

**ЭНТЕРОВИРУС D68: МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, ОСОБЕННОСТИ ИНФЕКЦИИ**Дата поступления  
29.11.2019

**В. В. Зверев,  
Н. А. Новикова,**  
ФБУН «Нижегородский  
научно-исследовательский  
институт эпидемиологии  
и микробиологии  
им.академика И.Н.Блохиной»  
Федеральной службы  
по надзору в сфере защиты  
прав потребителей и  
благополучия человека»,  
г. Н. Новгород

*Зверев Владимир Владимирович –  
e-mail: mevirc@rambler.ru*

Энтеровирусы человека (род *Enterovirus*, семейство *Picornaviridae*) – инфекционные агенты, характеризующиеся широким спектром клинических проявлений. Значительную роль в патологии человека играет EV-D68, ассоциированный с респираторными и неврологическими заболеваниями. Вирус был открыт в 1962 году и долгое время обнаруживался лишь спорадически, однако начиная с конца 2000х гг. наблюдается устойчивый рост случаев обнаружения вируса в разных странах мира. Масштабная вспышка EV-D68 произошла в США в 2014 году. Вирус характеризуется уникальными биологическими свойствами, сочетающими признаки энтеровирусов и риновирусов, имеет значительное генетическое разнообразие и в настоящее время представлен штаммами четырех основных филогенетических линий. В связи с кислоточувствительностью основным местом репликации вируса являются эпителиоциты респираторного тракта. EV-D68 вызывает преимущественно патологию верхних и нижних дыхательных путей разной степени тяжести, однако имеются многочисленные данные о связи вируса с возникновением острых вялых параличей и обострениями астмы. Группами риска по заболеванию EV-D68 являются разные возрастные группы населения, преимущественно дети младшего возраста. В аналитическом обзоре представлена информация по таксономическому положению и истории классификации, структурной организации вириона и генома, генетическому разнообразию вируса. Значительная часть материала посвящена клинико-эпидемиологическим аспектам инфекции. Освещены вопросы современного состояния специфической профилактики и терапии EV-D68. Приведена информация о подходах и методах идентификации вируса.

**Ключевые слова:** энтеровирус EV-D68, генетические линии, респираторные заболевания, острый вялый паралич, методы идентификации.

**ENTEROVIRUS D68: MOLECULAR BIOLOGICAL CHARACTERISTICS, FEATURES OF INFECTION**

**V. V. Zverev,  
N. A. Novikova,**  
Academician I.N.Blokhina Nizhny  
Novgorod Scientific Research  
Institute of Epidemiology  
and Microbiology  
of the Rospotrebnadzor,  
Russian Federation

*Zverev Vladimir Vladimirovich –  
e-mail: mevirc@rambler.ru*

Human enteroviruses (genus *Enterovirus*, family *Picornaviridae*) are infectious agents characterized by a wide range of clinical manifestations. EV-D68, associated with respiratory and neurological diseases, plays a significant role in human pathology. The virus was discovered in 1962 and has long been detected only sporadically, but since the late 2000s there has been a steady increase in cases of detection of the virus in different countries of the world. A large-scale outbreak of EV-D68 infection occurred in the United States in 2014. The virus is characterized by unique biological properties, combining the characteristics of enteroviruses and rhinoviruses, has a significant genetic diversity and is currently represented by strains of four main phylogenetic lines. Due to the acid sensitivity, the main place of virus replication are epithelial cells of the respiratory tract. EV-D68 causes mainly pathology of the upper and lower respiratory tract of varying severity, but there are numerous data on the connection of the virus with the occurrence of acute flaccid paralysis and exacerbations of asthma. The risk groups for the disease EV-D68 infection are different age groups of the population, mainly young children. The analytical review provides information on the taxonomic position and classification history, the structural structure of the virion and genome, and the genetic diversity of the virus. Much of the material is devoted to clinical and epidemiological aspects of infection. The issues of the current state of specific prevention and therapy of EV-D68 infection are highlighted. Information on approaches and methods of virus identification is given.

**Key words:** enterovirus EV-D68, genetic lines, respiratory diseases, acute flaccid paralysis, identification methods.

**ВВЕДЕНИЕ**

С момента обнаружения в 1962 г. нового серотипа энтеровируса, получившего порядковый номер 68 (EV-D68), и до недавнего времени регистрировались только редкие спорадические случаи респираторных заболеваний, связанные с этим вирусом. Так, в период 1970–2005 гг. в США было выделено только 26 изолятов EV-D68. В 1970–2013 гг. спорадические случаи и незначительные вспышки EV-D68 были зафиксированы в Европе, Африке и Юго-Восточной Азии, где было подтверждено всего 699 случаев инфекции [1]. Однако с конца 2000 г. в мире стал отмечаться как рост числа зарегистрированных случаев инфекции, ассоциированной с EV-D68 (неоднократно отмечены вспышки заболеваний), так и расширение географии его циркуляции, которая принимает глобальный характер – за последние семь лет этот энтеровирус был обнаружен в Великобритании, Японии, Франции, Нидерландах, Филиппинах, Индии, США, Китае, Таиланде, Тайване, Италии, Канаде, Чили и других странах [2]. Масштабное увеличение числа случаев обнаружения EV-D68 было зафиксировано в 2014 году: только в США в общей сложности сообщалось о 1395 случаях EV-D68 в 49 штатах, число случаев в мире достигло 2287 [3, 4]. Большинство случаев EV-D68 зарегистрировано у детей с заболеваниями дыхательных путей, сообщалось о нескольких летальных исходах. Причина, по которой наблюдается значительная активизация циркуляции EV-D68 в мире, неизвестна. Нельзя исключать вероятность того факта, что увеличение числа установленных случаев EV-D68 может быть связано с улучшением методов обнаружения и идентификации данного вируса. Однако ретроспективные исследования образцов биоматериала, полученного из дыхательных путей лиц, заболевших в Японии и Нидерландах, показали фактическое увеличение циркуляции EV-D68 [5]. Тем не менее, несмотря на возрастающее эпидемиологическое и клиническое значение этого вируса, существует недостаток информации о вирусологических характеристиках EV-D68 [6].

С прекращением циркуляции дикого полиовируса, как одной из основных угроз общественному здоровью, неполиомиелитные энтеровирусы могут стать новым вызовом для здравоохранения [7]. На втором ежегодном собрании ВОЗ, проходившем 6–7 февраля 2018 года, экспертами был рассмотрен ряд дополнительных инфекционных агентов, в том числе эмерджентных неполиомиелитных энтеровирусов (таких как EV71 и EV-D68), для включения в приоритетный перечень заболеваний (List of Blueprint priority diseases), представляющих серьезную угрозу для здоровья населения. Отмечена необходимость проведения дальнейших исследований и развития методов их мониторинга и диагностики [8].

Начиная с 2006 г. в Российской Федерации осуществляется эпидемиологический надзор за энтеровирусной (неполио) инфекцией. Слежение за циркуляцией неполиомиелитных энтеровирусов проводят при анализе проб из объектов внешней среды и клинического материала от больных с различной клинической картиной энтеровирусной инфекции и подозрением на данную инфекцию с тяжелой специфической клиникой (в первую очередь с нейроинфекциями). При этом недостаток внимания к EV-D68 может привести к недооценке его значимости в инфекционной патологии на национальном и глобальном уровнях. Эпидемиологические данные о распространенности EV-D68 на территории Российской Федерации отсутствуют, однако, учитывая глобальный характер распространения вируса и его значимый вклад в инфекционную патологию человека во многих странах, данная ситуация требует пристального внимания и дальнейшего изучения.

**Молекулярно-биологическая характеристика вируса**

EV-D68 впервые был обнаружен у детей с инфекцией нижних дыхательных путей (пневмония и бронхолит) в США, штат Калифорния, в 1962 г. [9]. В соответствии с современной классификацией EV-D68 относится к Riboviruses (Group IV: ssRNA positive-strand viruses), порядок Picornavirales, семейство Picornaviridae, род Enterovirus, вид Enterovirus D, (серо)тип Enterovirus-D68 (EV-D68) [10].

В 2002 г. на основе результатов реакции перекрестной нейтрализации и данных филогенетического анализа, показавших его сходство с энтеровирусами, как EV-D68 был реклассифицирован риновирус 87 (HRV87). Частичные нуклеотидные последовательности 5'НТР, капсидных областей VP4/VP2, VP1 и гена 3D РНК-полимеразы штамма-прототипа HRV87 F02-3607 Corn показали 97,3, 97,8, 95,2 и 95,9% идентичности с соответствующими областями штамма-прототипа EV-D68 Fermon. Идентичность аминокислотных последовательностей составила 100% и 98,1% для продуктов двух капсидных областей и 97,9% для 3D РНК-полимеразы. HRV87 и EV-D68 перекрестно нейтрализовались монотипическими антисыворотками. Филогенетический анализ показал определенную кластеризацию HRV87 и EV-D68 с EV-D70 для всех рассмотренных последовательностей. Оба вируса HRV87 и EV-D68 обладают чувствительностью к кислой среде, в то время как EV70 является кислотоустойчивым, что характерно для энтеровирусов. Цитопатический эффект, индуцированный HRV87 или EV-D68, подавлялся моноклональными антителами к DAF (decay-accelerating factor), который, как известно, является рецептором EV-D70. Полученные результаты разносторонних исследований позволили заключить, что HRV87 и EV-D68 являются штаммами одного и того же серотипа пикорнавируса,

проявляющими признаки как риновирусов, так и энтеровирусов [11, 12].

Вирион EV-D68 является типичным для пикорнавирусов: безоболочечный, сферический, около 30 нм в диаметре, с икосаэдрическим типом симметрии (T=псевдоТ3), содержит РНК-геном положительной полярности (рис. 1).

Капсид состоит из 60 плотно упакованных протомеров, каждый из которых образован четырьмя полипептидами: VP1, VP2, VP3 и VP4. VP1–VP3 расположены на внешней стороне вирусной частицы, VP4 локализован на внутренней поверхности капсида [13, 14].

Энтеровирусы разных видов, включая представителей вида Enterovirus D, имеют монопартичный, линейный, односторонний (+) РНК геном размером 7,2–8,5 kb. На 5'-конце РНК находится вирусный геномный белок (VPg), выполняющий роль затравки при репликации РНК. Далее следует 5'-нетранслируемый регион (5'НТР), содержащий внутренний сайт связывания рибосомы I типа (IRES), ответственный за «сар»-независимую инициацию трансляции. Инициация трансляции через IRES типа I включает связывание с 40S рибосомной субъединицей посредством взаимодействия с эукариотическими иницирующими факторами eIF3, eIF4A и eIF4G [15]. IRES играет определенную роль в вирулентности, так как мутации в этом регионе у энтеровирусов, включая полиовирус, влияют на их вирулентность и тропизм к нервной ткани [16]. Известно о генетическом разнообразии 5'НТР циркулирующих штаммов EV-D68, что может выражаться в физиологических различиях между штаммами, влияя на патогенез инфекции и нейротропность вируса [17, 18]. РНК имеет одну открытую рамку считывания (ОРС), кодирующую полипротеин, который, в процессе трансляции, протеолитически разрезается на функциональные белки. Область P1 (1A-1B-1C-1D) кодирует структурные полипептиды. Области P2 (2A<sup>pro</sup>-2B-2C) и P3 (3A-3B-3C-3D) кодируют неструктурные белки, связанные с репликацией. Область 3'НТР состоит из 68 нуклеотидов и содержит вторичную структуру в виде псевдоузла, которая управляет синтезом вирусной минус цепи РНК (рис. 2) [13, 14].

Секвенирование полного генома типового штамма EV-D68 Fermon показало его размер, равный 7367 н.о. (регистрационный номер GenBank: AY426531). В то же время установление полной геномной последовательности более поздних штаммов EV-D68 выявило вариации. Так, штамм 37-99, выделенный во Франции в 1999 г., имел длину генома 7332 н.о., а штамм из Нью-Йорка NYC403 – 7340 н.о. [19].

5'НТР является наиболее консервативным регионом генома энтеровирусов, который обычно используется для проведения ОТ-ПЦР и секвенирования при осуществле-

нии скрининговых исследований [2, 14]. Большинство случаев обнаружения EV-D68, зарегистрированных в последние годы, были основаны на положительных результатах ОТ-ПЦР и секвенировании этого региона, который похож на таковой у риновирусов человека [20]. Это сходство позволило обнаружить и секвенировать некоторые современные штаммы EV-D68, используя праймеры, применяемые для риновирусов [21, 22]. В связи с этим высказано мнение, что в предыдущих исследованиях респираторных заболеваний EV-D68, возможно, был ошибочно идентифицирован как риновирус, что могло привести к недооценке его распространенности и важности [2].

В период между началом 1960-х и серединой 1990-х годов геном EV-D68 претерпел перестройку в области спейсера 5'НТР, между концом IRES и ОРС полипротеина. Было установлено, что некоторые штаммы имеют 24-нуклеотидную делецию в позициях 681–704 относительно штамма Fermon, а также некоторые из них дополнительную делецию 11 нуклеотидов в позиции 721–731 [19, 22, 23].

Установлено, что вариации в пределах IRES могут оказывать значительное влияние на вирулентность вирусов, однако мало что известно об этой области спейсера и ее роли для EV-D68. Возможно, эти делеции могут влиять на вирулентность вируса путем повышения эффективности трансляции (изменение уровня продукции полипротеина и, соответственно, факторов вирулентности, таких как вирусные протеазы 2A и 3C) и могут коррелировать с недавним увеличением числа случаев EV-D68 во всем мире [19].

#### **Генетическое разнообразие**

Ген, кодирующий основной капсидный белок VP1, является наиболее вариабельной областью генома энтеровирусов, поэтому используется при классификации вирусов на различные серотипы и генотипы [14]. Число последовательностей VP1 EV-D68 из разных географических областей мира, включая Азию, Африку, Европу, Океанию и США, депонированных в GenBank, превышает в настоящее время две тысячи. EV-D68 – генетически вариабельный вирус со скоростью замещения нуклеотидов, подобной другим энтеровирусам и равной  $6,2 \times 10^{-3}$  или  $5,12 \times 10^{-3}$  замены на сайт в год в гене VP1 [19, 24]. Мутации накапливаются в первую очередь в двух конкретных регионах гена VP1: петлях BC и DE [5].

В настоящее время штаммы EV-D68 разделены на четыре субтипа и множество линий, включающих первоначальные классические подтипы и недавние эпидемиологически значимые линии: субтип А, субтип В, субтип С и субтип D (рис. 3) [25].

Представители данных линий значительно отличаются от прототипного штамма Fermon (его циркуляция полно-

стью прекратилась) по наличию значительного количества замен и делеций. Время возникновения современных штаммов EV-D68 исчисляются последними десятилетиями. Несмотря на разнообразие географических источников EV-D68, штаммы, обнаруженные в последние годы, имеют схожие последовательности гена VP1, если они принадлежат к одной генетической линии [48].

На основании информации о месте и годе сбора образцов и полученных из них последовательностей гена VP1 EV-D68 установлено, что подтипы А, В и С распространены во многих регионах Америки, Европы и Азии. Отмечена совместная циркуляция представителей различных подтипов, при этом субтип С является наименее распространенным [26].

Последовательности генов других структурных белков – VP2, VP3, изучены значительно меньше. На основании мутаций в областях VP2 и VP3 можно не только дифференцировать современные штаммы от штамма Fermon, но и различать штаммы одной генетической линии от другой. Однако, мутации в этих областях генома встречаются реже, чем в регионе VP1 [27]. Появление различных антигенных вариантов EV-D68 может быть одной из причин, лежащих в основе глобального увеличения циркуляции и обнаружения этих вирусов в мире [6].

Существующие эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что самая высокая распространенность EV-D68 зарегистрирована в США. Однако в последние годы число случаев заражения EV-D68 продолжает увеличиваться в Европе, Азии и других странах. Эволюция EV-D68 демонстрирует географическое и временное разнообразие, а изменения в генотипе, в значительной степени, влияют на патогенность и эпидемические характеристики вируса [26].

#### **Биологические свойства вируса**

В отчете о первоначальной идентификации EV-D68 в 1962 г. было сообщено, что штамм Fermon является кислотоустойчивым [9]. Однако в исследовании, проведенном в 2002 г. Blomqvist с соавторами, сообщалось, что два штамма сублинии Fermon (BP-561 и BP-1076) чувствительны к кислой среде [11]. Доклад Oberste с соавторами в 2004 году подтвердил выводы Blomqvist и соавторов в плане кислотной чувствительности штамма Fermon и дополнительно показал, что пять других клинических изолятов, включая MN89 (Миннесота, 1989), MN98 (Миннесота, 1989), MD02-1 (Мэриленд, 2002), TX01 (Техас, 2001) и TX02 (Техас, 2002), также были чувствительны к кислоте [20]. Различия, наблюдаемые в исследованиях, могут быть вызваны применением различных способов оценки кислоточувствительности, включая клеточные линии или штаммы, используемые в каждом конкретном эксперименте. Oberste и соавторы также проде-

монстрировали, что EV-D68 пролиферирует более эффективно при 33°C, чем при 37°C [20]. В отличие от других энтеровирусов, большинство серотипов которых реплицируются в кишечнике, по своим биологическим свойствам (прежде всего по чувствительности к низкому значению pH и низкому оптимуму температуры репликации равной 33°C), а также по способности вызывать заболевания преимущественно с респираторной патологией EV-D68 сходен с риновирусами человека. Эти общие свойства могут лежать в основе механизмов тропизма к эпителию дыхательных путей. Также в отличие от других энтеровирусов EV-D68 обнаруживается, как правило, только в респираторных образцах, но не в фекалиях [6].

В 1991 году в эксперименте с обработкой монослоя клеток HeLa нейраминидазой было показано значительное снижение (приблизительно на 90%) активности репликации EV-D68. Из этого был сделан вывод, что рецепторами для EV-D68 могут быть молекулы, содержащие сиаловые кислоты (SAs) [28]. При исследовании особенностей связывания сиаловых кислот с EV-D68, в котором были использованы ферментативно модифицированные эритроциты и анализ массива гликанов, было установлено, что EV-D68 имеет более сильное сродство к  $\alpha$ 2,6-linked SAs, чем  $\alpha$ 2,3-linked SAs [27]. Известно, что  $\alpha$ 2,6-linked SAs экспрессированы преимущественно на мембране клеток верхних дыхательных путей, тогда как  $\alpha$ 2,3-linked SAs экспрессированы на клетках эпителия нижних дыхательных путей человека [29]. Эти результаты показывают, что EV-D68 более тропен к эпителию верхних дыхательных путей, чем к эпителию нижних дыхательных путей. Однако ряд эпидемиологических исследований показал, что частота обнаружения EV-D68 была значительно выше у пациентов с инфекциями нижних дыхательных путей, чем у пациентов с инфекцией верхних дыхательных путей [27, 54]. Следовательно, по всей вероятности, существуют механизмы, отличные от распределения экспрессии потенциальных рецепторов, которые могут быть ответственны за тяжелое течение респираторных инфекций и локализацию патогена. В отдельных сообщениях указано, что EV-D68 связан с обострениями астмы у детей [31]. Усиливающийся иммунный ответ в нижних дыхательных путях может служить причиной случаев тяжелых респираторных заболеваний при инфекциях EV-D68 [6]. Liu с соавт. продемонстрировали, что сиаловые кислоты, связанные с поверхностью клетки, способствуют инфицированию восприимчивых клеток вирусом. Вирусные лиганды связываются с аналогами сиалированных гликановых рецепторов внутри «каньона», углубления на поверхности вириона, и индуцируют каскад конформационных изменений, в результате которых происходит выталкивание молекулы жирной кислоты, которая регулирует стабиль-

ность вируса, тем самым инициируя его депротеинизацию и вход в клетку [32, 33].

В 2016 г. идентифицирована нейрон-специфическая молекула межклеточной адгезии 5 (ICAM5), выступающая в качестве клеточного рецептора для штаммов EV-D68 [34]. ICAM5 имеет девять внеклеточных Ig-подобных доменов и является самым большим членом семейства молекул адгезии. Экспрессия ICAM5 наиболее выражена в клетках центральной нервной системы млекопитающих, тогда как другие молекулы адгезии в основном распределены в иммунной и кровеносной системах: на лимфоцитах (ICAM1 и 3), эндотелиальных клетках (ICAM1 и 2), эпителиальных клетках (ICAM1) и эритроцитах (ICAM4) [35]. Вирус специфически и эффективно связывается с ICAM5, а его репликация в различных типах клеток ингибировалась растворимыми фрагментами ICAM-5. Отсутствие ICAM-5 на поверхности перmissive клеток ослабляло репликацию вируса, а экспрессия этой молекулы даже на нечувствительных к вирусу клетках (клетках Vero) приводила к успешной репликации вируса. Открытие нейрон-специфической молекулы адгезии в качестве рецептора имеет важное значение для понимания патогенеза EV-D68 и может способствовать разработке новых стратегий борьбы с вирусом [34].

#### **Клинические проявления инфекции**

EV-D68 вызывает широкий спектр респираторных расстройств у детей, от фарингита и бронхита до более тяжелых – пневмонии, осложненной дыхательной недостаточностью [19, 26]. Хрипы, характерные для бронхиолита, вместе с рентгенологически подтвержденной пневмонией были выявлены у всех четырех детей при идентификации вируса в 1962 году. EV-D68 характеризуется внезапным началом заболевания, наиболее распространенным симптомом у детей является кашель, могут наблюдаться хрипы, втягивание грудной клетки, трудности с дыханием, пневмония (клинически или рентгенологически доказанная). Из нереспираторных симптомов наиболее распространенным является лихорадка, возможны рвота и общее недомогание [16, 84]. Пневмония и обострение астмы являются основными осложнениями EV-D68 [37, 38].

Здоровые взрослые также могут заразиться вирусом, хотя у них обычно наблюдается спектр более мягких респираторных симптомов. Тем не менее, известен случай тяжелого заболевания у практически здоровой женщины в возрасте 25 лет, включающего острый респираторный дистресс-синдром с необходимостью проведения искусственной вентиляции легких более 30 дней [39].

EV-D68 связан с острой инфекцией нижних дыхательных путей, которая в основном была зарегистрирована у детей [5, 28], вероятно, из-за более низкого объема физического пространства легких, чем у взрослых. Хотя дети

подвергаются более высокому риску развития тяжелых респираторных симптомов, чем взрослые, случаи респираторных заболеваний, связанных с энтеровирусом D68, были зарегистрированы как у здоровых взрослых, так и у взрослых с предшествующими респираторными заболеваниями или иммуносупрессией [36, 41]. Кроме того, EV-D68 ассоциирован с неврологическими расстройствами как у детей, так и у взрослых, включая острый вялый паралич [40, 42, 43].

#### **Эпидемиология EV-D68**

До 2014 года EV-D68 был одним из самых редко выявляемых энтеровирусов [19]. После первой идентификации в 1962 году вспышки респираторных заболеваний, вызванных этим вирусом, были зарегистрированы в США, Европе, Юго-Восточной Азии и Африке. На начало 2014 года было зарегистрировано 699 случаев заболевания EV-D68. Большинство из этих случаев были установлены ретроспективно в респираторных образцах пациентов с тяжелыми респираторными заболеваниями с неизвестным патогеном или неясным энтеровирусным диагнозом. Обнаружение проводилось всего в нескольких странах в отдельных централизованных медицинских центрах, занимающихся изучением этого вируса, что было недостаточно для полноценной характеристики эпидемиологических и патогенетических особенностей EV-D68 [1].

В период с июня 2007 по сентябрь 2010 года в США было зарегистрировано 66 спорадических случаев, вызванных EV-D68, в том числе в 2008 году один смертельный случай острого паралича в Нью-Гэмпшире [19, 40, 44]. Вспышки заболевания были зафиксированы во Франции, Италии, Великобритании и Нидерландах [5, 36]. При этом 24 случая из 71, произошедших между 1994 и 2010 годами в Нидерландах, были зарегистрированы в 2010 году. Филогенетический анализ частичных нуклеотидных последовательностей гена VP1 выделенных штаммов показал увеличение их генетического разнообразия [5].

В период с 2005 по январь 2014 года в Юго-Восточной Азии также наблюдалось увеличение числа острых респираторных инфекций, вызванных энтеровирусом D68 [4, 45–50]. Первые случаи инфекции в Новой Зеландии были зарегистрированы в 2010 году у 15 пациентов в возрасте от 1 месяца до 48 лет; в Австралии с 2007 года у 55 пациентов был диагностирован EV-D68 [22, 51]. Случаи инфекции были также зарегистрированы в Гамбии, Южной Африке, Сенегале и Кении [52, 53].

Осенью 2014 года в больницы США, Канады и Европы поступило беспрецедентно большое количество людей (преимущественно детей) с тяжелыми заболеваниями нижних дыхательных путей. Эта вспышка была крупнейшей с момента идентификации вируса. Только в США за период с середины августа 2014 по 15 января 2015 года в

49 штатах было зарегистрировано 1395 случаев заболевания [3]. В CDC предположили, что значительно большее число людей имели легкое течение инфекции, поэтому не нуждались в медицинской помощи и не были зарегистрированы. Сравнение нуклеотидных последовательностей штаммов из этой вспышки показало, что они генетически связаны со штаммами EV-D68, которые были обнаружены в предыдущие годы в США, Европе и Азии. В Канаде в девяти провинциях было зарегистрировано 229 случаев заболевания, связанных с энтеровирусом D68 [54]. Два случая EV-D68 в Сантьяго, Чили эпидемиологически и клинически были связаны со вспышкой, произошедшей в США [37]. В Нидерландах с февраля по сентябрь 2014 года выявлено 16 случаев заболевания энтеровирусом D68, 11 из них у детей; в общей сложности в 2014 зарегистрировано 56 случаев инфекции [55, 56]. В Норвегии большое количество респираторных инфекций с тяжелым течением наблюдалось с 1 сентября по 31 октября 2014 года, что привело к обследованию на наличие EV-D68 всех педиатрических (<15 лет) пациентов в больнице Уллеволь в Осло. EV-D68 был подтвержден у 34 пациентов, в том числе у двух с острым параличом, еще 15 случаев обнаружения вируса были сделаны в норвежском институте общественного здравоохранения в Осло и Тронхейме [43, 55, 57]. В Испании образцы от шести пациентов с респираторными симптомами дали положительный результат на EV-D68 [55, 58]. В Германии среди 325 амбулаторных больных с острой респираторной инфекцией у 41 был обнаружен EV-D68 [38, 55]. В Дании у 14 пациентов из 1322 больных с респираторными заболеваниями был обнаружен EV-D68 [59]. Во Франции был зарегистрирован единственный случай острого вялого паралича у ранее здорового 4-летнего мальчика и еще 117 случаев EV-D68 были выявлены в ходе исследования, проведенного в сотрудничестве между Европейским обществом клинической вирусологии (ESCV) и Европейским центром по контролю и профилактике заболеваний (ECDC) [55, 60]. В Швеции у семерых детей, заболевших с июля по октябрь 2014 года, был идентифицирован EV-D68 [61]. Кроме этого, в Италии было установлено 13 случаев EV-D68, 17 в Финляндии, 22 в Шотландии, 4 в Ирландии, 9 в Уэльсе, 1 в Австрии, 48 в Словении и 1 в Люксембурге [55]. В 2014 году было зарегистрировано 25 случаев обнаружения EV-D68 в Юго-Восточной Азии – в Китае, Таиланде и на Тайване [4, 50, 62].

В 2016 году в Нидерландах зафиксирован новый рост числа случаев заболевания EV-D68. У большинства пациентов наблюдались тяжелые респираторные заболевания, также был зафиксирован один случай ОВП у 4-летнего мальчика [63]. Филогенетический анализ изолятов показал различную кластеризацию относительно штаммов

вспышки 2014 года. Одновременно аналогичные вспышки инфекции были описаны группами в Норвегии, Дании, Германии, Франции, Испании, Португалии, Швеции, Уэльсе (Соединенное Королевство), Шотландии (Соединенное Королевство) и в Соединенных Штатах [64–66]. Кроме этого, EV-D68 был также связан с ОВП в Уэльсе (два случая), Шотландии (пять случаев), Англии (один случай), Швеции (три случая), Италии (два случая), Испании (три случая), Франции (по крайней мере один случай) и Аргентине (15 случаев) с кластеризацией штаммов с дивергентной линией В3 [65–72]. В последующем исследовании Knoester с соавторами представили результаты обследования, в ходе которого в Европе в 2016 году было выявлено в общей сложности 29 случаев ОВП, связанных с инфекцией вирусом EV-D68 [73]. Интересно, что в 2016 году, по сравнению с 2014 годом, в Европе было зарегистрировано большее количество случаев ОВП, связанных с EV-D68: 29 случаев против четырех. Это может означать, что штаммы циркулирующей линии В3 являются более нейропатогенными или, возможно, более контагиозными, чем штаммы линии В1, о которой чаще всего сообщалось в 2014 году. В Соединенных Штатах в 2016 году было зарегистрировано 149 случаев ОВП, хотя в целом сообщалось о меньшем числе случаев EV-D68, чем в 2014-м [64].

В нескольких группах исследований сравнивали частоту обнаружения EV-D68 у пациентов с заболеваниями различной степени тяжести. В эпидемиологическом исследовании распространения острых респираторных инфекций на Филиппинах показатель обнаружения EV-D68 был значительно выше среди больных, госпитализированных с пневмонией (9/1187, 0,76% педиатрических случаев, и 2/456, 0,44% взрослых случаев), чем среди больных с диагнозом «гриппоподобное заболевание» (1/3597, 0,028%;  $p < 0,0001$ ) [21]. Аналогично в популяционном исследовании детей с острыми респираторными инфекциями в Таиланде частота выявления EV-D68 была выше при госпитализации (1,5%, 9/597), чем у амбулаторных больных (1,3%, 16/1213), однако полученные данные не имели статистической значимости [30]. В Нидерландах в сети врачей общей практики по наблюдению за гриппоподобными заболеваниями были собраны образцы содержимого респираторного тракта: острые респираторные EV-D68 чаще сопровождалась тяжелыми респираторными симптомами, такими как одышка (11/57, 36,67%, против 22/833, 10,95%;  $p = 0,0002$ ) и бронхит (13/57, 23,21%, против 46/833, 5,67%;  $p < 0,0001$ ), чем в EV-D68-отрицательных случаях [5]. Эти исследования показывают, что инфекции, ассоциированные с EV-D68, имеют более тяжелое течение. Клинические проявления EV-D68 у детей были зафиксированы в недавних вспышках заболевания

в США [74, 75]. Многие из этих пациентов имели клинические симптомы, включая затруднение дыхания, гипоксию с необходимостью механической вентиляции легких, указывающие на тяжелое течение заболевания. Такие данные также соответствуют предыдущим исследованиям, показывающим, что инфекция EV-D68 связана с тяжелым респираторным заболеванием. Следует отметить, что из 30 детей, чьи респираторные образцы были положительны на EV-D68 в США, у 21 (70%) в прошлом была астма или хрипы [75]. О связи между EV-D68 и астмой также сообщалось при проведении исследований в Японии [31]. Вполне вероятно, что дети с предшествующей астмой или хрипами более склонны к развитию тяжелых форм EV-D68 [6].

К настоящему времени имеются данные о двадцати смертельных случаях, связанных с инфекцией вирусом EV-D68: три ребенка и один взрослый пациент с пневмонией на Филиппинах [21, 47], один взрослый пациент с тяжелыми респираторными симптомами в Великобритании [36], 14 смертельных случаев в США [1], в том числе ребенок с менингомиелоэнцефалитом [40], один летальный случай в Италии у ребенка с энцефаломиопатией [76]. Следует отметить, что двое взрослых пациентов, умерших на Филиппинах и в Великобритании, имели сопутствующие заболевания – цирроз печени и ВИЧ-инфекцию, соответственно [36, 47]. Эти данные показывают, что EV-D68 может заканчиваться летально как у здорового человека, так и у человека с основными заболеваниями [6].

Группой риска по заболеванию энтеровирусной инфекцией являются дети в возрасте от 1 до 4 лет, тем не менее, около четверти случаев заболеваний, ассоциированных с EV-D68, наблюдались у взрослых старше 20 лет. По данным других исследований, доля взрослых старше сорока лет, у которых был EV-D68, доходит до 50%. Источником инфекции является больной или бессимптомно инфицированный вирусоноситель. Для EV-D68 характерен аспирационный механизм передачи, реализующийся воздушно-капельным путем, в отличие от большинства других энтеровирусов, которые распространяются разными путями в рамках реализации фекально-орального механизма. Загрязненные поверхности окружающей среды могут сохранять жизнеспособный вирус в течение длительного времени, что позволяет ему более эффективно распространяться. Пути проникновения в организм включают вдыхание аэрозольных частиц и прямую инокуляцию на слизистые оболочки руками при контакте с выделениями инфицированного человека или загрязненными поверхностями [77]. Инкубационный период для энтеровирусов обычно составляет 3–6 дней. Выделение вирионов из организма в респираторных секретах развивается в течение

нескольких дней до развития симптомов и продолжается после в течение трех недель [78]. Большинство случаев инфекции протекает бессимптомно или сопровождается легкими респираторными заболеваниями, что в известной мере затрудняет мониторинг циркуляции вируса [19].

Данные мониторинга показывают, что EV-D68 имеет преимущественно поздне-летнюю и ранне-осеннюю сезонность (рис. 4) [77]. Также вирус способен вызывать непредсказуемые эпидемические вспышки инфекции [5, 44].

В отдельных исследованиях показано, что циркуляция EV-D68 в южных странах, например Гане, может происходить круглый год [79]. Данные американских исследований, полученные после вспышек 2014 и 2016 годов, также показывают, что EV-D68 имеет потенциал для продолжения сезонной эндемической циркуляции в США [80].

В некоторых работах сообщалось о совместном обнаружении в респираторных пробах наряду с EV-D68 других вирусных патогенов [19, 30]. В исследовании, проведенном в Таиланде, в 9 из 13 случаев EV-D68 была отмечена коинфекция: в одном случае обнаружен респираторно-синтициальный вирус, в трех – вирус гриппа В и в пяти – вирус гриппа А (H1N1) [30]. В другом исследовании сообщалось об коинфицировании двух пациентов в Южной Африке респираторно-синтициальным вирусом и одного пациента в Гамбии вирусом парагриппа человека 1-го типа [19]. В обоих исследованиях возможная связь между тяжестью заболевания и коинфекцией не обсуждалась, по-видимому, из-за ограниченного числа случаев, в которых был обнаружен более чем один вирус [6].

Этиологическая связь между EV-D68 и нереспираторными заболеваниями также остается неясной. Известно только несколько исследований, в которых EV-D68 был обнаружен в образцах не из дыхательных путей: один случай детской летальности от менингомиелоэнцефалита (с рентгенологическими данными пневмонии), при котором EV-D68 был обнаружен в ликворе [40], в другом случае EV-D68 был обнаружен в сыворотке, взятой у больных пневмонией, респираторные образцы которых также были положительны на вирус [81]. Какая-либо связь между наличием EV-D68 в сыворотке крови и тяжестью заболевания не установлена. Однако, обнаружение вируса в ликворе пациента указывает на его способность к системному распространению путем вiremии. Инфекция EV-D68 может привести к очень тяжелым последствиям при распространении вируса из дыхательных путей в ЦНС. Установлены факты обнаружения EV-D68 в образцах носоглотки, взятых у детей с полиомиелитоподобным заболеванием в США: два пациента в Калифорнии в 2012–2013 годах и четыре в Колорадо в 2014 году [82].

Предшествующие респираторные заболевания, зафиксированные у пациентов, могут быть основной причиной системного распространения вируса, подобно смертельному случаю у пациента с EV-D68-ассоциированным менингомиелоэнцефалитом [40]. Ранее было показано, что из четырех штаммов EV-D68, обнаруженных в 1962 году, штамм Rhyne реплицировался в мозге и мышцах мышей-сосунков и вызвал паралич [9]. Вполне вероятно, что EV-D68 имеет родство к ЦНС, как и большинство других энтеровирусов [14].

#### **Роль EV-D68 в возникновении острого вялого паралича**

Острый вялый паралич (ОВП) представляет собой сложный клинический синдром с внезапным началом ощущения слабости в одной или нескольких конечностях, дыхательных и бульбарных мышцах в результате повреждения нижних двигательных нейронов [83, 84].

EV-D68 исторически был связан с респираторными заболеваниями. Однако вспышки летом 2014 и 2016 годов совпали с резким ростом числа случаев полиомиелитоподобного острого вялого паралича. Это поставило вопрос о возможности EV-D68 быть возбудителем ОВП.

В отдельных случаях вирус может вызывать симптомы острой слабости конечностей, даже паралича, с характерными аномалиями спинного мозга, проявляющимися при магнитно-резонансной томографии. В 2012 году в CDC поступили сообщения о 23 случаях ОВП (в основном у детей и молодых людей) в Калифорнии. EV-D68 был обнаружен в 2 из 19 доступных респираторных образцов [85]. Летом и осенью 2014 и 2016 годов, когда EV-D68 вызвал масштабную вспышку в Соединенных Штатах, число случаев ОВП также значительно увеличилось. Напротив, случаи ОВП в 2015 году, когда EV-D68 не был распространен, встречались относительно редко (рис. 5) [64, 80].

По данным CDC, в период с августа по декабрь 2014 года, во время национальной вспышки EV-D68-инфекции, было диагностировано 120 случаев ОВП. Заболеваемость ОВП в Калифорнии выросла с исходного уровня (0,028 случая) до 0,16 случая на 100 000 человек в год, при этом EV-D68 был наиболее распространенным вирусом, обнаруженным в образцах верхних дыхательных путей у лиц с ОВП [86]. Напротив, в 2015 году было зарегистрировано только 22 спорадических случая ОВП [32]. С июля по октябрь 2016 года количество подтвержденных случаев ОВП вновь резко возросло: у 144 человек подтвержден диагноз ОВП [32], все это сопровождалось увеличением циркуляции респираторного EV-D68 [87]. EV-D68 является основным патогеном, обнаруженным в респираторных образцах пациентов с ОВП [88, 89]. Более того, по сравнению с 2017 годом (35 случаев) количество подтвержден-

ных случаев ОВП (223) в 2018 году в США было значительно выше и также сопровождалось ростом циркуляции EV-D68 [59].

В Японии в конце лета/осени 2015 года было зарегистрировано 258 случаев EV-D68 и 59 случаев ОВП. В 2017 году зарегистрирован случай ОВП у пациента с EV-D68. Это первый случай ОВП, вызванный вирусом после эпидемии 2015 года и единственно зарегистрированный случай в 2017 году. ОВП, ассоциированный с EV-D68, может возникать даже в неэпидемический период, поэтому если у пациента имеется паралич, то ОВП, вызванный EV-D68, должен быть включен в дифференциальный диагноз, независимо от наличия эпидемической ситуации по EV-D68 [91].

В 2016 году число случаев ОВП, связанных с EV-D68, также заметно выросло в Европе [92]. В течение 2018 года в Великобритании наблюдалось увеличение числа зарегистрированных случаев ОВП, что совпало по времени с подъемом активности EV-D68, при этом вирус был обнаружен в 37,5% образцах из дыхательных путей больных с диагностированным ОВП [93] (рис. 6).

Энтеровирусы были обнаружены в 15 случаях, главным образом в образцах дыхательных путей; девять были типированы как EV-D68 [94]. Временная и географическая связь между распространением EV-D68 и кластеризацией ОВП предполагает сильную эпидемиологическую корреляцию между активной циркуляцией вируса и развитием заболевания [26].

Многочисленные исследования показывают, что трудно обнаружить какие-либо патогены, в том числе EV-D68, в спинномозговой жидкости пациентов с ОВП. Отсутствие прямых доказательств причин поражения центральной нервной системы представляет собой серьезное препятствие для дальнейшего изучения взаимосвязи между патогеном ОВП и EV-D68. По данным CDC, с 2014 года вирус был обнаружен в спинномозговой жидкости в четырех случаях из 558 подтвержденных случаев ОВП в США [80, 88]. Вирус был также идентифицирован в образце ликвора ребенка из Аргентины при исследовании группы случаев ОВП в 2016 году [95]. Более того, вскрытие пациента, умершего от менингомиелоэнцефалита и тяжелой острой смешанной пневмонии с симптомами миалгии и прогрессирующей слабостью рук, показало инфицирование EV-D68 ликвора и характерную гистопатологическую картину энтеровирусной инфекции центральной нервной системы [40]. Геномный анализ мазков из носоглотки и образцов ликвора из группы детей с подозрением на ОВП в Фениксе, штат Аризона, в сентябре 2016 года также показал, что вирус присутствовал в мазках в трех из четырех подтвержденных случаев. Однако, вирус не был обнаружен в образцах ликвора от этих пациентов [96].



В масштабном исследовании в Австралии, охватившем 2008–2014 годы, также был зафиксирован один случай обнаружения вируса в ликворе у пациента с ОВП, при этом другие материалы исследованы не были [51]. Кроме того, известно, что вирус субгруппы В3, наиболее распространенный в настоящее время, был обнаружен в жидкости бронхоальвеолярного лаважа и аспирате у ребенка с ОВП [97].

Приведенные данные подтверждают, что EV-D68 является этиологическим агентом ОВП в описанных случаях и обосновывают необходимость дальнейшего изучения этой взаимосвязи.

#### **Перспективы антивирусной терапии**

В настоящее время нет эффективных противовирусных препаратов или вакцин для лечения и профилактики EV-D68-инфекции. Легкие случаи EV-D68 проходят сами и не требуют иного лечения, кроме поддерживающей терапии, тогда как дети с более тяжелым течением заболевания нуждаются в госпитализации и часто в интенсивной терапии, включая искусственную вентиляцию легких [98]. Поскольку нет специфической профилактики EV-D68, обычные меры неспецифической профилактики должны применяться в общественных учреждениях и медицинских организациях [78].

Со времени вспышки 2014 года в США, показавшей необходимость в этиотропных препаратах, ведутся работы по созданию новых лекарственных средств и испытанию уже имеющихся с целью оценки их воздействия на EV-D68. Центры по контролю и профилактике заболеваний в США протестировали 16 препаратов в качестве возможных кандидатов для терапии EV-D68. Среди них отмечены разрабатываемый V-7074, применяемый в сочетании с покапавирусом для лечения полиомиелита, и DAS 181, разрабатываемый для лечения инфекций гриппа и парагриппа; предполагается, что эти препараты обладают способностью ингибировать вирус EV-D68 [98]. Другие препараты, такие как рупинтривир, энвирисим, находятся на доклинических испытаниях [99]. В новых исследованиях установлено, что селективный ингибитор обратного захвата серотонина флуоксетин (Прозак) ингибирует энтеровирус человека, взаимодействуя с белком 2С и препятствуя репликации РНК EV-D68 [32, 100].

Разработка эффективной противовирусной терапии опирается на вирусологические и иммунологические особенности EV-D68. После изучения кристаллической структуры вириона Liu с сотрудниками было показано, что плеконарил – соединение, связывающее капсид энтеровирусов и предотвращающее депротенинизацию вируса во время проникновения в клетку, обладает способностью ингибировать EV-D68 в полумаксимальной эффективной концентрации (EC50) 430 нМ, что делает его потенциаль-

ным кандидатом в противовирусные препараты [32]. Установлено также, что плеконарил ингибирует штамм Fernon 1962 года, но имеет ограниченную активность (требуется большая концентрация) против штаммов EV-D68 2014 года. Эти результаты иллюстрируют потенциальный эффект (по аналогии с вирусом гриппа), который обусловлен изменениями в вирусном геноме и может влиять на восприимчивость вируса к противовирусным препаратам [101].

В 2019 г. Zheng и сотрудники, при использовании криогенной электронной микроскопии (cryo EM), описали структуры трех вариантов капсида EV-D68: прокапсида, зрелого вириона и А-частицы. Далее были охарактеризованы два оригинальных моноклональных антитела (mAbs), 15C5 и 11G1, которые ингибируют инфекцию EV-D68 различными нейтрализующими механизмами. А-частица селективно связывается 11G1, тогда как 15C5 связывает зрелые вирионы и запускает их преобразование в классические А-частицы, имитируя взаимодействие с рецепторами хозяина и тем самым прерывая вирусную инфекцию. Оба моноклональных антитела проявляют защитное действие *in vivo*. Кроме того, было обнаружено, что моноклональное антитело А6-1, выделенное из EV-D68-инфицированной макаки-резуса (*Macaca mulatta*), связывается с петлей DE на поверхности VP1 капсида и препятствует взаимодействию между лигандом и  $\alpha 2,6$ -linked SAs рецептором клеток; также антитело может ингибировать инфекцию EV-D68 у мышей [17, 88]. Описание структуры EV-D68 и применение моноклональных антител обеспечивают структурный подход к разработке вакцин и терапевтических препаратов, а также предоставляют возможность для дальнейшего изучения биологических особенностей вируса и специфики его взаимодействия с хозяином.

#### **Методы идентификации EV-D68**

В зависимости от клинической картины заболевания, для выявления энтеровирусов может быть использовано несколько видов биоматериала, таких как ликвор, кал, респираторный материал и сыворотка/плазма [7]. Поскольку большинство ЭВ реализуют фекально-оральный механизм передачи и размножаются в кишечнике, то значительное количество вирионов обычно присутствует в фекалиях, являющихся оптимальным материалом для обнаружения и генотипирования энтеровирусов. Однако, EV-D68 реплицируется в носовой полости и не обнаруживается в фекальных образцах. Недавно опубликованный доклад ПАОЗ/ВОЗ рекомендует включать респираторные образцы в исследование при подозрении на ОВП [102]. Животные модели показали, что EV-D68 может также распространяться в ЦНС ретроградным аксональным транспортом [103]. Таким образом, при наличии у пациента

симптомов поражения ЦНС следует собирать несколько типов биоматериала: кал, ликвор, кровь и образцы содержимого дыхательных путей [7].

Молекулярно-генетические методы исследования являются золотым стандартом диагностики энтеровирусной инфекции. ОТ-ПЦР, нацеленная на область 5'НТР, используется в качестве обычного теста во многих лабораториях по всей Европе и в других частях мира [7]. Амплификация области 5'НТР позволяет идентифицировать ЭВ без генотипирования. Специфическая ОТ-ПЦР для обнаружения EV-D68 была разработана во время европейского проекта эпидемиологического надзора в 2014 году [55]. Система ОТ-ПЦР в режиме реального времени, разработанная Центрами по контролю и профилактике заболеваний США, хорошо зарекомендовала себя во время вспышки 2014 года и может быть использована для обнаружения вируса в клинических образцах, имеет потенциал для использования в качестве инструмента для быстрой диагностики и расследования вспышек EV-D68-ассоциированных инфекций в медицинских и научных лабораториях [104].

Секвенирование по Сенгеру генов структурных белков VP1, а иногда и VP4-2, содержащихся в положительных образцах ЭВ, считается золотым стандартом для определения генотипа энтеровирусов согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения. Секвенирование изменило формат диагностики, увеличив объем знаний о патогенах, их циркуляции и филогении. Филогенетический анализ может быть использован для поиска генетических связей внутри обширного подтипа

ЭВ. Вместе с тем типирование энтеровирусов остается сложным из-за наличия большого количества вариаций в геноме [105].

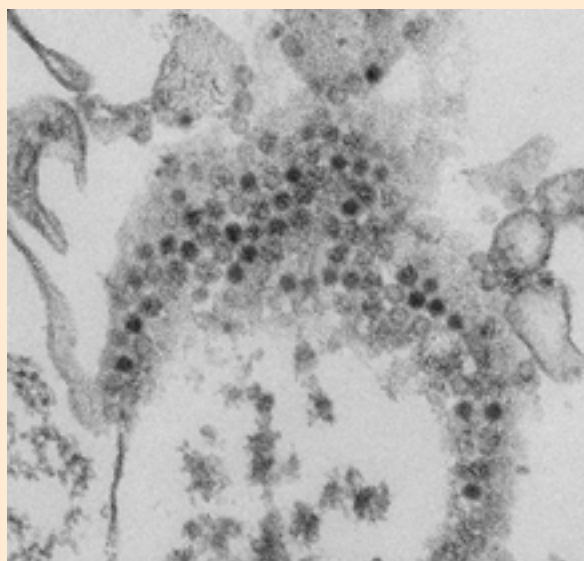
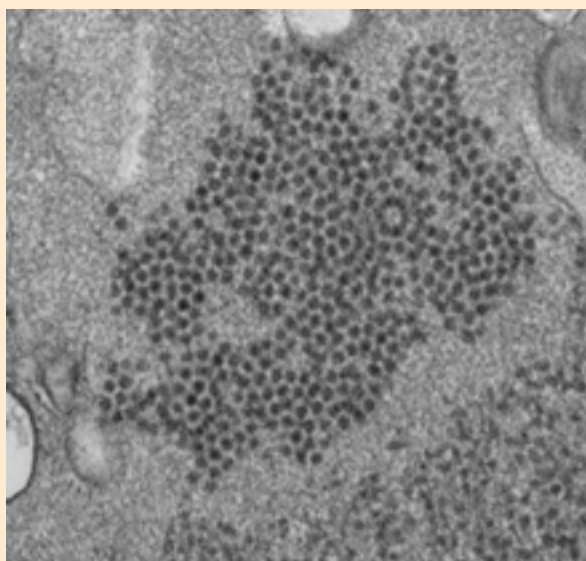
Таким образом, дифференциальная идентификация EV-D68 следует принятой схеме работы по выявлению других энтеровирусов: обнаружение вируса с помощью амплификации 5'НТР и типирование на основе амплификации и секвенирования участка гена VP1.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате научных исследований EV-D68, проведенных в последнее десятилетие, получены многочисленные данные, установившие факты широкой циркуляции вируса среди населения многих стран, способности вызывать sporadicкую заболеваемость и эпидемические вспышки острых респираторных заболеваний среди людей разного возраста, ассоциации вируса с острым вялым параличом, значительного генетического разнообразия и появления новых вариантов вируса. Начиная с 2010 года, этиологическое и эпидемиологическое значение вируса в инфекционной патологии человека заметно возросло, что побудило научные и медицинские организации, в первую очередь стран Западной Европы и США, к интенсификации усилий по разработке методов диагностики, терапии и мониторинга EV-D68.

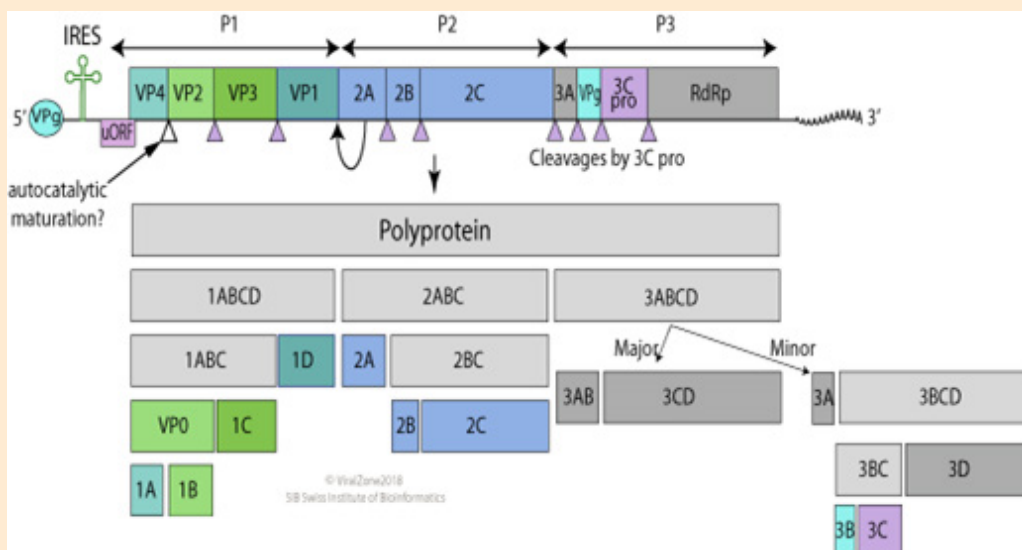
Эпидемиологические данные о распространенности EV-D68 на территории Российской Федерации отсутствуют.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

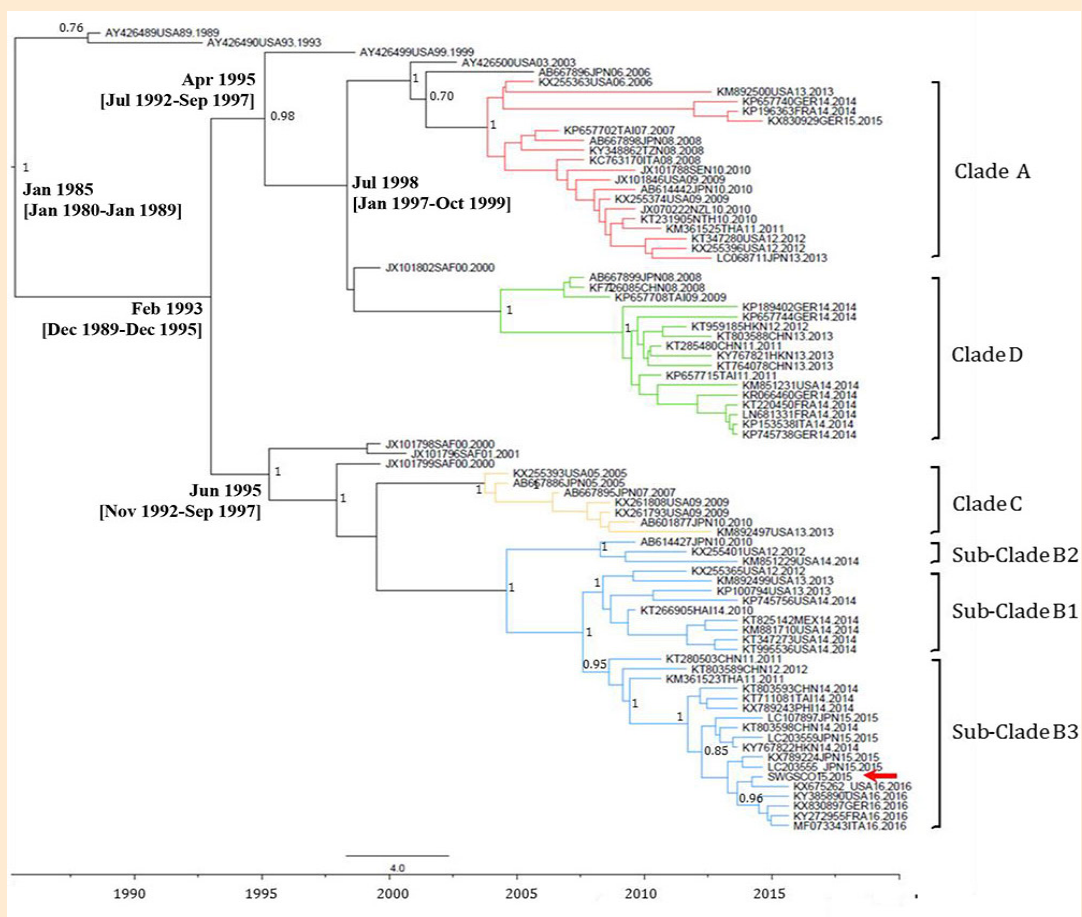


**РИС. 1.**

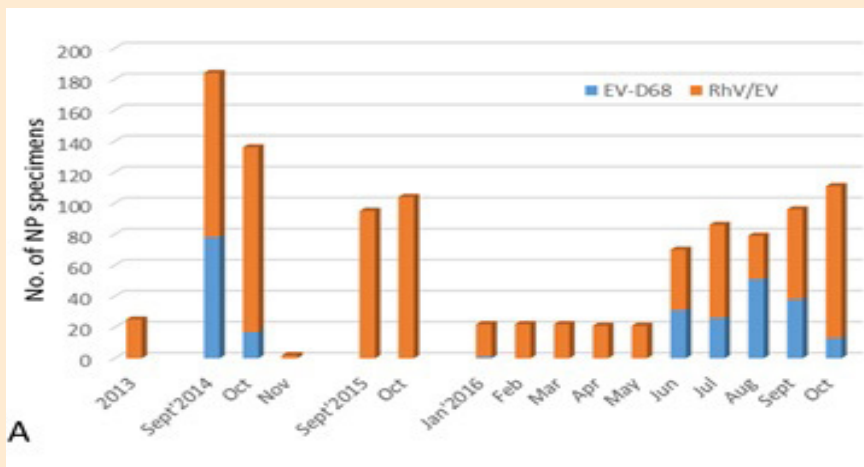
Электронная микрофотография вирионов EV-D68 [3].



**РИС. 2.** Структурная организация и протеолитический каскад генома энтеровирусов [13].

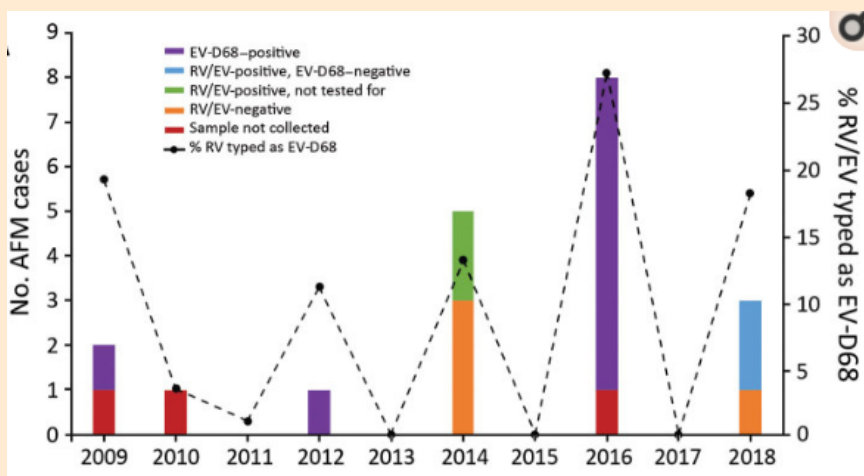


**РИС. 3.** Филогенетическое дерево, построенное на основе нуклеотидных последовательностей EV-D68 гена VP1. В анализе использовано 48 полных нуклеотидных последовательностей гена VP1. Шкала показывает календарные годы. Ветви окрашены в соответствии с генетической кладой. В названиях последовательностей указываются номер присоединения, место и год изоляции. Представлены 4 основных кланды от А до D. Клада В дополнительно разделена на B1-B3 [25].



**РИС. 4.**

Сезонное распределение обнаружения EV-D68 (абс.) с помощью ОТ-ПЦР в образцах назофарингеального аспирата больных респираторными заболеваниями, собранных с 2013 по октябрь 2016 года в США [64].



**РИС. 5.**

Ассоциация между распространенностью ОВП и EV-D68, Филадельфия, Пенсильвания, США, 2009–2018 гг. Процент образцов назофарингеального аспирата, положительных на RV/EV, которые были типированы как EV-D68 методом ПЦР с обратной транскрипцией в реальном времени [90].



**РИС. 6.**

Число случаев ОВП (n = 40) и обнаружения EV-D68 (n = 65) по месяцам, Великобритания, 1 января – 31 декабря 2018 года [94].

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Holm-Hansen C.C., Midgley S.E., Fischer T.K. Global emergence of enterovirus D68: a systematic review. *The Lancet Infectious Diseases*. 2016. Vol. 16. № 5. P. 64–75.
2. Frieden T.R., Harold Jaffe D.W., Thacker S.B., Moolenaar R.L. et al. Morbidity and Mortality Weekly Report Centers for Disease Control and Prevention MMWR Editorial and Production Staff MMWR Editorial Board. CDC. 2011.
3. Non-Polio Enterovirus | About EV-D68 | Enterovirus D68 | CDC [Электронный ресурс]. URL: <https://www.cdc.gov/non-polio-enterovirus/about/EV-D68.html> (дата обращения: 24.10.2019).
4. Huang Y.-P., Lin T.-L., Lin T.-H., Wu H.-S. Molecular and epidemiological study of enterovirus D68 in Taiwan. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* 2017. Vol. 50. № 4. P. 411–417.
5. Meijer A., Sanden S. van der, Snijders B.E.P., Jaramillo-Gutierrez G. et al. Emergence and epidemic occurrence of enterovirus 68 respiratory infections in The Netherlands in 2010. *Virology*. 2012. Vol. 423. № 1. P. 49–57.
6. Imamura T., Oshitani H. Global reemergence of enterovirus D68 as an important pathogen for acute respiratory infections. *Reviews in medical virology*. 2015. Vol. 25. № 2. P. 102–114.
7. Harvala H., Broberg E., Benschop K., Fischer T.K. Recommendations for enterovirus diagnostics and characterisation within and beyond Europe. *Journal of Clinical Virology*. 2018. Vol. 101. P. 11–17.
8. WHO | List of Blueprint priority diseases [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/en/> (дата обращения: 23.10.2019).
9. Schieble J.H., Fox V.L., Lennette E.H. A probable new human picornavirus associated with respiratory diseases. *American journal of epidemiology*. 1967. Vol. 85. № 2. P. 297–310.
10. Zell R., Delwart E., Gorbalenya A.E., Hovi T. et al. ICTV Virus Taxonomy Profile: Picornaviridae. *The Journal of general virology*. 2017. Vol. 98. № 10. P. 2421–2422.
11. Blomqvist S., Savolainen C., R man L., Roivainen M. et al. Human rhinovirus 87 and enterovirus 68 represent a unique serotype with rhinovirus and enterovirus features. *Journal of clinical microbiology*. 2002. Vol. 40. № 11. P. 4218–4223.
12. Ishiko H., Miura R., Shimada Y. et al. Human rhinovirus 87 identified as human enterovirus 68 by VP4-based molecular diagnosis. *Intervirology* 2002. Vol. 45. № 3. P. 136–141.
13. Picornaviridae-ViralZone page [Электронный ресурс]. URL: <https://viralzone.expasy.org/33> (дата обращения: 23.10.2019).
14. Knipe D.M., Howley P.M. *Fields Virology*. Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia. 2013.
15. Dutkiewicz M., Stachowiak A., Swiatkowska A., Ciesio ka J. Structure and function of RNA elements present in enteroviral genomes. *Acta Biochimica Polonica* 2016. Vol. 63. № 4. P. 623–630.
16. Gromeier M., Alexandert L., Wimmer E., Chanock R.M. Internal ribosomal entry site substitution eliminates neurovirulence in intergeneric poliovirus recombinants (neuropathogenicity/attenuation). 1996. P. 2370–2375.
17. Zhang Y., Cao J., Zhang S., Lee A.J. et al. Genetic changes found in a distinct clade of Enterovirus D68 associated with paralysis during the 2014 outbreak. *Virus Evolution*. 2016. Vol. 2. № 1. P. 15.
18. Furuse Y., Chaimongkol N., Okamoto M., Oshitani H. Evolutionary and Functional Diversity of the 5' Untranslated Region of Enterovirus D68: Increased Activity of the Internal Ribosome Entry Site of Viral Strains during the 2010s. *Viruses*. 2019. Vol. 11. № 7.
19. Tokarz R., Firth C., Madhi S.A., Howie S.R.C. et al. Worldwide emergence of multiple clades of enterovirus 68. *Journal of General Virology*. 2012. Vol. 93. PART 9. P. 1952–1958.
20. Oberste M.S., Maher K., Schnurr D., Flemister M.R. et al. Enterovirus 68 is associated with respiratory illness and shares biological features with both the enteroviruses and the rhinoviruses. *Journal of General Virology*. 2004. Vol. 85. № 9. P. 2577–2584.
21. Imamura T., Fuji N., Suzuki A., Tamaki R. et al. Enterovirus 68 among children with severe acute respiratory infection, the Philippines. *Emerging Infectious Diseases*. 2011. Vol. 17. № 8. P. 1430–1435.
22. Renois F., Bouin A., Andreoletti L. Enterovirus 68 in pediatric patients hospitalized for acute airway diseases. *Journal of Clinical Microbiology*. 2013. Vol. 51. № 2. P. 640–643.
23. Kaida A., Kubo H., Sekiguchi J., Ichiro et al. Enterovirus 68 in children with acute respiratory tract infections, Osaka, Japan. *Emerging Infectious Diseases*. 2011. Vol. 17. № 8. P. 1494–1497.
24. Ny N.T.H., Anh N.T., Hang V.T.T., Nguyet L.A. et al. Enterovirus D68 in Viet Nam (2009–2015). *Wellcome Open Research*. 2017. Vol. 2. P. 41.
25. Majumdar M., Martin J. Detection by Direct Next Generation Sequencing Analysis of Emerging Enterovirus D68 and C109 Strains in an Environmental Sample From Scotland. *Frontiers in microbiology*. 2018. Vol. 9. P. 1956.
26. Sun J., Hu X.-Y., Yu X.-F., Sun J. et al. Current Understanding of Human Enterovirus D68. *Viruses*. 2019. Vol. 11. № 6. P. 490.
27. Imamura T., Okamoto M., Nakakita S., Suzuki A. et al. Antigenic and Receptor Binding Properties of Enterovirus 68. *Journal of Virology*. 2013. Vol. 88. № 5. P. 2374–2384.
28. Uncapher C.R., DeWitt C.M., Colonno R.J. The major and minor group receptor families contain all but one human rhinovirus serotype. *Virology*. 1991. Vol. 180. № 2. P. 814–817.
29. Couceiro J.N., Paulson J.C., Baum L.G. Influenza virus strains selectively recognize sialyloligosaccharides on human respiratory epithelium; the role of the host cell in selection of hemagglutinin receptor specificity. *Virus research*. 1993. Vol. 29. № 2. P. 155–165.
30. Linsuwanon P., Puenpa J., Suwannakarn K., Auksornkitti V. et al. Molecular Epidemiology and Evolution of Human Enterovirus Serotype 68 in Thailand. *PLoS One*. 2012. Vol. 7 (5). P. 35190.
31. Hasegawa S., Hirano R., Okamoto-Nakagawa R., Ichiyama T. et al. Enterovirus 68 infection in children with asthma attacks: virus-induced asthma in Japanese children. *Allergy*. 2011. Vol. 66. № 12. P. 1618–1620.
32. Liu Y., Sheng J., Baggen J., Meng G. et al. Sialic acid-dependent cell entry of human enterovirus D68. *Nature Communications*. 2015. Vol. 6. № 1. P. 8865.
33. Liu Y., Sheng J., Baggen J., Meng G. et al. Sialic acid-dependent cell entry of human enterovirus D68. *Nature Communications*. 2015. Vol. 6. № 1. P. 8865.
34. Baggen J., Thibaut H.J., Staring J., Jae L.T. et al. Enterovirus D68 receptor requirements unveiled by haploid genetics. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2016. Vol. 113. № 5. P. 1399–1404.
35. Yang H. Structure, Expression, and Function of ICAM-5. *Comparative and Functional Genomics*. 2012. Vol. 2012. P. 1–11.
36. Lauinger I.L., Bible J.M., Halligan E.P., Aarons E.J. et al. Lineages, Sub-Lineages and Variants of Enterovirus 68 in Recent Outbreaks. *PLoS ONE*. 2012. Vol. 7. № 4. P. 36005.
37. Torres J.P., Farfan M.J., Izquierdo G., Piemonte P. et al. Enterovirus D68 infection, Chile, Spring 2014. *Emerging infectious diseases*. 2015. Vol. 21. № 4. P. 728–729.
38. Reiche J., B ttcher S., Diedrich S., Buchholz U. et al. Low-level Circulation of Enterovirus. *Emerg Infect Dis*. 2015. Vol. 21. № 5. P. 837–841.
39. Farrell J.J., Ikladios O., Wylie K.M., O'Rourke L.M. et al. Enterovirus D68-associated acute respiratory distress syndrome in adult, United States, 2014. *Emerging infectious diseases*. 2015. Vol. 21. № 5. P. 914–916.
40. Kreuter J.D., Barnes A., McCarthy J.E., Schwartzman J. et al. A fatal central nervous system enterovirus 68 infection. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2011. Vol. 135. № 6. P. 793–796.
41. Wang Z., Malanoski A.P., Lin B., Long N.C. et al. Broad Spectrum Respiratory Pathogen Analysis of Throat Swabs from Military Recruits Reveals Interference Between Rhinoviruses and Adenoviruses. *Microbial Ecology*. 2010. Vol. 59. № 4. P. 623–634.
42. Messacar K., Asturias E.J., Hixon A.M., Leer-Buter C. et al. Enterovirus D68 and acute flaccid myelitis—evaluating the evidence for causality. *The Lancet Infectious Diseases*. 2018. Vol. 18. № 8. P. 239–247.
43. Pfeiffer H., Bragstad K., Skram M., Dahl H. et al. Two cases of acute severe flaccid myelitis associated with enterovirus D68 infection in children, Norway, autumn 2014. *Eurosurveillance*. 2015. Vol. 20. № 10. P. 21062.
44. Jacobson L.M., Redd J.T., Schneider E., Lu X. et al. Outbreak of lower respiratory tract illness associated with human enterovirus 68 among American Indian children. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2012. Vol. 31. № 3. P. 309–312.
45. Linsuwanon P., Puenpa J., Suwannakarn K., Auksornkitti V. et al. Molecular epidemiology and evolution of human enterovirus serotype 68 in Thailand, 2006–2011. *PLoS one*. 2012. Vol. 7. № 5. P. 35190.
46. Ikeda T., Mizuta K., Abiko C., Aoki Y. et al. Acute respiratory infections due to enterovirus 68 in Yamagata, Japan between 2005 and 2010. *Microbiology and Immunology*. 2012. Vol. 56. № 2. P. 139–143.

47. Imamura T., Suzuki A., Lupisan S., Okamoto M. et al. Molecular Evolution of Enterovirus 68 Detected in the Philippines. *PLoS ONE*. 2013. Vol. 8. № 9.
48. Ly N., Tokarz R., Mishra N., Sameroff S. et al. Multiplex PCR analysis of clusters of unexplained viral respiratory tract infection in Cambodia. *Virology Journal*. 2014. Vol. 11. № 1. P. 224.
49. Xiang Z., Gonzalez R., Wang Z., Ren L. et al. Coxsackievirus A21, Acute Respiratory Tract Infection, China. *Emerging Infectious Diseases*. 2012. Vol. 18. № 5. P. 821–824.
50. Xiao Q., Ren L., Zheng S., Wang L. et al. Prevalence and molecular characterizations of enterovirus D68 among children with acute respiratory infection in China between 2012 and 2014. *Scientific Reports*. 2015. Vol. 5. Nov. P. 1–10.
51. Levy A., Roberts J., Lang J., Tempone S. et al. Enterovirus D68 disease and molecular epidemiology in Australia. *Journal of Clinical Virology*. 2015. Vol. 69. P. 117–121.
52. Todd A.K., Hall R.J., Wang J., Peacey M. et al. Detection and whole genome sequence analysis of an enterovirus 68 cluster. *Virology*. 2013. Vol. 10. P. 103.
53. Ng K.T., Oong X.Y., Pang Y.K., Hanafi N.S. et al. Outbreaks of enterovirus D68 in Malaysia: genetic relatedness to the recent US outbreak strains. *Emerging microbes & infections*. 2015. Vol. 4. № 8. P. 47.
54. Skowronski D.M., Chambers C., Sabaiduc S., Murti M. et al. Systematic community- and hospital-based surveillance for enterovirus-D68 in three Canadian provinces, August to December 2014. *Eurosurveillance*. 2015. Vol. 20. № 43. P. 30047.
55. Poelman R., Schuffenecker I., Leer-Buter C. Van, Josset L. et al. European surveillance for enterovirus D68 during the emerging North-American outbreak in 2014. *Journal of Clinical Virology*. 2015. Vol. 71. P. 1–9.
56. Poelman R., Sch Invinck E.H., Borger R., Niesters H.G.M. et al. The emergence of enterovirus D68 in a Dutch University Medical Center and the necessity for routinely screening for respiratory viruses. *Journal of Clinical Virology*. 2015. Vol. 62. P. 1–5.
57. Bragstad K., Jakobsen K., Rojahn A.E., Skram M.K. et al. High frequency of enterovirus D68 in children hospitalised with respiratory illness in Norway, autumn 2014. *Influenza and Other Respiratory Viruses*. 2015. Vol. 9. № 2. P. 59–63.
58. Gimferrer L., Campins M., Gema M., Esperalba J. et al. First Enterovirus D68 (EV-D68) cases detected in hospitalised patients in a tertiary care university hospital in Spain, October 2014. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015. Vol. 33 (9). P. 585–589.
59. Midgley S.E., Christiansen C.B., Poulsen M.W., Hansen C.H. et al. Emergence of enterovirus D68 in Denmark. *European communicable disease bulletin*. 2015. Vol. 20 (17). P. 1–6.
60. Lang M., Mirand A., Savy N., Henquell C. et al. Acute flaccid paralysis following enterovirus D68 associated pneumonia, France, 2014. *Eurosurveillance*. 2014. Vol. 19. № 44. P. 20952.
61. Dyrdak R., Rotz n- stlund M., Samuelson A., Eriksson M. et al. Coexistence of two clades of enterovirus D68 in pediatric Swedish patients in the summer and fall of 2014. *Infectious Diseases*. 2015. Vol. 47. № 10. P. 734–738.
62. Zhang T., Ren L., Luo M., Li A. et al. Enterovirus D68–Associated Severe Pneumonia, China, 2014. *Emerging Infectious Diseases*. 2015. Vol. 21. № 5. P. 916–918.
63. Knoester M., Sch Invinck E.H., Poelman R., Smit S. et al. Upsurge of enterovirus D68, the Netherlands, 2016. *Emerging Infectious Diseases*. 2017. Vol. 23. № 1. P. 140–143.
64. Wang G., Zhuge J., Huang W., Nolan S.M. et al. Enterovirus D68 Subclade B3 Strain Circulating and Causing an Outbreak in the United States in 2016. *Scientific Reports*. 2017. Vol. 7. № 1. P. 1–8.
65. Ecdc. Main conclusions and options for response rapid risk assessment Enterovirus detections associated with severe neurological symptoms in children and adults in European countries [Электронный ресурс]. URL <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-risk-assessment-enterovirus-> (дата обращения: 24.10.2019).
66. Dyrdak R., Grabbe M., Hammes B., Ekwall J. et al. Outbreak of enterovirus D68 of the new B3 lineage in Stockholm, Sweden, August to September 2016. *Euro surveillance: bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2016. Vol. 21. № 46.
67. Williams C.J., Thomas R.H., Pickersgill T.P., Lyons M. et al. Cluster of atypical adult Guillain-Barré syndrome temporally associated with neurological illness due to EV-D68 in children, South Wales, United Kingdom, October 2015 to January 2016. *Eurosurveillance*. 2016. Vol. 21. № 4. P. 26–32.
68. Cabrerizo M., Garc a-I guez J.P., Munell F., Amado A. et al. First Cases of Severe Flaccid Paralysis Associated with Enterovirus D68 Infection in Spain, 2015–2016. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2017. Vol. 36. № 12. P. 2015–2016.
69. Giombini E., Rueca M., Barberi W., Iori A.P. et al. Enterovirus D68–Associated acute flaccid myelitis in immunocompromised woman, Italy. *Emerging Infectious Diseases*. 2017. Vol. 23. № 10. P. 1690–1693.
70. Stacpoole S.R.L., Molyneux A., Bumer D. Acute segmental poliomyelitis-like flaccid paralysis in an adult in the UK, associated with enterovirus D68. *Practical neurology*. 2017. Vol. 17. № 4. P. 297–301.
71. Esposito S., Chidini G., Cinnante C., Napolitano L. et al. Acute flaccid myelitis associated with enterovirus-D68 infection in an otherwise healthy child. *Virology Journal*. 2017. Vol. 14 (4).
72. Antona D., Kossorotoff M., Schuffenecker I., Mirand A. et al. Severe paediatric conditions linked with EV-A71 and EV-D68, France, May to October 2016. *Eurosurveillance*. 2016. Vol. 21. № 46. P. 30402.
73. Pebody R., Ramsay M., Dunning J., Foulkes S. et al. An increase in reports of acute flaccid paralysis (AFP) in the United Kingdom, 1 January 2018 – 21 January 2019: Early findings. *Eurosurveillance*. 2019. Vol. 24. № 6. P. 1900093.
74. Stephenson J. CDC Tracking Enterovirus D-68 Outbreak Causing Severe Respiratory Illness in Children in the Midwest. *JAMA*. 2014. T. 312. № 13. C. 1290.
75. Midgley C.M., Jackson M.A., Selvarangan R., Turabelidze G. et al. Severe respiratory illness associated with enterovirus D68 - Missouri and Illinois, 2014. *American Journal of Transplantation*. 2014. Vol. 14. № 11. P. 2662–2663.
76. Esposito S., Zampiero A., Ruggiero L., Madini B. et al. Enterovirus D68-associated community-acquired pneumonia in children living in Milan, Italy. *Journal of Clinical Virology*. 2015. Vol. 68. P. 94–96.
77. Messacar K., Abzug M.J., Dominguez S.R. The Emergence of Enterovirus-D68. *Microbiol Spectrum*. 2016. Vol. 4 (3).
78. Oermann C.M., Schuster J.E., Conners G.P., Newland J.G. et al. Enterovirus D68. A Focused Review and Clinical Highlights from the 2014 U.S. Outbreak. *Annals of the American Thoracic Society*. 2015. Vol. 12. № 5. P. 775–781.
79. Kubi J.A., Mutocheluh M., Bonney J.H.K., Ampofo W.K. et al. Molecular detection of enterovirus D68 among children with acute respiratory tract infection in Ghana. *African journal of laboratory medicine*. 2019. Vol. 8. № 1. P. 732.
80. Messacar K., Robinson C.C., Pretty K., Yuan J. et al. Surveillance for enterovirus D68 in colorado children reveals continued circulation. *Journal of Clinical Virology*. 2017. Vol. 92. P. 39–41.
81. Imamura T., Suzuki A., Lupisan S., Kamigaki T. et al. Detection of enterovirus 68 in serum from pediatric patients with pneumonia and their clinical outcomes. *Influenza and other Respiratory Viruses*. 2014. Vol. 8. № 1. P. 21–24.
82. Lulu S., Waubant E., Glaser C., Van Haren K. *American Academy of Neurology. A Neurology. Advanstar Communications*. 2014. P. 335.
83. Mirand A., Peigue-Lafeuille H. Acute flaccid myelitis and enteroviruses: an ongoing story. *The Lancet*. 2015. Vol. 385. № 9978. P. 1601–1602.
84. Ayukekbong J.A., Bergstr M.T. Polio will go, acute flaccid paralysis will stay. *The Lancet*. 2014. Vol. 383. № 9936. P. 2209–2210.
85. Haren K. Van, Ayscue P., Waubant E., Clayton A. et al. Acute Flaccid Myelitis of Unknown Etiology in California, 2012–2015. *JAMA*. 2015. Vol. 314. № 24. P. 2663.
86. Sejvar J.J., Lopez A.S., Cortese M.M., Leshem E. et al. Acute Flaccid Myelitis in the United States, August–December 2014: Results of Nationwide Surveillance. *Clinical Infectious Diseases*. 2016. Vol. 63. № 6. P. 737–745.
87. Naccache S., Bender J., Desai J., Van T. et al. Acute Flaccid Myelitis Cases Presenting During a Spike in Respiratory Enterovirus D68 Circulation: Case Series From a Single Pediatric Referral Center. *Open Forum Infectious Diseases*. 2017. Vol. 4. № suppl\_1. P. 305–306.
88. Zheng H., Wang J., Li B., Guo L. et al. A Novel Neutralizing Antibody Specific to the DE Loop of VP1 Can Inhibit EV-D68 Infection in Mice. *Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950)*. 2018. Vol. 201. № 9. P. 2557–2569.
89. Zheng Q., Zhu R., Xu L., He M. et al. Atomic structures of enterovirus D68 in complex with two monoclonal antibodies define distinct mechanisms of viral neutralization. *Nature Microbiology*. 2019. Vol. 4. № 1. P. 124–133.
90. Uprety P., Curtis D., Elkan M., Fink J. et al. Association of Enterovirus D68 with Acute Flaccid Myelitis, Philadelphia, Pennsylvania, USA, 2009–2018. *Emerging infectious diseases*. 2019. Vol. 25. № 9. P. 1676–1682.
91. Hatayama K., Goto S., Yashiro M., Mori H. et al. Acute flaccid myelitis associated with enterovirus D68 in a non-epidemic setting. *IDCases*. 2019. Vol. 17. P. 00549.

92. Hurley D. Rise in Acute Flaccid Myelitis Cases Reported in the US and Europe. *Neurology Today*. 2017. Vol. 17. № 5. P. 8–9.
93. Force T.U.K.A.F.P. (AFP) T. An increase in reports of acute flaccid paralysis (AFP) in the United Kingdom, 1 January 2018 – 21 January 2019: early findings / Force T.U.K.A.F.P. (AFP) T // *Eurosurveillance*. 2019. Vol. 24. № 6. P. 1900093.
94. The United Kingdom Acute Flaccid Paralysis Afp Task Force T.U.K.A.F.P. (AFP) T. An increase in reports of acute flaccid paralysis (AFP) in the United Kingdom, 1 January 2018–21 January 2019: early findings // *European communicable disease bulletin*. 2019. Vol. 24. № 6.
95. Perez G., Rosanova M.T., Freire M.C., Paz M.I. Unusual increase of cases of myelitis in a pediatric hospital in Argentina. *Archivos Argentinos de Pediatría*. 2017. Vol. 115. № 4. P. 364–369.
96. Bowers J.R., Valentine M., Harrison V., Fofanov V.Y. et al. Genomic Analyses of Acute Flaccid Myelitis Cases among a Cluster in Arizona Provide Further Evidence of Enterovirus D68 Role. *mBio*. 2019. Vol. 10. № 1.
97. Esposito S., Chidini G., Cinnante C., Napolitano L. et al. Acute flaccid myelitis associated with enterovirus-D68 infection in an otherwise healthy child. *Virology Journal*. 2017. Vol. 14. № 1. P. 1–5.
98. Esposito S., Bosis S., Niesters H., Principi N. et al. Enterovirus D68 Infection. *Viruses*. 2015. Vol. 7. № 11. P. 6043–6050.
99. Smee D.F., Evans W.J., Nicolaou K.C., Tarbet E.B. et al. Susceptibilities of enterovirus D68, enterovirus 71, and rhinovirus 87 strains to various antiviral compounds. *Antiviral Research*. 2016. Vol. 131. P. 61–65.
100. Ulferts R., Linden L. van der, Thibaut H.J., Lanke K.H.W. et al. Selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine inhibits replication of human enteroviruses B and D by targeting viral protein 2C. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2013. Vol. 57. № 4. P. 1952–1956.
101. Moss R.B. Enterovirus 68 Infection-Association with Asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2016. Vol. 4. № 2. P. 226–228.
102. PAHO/WHO report 2017Epidemiological Alert Acute Flaccid Myelitis associated with enterovirus D68 in the context of Acute Flaccid Paralysis surveillance Situation summary in the Americas and other regions / 2017 PAHO//WHO report – 2017.
103. Morrey J.D., Wang H., Hurst B.L., Zukor K. et al. Causation of Acute Flaccid Paralysis by Myelitis and Myositis in Enterovirus-D68 Infected Mice Deficient in Interferon  $\alpha\beta/\gamma$  Receptor Deficient Mice. *Viruses*. 2018. Vol. 10. № 1.
104. Zhuge J., Vail E., Bush J.L., Singelakis L. et al. Evaluation of a Real-Time Reverse Transcription-PCR Assay for Detection of Enterovirus D68 in Clinical Samples from an Outbreak in New York State in 2014. *Journal of clinical microbiology*. 2015. Vol. 53. № 6. P. 1915–1920.
105. Midgley C.M., Watson J.T., Nix W.A., Curns A.T. et al. Severe respiratory illness associated with a nationwide outbreak of enterovirus D68 in the USA (2014): a descriptive epidemiological investigation. *The Lancet. Respiratory medicine*. 2015. Vol. 3. № 11. P. 879–887.