

Вирусологическая и клинико-эпидемиологическая характеристика серозных менингитов в Москве (2008 – 2012 гг.)

О.Е. Иванова¹ (poliom@aha.ru), Т.П. Еремеева¹, А.Н. Лукашев¹, О.Ю. Байкова¹, М.С. Ярмольская², С.Г. Курибко², В.С. Петина², М.В. Базарова³, А.К. Шакарян^{1,3}, И.В. Митрофанова³, Н.А. Малышев³, М.Л. Яковенко^{1,4}

¹Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова, Москва

²ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в городе Москве»

³Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы

⁴Институт физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва

Резюме

В работе дана вирусологическая и клинико-эпидемиологическая характеристика случаев серозных менингитов (СМ) в Москве за пятилетний период (2008 – 2012 гг.). Клинический диагноз был подтвержден лабораторно у 46% пациентов. Идентифицированы неполиомиелитные энтеровирусы 28 серотипов. Большинство случаев заболевания связано с вирусами группы HEV-B (23 серотипа), среди них преобладали вирусы E30 (38%), E6 (23%) и CVB (17%), среди последних превалировал вирус CVB5 (46%). Случаи, связанные с вирусами группы HEV-A (CVA2, CVA3, CVA6, CVA10, EV71), составили 3,3%. Наблюдалась смена превалирующего возбудителя СМ: вирус E30 в 2008 – 2009 годах, вирус E6 – в 2010 – 2012 годах. Определены основные циркулирующие генотипы вируса E30: e (2008 – 2011 гг.), h (2011 г.), a (2012 г.). Главные характеристики эпидпроцесса СМ в мегаполисе с населением более 12 млн человек были такими же, как и в других регионах России и странах с умеренным климатом: летне-осенняя сезонность, среди заболевших преобладание детей в возрасте от 5 до 15 лет и лиц мужского пола. Эпидемический процесс характеризовался спорадической заболеваемостью, что может быть связано с существованием условий, которые сдерживают его реализацию в виде вспышек (хорошие социально-бытовые условия проживания, качественное водоснабжение, ограниченное использование населением рек для купания).

Ключевые слова: серозные менингиты, энтеровирусы, серотипы, генотипы

Virological, Clinical and Epidemiological Characteristics of Aseptic Meningitis in Moscow (2008 – 2012)

O.E. Ivanova¹ (poliom@aha.ru), T.P. Eremeeva¹, A.N. Lukashov¹, O.Yu. Baykova¹, M.S. Yarmolskaya², S.G. Kuribko², V.S. Petina², M.V. Bazarova³, A.K. Shakaryan^{1,3}, I.V. Mitrofanova³, N.A. Malyshev³, M.L. Yakovenko^{1,4}

¹M.P. Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis, Moscow

²Federal Budget Institution of Health «Center of Hygiene and Epidemiology in Moscow»

³Moscow Infectious Clinical Hospital № 1, Department of Healthcare, Moscow

⁴A.N. Belozersky Institute of Physical-Chemical Biology of M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow

Abstract

Purpose of the study – virological, clinical and epidemiological features of aseptic meningitis (AM) cases in Moscow for the 5-year period (2008 – 2012).

Materials and Methods. The clinical materials (881 faecal samples, 614 samples of cerebrospinal fluid) of 1073 patients with clinical diagnosis AM were investigated. Virus isolation from stool samples were performed in cell cultures RD and HEp-2 (Cincinnati). Serotype of the strains was determined in microneutralization test by using RIVM horse antisera which allow to identify 56 of enterovirus serotypes, or by partial VP1 gene sequencing. Detection of enterovirus RNA in cerebrospinal fluid was carried out by real-time PCR.

Clinical diagnosis was laboratory confirmed in 46% of the patients. Non-polio enteroviruses belonging to 28-serotypes were identified. The majority of cases were associated with viruses of group HEV-B (23 serotypes), dominated by viruses E30 (38%), E6 (23%) and CVB (17%). Virus CVB5 was predominated among CVB viruses (46%). Cases related to viruses of group HEV-A (CVA2, CVA3, CVA6, CVA10, EV71) amounted to 3.3%. Change of the leading pathogen of AM was observed: from E30 virus in 2008 – 2009 to E6 virus in 2010 – 2012. The main circulating genotypes of E30 virus were identified: genotypes e (2008 – 2011), genotype h (2011), genotype a (2012). The main characteristics of epidemiological process of AM in megalopolis with population of over 12 million people were the same as in other regions of Russia and countries with temperate climate: summer-autumn seasonality, prevalence of children aged 5 to 15 years and male persons. The epidemic process was characterized by sporadic incidence which may be due to existence of conditions that constrain its realization as outbreaks (good social conditions of living, good water supply, limited use of rivers for bathing by population). The 5-year monitoring studies of AM including identification of the causative agent (serotype and genotype) were implemented in Moscow for the first time. Such research can be the basis for epidemiological prognosis in concrete territories.

Key words: aseptic meningitis, enteroviruses, serotypes, genotypes

Введение

Энтеровирусы (ЭВ) человека (род *Enterovirus*, семейство *Picornaviridae*) широко распространены во всем мире, они вызывают заболевания с разнообразным спектром клинических проявлений – от бессимптомной или легко протекающей инфекции (простудоподобная, ухудшение общего самочувствия) до тяжелых форм болезней (полиомиелит, энцефалит, сепсис-подобная у новорожденных, ящуроподобная и т.д.) [1]. Заболевания, вызываемые энтеровирусами, могут проявляться в виде спорадических случаев или в виде вспышек, охватывающих значительное количество больных.

Серозный (асептический) менингит является наиболее частой из регистрируемых форм энтеровирусной инфекции как у детей, так и у взрослых [2]. Его этиологическими агентами могут быть энтеровирусы разных групп, но заболеваемость преимущественно определяется вирусами группы HEV-B [3]. В конце XX – начале XXI века вспышки и случаи спорадической заболеваемости в странах Европы и США были в основном связаны с вирусами ECHO6 (E6), E9, E11, E13, E18, E30, вирусами группы Coxsackie B (CVB) [4 – 10]. В России в 2008 году был введен эпидемиологический надзор за энтеровирусными инфекциями, предусматривающий в числе прочего регистрацию и лабораторное подтверждение случаев заболевания серозным менингитом [11]. Ежегодно в стране регистрируют от 4 до 10 тыс. случаев энтеровирусной инфекции (от 2,94 до 7,02 на 100 тыс. населения с 2006 по 2012 год), доля серозных менингитов в их общей структуре составляет около 60% [7]. Наиболее часто случаи заболевания были связаны с вирусами E6, E30, E9, CVB5, CVA9, CVA6, E18, E25 [4 – 7, 12]. Вспышки и случаи групповой заболеваемости чаще всего возникали в Сибири и на Дальнем Востоке. В Москве в течение 2008 – 2012 годов регистрировали только спорадические случаи серозных менингитов.

Цель исследования – вирусологическая и клинко-эпидемиологическая характеристика случаев серозных менингитов в Москве в 2008 – 2012 годах.

Материалы и методы

Клинические материалы (881 образец фекалий, 614 образцов ликвора) были получены от 1073 больных с клиническим диагнозом «серозный менингит», госпитализированных в Инфекционную клиническую больницу № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы в 2008 – 2012 годах. От 459 больных были получены только образцы фекалий, от 192 больных – только ликвора, от 422 больных – фекалий и ликвора.

Вирусологические исследования

Выделение вирусов из образцов фекалий и последующую идентификацию проводили в соответствии со стандартным протоколом ВОЗ [13]. Для вы-

деления вирусов использовали культуры клеток RD и HEp-2 (Cincinnati). Серотипы штаммов определяли в реакции микронеutralизации с тремя наборами лошадиных антисывороток производства RIVM (Bilthoven, Нидерланды, любезно предоставлены д-ром H. van der Avoort), позволяющих идентифицировать энтеровирусы 56 серотипов (11 вирусов группы HEV-A, 39 вирусов группы HEV-B, 5 вирусов группы HEV-C, 1 – группы HEV D) и 2 вируса (E22 и E23), отнесенные к роду *Parechovirus*.

Молекулярно-биологические исследования

Серотипы вирусов, которые не удалось идентифицировать в реакции нейтрализации, были определены с помощью молекулярного типирования, основанного на определении нуклеотидной последовательности области генома VP1 [14].

Выделение РНК энтеровирусов из образцов ликвора и реакцию обратной транскрипции проводили с помощью наборов реагентов «Рибо-преп» («АмплиСенс», Россия) и «Реверта-L» («АмплиСенс», Россия). Дальнейшую детекцию энтеровирусной РНК осуществляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с гибридационно-флуоресцентной детекцией с помощью набора реагентов («АмплиСенс® Enterovirus-FL», Россия).

Результаты и обсуждение

Демографические сведения о больных представлены на рисунке. 1. Данные о возрасте были известны у 926 пациентов. Среди них большинство составляли дети в возрасте от 5 до 15 лет – 57,3% (531 ребенок). Случаи заболевания среди детей до 5 лет и взрослых (старше 15 лет) составляли соответственно 22,6 и 20,1% (209 и 186 случаев). Больных мужского пола (из 906 больных с известными гендерными сведениями) было значительно больше, чем женского, – 62,9 и 37,1% (570 и 336 пациентов) соответственно. Такое же соотношение отмечено среди детей до 5 лет и от 5 до 15 лет – доля лиц мужского пола в этих группах составляла 65,6 и 64,8% соответственно. Среди больных старше 15 лет количество мужчин и женщин было равным.

В течение периода наблюдения обычно исследовали материал от 158 до 174 пациентов в год, кроме 2008 года, когда было выявлено наибольшее количество случаев менингита (401 случай).

Заболевания регистрировали в течение всего года: в зимне-весенний сезон отмечали единичные случаи, подъем начинался в июне, достигал пика в августе и сохранял высокие значения в сентябре – октябре (рис. 2).

У 95% пациентов отмечено острое начало развития инфекции с лихорадкой и умеренной интоксикацией. В части случаев (38%) лихорадка была двухволновой, при этом длительность первой волны составляла от одного до трех дней с последующим периодом нормотермии такой же продолжительности. Вторая волна лихорадки сопровождалась присоединением общемозговой симптомати-

Рисунок 1.

Возрастное и гендерное распределение случаев серозных менингитов в Москве в 2008 – 2012 годах

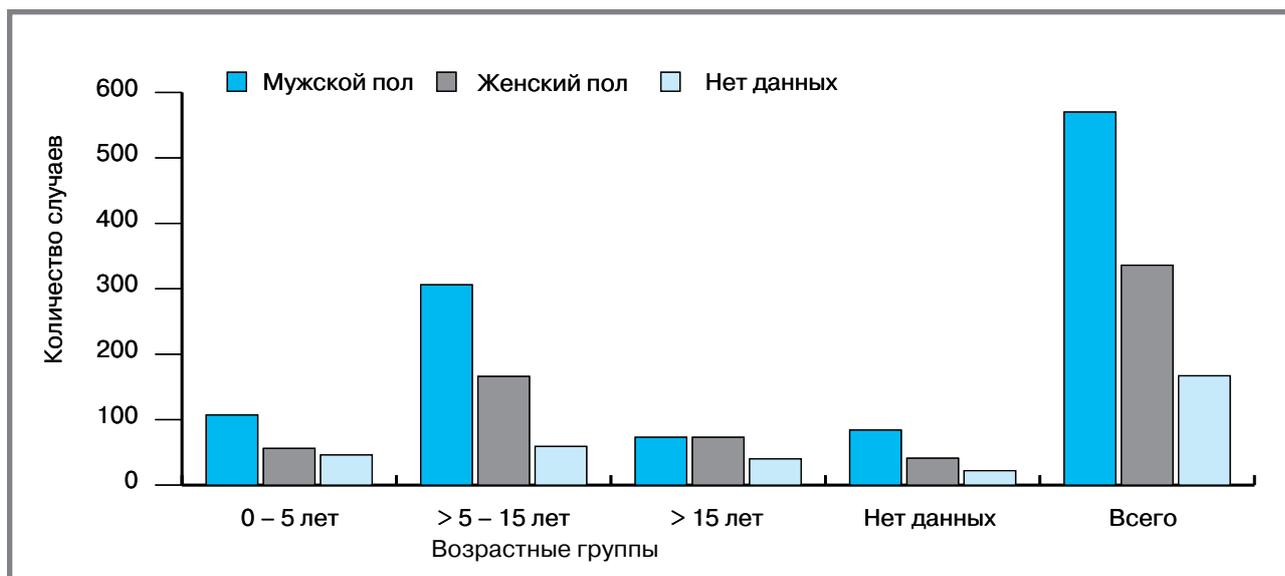
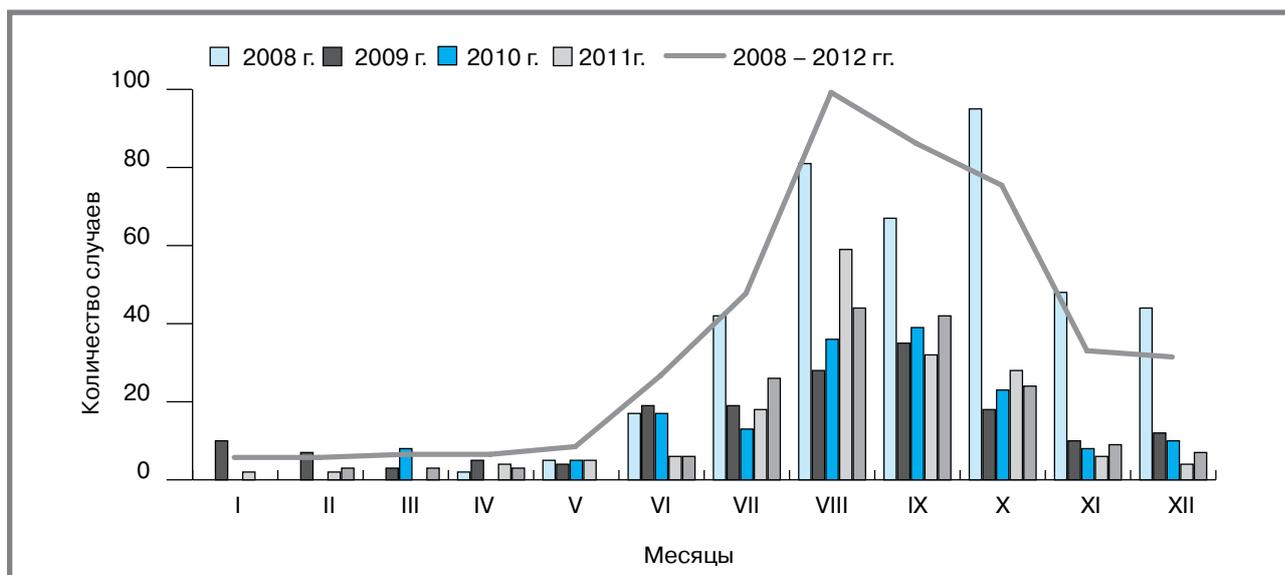


Рисунок 2.

Сезонное распределение случаев серозных менингитов в Москве в 2008 – 2012 годах



ки и интоксикации. Общемозговая симптоматика в виде головных болей, тошноты, рвоты, светобоязни, гиперракузии, гиперестезии выявлялась не у всех пациентов, однако для большинства (85%) было характерно наличие двух и более симптомов со стороны ЦНС. Ведущими жалобами были головные боли. Локализация головной боли не имела прогностического или диагностического значения. Часть пациентов жаловались на головные боли в затылочной области, часть – в теменной и лобной областях. Крайне редкими были жалобы на боли в висках. У 82% пациентов отмечалась рвота, не связанная с приемом пищи и не приносящая облегчения. Кратность эпизодов рвоты также не имела диагностического и прогностического значения. Характерным было сохранение головной боли

и тошноты даже после нормализации температуры на фоне приема антипиретиков или болеутоляющих средств. При клиническом осмотре обнаружались невыраженные катаральные изменения в ротоглотке. Также выявлялись симптомы раздражения мозговых оболочек: ригидность затылочных мышц, симптомы Кернига, Брудзинского, симптом посадки. Менингеальные признаки выявлялись у 96,5% пациентов, однако их сочетания и степень выраженности были разными. Наиболее частым симптомом была ригидность затылочных мышц.

Таким образом, клиническая диагностика энтеровирусных менингитов проводилась с учетом данных анамнеза (острое инфекционное начало заболевания), жалоб, типичных клинических симптомов, а также результатов исследования cerebro-

спинальной жидкости (ликвора). Воспалительные изменения в ликворе служили наиболее достоверным признаком менингита. Плеоцитоз ликвора в первые сутки заболевания мог носить нейтрофильный характер, в конце первой недели – всегда лимфоцитарный. Величина плеоцитоза не имела решающего значения. В большинстве случаев выявлялся невысокий (до 300 кл./мкл) плеоцитоз с нормальным содержанием белка, сахара, лактата и хлоридов.

Ввиду типичной клинической картины заболевания критериями лабораторного подтверждения диагноза были детекция РНК энтеровируса методом ПЦР в ликворе и/или ее выделение из образцов фекалий на культуре клеток RD и HEp-2 (Cincinnati). Клинический диагноз был подтвержден лабораторно у 496 больных (46%). Частота выявления энтеровирусов в ликворе составила 35,5%, из фекалий вирус выделяли в 24,1% случаев. В материалах пациентов, у которых исследовали и ликвор, и фекалии, вирус был выявлен в 59,5% случаев. В 44,8% всех исследованных парных образцов вирус обнаруживали параллельно и в пробах фекалий, и в ликворе.

У 368 пациентов были идентифицированы непوليوмиелитные энтеровирусы (НПЭВ) 28 серотипов, у двух – вирусы группы CVB1-6 и у четырех – НПЭВ, серотип которых не удалось идентифицировать из-за малого количества вирусной РНК или наличия смеси энтеровирусов (табл. 1). Подавляющее большинство случаев (352 случая, 96%) было связано с вирусами группы HEV-B (23 серотипа), среди которых преобладали вирусы E30 (38%), E6 (23%) и вирусы CVB (17%). Среди вирусов CVB преобладал вирус CVB5 (46%). Случаи, связанные с вирусами группы HEV-A (CVA2, CVA3, CVA6, CVA10, EV71), составили 3,3%. Наблюдали смену преобладающего

возбудителя менингитов: вирус E30 доминировал в 2008 – 2009 годах, вирус E6 – в 2010 – 2012 годах (рис. 3). В 2008 году значительный вклад в заболеваемость внес вирус E11, в 2009 – E9, в 2012 году – CVB5. Эти вирусы выделяли практически каждый год в течение всего срока наблюдения (см. табл. 1).

Мы определили генетическую принадлежность штаммов вируса E30, с которым было связано наибольшее количество случаев менингитов в Москве. Генотипирование было выполнено для 24 штаммов E30 (табл. 2).

Принадлежность вируса к генотипу определяли на основании филогенетического анализа нуклеотидной последовательности в области генома VP1 [9]. Большинство исследованных штаммов (19 из 24 штаммов – 79%) относились к генотипу **e**, который циркулировал в 2008 – 2011 годах. В 2011 году наряду с генотипом **e** (2 из 6 штаммов) был выявлен генотип **h** (3 из 6 штаммов). В 2012 году генотип **e** не обнаружен, а два из трех выделенных штаммов принадлежали к генотипу **a**, который является эндемичным для Российской Федерации и в настоящее время практически не встречается в других странах мира [15].

Основные характеристики эпидпроцесса серозных менингитов в Москве в 2008 – 2012 годах были такими же, как и в других регионах России и в других странах с умеренным климатом: выраженная летне-осенняя сезонность, преобладание среди заболевших детей в возрасте от 5 до 15 лет и лиц мужского пола. В отличие от таких крупных городов, как Хабаровск и Нижний Новгород [4, 6], заболеваемость в Москве имела спорадический характер. Отсутствие вспышек серозного менингита в мегаполисе с населением более 12 млн человек указывает на существование условий, ко-

Рисунок 3. Смена лидирующих серотипов энтеровирусов, вызывавших серозные менингиты в Москве в 2008 – 2012 годах

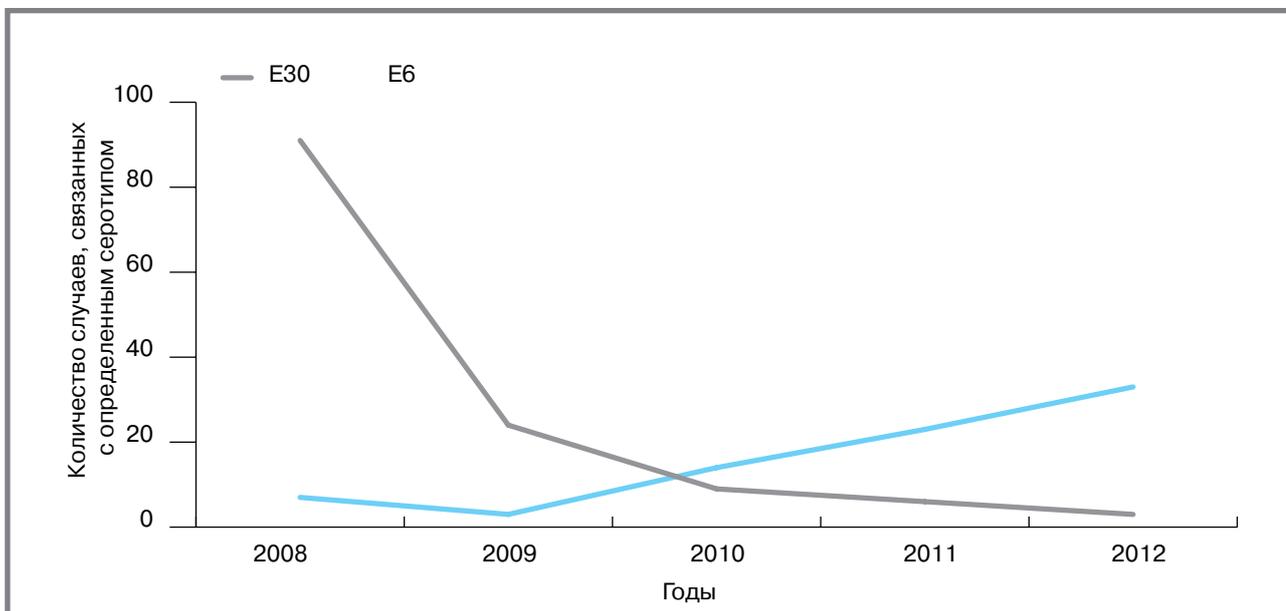


Таблица 1.
Спектр энтеровирусов, выделенных от больных серозными менингитами

Вид	Серотип	Количество случаев с выделением НПЭВ						
		2008 г.	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.	Всего	
HEV-A	CVA2				1		1	12
	CVA3			1			1	
	CVA6				1	1	2	
	CVA 10		1				1	
	EV71				2	5	7	
HEV-B	CVB1-6		1	1			2	352
	CVB1		3	2	1	3	9	
	CVB2	2	5	1			8	
	CVB3			3		1	4	
	CVB4		1	6	2		9	
	CVB5	8	1	1	3	13	26	
	E1	1					1	
	E2	3		2	1		6	
	E3	1					1	
	E4		1				1	
	E5					1	1	
	E6	7	3	14	23	33	80	
	E7	3			2		5	
	E9		17	1		1	19	
	E11	9	6		2	5	22	
	E12		1				1	
	E14	2	3	1			6	
	E17				3		3	
	E19			1			1	
	E25	4	2	1	2		9	
E29	1					1		
E30	91	24	9	6	3	133		
E33	1					1		
CVA9		1	2			3		
Всего		133	70	46	49	66	364	
НТЭВ			2			2	4	

Таблица 2.

Результаты генотипирования штаммов E30, выделенных от больных серозными менингитами в Москве в 2008 – 2012 годах (классификация по Vailly)

Год	Всего выделено	Генотип a	Генотип h	Генотип e
2008	91			5
2009	24			6
2010	9			6
2011	6		3	2
2012	3	2		–
Всего	133	2	3	19

торые сдерживают реализацию эпидемического процесса в виде вспышек. К ним можно отнести хорошие социально-бытовые условия проживания, качественное водоснабжение, ограниченное использование населением рек для купания, что снижает возможность передачи инфекции водным путем (основным становится воздушно-капельный или контактно-бытовой путь передачи).

От больных серозным менингитом был выделен широкий спектр энтеровирусов. Существенный вклад в заболеваемость внесли вирусы E30 (2008 – 2009 гг.) и E6 (2010 – 2012 гг.). Эти два наиболее часто встречающихся в мире серотипа [3, 8, 16 – 18] определяли вспышечную и спорадическую заболеваемость серозным менингитом и на всей территории России в 2008 – 2012 годах [4 – 6]. Частота выделения вирусов E6 и E30 колебалась в течение всего периода наблюдения от единичных случаев до преобладания, что подтверждает «эпидемический» характер циркуляции этих серотипов [3].

Ранее нами было показано, что циклические изменения распространенности вируса E30 в качестве возбудителя серозного менингита совпадали со сменой доминирующего генотипа вируса [15]. Результаты данного наблюдения согласуются с этим заключением. Действительно, после спада заболеваемости (2010 – 2011 гг.), связанной с генотипом **e** вируса E30, в 2013 году отмечали подъем заболеваемости, вызванной господствовавшим тогда генотипом **h** этого вируса, появившимся в Москве и в России в 2011 году (данные 2013 г. не представлены в этой публикации). В настоящее время недостаточно информации для того, чтобы говорить о смене генотипа энтеровируса определенного серотипа как об основной причине для возникновения вспышек или повышения заболеваемости. Нельзя игнорировать влияние на этот процесс других факторов (например, коллективного иммунитета к разным генотипам определенного серотипа энтеровируса). Поэтому следует признать,

что прогностическое значение генотипирования энтеровирусов на сегодняшний день ограничено из-за недостатка знаний о закономерностях молекулярной эволюции вируса при возникновении вспышек заболеваний. Для более глубокого понимания закономерностей эпидпроцесса энтеровирусных инфекций важно определять не только серотип энтеровируса, но и его генетическую характеристику, по крайней мере наиболее распространенных серотипов. Накопление такой информации в совокупности с данными относительно роли других факторов может позволить в будущем делать более определенные эпидемиологические прогнозы.

В 2008 – 2012 годах в Москве было зарегистрировано 1956 случаев энтеровирусной инфекции (ЭВИ) с различными клиническими проявлениями, в том числе с клиникой серозного менингита. К сожалению, регистрация серозных менингитов в те годы была неполной, что не позволило нам сравнивать уровни заболеваемости серозным менингитом в Москве и в России в целом. Часть случаев серозных менингитов были учтены как ЭВИ.

Уровень заболеваемости ЭВИ в Москве был сопоставим с уровнем заболеваемости в России в целом. Средний показатель заболеваемости в эти годы колебался в Москве от 2,6 до 5,3 на 100 тыс. населения, в России – от 2,94 до 7,02 на 100 тыс. населения. В 2008 – 2010 годах в Москве вспышки ЭВИ не регистрировались, в 2011 году зафиксирован очаг ЭВИ в летнем оздоровительном учреждении (65 заболевших), в 2012 – четыре очага (45 заболевших). В очагах ЭВИ заболевания протекали без клиники серозного менингита. Мы исследовали материалы от 1073-х больных серозным менингитом, что составило 55% всех ЭВИ. Установлено, что серозные менингиты занимают значительную долю в структуре регистрируемых ЭВИ – от 42,7 до 57,2% в 2010 – 2012 годах [7]. Это дает основание утверждать, что мы обследовали подавляющую часть пациентов с серозными менингитами, госпитализированных в Москве.

Несмотря на типичную клиническую картину, только 46% случаев менингитов были подтверждены лабораторно. Вирусные менингиты могут вызывать энтеровирусы, парамиксовирусы, герпес-вирусы и другие вирусы, однако чаще всего ВМ связаны с энтеровирусами (80 – 90%) [19, 20]. То есть практически в половине случаев мы не смогли подтвердить энтеровирусную природу менингита. Исследование параллельных проб от одного больного (ликвор и фекалии) позволило нам повысить процент подтвержденных случаев до 59,5%. Ликвор исследовали методом ПЦР, из проб фекалий вирусы выделяли на культурах клеток RD и HEp-2. Каждый из этих методов имеет свои ограничения. Выделение вируса на клеточных культурах не выявляет нецитопатогенные вирусы. Частота детекции РНК энтеровирусов методом ПЦР в ликворе зависит от таких факторов, как сроки отбора проб, вирусная нагрузка и др. Расширение спектра используемых при вирусологическом исследовании культур клеток может повысить информативность [16], но не решит проблемы нецитопатогенных вирусов. Кроме того, это доступно лишь ограниченному числу лабораторий и потому малопригодно для практического здравоохранения. Методы лабораторного подтверждения диагноза должны быть высокочувствительными и позволяющими получить быстрый результат (в настоящее время это ПЦР). В нашем исследовании детекция энтеровирусов в ликворе была выше, чем выделение вирусов на культуре клеток из фекального материала (35,5 и 24,1% соответственно). В работах других авторов частота детекции энтеровирусов методом ПЦР в ликворе при исследовании спорадических случаев серозных менингитов колебалась от 24 [21] до 45% [22]. Для увеличения вероятности подтверждения диагноза, по-видимому, необходимо расширение спектра клинических материалов, взятых на исследование. Так, в период вспышечного подъема заболеваемости серозным менингитом в Нижнем Новгороде при исследовании разных клинических материалов (пробы фекалий, носоглоточные смывы, ликвор) методом ПЦР энтеровирусная природа заболевания была подтверждена в 93,8% случа-

ев [6]. Однако такой высокий процент подтверждения диагноза, очевидно, связан не только с расширением спектра исследуемых материалов, но и со временем отбора проб (вспышечный подъем).

Выводы

1. Эпидпроцесс серозных менингитов в крупном мегаполисе (Москве) имел такие же характеристики, как в других регионах России и странах с умеренным климатом. Его реализацию в виде вспышек сдерживает существование хороших социально-бытовых условий проживания населения, основным путем передачи инфекции является воздушно-капельный или контактно-бытовой.
2. Случаи серозных менингитов были связаны с неполиомиелитными энтеровирусами 28 серотипов, преобладали вирусы группы HEV-B, основной вклад в заболеваемость внесли вирусы E30 и E6. Циркуляция этих серотипов имеет «эпидемический» характер.
3. Циклические изменения распространенности вируса E30 в качестве возбудителя серозных менингитов совпадали со сменой доминирующего генотипа вируса. Определение серотипа и генотипа энтеровируса необходимо для понимания закономерностей эпидпроцесса энтеровирусных инфекций и эпидемиологического прогнозирования.
4. На фоне сезонного повышения заболеваемости серозные менингиты с типичной клинической картиной были подтверждены лабораторно в половине случаев. Для повышения этиологического подтверждения диагноза необходимы использование высокочувствительных методов лабораторной диагностики и расширение спектра исследуемых клинических материалов.

Проведение мониторинговых исследований, включающих идентификацию возбудителя до серотипа и генотипа, позволяет накапливать сведения о клинике, эпидемиологии и этиологии менингитов, что в свою очередь может стать основой для составления эпидемиологических прогнозов на конкретных территориях.

Литература

1. Pallansch M., Roos R. Enteroviruses: polioviruses, coxsackieviruses, and newer enteroviruses. In: Fields virology, 5th edition. Knipe D.M., Howly P.M., eds. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2007: 840 – 893.
2. Rotbart H., Brennan P.J., Fife K.H., Romero J.R., Griffin J.A., McKinlay M.A. et al. Enterovirus meningitis in adults. Clin. Infect. Dis. 1998; 27: 896 – 898.
3. Khetsuriani N., LaMonte-Fowlkes A., Oberste S.M., Pallansch M.A. Enterovirus surveillance – United States, 1970 – 2005. Morbid Mortal Weekly Rep. 2006; 55: 1 – 20.
4. Лукашев А.Н., Резник В.А., Иванова О.Е., Еремеева Т.П., Караваянская Т.Н., Перескокова М.А. и др. Молекулярная эпидемиология вируса ЕСНО 6 – возбудителя вспышки серозного менингита в Хабаровске в 2006 г. Вопросы вирусологии. 2008; 1: 16 – 21.
5. Новикова Н.А., Голицина Л.Н., Фомина С.Г., Ефимов Е.И. Молекулярный мониторинг неполиомиелитных энтеровирусов на европейской территории в 2008 – 2011 гг. Журн. микробиологии. 2013; 1: 75 – 78.
6. Онищенко Г.Г., Новикова Н.А., Ефимов Е.И., Княгина О.Н., Петров Е.Ю., Новиков Д.В. и др. Сезон энтеровирусного серозного менингита в Нижнем Новгороде в 2007 году: молекулярно-эпидемиологические аспекты. ЖМЭИ. 2009; 2: 24 – 30.
7. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2012 году». Доступно на: http://rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=1178
8. Antona D., Leveque N., Chomel J.J., Dubrou S., Levy-Bruhl D., Lina B. Surveillance of enteroviruses in France, 2000 – 2004. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2007; 26: 403 – 412.
9. Bailly J.L., Mirand A., Henquell C., Archimbaud C., Chambon M., Charbonne F. et al. Philogeography of circulating populations of human echovirus 30 over 50 years: nucleotide polymorphism and signature of purifying selection in the VP1 capsid protein gene. Infect. Genet. Evol. 2009; 9: 699 – 708.
10. Non-polio enterovirus and human parechovirus surveillance – United States, 2006 – 2008. Morbidity and Mortality Weekly Rep. 2010; 59 (48): 1577 – 1580.

11. Эпидемиологический надзор и профилактика энтеровирусной (не-полио) инфекции. Методические указания МУ 3.1.1.2363-08. 2009.
12. Голицына Л.Н., Фомина С.Г., Новикова Н.А., Епифанова Н.В., Парфенова О.В., Луковникова Л.В. и др. Молекулярно-генетические варианты вируса ЕСНО 9, идентифицированные у больных серозным менингитом в России в 2007 – 2009 гг. Вопросы вирусологии. 2011; 56 (6): 37 – 42.
13. Manual for the virological investigation of polio. 4th ed. Geneva: WHO; 2004.
14. Nix W.A., Oberste M.S., Pallansch M.A. Sensitive, seminested PCR amplification of VP1 sequences for direct identification of all enterovirus serotypes from original clinical specimens. J. Clin. Microbiol. 2006; 44: 2698 – 2704.
15. Lukashev A.N., Ivanova O.E., Ereemeeva T.P., Gmyl L.V. Analysis of echovirus 30 isolates from Russia and new independent states revealing frequent recombination and reemergence of ancient lineages. J. Clin. Microbiol. 2008; 46 (2): 665 – 670.
16. Tan C.Y.Q., Ninove L., Gaudart J., Nougairde A., Zandotti C., Thirion-Perrier L. et al. A retrospective overview of enterovirus infection diagnosis and molecular epidemiology in the public hospitals of Marseille, France (1985 – 2005). PLoS One. 2011; 6 (3): 1 – 10, e18022.
17. Trallero G., Avellon A., Otero A., De Miguel T., Perez C., Rabella N. et al. Enteroviruses in Spain over the decade 1998 – 2007: Virological and epidemiological studies. J. Clin. Virol. 2010; (47): 170 – 176.
18. Van der Sanden S.M.G., Koopmans M.P.G., van der Avoort H.G.A.M. Detection of human enteroviruses and parechoviruses as part of the national enterovirus surveillance in the Netherlands, 1996 – 2011. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2013; 32: 1525 – 1531.
19. Деконенко Е.П., Кузнецов В.В. Вирусные менингиты, энцефалиты, герпетические нейроинфекции. София: Макаров; 2012.
20. Viral meningitis, active and reserve components, U.S. Armed Forces, 2002 – 2011. Medical Surveillance Monthly Report. 2012; 19 (8): 2 – 7.
21. Dalwai A., Ahmad S., Al-Nakib W. Echoviruses are a major cause of aseptic meningitis in infants and young children in Kuwait. Virology Journal. 2010; 7 (1): 236.
22. Kumar A., Shukla D., Kumar R., Idris M.Z., Jauhari P., Srivastava S. et al. Molecular identification of enteroviruses associated with aseptic meningitis in children from India. Arch. Virol. 2013; 158: 211 – 215.

References

1. Pallansch M., Roos R. Enteroviruses: polioviruses, coxsackieviruses, and newer enteroviruses. In: Fields virology, 5th edition Knipe D.M., Howly P.M., eds. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2007: 840 – 893.
2. Rotbart H., Brennan P.J., Fife K.H., Romero J.R., Griffin J.A., McKinlay M.A. et al. Enterovirus meningitis in adults. Clin. Infect. Dis. 1998; 27: 896 – 898.
3. Khetsuriani N., LaMonte-Fowlkes A., Oberste S.M., Pallansch M.A. Enterovirus surveillance – United States, 1970 – 2005. Morbid Mortal Weekly Rep. 2006; 55: 1 – 20.
4. Lukashev A.N., Reznik V.I., Ivanova O.E., Ereemeeva T.P., Karavianskaia T.N., Pereskokova M.A., Molecular epidemiology of ECHO 6 virus, the causative agent of the 2006 outbreak of serous meningitis in Khabarovsk. Vopr. Virusol. 2008; 53 (1): 16 – 21 (in Russian).
5. Novikova N.A., Golitsyna L.N., Fomina S.G., Efimov E.I. Molecular monitoring of non-polio enteroviruses in European territory of Russia in 2008 – 2011. 2013; 1: 75 – 78 (in Russian).
6. Onishchenko G.G., Novikova N.A., Efimov E.I., Kniagina O.N., Petrov E.Yu., Novikov D.V. Aseptic meningitis season caused by enteroviruses in 2007: molecular-epidemiological aspects. Zhurnal Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol. 2009; 2: 24 – 30 (in Russian).
7. State report «On the state sanitary and epidemiological welfare of the population of the Russian Federation in 2012». Available at: http://rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=1178 (in Russian).
8. Antona D., Leveque N., Chomel J.J., Dubrou S., Levy-Bruhl D., Lina B. Surveillance of enteroviruses in France, 2000 – 2004. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2007; 26: 403 – 412.
9. Bailly J.L., Mirand A., Henquell C., Archimbaud C., Chambon M., Charbonn F. et al. Philogeography of circulating populations of human echovirus 30 over 50 years: nucleotide polymorphism and signature of purifying selection in the VP1 capsid protein gene. Infect. Genet. Evol. 2009; 9: 699 – 708.
10. Non-polio Enterovirus and Human Parechovirus surveillance – United States, 2006 – 2008. MMWR. 2010; 59 (48): 1577 – 1580.
11. Surveillance and prevention of enterovirus (non-Polio) infection. Methodical instructions. MI 3.1.1.2363-08. 2009 (in Russian).
12. Golitsyna L.N., Fomina S.G., Novikova N.A., Epifanova N.V., Parfenova O.V., Lukovnikova L.B., Molecular genetic echovirus 9 variants identified in patients with aseptic meningitis in Russia in 2007 – 2009. Vopr. Virusol. 2011; 56 (6): 37 – 42 (in Russian).
13. Manual for the virological investigation of polio. 4th ed. Geneva: WHO; 2004.
14. Nix W.A., Oberste M.S., Pallansch M.A. Sensitive, seminested PCR amplification of VP1 sequences for direct identification of all enterovirus serotypes from original clinical specimens. J. Clin. Microbiol. 2006; 44: 2698 – 2704.
15. Lukashev A.N., Ivanova O.E., Ereemeeva T.P., Gmyl L.V. Analysis of echovirus 30 isolates from Russia and new independent states revealing frequent recombination and reemergence of ancient lineages. J. Clin. Microbiol. 2008; 46 (2): 665 – 670.
16. Tan C.Y.Q., Ninove L., Gaudart J., Nougairde A., Zandotti C., Thirion-Perrier L. et al. A retrospective overview of enterovirus infection diagnosis and molecular epidemiology in the public hospitals of Marseille, France (1985 – 2005). PLoS One. 2011; 6 (3): 1 – 10, e18022.
17. Trallero G., Avellon A., Otero A., De Miguel T., Perez C., Rabella N. et al. Enteroviruses in Spain over the decade 1998 – 2007: Virological and epidemiological studies. J. Clin. Virology. 2010; 47: 170 – 176.
18. Van der Sanden S.M.G., Koopmans M.P.G., van der Avoort H.G.A.M. Detection of human enteroviruses and parechoviruses as part of the national enterovirus surveillance in the Netherlands, 1996 – 2011. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2013; 32: 1525 – 1531.
19. Dekonenko E.P., Kuznetsov V.V. Viral meningitis, encephalitis, herpes neuroinfection. Sophia: Makarov; 2012 (in Russian).
20. Viral meningitis, active and reserve components, U.S. Armed Forces, 2002 – 2011. Medical Surveillance Monthly Report. 2012; 19 (8): 2 – 7.
21. Dalwai A., Ahmad S., Al-Nakib W. Echoviruses are a major cause of aseptic meningitis in infants and young children in Kuwait. Virology Journal. 2010; 7 (1): 236.
22. Kumar A., Shukla D., Kumar R., Idris M.Z., Jauhari P., Srivastava S. et al. Molecular identification of enteroviruses associated with aseptic meningitis in children from India. Arch. Virol. 2013; 158: 211 – 215.

**Поздравляем члена редсовета журнала
Владимира Игоревича ЗЛОБИНА с присвоением почетного звания
«Заслуженный деятель науки Российской Федерации»!**

УКАЗ ПРЕЗИДЕНТА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ «О награждении государственными наградами Российской Федерации»

< ... > Присвоить почетные звания:

< ... > «ЗАСЛУЖЕННЫЙ ДЕЯТЕЛЬ НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ»

< ... > ЗЛОБИНУ Владимиру Игоревичу – доктору медицинских наук, профессору, заведующему кафедрой государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Иркутский государственный медицинский университет».

Президент Российской Федерации В.Путин
Москва, Кремль 20 апреля 2014 года N 253