

# Характеристика на съвременните ЕНТЕРОВИРУСНИ НЕВРОИНФЕКЦИИ

Ентеровирусните (EV) невроинфекции ангажират предимно деца и подрастващи, като по-засегнат е мъжкият пол. Те се срещат спорадично или като епидемични взривове в топлите сезони на годината. Редукцията на епидемичния полиомиелит вследствие специфичната ваксинапрофилактика дава възможността за разпространение на неполиомиелитни ентеровируси, които са най-честите причинители на вирусните менингити в наши дни. Обикновено предизвикват самоограничаващи се заболявания, завършващи с оздравяване. Неспецифичните клинични прояви не могат да диференцират ентеровирусните от другите вирусни менингити и енцефалити.



Л. Пекова<sup>1</sup>,  
Л. Николае-  
ва-Гломб<sup>2</sup>, М.  
Баймакова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Катедра по хигиена, инфекциозни болести и епидемиология, МФ, ТрУ, Клиника по инфекциозни болести, УМБАЛ „Проф. Ст. Киркович“ – АД, гр. Стара Загора

<sup>2</sup>Национална референтна лаборатория по ентеровируси, НЦЗПБ, гр. София

<sup>3</sup>Клиника по инфекциозни болести, ВВМА, гр. София

**Ключови думи:**  
ентеровируси,  
ентеровирусни  
невроинфекции,  
клинично  
протичане,  
диагноза

Диагнозата се основава на молекулярно-генетичните и серологични изследвания, както и на вирусното култивиране. От особено значение са EV70 и 71, които протичат тежко, често фатално или със сериозни неврологични поражения у оцелелите. Липсата на етиологична терапия затруднява успешното им повлияване. Малката възраст, изявата на миоклонии, гърчове, кожни обриви и левкоцитоза са лоши прогностични белези.

Ентеровирусите (EVs) са най-честата причина за възникване на вирусен менингит. Те съставляват 83% от всички вирусни менингити с уточнена етиология<sup>[1]</sup>.

Централно място като социална значимост от всички EVs се пада на Polioviruses, които могат да причи-

нят остра вяла парализа. Сведения за тях съществуват от времето на 18<sup>-ма</sup> Египетска династия (1580-1350 г. пр.н.е.)<sup>[2]</sup>. Сохаските и ECHO вирусите са идентифицирани през 1950 г. През 1970 г. са описани заболявания, които се свързват с появата на два нови ентеровируса – EV70 и EV71<sup>[3]</sup>. EV са група вируси, които принадлежат към род Enterovirus, семейство Picornaviridae. Те имат малки размери (27-30 nm в диаметър) и се представят от прост вирусен капсид и егноврижна, позитивна RNA, състояща се от приблизително 7400 нуклеотида<sup>[4]</sup>. Пикорнавирусният капсид, който е икозаедър, съдържа четири структурни протеина (VP1, VP2, VP3 и VP4), подгредени в 60 повтарящи се протомерни единици. Вариациите в капсидните протеини VP1-VP3 определят антигенното

разнообразие на вирусите. В строже на EVs се включват още RNA-полимераза, протеази и неструктурни протеини<sup>[5]</sup>.

EV71 е изолиран за първи път в РБългария през 1975 г. по време на епидемия от полиомиелитоподобни заболявания<sup>[6]</sup>. Същият вирус се изолира в Унгария при вълна от невроинфекции през 1978 г.<sup>[7]</sup>. EVs имат лятно-есенна сезонност в страните с умерен климат и са с целогодишно разпространение в тези с тропичен и субтропичен климат. Ентеровирусите наброяват над 120 генотипа, като 45 от тях са открити през последните десет години. Популярната доскоро класификация на EV се основава на названието на техните субгрупи: Polioviruses, Coxsackie A и B, ECHO и нови вируси, назовани на годините, в които са открити. Новата класификация почива на разглеждането на серотиповете на отделни видове въз основа на сходството в последователността на генните им секвенции. По този начин се обособяват четири вида човешки EVs: A, B, C и D<sup>[8]</sup> (Табл. 1).

Промените включват: Coxsackie A 23, рекласифициран като ECHO 9, ECHO 10 – преименуван в Reovirus I, ECHO 28 – в Rhinovirus IA, ECHO 22 и ECHO

» Ентеровирусите (EVs) са най-честата причина за възникване на вирусен менингит. Те съставляват 83% от всички вирусни менингити с уточнена етиология<sup>[1]</sup>.

23 са изнесени в самостоятелна група като Parechoviruses. ECHO 34 се нарича вече Coxsackievirus A24.

В процеса на полиомиелитната ерадикация е възможна засилена циркулация на неполиомиелитни ентеровируси с променена вирулентност и епидемиологични характеристики<sup>[9]</sup>.

Заразяването с EVs става предимно по фекално-орален път, посредством орални секрети и по-рядко чрез капков аерозол. Вирусите се реплицират в лигавицата на орофаринкса и гастро-интестиналния тракт. В рамките на първите 24-48 часа вирусът може да бъде изолиран от гърлен секрет и изпражнения. Респираторните инфекции и гастроентерити се изявяват след инкубационен период от 2-3 дни. Екскрецията на вируса от орофаринкса обикновено продължава няколко седмици до месец, докато от изпражненията може да продължи 3-4 мес.<sup>[10]</sup>.

Новородените могат да се заразят с Coxsackie B вирус по време на родовия акт или постнатално, когато майката има ентеровирусно заболяване в хода на раждането. Децата под 10-дневна възраст са във високорисковата група за разгръщане на тежко заболяване поради липсата



таблица 1

ЧОВЕШКИ ЕНТЕРОВИРУСИ – ВИДОВЕ И ТИПОВЕ (ZELL R, ET AL., 2017)

Семейство	Род	Вид	Геном	
Picornaviridae	Enterovirus	Enterovirus A	— Enterovirus A71	
		Enterovirus B	— Coxsackievirus B3	
		Enterovirus C	— Polioviruses	
		Enterovirus D	— Enterovirus D68	
		Rhinovirus A	— Rhinovirus A2	
		Rhinovirus B	— Rhinovirus B14	
		Rhinovirus C	— Rhinovirus C15	
		5 animal enterovirus species		
		Parechovirus	Parechovirus A	— Human parechovirus 1-16
			Parechovirus B	
	Hepatovirus	Hepatitis A virus		

на специфични антители и произтичащата от това невъзможност да постигнат адекватен имунен отговор. Те демонстрират сериозни клинични прояви, които могат да са системни (сърдечни, чернодробни) или неврологични (менингити, енцефалити). В 20% от случаите на инфектирани кърмачета може да се демонстрира симптоматична инфекция<sup>[11,12]</sup>.

Вирусът може да се разпространи до лимфните възли и оттам в кръвта (първична вiremия). Засягат се тъкани и органи извън централната нервна система (ЦНС) – мускули, кожа, миокард, перикард, панкреас. Следва вторична вiremия в рамките на първата седмица (3-7 ден от заболяването). Тя е по-мощна

от предходната и е възможно да се засегне ЦНС<sup>[13]</sup>. В повечето от случаите заболяването протича интентно<sup>[14]</sup>. Въпреки това обаче някои специфични извънневрологични прояви могат да бъдат много сериозни – кардит, конюнктивит, плевродиния<sup>[15,16]</sup>. EVs могат да причинят разнообразни клинични изяви, които варират от леки до потенциално животозастрашаващи. Един тип EV може да доведе до изявата на различни по своята клинична характеристика заболявания, както и едно заболяване може да бъде обусловено от различни типове ентеровируси<sup>[17]</sup>. Най-разпространеното EV системно заболяване е неспецифично фебрилно състояние с продължителност 3 дни. То включва зачервено гърло, главоболие, отпадналост, обриви, повръщане и диария. Разновидности на EV инфекция са болест на уста-ръка-крак, Бостонски екзантем, херпангина,

плевродиния, миокардит, перикардит, конюнктивит, менингит, енцефалит<sup>[18]</sup>.

Процесът може да се самоограничи на този етап или да продължи към инвазиране на ЦНС. Точният механизъм, по който става това, не е напълно изяснен.

Засягането на ЦНС се случва по време на втората вiremия или на по-късен етап, като се ангажират главно мотоневроните в предните рога на гръбначния мозък. Освен това в процеса може да се окажат въввлечени моторният кортекс, церебелумът, таламусът, хипоталамусът, междинният и гръбначният мозък. Процесът води до невронална смърт и парализа. Невропатията се дължи на директна клетъчна деструкция<sup>[19]</sup>. Антителната продукция в отговор на ентеровирусната инвазия се образуват през първите 7-10 дни в лимфната система на гастроинтестиналния тракт, преди вирусът да продължи към ЦНС<sup>[20]</sup>. От асептичен менингит боледуват два пъти по-често мъжете, като при това при тях заболяването има по-тежък клиничен ход<sup>[21]</sup>.

Енцефалитът е рядка презентация на EVs инфекция, но серотипове, като Coxsackievirus (CV) A9, A10 и B5; ECHO viruses (ECVs) 4, 5, 9, 11, 19 и 30; и EV71, 75, 76 и 89, се съобщават както като единични случаи, така и като епидемични взривове в различни части на света<sup>[22]</sup>. В последните години EV71, който е агресивен субтип на EV, се установява като причинител на тежък и дори фатален ромбенецефалит в страните от Югоизточна Азия. EV71 е изолиран и определен за първи път при случаи на невроинфекции в Калифорния през 1969 г. Той може да причини освен изолиран енцефалит, така и съче-

таната му изява с болестта уста-ръка-крак. Характеризира се с вяла парализа и ствол енцефалит<sup>[11]</sup>. Голям епидемичен взрив е имало в края на миналия век в Източна Европа, Русия, Тайланд и Тайван<sup>[23]</sup>. В Тайван е отчетена висока смъртност – 19.3% при деца под 5 години<sup>[11]</sup>. Проспективно проучване в северна Индия за период от 2 години при деца с остър енцефалит установява като основна причина ECHO 21 в 51.8%, следван от ECHO 1, Coxsackie B1, EV75, Coxsackie B5 и ECNO 19<sup>[24]</sup>.

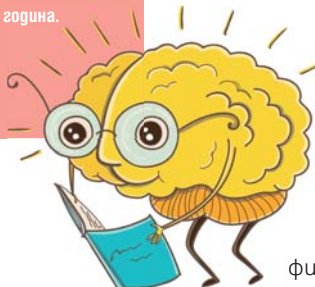
Друго проучване, проведено в Испания, показва, че при пациенти с асептичен менингит са установени в 10.8% от случаите EV75<sup>[25]</sup>.

Продължително проучване за период от 11 години (2002–2012) в Китай Coxsackie вирус A9, B1, B2, B3, B4, B5 и ECHO 3, 4, 6, 9, 14, 25 и 30. За отбелязване е, че Coxsackie вирус B4 за първи път е бил установен тук<sup>[26]</sup>.

Възрастта е определяща за възприемчивостта, клиничната изява, тежестта на заболяването и неговия изход. Малките деца са първични мишени и основни разпространители на ентеровирусите<sup>[27]</sup>. По-големите деца, погротстващите и възрастните обикновено боледуват по-тежко. Деца под 3-годишна възраст са по-податливи към ентеровирусните невроинфекции, без значение дали става дума за спорадично или епидемично протичане<sup>[20]</sup>. За всички възрастови групи важи обстоятелството, че прогресията на инфекцията касае въввлечане на допълнителни органи и системи, напр. бъбречна недостатъчност и кардит<sup>[28]</sup>. Неврологичните прояви на менингита не са специфично проявени, така че да могат да различат диагностично ентеровирусния от останалите вирусни менингити.

## ФАКТ

Докато стареем,  
мозъкът губи  
почти един грам  
всяка година.



Ентеровирусната невроинфекция (менингит, енцефалит) се представя с широка гама от симптоми, които се демонстрират поединично или в комбинация. Това са температура, главоболие, отпадналост, увеличени черен дроб и слезка. Към тях се прибавят нарушения в неврологичния статус, като намалени или патологично повишени сухожилни и надкостни рефлексии, менинго-радикуларен синдром, белези на атаксия, тремор миоклонични потрепвания, засягане на очевдигателните нерви, нистагъм, страбизъм. Могат да се проявят белези на булбарна парализа с дисфагия, дисартрия, дисфония и масковидно лице. Промените в съзнанието се демонстрират със сънливост, сопор и кома<sup>[29]</sup>.

В сравнение с другите вирусни менингити и енцефалити, при ентеровирусните се отбелязват сигнификантно по-чести обриви, диария и личностови промени<sup>[30]</sup>. При изследване на неврологичните белези за менинго-радикуларно гразнене обаче демонстрацията на вратна ригидност се наблюдава в 50%, а симптомите на Керниг и Брудзински в 33% от децата на възраст над 1 година. Значително по-рядко се установяват при кърмачета<sup>[31]</sup>.

Тъй като клиничните прояви на енцефалита (нарушено съзнание, гърчове, фокален неврологичен дефицит) включват тези на менингита (температура, главоболие, вратна ригидност), смята се за по-удачно да се говори за менингоенцефалит<sup>[32]</sup>.

Някои случаи са леки и реверсират бързо. Тежките, които стартират с миоклонус, са последвани в къс интервал от респираторен дистрес, който се дължи на неврогенен белодробен оток, белодробен кръвоизлив. Клинически се демонстрират

цианоза, шок, апнея и ако не се приемат незабавни реанимационни мероприятия, следва екзитус<sup>[33]</sup>.

Особено внимание заслужава причиняваният от EV71 **ромбенцефалит/стволов енцефалит**. Това тежко неврологично усложнение е описано за първи път по време на епидемия от болестта ръка-крак-уста в Тайван и Малайзия в края на миналия век<sup>[11]</sup>. Най-уязвима е възрастта под 5 години. Фатален изход се наблюдава при 11-14% от случаите. Полиомиелитоподобно заболяване с остра вяла парализа и асептичен менингит се срещат в 10%<sup>[11]</sup>.

**Острата вяла парализа** се среща рядко след въвеждането на противополиомиелитната ваксина като задължителна. Тя се демонстрира по-често от EV70 в хода на острия хеморагичен конюнктивит и от EV71 при заболяването ръка-крак-уста<sup>[11,34]</sup>.

Парализата се изяснява между 3 и 7 ден от началото на заболяването. Обикновено е асиметрична и вяла, засяга повече проксималните, отколкото дисталните мускулни групи. В следващите 5-6 дни парализата прогресира и може да засегне жизненоважните центрове в продълговатия мозък – булбарна парализа. Острата вяла парализата, причинена от Coxsackie и ECHO Vi, е по-лека в сравнение с тази, причинена от EV70, 71 и PolioVi. Обикновено засегнатите мускули показват известно възстановяване в рамките на няколко години<sup>[34]</sup>.

При хора с вроден имунен дефицит (деца с агамаглобулинемия) може да възникне **персистираща инфекция на ЦНС**. EVs, които я провокират са с ниска вирулентност, най-често ECHO и постваксинални щамове на жива полиомиелитна ваксина.

Клиничното протичане е с бавна прогресия за месеци и дори години. Представя се с главоболие, ментални и личностови смущения, гърчове, атаксия и тремор<sup>[35]</sup>.

Около половината от тези пациенти развиват дермато-миолизис-подобен синдром<sup>[36]</sup>.

**Редки неврологични прояви:** Остра церебрална атаксия – Coxsackie, ECHO, Polio, EV71; Парализи на черепно-мозъчни нерви – в половината от случаите на EV71<sup>[37]</sup>. Тежко, често фатално заболяване в неонаталната възраст с изяви на пневмония, миокардит, миозит, некротичен хепатит, ДИК синдром и менингоенцефалит – Coxsackie B.

Диагнозата на неврологичните изяви на EVs се поставя въз основа на клинично-епидемиологичните данни.

Случаите на ентеровирусна невроинфекция се определят като:

- **Сигурен** – когато EV се доказва чрез PCR или културелно в ликвор, или едновременно във фецес и носогърлен смив, както и PCR в кръвта при отсъствие на други вируси.
- **Вероятен** – EV се открива чрез PCR във фецес и носогърлен смив, при липса на други вируси в гръбначно-мозъчната течност.
- **Възможен** – когато EV се открива чрез PCR във фецес или в носогърлен смив, при липса на други вируси в ликвора.

Серологичната диагностика на острата EV инфекция класически се основава на 4-кратно нарастване на концентрацията на специфичните неутрализиращи антитела в периода между острата и реконвалесцентна фаза. По отношение

на лабораторните изследвания – в ликворната находка може да има мононуклеарна плеоцитоза. Възможно е в първите 24-48 часа от заболяването в гръбначно-мозъчната течност да се наблюдават полиморфонуклеарни клетки, като при бактериалните менингити. Обикновено ликворната захар е с нормални стойности. Понякога, макар и рядко, може да има хипогликозахия, което е крайно нехарактерно за вирусните менингити и може да бъде подвеждаща диагностична улика<sup>[38]</sup>.

Компютър-аксиалната томография и електроенцефалографията обикновено не показват отклонения<sup>[39]</sup>.

В клиничната практика бързото диагностично уточняване, че се касае за вирусен менингит, е предимство, което спестява ненужната употреба на антибактериални средства, редуцира продължителността на болничния престой и определено намалява разходите.

Култивирането на вируса, което е стандартна процедура за доказването на ентеровирусите, е свързано с продължително време и има сензитивност 60-75%, но пък за сметка на това дава възможност да се определи серотипът на вируса. То се смята за златен стандарт по отношение на диагнозата. Материал за изследване се взема от ликвор, фецес и носогърлен смив<sup>[40]</sup>. Молекулярните методи за диагностициране, като полимеразна верижна реакция (PCR) и секвениране, стават все по-достъпни. Разработени са серотип-специфични праймери за няколко ентеровируси. За всички EV невроинфекции, с изключение на EV71, сензитивността на PCR от ликвор е от 76 до 100%. Култивирането, както и PCR на EV71 от ликвора на пациенти с невроинфекция, е успешно едва при

до 3% от случаите. Не е ясно защо е така, но се предполага, че EV71 само за кратко преминава през ЦНС. EV и EV-RNA в гръбначно-мозъчната течност при менингит се откриват относително често и по-рядко при енцефалит<sup>[41]</sup>. Серологичното изследване при ентеровирусните невроинфекции не е от съществено диагностично значение, поради това че антителният отговор е относително бавен и невинаги се откриват IgM през острата фаза. Това пък обуславя необходимостта от изследване на втора серумна проба<sup>[42]</sup>. Въпреки че хомоложните антитела се произвеждат, когато малките деца се срещат за първи път с EV инфекция, кръстосаните, хетероложни IgG и IgM антитела се произвеждат от по-големите деца и възрастни след неколкостепенни инфекции с различни серотипове на EV. Ползата от това изследване намалява с нарастване на възрастта<sup>[43]</sup>.

Съществуват някои особености по отношение предилекционните места за идентификация на ентеровирусите. Например EV68 се открива предимно в респираторни проби и почти никога във фецес и ликвор<sup>[44]</sup>. Понастоящем EV-A71 се открива предимно в респираторни проби и много по-рядко във фецес и ликвор<sup>[45]</sup>.

Докато идентифицирането на вида и генотипа на съответния EV не е от съществено значение за клиницистите, от изключително голяма важност за общественото здраве е ограничаването на епидемичните взривове и определяне на циркулиращите разновидности на вируса.

Няма специфично лечение за EVs менингити. Някои антивирусни средства и интравенозни имуноглобулини повлияват благоприятно клиничното протичане и изход при

ентеровирусните енцефалити<sup>[29]</sup>. Ribavirin инхибира репликацията на различни EVs.

Plesonaril е нов медикамент, който се интегрира в капсула на EVs, като по този начин предотвратява прикрепването им към клетъчните рецептори и пречатства освобождаването на вирусната RNA в клетката. Plesonaril е способен да премине хемато-енцефалната бариера и да остане в ЦНС в концентрация, която инхибира репликацията на EVs<sup>[46]</sup>.

Липсват специфични превенция и мерки за контрол за неполиомиелитните EVs, но все пак добрите хигиенни практики, обстойното миене на ръцете, дезинфекцията на повърхностите и избягването на общи прибори за хранене може да прекъсне трансмисията на инфекцията<sup>[47]</sup>.

Прогнозата на EV менингити е добра, тъй като по принцип се касае за доброкачествено и самоограничаващо се заболяване, завършващо с пълно възстановяване. Продължителността на заболяването трае 3-7 дни, въпреки че при подрастващи и възрастни може да отнеме седмици<sup>[48]</sup>.

Проучване на пациенти с EVs менингити във Виетнам дава основания да се приеме, че наличието на гърчова симптоматика при хоспитализирането, слабост на крайниците, показателите на GCS и възрастта се асоциират сигнификантно с фатален изход, за разлика от това на кой ден от заболяването пациентът е приет в болница, пол и пр.<sup>[50]</sup>.

Неблагоприятни изходи (смърт и неврологични усложнения) при EVs енцефалити се асоциират с: възраст под 4 години, левкоцитоза над 13.106/l, гърчове, кожни обриви, миоклонии, нисък вирусен товар в ликвора и етиологичен агент EV71<sup>[51]</sup>. ■

## КНИЗОНУС:

1. Kupila L1, Vuorinen T, Vainionpää R, Hukkanen V, Marttila RJ, Kotilainen P. Etiology of aseptic meningitis and encephalitis in an adult population. *Neurology*. 2006;66(1):75-80.
2. Paul JR. *A History of Poliomyelitis*. New Haven, CT: Yale University Press; 1971.
3. Hung TP, Sung SM, Liang HC, Landsborough D, Green IJ. Radiculomyelitis following acute haemorrhagic conjunctivitis. *Brain*. 1976;99(4):771-90.
4. Pevear D C, Oh C K, Cunningham L L, Calenoff M, Jubelt M. Localization of genomic regions specific for the attenuated mouse-adapted poliovirus type 2 strain W-2. *J Gen Virol*. 1990;71:43-52.
5. Kitamura N, Semler BL, Rothberg PG, Larsen GR, Adler CJ, Dorner AJ, Emini EA, Hanecak R, Lee JJ, van der Werf S, Anderson CW, Wimmer E. Primary structure, gene organization and polypeptide expression of poliovirus RNA. *Nature*. 1981;291(5816):547-53.
6. M. Chumakov M, Voroshilova L, Shindarova L, Lavrova L, Gracheva G, Koroleva S, Vasilenko I, Brodvarova M, Nikolova S, Gyurova M, Gacheva G, Mitov N, Ninov E, Tsyikal, Robinson. Enterovirus 71 isolated from cases of epidemic poliomyelitis-like disease in Bulgaria.
7. Nagy G, Takatsi S, Kukan E, Mihali I, Domok I. Virological diagnosis of enterovirus type 71 infections: Experiences gained during an epidemic of acute CNS diseases in Hungary in 1978. *Archives of Virology*. 1982;Vol.71 (3): 217-227.
8. Zell R, Delwart E, Gorbalenya AE, Hovi T, King AMQ, Knowles NJ, Lindberg AM, Pallansch MA, Palmenberg AC, Reuter G, Simmonds P, Skern T, Stanway G, Yamashita T, Ictv Report Consortium ICTV Virus Taxonomy Profile: Picornaviridae J Gen Virol. 2017;98(10):2421-2422.
9. Rakoto-Andrianarivelo M, Guillot S, Iber J, Balanant J, Blondel B, Riquet F, Martin J, Kew O, Randriamanalina B, Razafimipiassa L, Rousset D, Delpeyroux F. Co-Circulation and Evolution of Polioviruses and Species C Enteroviruses in a District of Madagascar. *PLOS*, December 14, 2007, <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.0030191>.
10. Muehlenbachs A, Bhatnagar J, Zaki SR. Tissue tropism, pathology and pathogenesis of enterovirus infection. *J Pathol*. 2015;235(2):217-28.
11. Huang CC, Liu CC, Chang YC, Chen CY, Wang ST, Yeh TF. Neurologic complications in children with enterovirus 71 infection. *N Engl J Med*. 1999; 23: 341(13):936-42.
12. Cherry JL, Soriano F, Jahn CL. Search for perinatal enterovirus infection. *Am J Dis Child*. 1968. 116(3):245-50.
13. Horstmann DM, Mccollum RW. Poliomyelitis virus in human blood during the minor illness and the asymptomatic infection. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1953; 82(3):434-7.
14. Kogon A, Spigland I, Frothingham TE, Elveback L, Williams C, Hall CE. The virus watch program: a continuing surveillance of viral infections in metropolitan New York families. VII. Observations on viral excretion, seroimmunity, intrafamilial spread and illness association in coxsackie and echovirus infections. *Am J Epidemiol*. 1969; 89(1):51-61.
15. Narula J, Khaw BA, Dec GW Jr, et al. Brief report: recognition of acute myocarditis masquerading as acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1993;14. 328(2):100-4.
16. Weller TH, Enders JF, Buckingham M, Finn JJ Jr. The etiology of epidemic pleurodynia: a study of two viruses isolated from a typical outbreak. *J Immunol*. 1950;65(3):337-46.
17. Xing W, Liao Q, Viboud C, Zhang J, Sun J, Wu JT, Chang Z, Liu F, Fang VJ, Zheng Y, Cowling BJ, Varma JK, Farrar JJ, Leung GM, Yu H. 2014. Hand, foot, and mouth disease in China, 2008-12: an epidemiological study. *Lancet Infect Dis* 14:308-318.
18. Jacobson LM, Redd JT, Schneider E, et al. Outbreak of lower respiratory tract illness associated with human enterovirus 68 among American Indian children. *Pediatr Infect Dis J*. 2012; 31(3):309-12.
19. Muehlenbachs A, Bhatnagar J, Zaki SR. Tissue tropism, pathology and pathogenesis of enterovirus infection. *J Pathol*. 2015;235(2):217-28.
20. Jubelt B, Lipton HL (1987) Lansing poliovirus infection in mice: antibody demonstrable by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) and immunoprecipitations but not by neutralization. *J Neuroimmunol* 14:109-121.
21. Gondo K, Kusuhara K, Take H et al (1995) Echovirus type 9 epidemic in Kagoshima, southern Japan: seroepidemiology and clinical observation of aseptic meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 14:787-791.
22. Johnson RT (1998) *Viral infections of the nervous system*, 2nd edn. Raven, New York.
23. Vallet S, Legrand-Quillien M-C, Dailland T et al (2009) Fatal case of enterovirus 71 infection, France, 2007. *Emerg Infect Dis* 15:1837-1840.
24. Jain S, Patel B, and Bhatt GC. Enteroviral encephalitis in children: clinical features, pathophysiology, and treatment advances. *Pathog Glob Health*. 2014; 108(5): 216-222.
25. Avelon A, Rubio G, Palacios G, Casas I, Rabella N, Reina G, Perez C, Ian Lipkin W, Trallero G. Enterovirus 75 and Aseptic Meningitis, Spain, 2005. *Emerg Infect Dis*. 2006; 12(10): 1609-1611.
26. Zhang L, Yan J, Ojcius DM, Lv H, Miao Z, Chen Y, Zhang Y, Yan J. Novel and Predominant Pathogen Responsible for the Enterovirus-Associated Encephalitis in Eastern China. *PLOS* December 30, 2013. <https://doi.org/10.1371>.
27. Moore M, Moresen DM (1984) Enteroviruses, including polioviruses. In: Belshe RM (ed) *Textbook of human virology*. PSG, Littleton: 407-483.
28. Moore M (1982) From the Centers for Disease Control: enteroviral disease in the U.S., 1970-1979. *J Infect Dis* 146:103-108.
29. Sawyer MH (1999) Enterovirus infections: diagnosis and treatment. *Pediatr Infect Dis J* 18:1033-1040.
30. Kim HJ, Kang B, Hwang S, Hong J, Kim K, Cheon DS. Epidemics of viral meningitis caused by echovirus 6 and 30 in Korea in 2008. *Virology* 2012 Feb 15. 9:38.
31. Zaoutis T, Klein JD (1998) Enterovirus infections. *Pediatr Rev* 19:183-191.
32. Moresen DM, Pallansch MA, Moore M (1991) Polioviruses and other enteroviruses. In: Belshe RM (ed) *Textbook of human virology*, 2nd edn. Mosby Year Book, St. Louis, pp 427-297.
33. Rotbart HA, McCracken GH, Whitley RJ (1999) Clinical significance of enteroviruses in serious summer febrile illnesses of children. *Pediatr Infect Dis J* 18:869-874.
34. Chopra JS, Sawhney IMS, Dhand UK, Prabhakar S, Malik S, Sehgal S (1986) Neurological complications of acute haemorrhagic conjunctivitis. *J Neurol Sci* 73:177-191.
35. McKinney RE Jr, Katz SL, Willett CM (1987) Chronic enteroviral meningoencephalitis in agammaglobulinemic patients. *Rev Infect Dis* 9:334-356.
36. Hays AP, Gamba ET (1986) *Acute viral myositis*. In: England AG, Banker BQ (eds) *Myology*, vol 2. McGraw-Hill, New York, pp 1439-1466.
37. Katiyar BC, Misra S, Singh RB et al (1983) Adult polio-like syndrome following enterovirus 70 conjunctivitis (natural) history of the disease. *Acta Neurol Scand* 67:263-274.
38. Graham AK, Murdoch DR. Association between Cerebrospinal Fluid Pleocytosis and Enteroviral Meningitis. *J Clin Microbiol*. 2005;43(3): 1491.
39. Modlin JF (1986) Perinatal echovirus infections: insights from a literature review of 61 cases of serious infection and 16 outbreaks in nurseries. *Rev Infect Dis* 8:918-926.
40. Trabelsi A, Grattard F, Nejmeddine M, Aouni M, Bourlet T, Pozzetto B. Evaluation of an enterovirus group-specific anti-VP1 monoclonal antibody, 5-D8/1, in comparison with neutralization and PCR for rapid identification of enteroviruses in cell culture. *J Clin Microbiol*. 1995 Sep. 33(9):2454-7.
41. Archimbaud C, Chambon M, Bailly JL, et al. Impact of rapid enterovirus molecular diagnosis on the management of infants, children, and adults with aseptic meningitis. *J Med Virol*. 2009 Jan. 81(1):42-8.
42. Terletskaia-Ladwig E, Metzger C, Schallasta G, Enders G. Evaluation of enterovirus serological tests IgM-EIA and complement fixation in patients with meningitis, confirmed by detection of enteroviral RNA by RT-PCR in cerebrospinal fluid. *J Med Virol*. 2000;61(2):221-7.
43. Roebauck M, Chamberlain R (1982) Prevalence of antibodies to poliovirus in 1978 among subjects aged 0-88 years. *Br Med J* 284:697-700.
44. Abdel-Twab RA, Abdel-Wahab KS, El Kafrawi AO, Aly MA, EL Bassiony LA, EL Maamoun M, Fayed C. Non Polio Enteroviruses Aseptic Meningitis: Embaba Fever Hospital Admissions 2010-2011. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine* 2013. Vol. 52:486-492.
45. Fujimoto T, Yoshida S, Munemura T, Taniguchi K, Shinohara M, Nishio O, Chikahira M, Okabe N. Detection and quantification of enterovirus 71 genome from cerebrospinal fluid of an encephalitis patient by PCR applications. *Jpn J Infect Dis*. 2008;61(6):497-9.
46. Desmond RA, Accortt NA, Talley L, Villano SA, Soong SJ, and Whitley RJ. Enteroviral Meningitis: Natural History and Outcome of Pleconaril Therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006; 50(7): 2409-2414.
47. Michos AG, Syriopoulou VP, Hadjichristodoulou C, Daikos GL, Lagona E, Douridas P, Mostrou G, Theodoridou M. Aseptic meningitis in children: Analysis of 506 cases. *PLoS One*. 2007 Aug 1;2(7):e674.
48. Irani DN. Aseptic Meningitis and Viral Myelitis. *Neurol Clin*. 2008 Aug; 26(3): 635-viii.
49. Ooi MH, Wong SC, Lewthwaite P, Cardoso MJ, Solomon T (2010) Clinical features, diagnosis, and management of enterovirus 71. *Lancet Neurol* 9:1097-1105.
50. Turner P, Suy K, Tan LV, Sar P, Miliya T, Thu Hong NT, Han VTV, Han Ny NT, Soeng S, Nicholas PJ, van Doorn HR, and Turner C. The aetiologies of central nervous system infections in hospitalised Cambodian children. *BMC Infect Dis*. 2017; 17: 806.
51. Yang TT, Huang LM, Lu CY, Kao L, Lee WT, Lee PI, Chen CM, Huang FY, Lee CY, Chang LY. Non-polio enterovirus infection of the central nervous system in northern Taiwan, 1994-2003. *J Microbiol Immunol Infect* 2005;38:417-424.