

ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ЭНТЕРОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ В МОСКОВСКОМ РЕГИОНЕ

В. А. Полякова¹, Е. Е. Давыдова¹✉, А. Р. Лупарев¹, А. Д. Мацвай¹, Н. И. Гнусарева¹, М. А. Гордукова², Е. В. Галеева², А. А. Толоконцева¹, Г. А. Шипулин¹

¹ Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

² Детская городская клиническая больница № 9 имени Г. Н. Сперанского, Москва, Россия

Разнообразие и смена эпидемически значимых энтеровирусов (EV) приводят к постоянному изменению характера клинической картины и уровня заболеваемости. Цель работы — изучить случаи энтеровирусной инфекции (ЭВИ) у госпитализированных детей в период восстановление эпидемического процесса после пандемии COVID-19. Был собран клинический материал от 156 пациентов с ЭВИ различных возрастных групп. Проведено генотипирование вирусов методом секвенирования по Сэнгеру 5'UTR-VP2 и VP1 фрагментов генома. Выявлено 16 типов энтеровирусов, для одного удалось установить только вид (EV-C). Доминирующим типом EV оказался Коаксаки CV-A6 — доля составила 80,6% (95% ДИ: 66,7–95,5) в 2021 г. и 36,1% (95% ДИ: 27,5–44,6) в 2022 г. Чаще всего CV-A6 вызывал кожные поражения (экзантемы) и энтеровирусный везикулярный стоматит с экзантемой) и респираторные инфекции. В 2022 г. наблюдался рост доли CV-A10 — 27,0% (95% ДИ: 19,2–34,9) в 2022 г. против 6,4% (95% ДИ: 0–15,1) в 2021 г., наиболее частым проявлением CV-A10 была герпетическая ангин. Самые тяжелые случаи ЭВИ наблюдались при ЕCHO 6 и далее — у четырех из 11 пациентов диагностирован менингит, у остальных проявлялись неврологические симптомы (менингизм, интенсивная головная боль, рвота) на фоне лихорадки. Отмечено большое количество случаев ЭВИ, сопровождающихся присутствием в биоматериале других инфекционных агентов, что может быть связано с ослаблением иммунитета при развитии ЭВИ, чаще всего выявляли вирус герпеса 6-го типа. Нуклеотидные последовательности охарактеризованных энтеровирусов размещены в базе NCBI для возможности последующего эпидемиологического анализа циркуляции энтеровирусов на территории РФ.

Ключевые слова: энтеровирусная инфекция, эпидемически значимые энтеровирусы, вирусы Коаксаки, эховирусы, энтеровирусный везикулярный стоматит с экзантемой, герпангина, коинфекция, секвенирование по Сэнгеру

Вклад авторов: В. А. Полякова, А. Р. Лупарев, А. Д. Мацвай, Н. И. Гнусарева, М. А. Гордукова, Е. В. Галеева, А. А. Толоконцева — проведение исследований; Е. Е. Давыдова, В. А. Полякова, А. Р. Лупарев — анализ литературы; Е. Е. Давыдова, А. Р. Лупарев — интерпретация данных; М. А. Гордукова, Е. В. Галеева — коллекция биоматериала; В. А. Полякова — написание текста; Е. Е. Давыдова — редактирование рукописи; В. А. Полякова — подготовка иллюстраций; Г. А. Шипулин — руководство и получение финансирования.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом Детской городской клинической больницы № 9 им. Г. Н. Сперанского (протокол № 44 от 19 апреля 2022 г.), проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. У всех участников исследования было получено информированное согласие.

✉ Для корреспонденции: Екатерина Евгеньевна Давыдова
ул. Погодинская, д. 10, г. Москва, 119121, Россия, edavydova@cspfmba.ru

Статья получена: 24.11.2025 Статья принята к печати: 13.12.2025 Опубликована онлайн: 25.12.2025

DOI: 10.24075/vrgmu.2025.082

Авторские права: © 2025 принадлежат авторам. **Лицензиат:** РНИМУ им. Н. И. Пирогова. Статья размещена в открытом доступе и распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

ETIOLOGICAL STRUCTURE OF ENTEROVIRUS INFECTION IN CHILDREN IN THE MOSCOW REGION

Polyakova VA¹, Davydova EE¹✉, Luparev AR¹, Matsvay AD¹, Gnušareva NI¹, Gordukova MA², Galeeva EV², Tolokoncova AA¹, Shipulin GA¹

¹ Center for Strategic Planning and Management of Medical and Biological Health Risks of the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

² Speransky Children's City Clinical Hospital No. 9, Moscow, Russia

The diversity and succession of epidemiologically significant enteroviruses (EV) lead to constant changes in the clinical presentation and morbidity levels. The aim of the study is to investigate cases of EV infection in hospitalized children during the resurgence of the epidemic process following the COVID-19 pandemic. We collected clinical samples from 156 patients with EV infection across a range of ages. Virus genotyping was performed using the Sanger sequencing of the 5'UTR-VP2 and VP1 genome fragments. Sixteen types of enteroviruses were identified, with one additional case identified only to the species level (EV-C). The dominant EV type was Coxsackie CV-A6, with a share of 80.6% (95% CI: 66.7–95.5) in 2021 and 36.1% (95% CI: 27.5–44.6) in 2022. Most commonly, CV-A6 caused skin lesions (exanthema or HFMD) and respiratory manifestations. In 2022, the proportion of CV-A10 cases increased considerably to 27.0% (95% CI: 19.2–34.9) compared with 6.4% (95% CI: 0–15.1) in 2021. The most common clinical manifestation of CV-A10 was herpangina. The most severe EV infection cases were associated with ECHO 6 — four out of 11 patients were diagnosed with meningitis, while the remaining patients exhibited neurological symptoms (meningism, intense headache, vomiting) accompanied by fever. We observed a large number of EV cases accompanied by the presence of other infectious agents in biological samples, which may result from immune suppression during EV infection development. The most common of these agents was human herpesvirus 6 (HHV-6). The nucleotide sequences of the characterized enteroviruses have been deposited in the NCBI database to enable subsequent epidemiological analysis of enterovirus circulation in the Russian Federation.

Keywords: enterovirus infection, epidemiologically significant enteroviruses, hand, foot and mouth disease (HFMD), herpangina, Coxsackie viruses, Echoviruses, co-infection, Sanger sequencing

Author contribution: Polyakova VA, Luparev AR, Matsvay AD, Gnušareva NI, Gordukova MA, Galeeva EV, Tolokoncova AA — conducting the research; Davydova EE, Polyakova VA, Luparev AR — literature analysis; Davydova EE, Luparev AR — data interpretation; Gordukova MA, Galeeva EV — collection of biological samples; Polyakova VA — article authoring; Davydova EE — manuscript editing; Polyakova VA — preparation of illustrations; Shipulin GA — supervision and procurement of funding.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee of the Children's City Clinical Hospital No. 9 named after G.N. Speransky (Minutes No. 44 of April 19, 2022), conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. All participants submitted signed informed consent forms prior to participation in the study.

✉ Correspondence should be addressed: Ekaterina E. Davydova
Pogodinskaya, 10, Moscow, 119121, Russia, edavydova@cspfmba.ru

Received: 24.11.2025 Accepted: 13.12.2025 Published online: 25.12.2025

DOI: 10.24075/brsmu.2025.082

Copyright: © 2025 by the authors. **Licensee:** Pirogov University. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Энтеровирусы представляют собой разнообразную группу небольших безоболочечных вирусов с несегментированным (+)-РНК-геномом, включающую патогенные и условно-патогенные для человека вирусы видов *Enterovirus alphacoxsackie* (EV-A), *Enterovirus betacoxsackie* (EV-B), *Enterovirus coxsackiepol* (EV-C), *Enterovirus deconjuncti* (EV-D). В то время как полиовирусы, способные вызывать тяжелые формы нейропатогенеза, находятся на грани ликвидации, неполиомиелитные энтеровирусы различных видов, включающие вирусы Коксаки, эховирусы и нумерованные энтеровирусы, широко распространены и вызывают разнообразные клинические формы энтеровирусной инфекции (ЭВИ), в том числе энтеровирусный везикулярный стоматит с экзантемой (HFMD), различные виды экзантем, герпетическую ангину (энтеровирусный везикулярный фарингит), заболевания верхних и нижних дыхательных путей, геморрагический конъюнктивит, инфекции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), эпидемическую миалгию, миоперикардит, нейроинфекции (энцефалит, менингит, острый вялый миелит) и другие формы заболеваний.

Установлена определенная корреляция между видами энтеровирусов и характерными для них клиническими проявлениями. Энтеровирусы вида EV-A преимущественно вызывают HFMD и герпетическую ангину. Энтеровирусы вида EV-B (Коксаки В, ECHO) являются доминирующими возбудителями энтеровирусного менингита. Энтеровирус D68 (вид EV-D) в основном поражает верхние и нижние дыхательные пути. Однако следует учитывать, что клиническая картина при одном типе энтеровируса может варьироваться значительно в зависимости от состояния иммунитета и других индивидуальных особенностей пациента. Около 85% случаев ЭВИ протекают бессимптомно, около 12–14% диагностируют как легкие формы и только 1–3% имеют тяжелое течение [1, 2]. Клинические проявления ассоциированы также с определенными возрастными группами. У взрослых пациентов заболевание часто протекает как легкая респираторная или кишечная инфекция, у детей развивается HFMD, герпетическая ангина, экзантемы. К тяжелым неврологическим формам, таким как энтеровирусный менингит, предрасположены дети 3–14 лет [2].

Наблюдения за ЭВИ показывают, что существуют различные модели циркуляции отдельных типов энтеровирусов, например, ECHO 9, ECHO 30, EV-D 68 имеют тенденцию к вспышкам, тогда как CV-B4 и некоторые другие типы имеют относительно стабильную циркуляцию [2, 3].

Смена многообразных эпидемически значимых типов энтеровирусов может быть обусловлена различными факторами, однако она сопровождается изменением уровня заболеваемости и характера клинической картины ЭВИ, что указывает на необходимость постоянного наблюдения за циркуляцией и активностью вируса. Мониторинг активности различных типов и их распространенности позволяет предсказать возникновение вспышек или увеличение случаев тяжелых форм заболеваний [1, 4].

Снижение активности циркуляции энтеровирусов в 2020 г. из-за противоэпидемических мероприятий, связанных с COVID-19, привело к росту доли населения, не имеющего иммунитета к энтеровирусной инфекции, что способствовало более активному распространению инфекции в последующие годы. Так, согласно данным официальной статистики в Российской Федерации (РФ), регистрируется рост заболеваемости ЭВИ, в 2024 г. зарегистрирован 21 491 случай (14,69 на 100 тыс. населения),

что превышает средний многолетний показатель (СМП) в 1,5 раза [5].

До пандемии большую значимость в РФ имели энтеровирусы вида EV-B, включая ECHO 30, имеющие высокий риск развития менингитов, однако после снижения циркуляции энтеровирусов в 2020 г. доля EV-B значительно снизилась, отмечается рост заболеваемости, связанный с EV-A, прежде всего серотипами Коксаки А6 и А10 [2, 6]. По данным молекулярно-генетического мониторинга в РФ доля CV-A6 в отдельные годы достигала 40% [2, 7]. В связи с этим изменилась и структура форм ЭВИ, участились случаи герпангина и экзантем, особенно у детей первых лет жизни [6]. Так в Иркутской области в 2023 г. основной клинической формой ЭВИ являлась герпангина (39,9%) и энтеровирусный везикулярный стоматит с экзантемой (28,9%) [8].

Цель работы — изучение случаев ЭВИ у детей, госпитализированных в стационары Московского региона в период восстановления эпидемического процесса (2021–2023 гг.) для оценки циркуляции различных типов энтеровирусов с учетом вызываемой ими клинической картины инфекции.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Материал для исследования

Для генотипирования энтеровирусов был собран клинический материал от 156 пациентов различных возрастных групп Детской городской клинической больницы № 9 им. Г. Н. Сперанского (Москва, Россия). Критерий включения в исследование: наличие диагноза энтеровирусной инфекции. Возраст детей — 0–17 лет, 78% пациентов принадлежали возрастным группам 0–3 года и 4–6 лет. Большая часть образцов ($n = 122$) была собрана в 2022 г., дополнительно в 2021 и 2023 гг. были отобраны 31 и 3 образцов.

Образцы мазков из ротоглотки и носоглотки ($n = 137$) собирали от пациентов с симптомами ЭВИ или ОРВИ, кал ($n = 18$) собирали от пациентов с ОКИ. У одного пациента с диагнозом менингит был отобран образец ликвора ($n = 1$). От каждого пациента исследовали только один вид клинического материала.

Образцы клинического материала собирали и хранили при температуре -70°C до начала испытания.

Информация о месте проведения исследования

Исследование образцов методом ПЦР на наличие РНК энтеровирусов и других инфекционных агентов проводили на базе лабораторно-диагностического отделения ГБУЗ «ДГКБ № 9 им. Г. Н. Сперанского ДЗМ». Генотипирование энтеровирусов проводили на базе центра постгеномных технологий ФГБУ «ЦСП» ФМБА России.

Пробоподготовка биологического материала

Образцы мазков и ликвора не требовали пробоподготовки перед экстракцией РНК. Для приготовления экстракта кала около 0,1 г (0,1 мл) кала ресусцинировали в 0,8 мл фосфатно-солевого буфера (WWR International, LLC, США). Гомогенную суспензию центрифугировали при 10 000 $\times g$ на центрифуге MiniSpin (Eppendorf, Германия) в течение 5 мин, супернатант над поверхностью осадка объемом 300–400 мкл собирали и хранили при -70°C для дальнейшего использования.

Подтверждение наличия РНК энтеровирусов и других инфекционных агентов в клиническом материале

Наличие энтеровирусов подтверждали с использованием набора реагентов «АмплиТест® Нейровирусы» (ФГБУ «ЦСП» ФМБА России, Россия). Наличие сопутствующих инфекций определяли с использованием наборов реагентов АмплиСенс® EBV/CMV/HHV6A/B-скрин-FL, АмплиСенс® HSV I, II-FL, АмплиСенс® ОКИ-скрин-FL, АмплиСенс® ОРВИ-скрин-FL, АмплиСенс® MRSA-скрин-тигр-FL, АмплиСенс® Streptococcus pyogenes-скрин/монитор-FL (ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Россия).

Экстракция РНК

Для выделения нуклеиновых кислот из клинического материала использовали набор реагентов для диагностики *in vitro* «АмплиТест® Магно-Сорб-Комбо» (ФГБУ «ЦСП» ФМБА России, Россия). Набор основан на методе экстракции нуклеиновых кислот в присутствии частиц магнетизированной силики и рекомендован для экстракции нуклеиновых кислот в автоматическом режиме. Выделение РНК проводили с использованием станции Auto-Pure 96 (Hangzhou Allsheng Instruments Co., Ltd., Китай). При экстракции во все исследуемые образцы добавляли по 10 мкл ВКО IC-R.

Получение кДНК

Обратную транскрипцию образцов РНК проводили с использованием набора реагентов «АмплиТест® Реверта» (ФГБУ «ЦСП» ФМБА России, Россия).

Амплификация 5'UTR-VP2 и VP1 участков генома энтеровирусов

Область VP1 амплифицировали с использованием универсальных праймеров, рекомендованных для генотипирования энтеровирусов человека EV-A, EV-B, EV-C, EV-D. Применили двухраундовое термоциклирование с парой праймеров SO222 5'-CICCGIGGIGGIAYRWACAT-3' и SO224 5'-GCIATGYTIGGIACICAYRT-3' для первого раунда амплификации и парой праймеров AN88 5'-TACTGGAC CACCTGGNGGNAYRWACAT-3' и AN89 5'-CCAGCACTG ACAGCAGYNGARAYNGG-3' для второго раунда [9]. Для амплификации участка 5'UTR-VP2 генома энтеровирусов использовали олигонуклеотидные праймеры собственного дизайна — EV_S_for 5'-GTGTAGMTYRGGYYGATGAG-3' и EV_S_rev 5'-RTCHGGRAYTTCCAVYACCA-3'.

Электрофоретический анализ ПЦР продуктов и их очистка

Электрофорез ПЦР продуктов проводили в 2%-м агарозном геле. Очистку ПЦР продуктов ДНК осуществляли с использованием магнитных частиц KAPA Pure Beads (KAPA Biosystems, Wilmington, MA, США). Измерение концентрации нуклеиновых кислот проводили спектрофотометрически на приборе NanoDrop 2000C (Thermo Scientific, Waltham, MA, США).

Секвенирование участков генома энтеровирусов

Реакцию секвенирования по Сэнгеру осуществляли с использованием реагентов BigDye™ Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Thermo Fisher Scientific) в полном соответствии

с протоколом производителя на приборе SimpliAmp Thermal Cycler (Thermo Fisher Scientific). Для секвенирования ПЦР продуктов VP1 и 5'UTR-VP2 использовали внутренние праймеры AN232 5' CCAGCACTGACAGCA 3' [9] и EV_S_in 5' CATGGTGYGAAGAGYCTATTGAGC 3' соответственно. Анализ полученных флуоресцентно меченых фрагментов проводили на приборе Applied Biosystems 3500 Genetic Analyzer (Thermo Fisher Scientific).

Наличие РНК энтеровирусов было подтверждено для 156 образцов клинического материала от детей с диагнозом энтеровирусной инфекции. Генотипирование по двум участкам генома удалось провести для 96 образцов энтеровирусов, результаты типирования VP1 и 5'UTR-VP2 совпали для всех образцов. Для 40 образцов генотипирование проводили только по 5'UTR-VP2-участку, а для 20 образцов по VP1 участку генома.

В базе данных NCBI GenBank были размещены нуклеотидные последовательности фрагмента VP1 (PX468781–PX468895) и региона 5'UTR-VP2 (PX491339–PX491474).

Определение типов энтеровирусов

Использовали ресурсы Enterovirus Genotyping Tool Version 0.1, National Institute for Public Health and the Environment, Bilthoven, The Netherlands) [10] и NCBI BLAST [11].

Статистическая обработка данных

Использовали ресурс Medcalc [12] и стандартные функции программы Microsoft Excel (корпорации Microsoft). Для сравнения частоты симптомов между группами рассчитывали точный двусторонний критерий Фишера, различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для выборок с малым числом наблюдений ($n < 10$) статистическое сравнение не проводили.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При генотипировании энтеровирусов, полученных из биологического материала от детей выявлено 16 различных типов энтеровирусов, для одного образца удалось установить только вид энтеровируса EV-C. Большинство исследуемых энтеровирусов принадлежали типу EV-A CV-A6, среди образцов 2021 г. их доля составила 80,6%, в 2022 г. — 36,1%. Вторым по распространенности у пациентов с ЭВИ энтеровирусом был CV-A10, количество случаев среди образцов 2021 г. составило 6,5%, а среди образцов 2022 г. 27,0%. Другие EV-A энтеровирусы в нашем исследовании выявлялись значительно реже. Вирус CV-A16 был обнаружен только у одного пациента в 2022 г.

Вирусы EV-B типов CV-A9, CV-B2, CV-B3, CV-B5, ECHO 6, ECHO 9, ECHO 11 были выявлены у 16,0% пациентов в 2021–2022 гг. Среди них доминировал ECHO 6, его доля в 2022 г. составила 9,0%.

Кроме того, выявлены три образца энтеровируса вида EV-C (два случая CV-A19 и один случай EV-C неустановленного типа) и четыре образца энтеровируса EV-D68 вида EV-D. Полученные результаты генотипирования энтеровирусов приведены в табл. 1.

Был проведен анализ взаимосвязи симптомов у пациентов с ЭВИ при инфицировании энтеровирусами различных типов. При инфицировании энтеровирусами вида EV-A(CV-A2, CV-A3, CV-A4, CV-A5, CV-A6, CV-A10, CV-A16) у пациентов наблюдалась сходные симптомы — HFMD, экзантемы, заболевания верхних и нижних дыхательных

Таблица 1. Результаты типирования энтеровирусов, обнаруженных в биологическом материале от детей в 2021–2023 гг. в Москве

Тип энтеровируса	2021 г.		2022 г.		2023 г.		Всего
	Количество пациентов, <i>n</i> = 31	Доля <i>n</i> , % (95% ДИ)	Количество пациентов, <i>n</i> = 122	Доля <i>n</i> , % (95% ДИ)	Количество пациентов <i>n</i> = 3		
Enterovirus alphacoxsackie, EV-A							
CV-A2	1	3,2 (0–9,4)	1	0,8 (0–2,4)	–	2	
CV-A3	–	–	1	0,8 (0–2,4)	–	1	
CV-A4	1	3,2 (0–9,4)	7	5,7 (1,6–9,9)	1	9	
CV-A5	1	3,2 (0–9,4)	6	4,9 (1,1–8,8)	–	7	
CV-A6	25	80,6 (66,7–95,5)	44	36,1 (27,5–44,6)	–	69	
CV-A10	2	6,5 (0–15,1)	33	27,0 (19,2–34,9)	–	35	
CV-A16	–	–	1	0,8 (0–2,4)	–	1	
Enterovirus betacoxsackie, EV-B							
CV-A9	–	–	4	3,3 (0,12–6,4)	–	4	
CV-B2	–	–	1	0,8 (0–2,4)	–	1	
CV-B3	1	3,2 (0–9,4)	–	–	–	1	
CV-B5	–	–	4	3,3 (0,12–6,4)	–	4	
ECHO 6	–	–	11	9,0 (3,9–14,1)	–	11	
ECHO 9	–	–	3	2,5 (0–5,2)	–	3	
ECHO 11	–	–	1	0,8 (0–2,4)	–	1	
Enterovirus coxsackiepol, EV-C							
CV-A19	–	–	1	0,8 (0–2,4)	1	2	
Unknown	–	–	1	0,8 (0–2,4)	–	1	
Enterovirus deconjuncti, EV-D							
EV-D68	–	–	3	2,5 (0–5,2)	1	4	

путей, герпетическая ангина, желудочно-кишечные инфекции, острый геморрагический конъюнктивит. При инфицировании энтеровирусами вида EV-B (CV-A9, CV-B2, CV-B3, CV-B5, ECHO 6, ECHO 9, ECHO 11) у пациентов в основном проявлялись неврологические симптомы (менингизм, интенсивная головная боль, рвота) на фоне лихорадки, респираторных и/или кишечных симптомов. У четырех из 11 пациентов с ECHO-инфекцией был диагностирован менингит (рис. 1).

Для достаточно представленных случаев инфекции, вызванных энтеровirusами типов CV-A6 (*n* = 69) и CV-A10 (*n* = 35), проведено сравнение частоты различных клинических проявлений (табл. 2). Достоверно показано, что в данном исследовании экзантемы развивались чаще у пациентов с CV-A6-инфекцией, чем при CV-A10 (65,2% vs 25,7%), а герпангина, наоборот, чаще отмечалась при CV-A10-инфекцией (62,9% vs 23,2%).

Была изучена частота выявляемости у пациентов с ЭВИ других инфекционных агентов, в том числе вызывающих клиническую картину, схожую с ЭВИ (экзантемы, респираторные, кишечные или нейроинфекции). Исследование проводили на наличие РНК/ДНК вирусов герпеса 1-го, 2-го, 6-го типов (HSV 1/2, HHV-6), Эпштейна–Барр (EBV), цитомегаловируса (HCMV), риновирусов (HRV), респираторно-синцитиального вируса (RSV), метапневмовируса (HMPV), вирусов парагриппа 1–4-го типов (HPIVs), бокавируса (HBoV), адено-вирусов HAdV B, HAdV C, HAdV E и HAdV F (HAdV), коронавирусов OC43, E229, NL63, HKU1 (HCoVs), ротавируса A, норовируса II геногруппы, астровирусов, ДНК *Shigella* spp./EIEC, *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp., *Streptococcus* *pyogenes*, *Staphylococcus* spp., *Candida albicans*.

Общее количество случаев ЭВИ, сопровождающихся присутствием других инфекционных агентов в различных

сочетаниях, составило 29,5%, однако в большинстве случаев не замечено их влияния на тяжесть течения ЭВИ. Наиболее часто выявляли вирус герпеса 6-го типа (HHV-6) — до 17% всех исследованных случаев ЭВИ. В 7% случаев наблюдалась инфекция несколькими возбудителями — смешанная вирусная инфекция, например, CV-A10 /HHV-6/EBV/HCMV, или бактериально-вирусная инфекция, например, CV-A6/*Astrovirus*/ *Shigella* spp. (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

При генотипировании выявленных в 2021–2022 гг. в Московском регионе у детей энтеровирусов было показано, что CV-A6 тип занимает доминирующее положение. Известно, что CV-A6 получил широкое распространение в европейских странах с 2008 г., а затем распространился в Азии и Северной Америке. Отмечаются атипичные формы CV-A6-инфекции, протекающие с необычными кожными проявлениями (экзантемы, сыпь, экзема, волдыри, онихомадезис) [13, 14]. В 2017 г. уровень распространенности CV-A6 в отдельных странах достигал 71,1% [15], масштабные вспышки зарегистрированы в Бразилии, Вьетнаме, Франции, Китае [16–20]. Доминирующее положение энтеровируса CV-A6 на территории нашей страны подтверждается данными Референс-центра, распространенность CV-A6 среди пациентов с ЭВИ составила — 13% в 2018 г., 29% в 2019 г., 40% в 2021 г., 19% в 2022 г., 34% в 2023, 17% в 2024 г [2]. По сравнению с классическим вирусом Коксаки CV-A16, бывшим ранее частой причиной HFMD [2, 21], CV-A6-инфекция характеризуется большей продолжительностью, атипичными кожными проявлениями, а также неврологическими симптомами [15, 18].

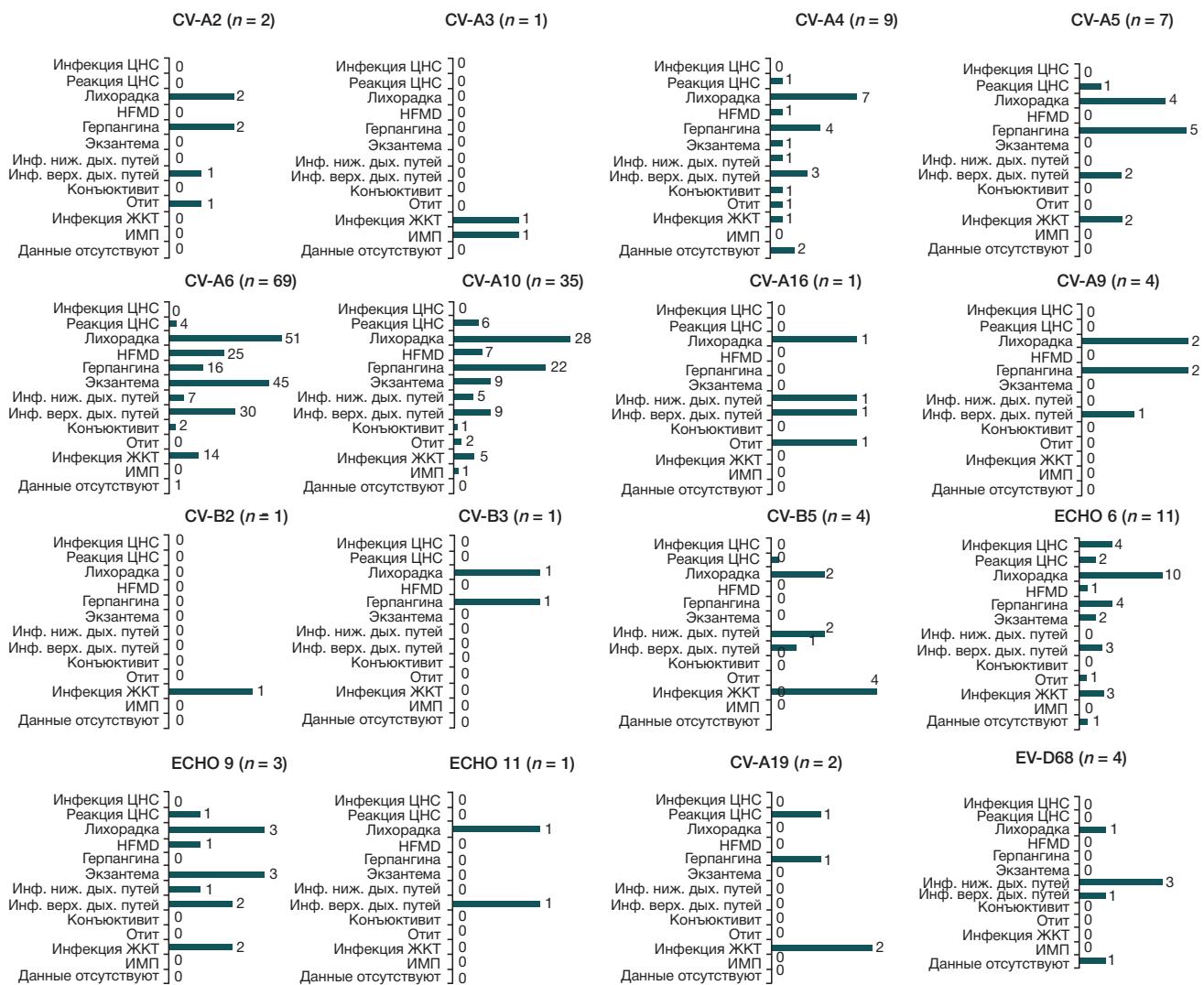


Рис. 1. Взаимосвязь клинических симптомов с типом энтеровируса. Инфекция ЦНС — инфекция центральной нервной системы (менингит); реакция ЦНС — реакция центральной нервной системы (энцефалопатия, менингизм, судороги, нарушение сознания, апноэ); лихорадка (субфебрильная, фебрильная, пиретическая лихорадка); HFMD — hand, foot and mouth disease — энтеровирусный везикулярный стоматит с экзантемой; герпангина — энтеровирусный везикулярный фарингит; инф. ниж. дых. путей — инфекция нижних дыхательных путей (бронхит, пневмония); инф. верх. дых. путей — инфекция верхних дыхательных путей (ринит, фарингит, тонзиллит, трахеит); инфекция ЖКТ — инфекция желудочно-кишечного тракта (инфекционный гастрит, энтерит, колит); ИМП — инфекция мочевыводящих путей

В данном исследовании CV-A6 преимущественно вызывал экзантемы и заболевания верхних и нижних дыхательных путей, реже HFMD, герпетическую ангину, желудочно-кишечные инфекции и острый геморрагический конъюнктивит. В четырех случаях у пациентов возрастом до 3 лет (около 6% пациентов с CV-A6) инфекция протекала тяжело, сопровождалась судорогами и потерей сознания на фоне пиретической лихорадки. Из них только в одном случае выявлен сопутствующий инфекционный агент (вирус HHV-6), поэтому осложненное течение, вероятно, не связано с коинфекцией.

Показано, что по сравнению с 2021 г. в 2022 г. доля доминирующего типа CV-A6 снизилась с 80,6 до 36,1% с одновременным увеличением доли случаев CV-A10 с 6,5 до 27,0%. Полученные данные коррелируют с данными о росте числа случаев CV-A10-инфекции в регионах РФ и других странах [2, 22, 23]. В основном симптомы CV-A10 совпадали с симптомами CV-A6-инфекции, однако показана предрасположенность к развитию герпетической ангине при снижении случаев различных экзантем. У шести пациентов возрастом 0–6 лет (17% пациентов с CV-A10) наблюдались судороги и/или потеря

сознания на фоне пиретической лихорадки, только у двух из них выявлены сопутствующие инфекционные агенты (HHV-6, HAdV). Случаев развития менингита в данном исследовании при CV-A10 не отмечено, хотя такие случаи были описаны ранее, по опубликованным данным CV-A10 инфекция протекает тяжелее, чем CV-A6 или CV-A16 [22].

Отдельно стоит отметить, что у двух пациентов с CV-A10 и CV-A3 энтеровирусной инфекцией наблюдалось достаточно редкое осложнение — развитие инфекций мочевыводящих путей (ИМП). Цитопатогенное действие энтеровирусов на клетки почечной ткани было описано ранее, что указывает на возможность вовлечения в патологический процесс органов мочевой системы [24].

Среди энтеровирусов вида EV-B наибольшая доля принадлежит ECHO 6, все они были обнаружены у пациентов в 2022 г., что коррелирует с эпидемическим подъемом ECHO 6, который наблюдался в 2022 г. на всей территории РФ [2]. Отмечена симптоматика менингита, часть пациентов перенесла менингит, у остальных наблюдалась неврологические симптомы (менингизм, интенсивная головная боль, рвота) на фоне лихорадки, респираторных и/или кишечных симптомов. Один из случаев ECHO 6-

Таблица 2. Сравнение клинических симптомов при ЭВИ, вызванных CV-A6 и CV-A10 типами

Симптом	CV-A6 (n = 69)			CV-A10 (n = 35)			OR (95% ДИ)	p-value
	Кол-во	Доля пациентов с симптомом, % (95% ДИ)	Кол-во	Доля пациентов с симптомом, % (95% ДИ)	Кол-во	Доля пациентов с симптомом, % (95% ДИ)		
Реакция ЦНС	4	5,8 (0,3–11,3)	6	17 (4,7–29,6)	0,3 (0,1–1,1)	0,08		
Лихорадка	51	73,9 (63,5–84,3)	28	80 (66,7–93,2)	0,7 (0,3–1,9)	0,63		
HFMD	25	36,2 (24,9–47,6)	7	20 (6,7–33,2)	2,3 (0,9–5,9)	0,12		
Герпангина	16	23,2 (13,2–33,1)	22	62,9 (46,8–78,8)	0,2 (0,1–0,4)	< 0,001		
Экзантема	45	65,2 (53,9–76,4)	9	25,7 (11,2–40,2)	5,4 (2,2–13,4)	< 0,001		
Инфекции нижних дыхательных путей	7	10,1 (3,0–17,3)	5	14,3 (2,7–25,9)	0,7 (0,2–2,3)	0,53		
Инфекции верхних дыхательных путей	30	43,5 (31,8–55,2)	9	25,7 (11,2–40,2)	2,2 (0,9–5,4)	0,09		
Конъюктивит	2	2,9 (0–6,9)	1	2,9 (0–8,4)	1,0 (0,1–11,6)	1		
Инфекция ЖКТ	14	20,3 (10,8–29,8)	5	14,3 (2,7–25,9)	1,5 (0,5–4,6)	0,59		

инфекции проявился у ребенка как энтеровирусный везикулярный фарингит, однако по эпидемиологическому анамнезу известно, что у матери данная инфекция протекала в форме энтеровирусного менингита. Приведенный пример не согласуется с типичной клинической моделью ЭВИ, согласно которой взрослые переносят инфекцию в более легкой или бессимптомной форме, тогда как в описанной ситуации более тяжелое течение заболевания наблюдалось у родителя.

Для других энтеровирусов вида EV-B ЭВИ протекали с симптомами кишечных (гастроэнтериты, энтероколиты) и респираторных (ринит, бронхит) инфекций без нарушений работы центральной нервной системы; в отдельных случаях наблюдалось развитие герпетической ангины (CV-B3, ECHO 6) и HFMD (ECHO 6, ECHO 9). ECHO 11, который связывают с развитием неонатального сепсиса у младенцев, был выявлен только у трехлетнего пациента с симптомами респираторной инфекции. Вирус ECHO 30, являвшийся на протяжении многих лет доминирующим возбудителем энтеровирусного менингита в РФ, не был выявлен в данном исследовании, эти данные коррелируют с результатами исследований Референс-центра по мониторингу за энтеровирусными инфекциями, так как после начала пандемии COVID-19 в период 2021–2022 гг. ECHO 30 практически не выявлялся на территории РФ. Однако стоит отметить, что в следующем периоде наблюдается рост случаев ECHO 30, так в 2024 г. они составили до 8% от всех случаев ЭВИ [2].

Были также выявлены два случая инфекции вирусом CV-A19 вида EV-C. По литературным данным CV-A19 является достаточно редким возбудителем ЭВИ и может вызывать различные респираторные и кишечные инфекционные формы, герпангину, а также менингиты и острый вялый миелит [25–26]. В первом случае у пациента развилась герпетическая ангина с инфекционным энтероколитом. Во втором случае на фоне норовирусной и астровирусной коинфекции у ребенка наблюдались острый инфекционный гастроэнтерит, токсикоз, эксикиоз и ацидоз, отмечены расстройство речи и логоневроз, по результатам электроэнцефалографии выявлена эпилептиформная активность. Затрагивающие ЦНС последствия, вероятно, связаны с тяжелой кишечной ко-инфекцией.

К эпидемиологически значимым энтеровирусам относится EV-D68, тоже выявленный в настоящем исследовании. Для EV-D68 наиболее характерны респираторные симптомы, однако начиная с 2014 г. его

связывают с развитием острого вялого миелита, имеющего симптомы с поражением нижних двигательных нейронов в сером веществе спинного мозга, нарушением рефлексов, дыхательной недостаточности, внезапным появлением мышечной слабости [27]. Вспышки EV-D68-инфекции, сопровождающейся развитием острого вялого паралича, миелита, миокардита, перикардита, неонатального сепсиса, пневмонии, были зафиксированы в США и Европе. В РФ единичные случаи EV-D68 регистрируются с 2018 г. Выявленные в данном исследовании случаи EV-D68 инфекции у детей 5–12 лет были сопряжены с заболеваниями респираторного тракта, включая ринофарингит, обструктивный бронхит и пневмонию.

Наши данные показывают высокую долю случаев ЭВИ, сопровождающихся присутствием других инфекционных агентов (до 30% всех случаев), что подтверждает ранее опубликованные данные о случаях коинфекций при различных формах ЭВИ. В литературе описаны случаи коинфекций при неонатальном менингите EV / HSV-1 [28], при острой энцефалопатии CV-A6 / EV-D68 / парвовирус HPeV / HHV-6 [29], при менингите и сепсисе EV / *Pasteurella multocida* [30], при HFMD синдроме EV / HSV-1, CV-A6 / HHV7, CV-A6 / CMV [31, 32], при ИМП EV / *Escherichia coli* [33].

По нашим данным в большинстве случаев коинфекция при ЭВИ была связана с возбудителями, которые могут находиться в организме в латентной форме и проявляются на фоне ослабления иммунитета — вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типов, цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр, вирус герпеса 6-го типа, до 74% всех случаев обнаружения дополнительных инфекционных агентов.

ВЫВОДЫ

Определено, что доминирующее положение среди обнаруженных энтеровирусов у детей с ЭВИ в 2021 и в 2022 гг. в Московском регионе занимал Коксаки CV-A6, вызывающий преимущественно кожные поражения у пациентов. В 2022 г. наблюдался рост количества случаев CV-A10, для которого отмечена большая доля случаев с тяжелым течением заболевания по сравнению с CV-A6. Среди EV-B-вирусов наибольшая доля принадлежала ECHO 6, у ряда пациентов диагностирован менингит. Отмечено большое количество случаев ЭВИ, сопровождающихся присутствием в биоматериале пациентов других вирусных и бактериальных инфекционных

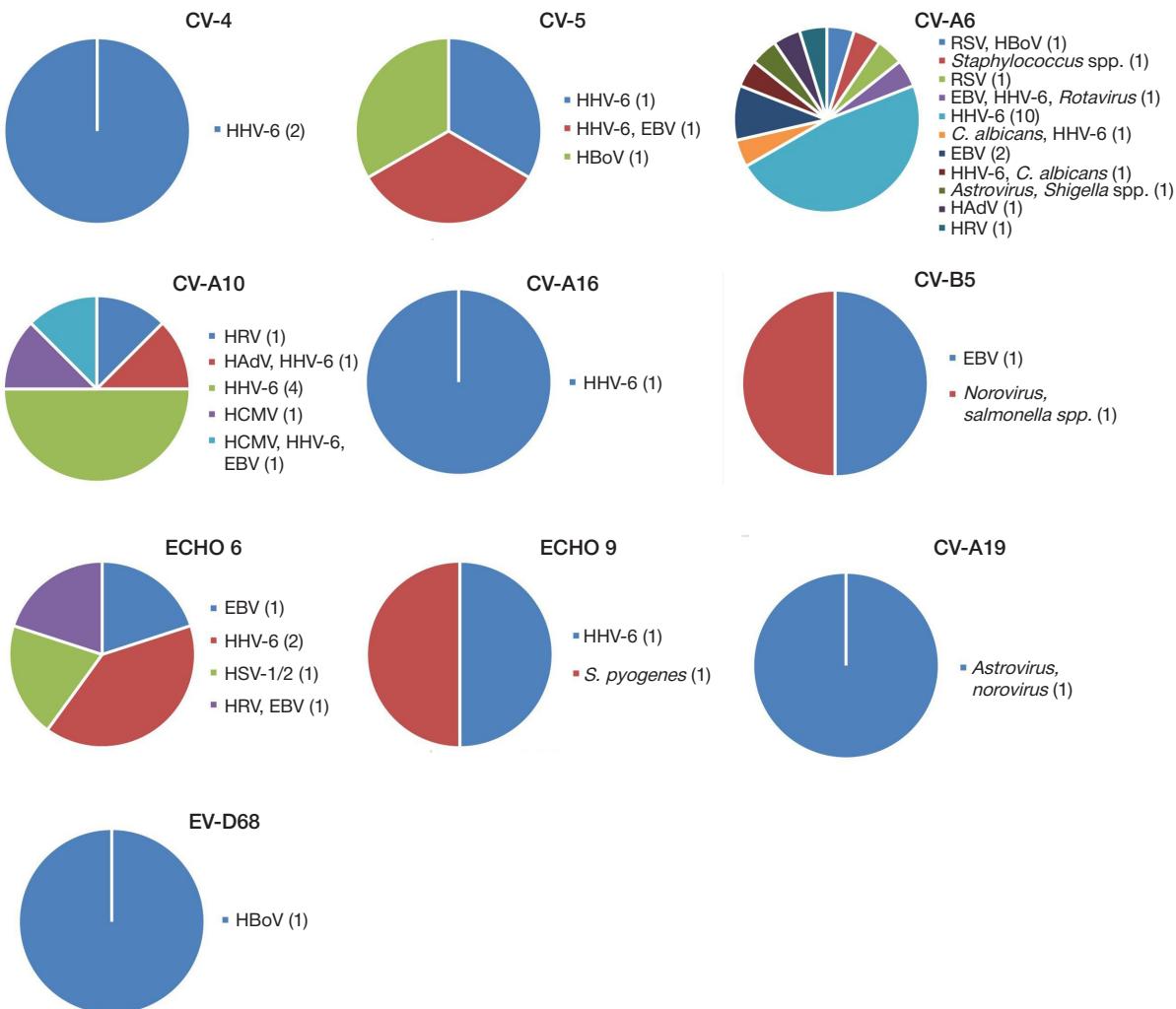


Рис. 2. Выявление различных инфекционных агентов у пациентов с ЭВИ

агентов, что может быть связано с ослаблением иммунитета при развитии ЭВИ. Нуклеотидные последовательности всех охарактеризованных энтеровирусов размещены

в открытом доступе в NCBI, что делает возможным их использование в дальнейшем для эпидемиологического анализа циркуляции энтеровирусов на территории РФ.

Литература

- Алимов А. В., Фельдблюм И. В., Акимкин В. Г., Захарова Ю. А., Сергеев А. Г., Питерский М. В. Эпидемиологический надзор и контроль энтеровирусной (неполио) инфекции: актуальные проблемы и пути решения. Екатеринбург: Юника, 2021; 181 с, ISBN 978-5-6045184-4-1.
- Информационные бюллетени ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И. Н. Блохиной». Заболеваемость и этиологическая структура энтеровирусной (неполио) инфекции. 2021–2025.
- Kheturiani N, Lamonte-Fowlkes A, Oberst S, Pallansch MA. Centers for Disease Control and Prevention. Enterovirus surveillance — United States, 1970–2005. MMWR Surveill Summ. 2006; 55 (8): 1–20. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/ss5508a1.htm>.
- Midgley CM, Watson JT, Nix WA, Curns AT, Rogers SL, Brown BA, et al. Severe respiratory illness associated with a nationwide outbreak of enterovirus D68 in the USA (2014): a descriptive epidemiological investigation. Lancet Respir Med. 2015; 3 (11): 879–87. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00335-5.
- О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2024 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2025; 2025.
- Старикова П. К., Быков Р. О., Итани Т. М., Чалапа В. И., Сергеев А. Г., Оленькова О. М., и др. В. Этиологическая структура энтеровирусного менингита в Екатеринбурге до и после пандемии COVID-19. Уральский медицинский журнал. 2024; 23 (3): 26–35. Доступно по ссылке: <https://doi.org/10.52420/umj.23.3.26>.
- Бутакова Л. В., Сапега Е. Ю., Троценко О. Е. Энтеровирусы — возбудители герпангина у населения Дальнего Востока России. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025; (97): 57–68. Доступно по ссылке: <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2025-97-57-68>.
- Сапега Е. Ю., Бутакова Л. В., Троценко О. Е. Особенности эпидемического процесса энтеровирусной инфекции в Иркутской области в 2023 году. Здоровье населения и среда обитания — ЗНиСО. 2024; 32 (8): 77–84. Доступно по ссылке: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2024-32-8-77-84>.
- Nix WA, Oberste MS, Pallansch MA. Sensitive, seminested PCR amplification of VP1 sequences for direct identification

- of all enterovirus serotypes from original clinical specimens. *J Clin Microbiol.* 2006; 44 (8): 2698–704. DOI: 10.1128/JCM.00542-06.
10. Kroneman A, Vennema H, Deforche K, Avoort H, Penaranda S, Oberste MS, et al. An automated genotyping tool for enteroviruses and noroviruses. *J Clin Virol.* 2011; 51 (2): 121–5. DOI: 10.1016/j.jcv.2011.03.006.
 11. Altschul SF, Gish W, Miller W, Myers EW, Lipman DJ. Basic local alignment search tool. *J Mol Biol.* 1990; 215 (3): 403–10. DOI: 10.1016/S0022-2836(05)80360-2.
 12. MedCalc Software Ltd. Fisher exact probability. Available from: <https://www.medcalc.org/en/calc/fisher.php> (Version 23.4.5; accessed December 12, 2025).
 13. Gaunt E, Harvala H, Österback R, Sreenu VB, Thomson E, Waris M, Simmonds P. Genetic characterization of human coxsackievirus A6 variants associated with atypical hand, foot and mouth disease: a potential role of recombination in emergence and pathogenicity. *J Gen Virol.* 2015; 96 (5): 1067–79. DOI: 10.1099/vir.0.000062.
 14. Puenpa J, Vongpunsawad S, Österback R, Waris M, Eriksson E, Albert J, et al. Molecular epidemiology and the evolution of human coxsackievirus A6. *J Gen Virol.* 2016; 97 (12): 3225–31. DOI: 10.1099/jgv.0.000619.
 15. Li X, Chen S, Chen Y, Han S, Dai B, Li T, et al. Epidemiological and genetic characterizations of hand, foot, and mouth disease and acute respiratory infections due to CV-A6 infection in Henan Province, China between 2021 and 2022. *BMC Pediatr.* 2025; 25 (1): 264. DOI: 10.1186/s12887-025-05527-6.
 16. Justino MCA, da S Mesquita D, Souza MF, Farias FP, Dos S Alves JC, Ferreira JL, et al. Atypical hand-foot-mouth disease in Belém, Amazon region, Northern Brazil, with detection of coxsackievirus A6. *J Clin Virol.* 2020; 126: 104307. DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104307.
 17. Anh NT, Nhu LNT, Van HMT, Hong NTT, Thanh TT, Hang VTT, et al. Emerging coxsackievirus A6 causing hand, foot and mouth disease, Vietnam. *Emerg Infect Dis.* 2018; 24 (4): 654–62. DOI: 10.3201/eid2404.171298.
 18. Mirand A, Cohen R, Bissex M, Tomba S, Sellem FC, Gelbert N, et al. A large-scale outbreak of hand, foot and mouth disease, France, as at 28 September 2021. *Euro Surveill.* 2021; 26 (43): 2100978. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.43.2100978.
 19. Hu L, Maimaiti H, Zhou L, Gao J, Lu Y. Changing serotypes of hand, foot and mouth disease in Shanghai, 2017–2019. *Gut Pathog.* 2022; 14 (1): 12. DOI: 10.1186/s13099-022-00485-1.
 20. Xu S, Li H, Qiao P, Xu G, Zhao D, Lin X, et al. Neonatal hand, foot, and mouth disease due to coxsackievirus A6 in Shanghai. *BMC Pediatr.* 2020; 20 (1): 364.
 21. Zhu P, Ji W, Li D, Li Z, Chen Y, Dai B, et al. Current status of hand-and-mouth disease in China. *J Biomed Sci.* 2023; 30 (1): 15. DOI: 10.1186/s12929-023-00908-4.
 22. Chen L, Yao XJ, Yang H, Zhang HL, Shi XL, Peng B, et al. Molecular Epidemiology of Coxsackievirus A10 Associated With Hand, Foot and Mouth Disease From 2021 to 2024 in Shenzhen, China. *J Med Virol.* 2025; 97 (8): e70552. DOI: 10.1002/jmv.70552.
 23. Lv S, Zhou Y, Ji J, Yan Y, Zhu G. Epidemiological and genetic characteristics of enteroviruses associated with hand, foot, and mouth disease in Jiaxing, China from 2019 to 2022. *Sci Rep.* 2025; 15 (1): 14546. DOI: 10.1038/s41598-025-99251-x.
 24. Кокорева С. П., Казарцева Н. В. Изменения мочевой системы у детей при энтеровирусной инфекции. *Российский педиатрический журнал.* 2021; 24 (3): 193–6. Доступно по ссылке: <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2021-24-3-193-196>.
 25. Tapparel C, Siegrist F, Petty TJ, Kaiser L. Picornavirus and enterovirus diversity with associated human diseases. *Infect Genet Evol.* 2013; 14: 282–93. DOI: 10.1016/j.meegid.2012.10.016.
 26. Apostol LN, Suzuki A, Bautista A, Galang H, Paladin FJ, Fuji N, et al. Detection of non-polio enteroviruses from 17 years of virological surveillance of acute flaccid paralysis in the Philippines. *J Med Virol.* 2012; 84 (4): 624–31. DOI: 10.1002/jmv.23242.
 27. Holm-Hansen CC, Midgley SE, Fischer TK. Global emergence of enterovirus D68: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2016; 16 (5): e64–75. DOI: 10.1016/S1473-3099(15)00543-5.
 28. Coramusi C, Rizzoli A, Alegiani C, Bonafoni S, Auriti C, Parisi P, et al. Neonatal Meningitis Due to Herpes Simplex Virus Type 1 and Enterovirus Coinfection: Case Report and Review of the Literature. *Viruses.* 2025; 17 (6): 790. DOI: 10.3390/v17060790.
 29. Nakata K, Kashiwagi M, Masuda M, Shigehara S, Oba C, Murata S, et al. A child with acute encephalopathy associated with quadruple viral infection. *Front Pediatr.* 2015; 3: 26. DOI: 10.3389/fped.2015.00026.
 30. Aguado I, Calvo C, Wilhelmi I, Pablo-Hernando ME, Medina MJ, Sáez-Nieto JA, et al. Sepsis and meningitis caused by *Pasteurella multocida* and *echovirus 9* in a neonate. *Pediatr Infect Dis J.* 2014; 33 (12): 1308–9. DOI: 10.1097/INF.0000000000000504.
 31. Ndilaye N, Teixeira DD, Dia N, Da Silva Leite CC, Fall G, Furtado UD, et al. An outbreak of atypical hand, foot and mouth disease associated Coxsackievirus A6 in children from Cape Verde, 2023. *Virol J.* 2025; 22 (1): 48. DOI: 10.1186/s12985-025-02621-0.
 32. Hooi PS, Chua BH, Lee CS, Lam SK, Chua KB. Hand, foot and mouth disease: University Malaya Medical Centre experience. *Med J Malaysia.* 2002; 57 (1): 88–91. PMID: 14569726.
 33. Calvo C, Gallardo P, Torija P, et al. Enterovirus neurological disease and bacterial coinfection in very young infants with fever. *J Clin Virol.* 2016; 85: 37–39. DOI: 10.1016/j.jcv.2016.10.020.

References

1. Alimov AV, Feldblyum IV, Akimkin VG, Zaharova Yu.A, Sergeev AG, Piterskij MV. Epidemiologicheskij nadzor i kontrol' enterovirusnoj (nepolio) infekcii: aktual'nye problemy i puti resheniya. Ekaterinburg: YUnika, 2021; 181 s, ISBN 978-5-6045184-4-1. Russian.
2. Informacionnye byulleteni FBUN «Nizhegorodskij nauchnoissledovatel'skij institut epidemiologii i mikrobiologii im. akademika I. N. Blohinoj». *Zabolevaemost' i etiologicheskaya struktura enterovirusnoj (nepolio) infekcii.* 2021–2025. Russian.
3. Khetsuriani N, Lamonte-Fowlkes A, Oberst S, Pallansch MA. Centers for Disease Control and Prevention. Enterovirus surveillance — United States, 1970–2005. *MMWR Surveill Summ.* 2006; 55 (8): 1–20. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/ss5508a1.htm>.
4. Midgley CM, Watson JT, Nix WA, Curns AT, Rogers SL, Brown BA, et al. Severe respiratory illness associated with a nationwide outbreak of enterovirus D68 in the USA (2014): a descriptive epidemiological investigation. *Lancet Respir Med.* 2015; 3 (11): 879–87. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00335-5.
5. O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiskoj Federacii v 2024 godu: Gosudarstvennyj doklad. M.: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitelej i blagopoluchiya cheloveka, 2025; 2025. Russian.
6. Starikova PK, Bykov RO, Itani TM, Chalapa VI, Sergeev AG, Olen'kova OM, i dr. V. Etiologicheskaya struktura enterovirusnogo meningita v Ekaterinburge do i posle pandemii COVID 19. Ural'skij medicinskij zhurnal. 2024; 23 (3): 26–35. Dostupno po ssylke: <https://doi.org/10.52420/umj.23.3.26>. Russian.
7. Butakova LV, Sapega EYu, Trocenko OE. Enterovirusy — vozбудители герпангина у населения Дальнего Востока России. Byulleten' fiziologii i patologii dyhaniya. 2025; (97): 57–68. Dostupno po ssylke: <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2025-97-57-68>. Russian.
8. Sapega EYu, Butakova LV, Trocenko OE. Osobennosti epidemicheskogo processa enterovirusnoj infekcii v Irkutskoj oblasti v 2023 godu. Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya — ZNIso. 2024; 32 (8): 77–84. Dostupno po ssylke: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2024-32-8-77-84>. Russian.
9. Nix WA, Oberste MS, Pallansch MA. Sensitive, seminested PCR amplification of VP1 sequences for direct identification of all enterovirus serotypes from original clinical specimens. *J Clin Microbiol.* 2006; 44 (8): 2698–704. DOI: 10.1128/JCM.00542-06.
10. Kroneman A, Vennema H, Deforche K, Avoort H, Penaranda S, Oberste MS, et al. An automated genotyping tool for enteroviruses and noroviruses. *J Clin Virol.* 2011; 51 (2): 121–5. DOI: 10.1016/j.jcv.2011.03.006.

11. Altschul SF, Gish W, Miller W, Myers EW, Lipman DJ. Basic local alignment search tool. *J Mol Biol.* 1990; 215 (3): 403–10. DOI: 10.1016/S0022-2836(05)80360-2.
12. MedCalc Software Ltd. Fisher exact probability. Available from: <https://www.medcalc.org/en/calc/fisher.php> (Version 23.4.5; accessed December 12, 2025).
13. Gaunt E, Harvala H, Österback R, Sreenu VB, Thomson E, Waris M, Simmonds P. Genetic characterization of human coxsackievirus A6 variants associated with atypical hand, foot and mouth disease: a potential role of recombination in emergence and pathogenicity. *J Gen Virol.* 2015; 96 (5): 1067–79. DOI: 10.1099/vir.0.000062.
14. Puenpa J, Vongpunswad S, Österback R, Waris M, Eriksson E, Albert J, et al. Molecular epidemiology and the evolution of human coxsackievirus A6. *J Gen Virol.* 2016; 97 (12): 3225–31. DOI: 10.1099/jgv.0.000619.
15. Li X, Chen S, Chen Y, Han S, Dai B, Li T, et al. Epidemiological and genetic characterizations of hand, foot, and mouth disease and acute respiratory infections due to CV-A6 infection in Henan Province, China between 2021 and 2022. *BMC Pediatr.* 2025; 25 (1): 264. DOI: 10.1186/s12887-025-05527-6.
16. Justino MCA, da S Mesquita D, Souza MF, Farias FP, Dos S Alves JC, Ferreira JL, et al. Atypical hand-foot-mouth disease in Belém, Amazon region, Northern Brazil, with detection of coxsackievirus A6. *J Clin Virol.* 2020; 126: 104307. DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104307.
17. Anh NT, Nhu LNT, Van HMT, Hong NTT, Thanh TT, Hang VTT, et al. Emerging coxsackievirus A6 causing hand, foot and mouth disease, Vietnam. *Emerg Infect Dis.* 2018; 24 (4): 654–62. DOI: 10.3201/eid2404.171298.
18. Mirand A, Cohen R, Bisseux M, Tomba S, Sellem FC, Gelbert N, et al. A large-scale outbreak of hand, foot and mouth disease, France, as at 28 September 2021. *Euro Surveill.* 2021; 26 (43): 2100978. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.43.2100978.
19. Hu L, Maimaiti H, Zhou L, Gao J, Lu Y. Changing serotypes of hand, foot and mouth disease in Shanghai, 2017–2019. *Gut Pathog.* 2022; 14 (1): 12. DOI: 10.1186/s13099-022-00485-1.
20. Xu S, Li H, Qiao P, Xu G, Zhao D, Lin X, et al. Neonatal hand, foot, and mouth disease due to coxsackievirus A6 in Shanghai. *BMC Pediatr.* 2020; 20 (1): 364.
21. Zhu P, Ji W, Li D, Li Z, Chen Y, Dai B, et al. Current status of hand-foot-and-mouth disease. *J Biomed Sci.* 2023; 30 (1): 15. DOI: 10.1186/s12929-023-00908-4.
22. Chen L, Yao XJ, Yang H, Zhang HL, Shi XL, Peng B, et al. Molecular Epidemiology of Coxsackievirus A10 Associated With Hand, Foot and Mouth Disease From 2021 to 2024 in Shenzhen, China. *J Med Virol.* 2025; 97 (8): e70552. DOI: 10.1002/jmv.70552.
23. Lv S, Zhou Y, Ji J, Yan Y, Zhu G. Epidemiological and genetic characteristics of enteroviruses associated with hand, foot, and mouth disease in Jiaxing, China from 2019 to 2022. *Sci Rep.* 2025; 15 (1): 14546. DOI: 10.1038/s41598-025-99251-x.
24. Kokoreva SP, Kazarceva NV. Izmeneniya mochevoj sistemy u detej pri enterovirusnoj infekcii. Rossijskij pediatricheskij zhurnal. 2021; 24 (3): 193–6. Dostupno po ssylke: <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2021-24-3-193-196>. Russian.
25. Tapparel C, Siegrist F, Petty TJ, Kaiser L. Picornavirus and enterovirus diversity with associated human diseases. *Infect Genet Evol.* 2013; 14: 282–93. DOI: 10.1016/j.meegid.2012.10.016.
26. Apostol LN, Suzuki A, Bautista A, Galang H, Paladín FJ, Fuji N, et al. Detection of non-polio enteroviruses from 17 years of virological surveillance of acute flaccid paralysis in the Philippines. *J Med Virol.* 2012; 84 (4): 624–31. DOI: 10.1002/jmv.23242.
27. Holm-Hansen CC, Midgley SE, Fischer TK. Global emergence of enterovirus D68: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2016; 16 (5): e64–75. DOI: 10.1016/S1473-3099(15)00543-5.
28. Coramusi C, Rizzoli A, Alegiani C, Bonafoni S, Auriti C, Parisi P, et al. Neonatal Meningitis Due to Herpes Simplex Virus Type 1 and Enterovirus Coinfection: Case Report and Review of the Literature. *Viruses.* 2025; 17 (6): 790. DOI: 10.3390/v17060790.
29. Nakata K, Kashiwagi M, Masuda M, Shigehara S, Oba C, Murata S, et al. A child with acute encephalopathy associated with quadruple viral infection. *Front Pediatr.* 2015; 3: 26. DOI: 10.3389/fped.2015.00026.
30. Aguado I, Calvo C, Wilhelmi I, Pablo-Hernando ME, Medina MJ, Sáez-Nieto JA, et al. Sepsis and meningitis caused by *Pasteurella multocida* and *echovirus 9* in a neonate. *Pediatr Infect Dis J.* 2014; 33 (12): 1308–9. DOI: 10.1097/INF.0000000000000504.
31. Ndiaye N, Teixeira DD, Dia N, Da Silva Leite CC, Fall G, Furtado UD, et al. An outbreak of atypical hand, foot and mouth disease associated Coxsackievirus A6 in children from Cape Verde, 2023. *Virol J.* 2025; 22 (1): 48. DOI: 10.1186/s12985-025-02621-0.
32. Hooi PS, Chua BH, Lee CS, Lam SK, Chua KB. Hand, foot and mouth disease: University Malaya Medical Centre experience. *Med J Malaysia.* 2002; 57 (1): 88–91. PMID: 14569726.
33. Calvo C, Gallardo P, Torija P, et al. Enterovirus neurological disease and bacterial coinfection in very young infants with fever. *J Clin Virol.* 2016; 85: 37–39. DOI: 10.1016/j.jcv.2016.10.020.