСНО30 Е30Н/2013RU-1 в Российской Федерации в 2014—2015 гг. Современные технологии в эпидемиологическом надзоре за актуальными инфекциями: Материалы Всероссийской научно-практической конференции. Н. Новгород, 2015:41—43. Golitsyna L.N., Zverev V.V., Sashina T.A., Kashnikov A.Yu., Epifanova N.V., Novikova N.A. Distribution of the epidemic variant of the EU-30 E30N / 2013RU-1 virus in the Russian Federation in 2014—2015. Modern technologies in epidemiological surveillance for topical infections: Proceedings of the All-Russian Scientific and Practical Conference. N. Novgorod, 2015:41—43. (In Russ)
 18. WHO. Enterovirus in China. [Electronic resource]. http://www.who.int/csr/don/2008_05_21/en/
 19. WHO. Severe complications of the disease of the hands, feet and mouth (BRNR) caused by EV-71 in Cambodia — the conclusion of experts conducting joint investigation [Electronic resource]. http://www.who.int/csr/don/2012_07_13/en/
 20. WHO. Enterovirus D68 In the United States: [Electronic resource]. <http://www.who.int/csr/don/17-september-2014-enterovirus/en>

Информация о соавторах:

Казарцева Наталья Владимировна (Natalia Kazartseva), аспирант кафедры детских инфекционных болезней Воронежского государственного медицинского университета имени Н.Н. Бурденко МЗ РФ, Postgraduate Student of the Department of Children's Infectious Diseases, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; nataly-zelenina@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0409-2355>

Вероника Борисовна Котлова (Veronika Kotlova), к.м.н. доцент кафедры детских инфекционных болезней Воронежского государственного медицинского университета имени Н.Н. Бурденко МЗ РФ, PhD, Associate Professor of the Department of Children's Infectious Diseases, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; kotlova.65@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0520-2977>

Статья поступила 25.07.2019

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.
Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported.