

Парэховирусные инфекции у детей: современные представления

А.М. Сабитова, В.А. Анохин, С.В. Халиуллина, Г.Р. Фаткуллина, А.Э. Евдокимова

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

Human parechovirus infections in children: modern concepts

А.М. Sabitova, V.A. Anokhin, S.V. Khaliullina, G.R. Fatkullina, A.E. Evdokimova

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

В статье дан обзор современных представлений о парэховирусной инфекции у детей. Парэховирусы сегодня — частая причина инфекционных заболеваний в детстве, клинически проявляющаяся острым гастроэнтеритом, патологией верхних дыхательных путей, лихорадкой, сыпью. Тяжелые формы с поражением центральной нервной системы или развитием сепсиса возможны у новорожденных и грудных детей и связаны преимущественно с 3-м типом парэховируса А. Инфекция передается преимущественно фекально-оральным и капельным путями. Основной метод диагностики инфекции — обнаружение РНК-вируса методом полимеразной цепной реакции в реальном времени в спинномозговой жидкости, крови и кале. Лечение парэховирусной инфекции пока не разработано.

Ключевые слова: дети, парэховирусы, инфекция, новорожденные, неонатальный сепсис.

Для цитирования: Сабитова А.М., Анохин В.А., Халиуллина С.В., Фаткуллина Г.Р., Евдокимова А.Э. Парэховирусные инфекции у детей: современные представления. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68(5): 5–10. DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–5–5–10

This article is a review of modern ideas about human parechovirus infection in children. At this time human parechoviruses are a common cause of infectious diseases in childhood with clinical presentation of acute gastroenteritis, upper respiratory tract pathology, fever, and rash. Severe forms damaging the central nervous system or the development of sepsis are possible in newborns and infants and are almost exclusively associated with parechovirus A type 3 (HPeV-A3). The infection is transmitted mainly via food and droplet routes. The main method of infection diagnosis is the detection of viral RNA by real-time PCR in cerebrospinal fluid, blood, and feces. No treatment for the parechovirus infection has been developed so far.

Key words: children, parechoviruses, infection, newborns, neonatal sepsis.

For citation: Sabitova A.M., Anokhin V.A., Khaliullina S.V., Fatkullina G.R., Evdokimova A.E. Human parechovirus infections in children: modern concepts Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2023; 68(5): 5–10 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–5–5–10

Инфекционные болезни — постоянные спутники человечества на протяжении всей его истории, которые по-прежнему остаются одной из основных проблем здравоохранения. Пандемия коронавирусной инфекции с очевидностью подтвердила, что мы вступили в эру вирусных инфекций. Это во многом изменило как диагностические подходы, так и терапию заболевших детей. В настоящее время вирусы — самая большая биологическая популяция, и каждый год открываются все новые ее представители.

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Сабитова Альфия Махмутовна — к.м.н., доц. кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0001–9394–5879
e-mail: sabitova00@mail.ru

Анохин Владимир Алексеевич — д.м.н., проф., зав. кафедрой детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0003–1050–9081

Халиуллина Светлана Викторовна — д.м.н., проф. кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0001–7763–5512

Фаткуллина Гузель Роальдовна — к.м.н., доц. кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–1362–0183

Евдокимова Арина Эдуардовна — ординатор кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0001–9851–2386

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Парэховирусы (HPeV — *Human parechovirus*) можно с полным основанием отнести именно к такой категории возбудителей инфекционных заболеваний. Эта группа вирусов, поражающих людей самых разных возрастов, описана сравнительно недавно. Серологические исследования во взрослой популяции географически разных регионов показали, что серопозитивность к парэховирусам удивительно высока и составляет до 60–100% [1]. Несмотря на имеющиеся в настоящее время данные о способности HPeV вызывать тяжелые заболевания, общепринятые диагностические тесты для их выявления в клинко-диагностических лабораториях отсутствуют. Поэтому участие этих вирусов в патологии существенно недооценивается. По статистике, в 2021 г. в России только у 2 пациентов выделен HPeV [2]. Реальная же заболеваемость этой инфекцией на нашей территории неизвестна, и, что более важно, запоздалая диагностика и терапия тяжелых состояний остаются нерешенной проблемой.

Парэховирусы принадлежат к семейству *Picornaviridae*, которое в настоящее время объединяет 68 родов и 158 видов небольших безоболочечных одноцепочечных РНК-вирусов положительной полярности. Семейство включает большую группу микроорганизмов, ответственных за заболевания у человека, таких как рино- и энтеровирусы, полиовирусы,

гепатовирусы. После первой изоляции у детей с диареей в США в 1956 г. парэховирусы были отнесены к роду энтеровирусов и обозначены как эховирусы 22-го и 23-го типов [3]. Из-за обнаруженных впоследствии отличий от энтеровирусов в геномных структурах, кодируемых ими белках и в целом ряде биологических свойств в 1999 г. они были реклассифицированы как HPeV-A1 и HPeV-A2 соответственно с выделением в отдельный род *Parechovirus*. В настоящее время род включает 6 типов: парэховирус А, парэховирус В (ранее называвшийся вирусом Люнгана), парэховирус С (вирус Себокеле), парэховирус D (PeV хорька), парэховирус Е и парэховирус F [4]. Только парэховирус А (HPeV-A) способен вызывать тяжелые заболевания у человека, такие как менингоэнцефалит и сепсис-подобные (sepsis-like) заболевания [5, 6]. В 2004 г. в Японии у годовалого ребенка с преходящим параличом, лихорадкой и диареей из кала был выделен вирус HPeV-A3, а затем в 2006 г. в Нидерландах был открыт вирус HPeV-A4. Следующие два парэховируса, HPeV-A5 и HPeV-A6, были идентифицированы у детей младшего возраста с признаками, сходными с энтеровирусной инфекцией. С развитием современных молекулярных методов число типов HPeV-A быстро росло. В настоящее время известно 19 типов HPeV-A, при этом HPeV-A1 разделен на кластеры 1А и 1В [4]. Наиболее распространенный представитель рода — HPeV-A1. Однако наибольший интерес вызывает HPeV-A3 в связи с способностью вызывать тяжелые формы инфекции у новорожденных и грудных детей [5, 7].

Вопросы эпидемиологии

Установлено, что эта инфекция очень распространена среди детей: 60% изолятов HPeV были получены от детей в возрасте до 1 года [8]. Исследования по определению нейтрализующих HPeV-A антител у пациентов различных групп показали, что серопозитивность резко возрастает у детей в возрасте от 2 до 5 лет и практически обязательна у взрослых [9, 10]. Стратифицированный по возрасту анализ показал, что инфекция обычно возникает у детей младше 10 лет [8].

Как и другие представители семейства *Picornaviridae*, HPeV размножаются в основном в кишечнике и могут передаваться фекально-оральным путем. Вместе с тем вирусы часто обнаруживаются в респираторных секретах и могут также распространяться воздушно-капельным путем [11]. Тем не менее, как и в ситуации с другими энтеровирусами, невозможно исключить «вынос» из респираторного тракта случайно попавших туда вирусов за счет мукоцилиарного клиренса в ротоглотку с последующим их проглатыванием и развитием «классического» варианта заражения клеток кишечника. Появление симптомов в течение первых двух дней после рождения и обнаружение вируса на второй день в спинномоз-

говой жидкости позволяют предположить, что передача вируса может происходить от матери к ребенку во внутриутробном периоде [12].

Имеются явные признаки того, что HPeV-A циркулирует по всему миру, поскольку они были обнаружены примерно в 2% образцов, взятых у детей с клиническим подозрением на вирусные инфекции или в рамках национальных программ эпидемиологического надзора за энтеровирусами в разных странах [13, 14]. Недавно зарегистрирована удивительно высокая распространенность (23–57%) HPeV-A у детей из Малави в Африке [15]. Распространенность генотипов HPeV-A варьирует в разных регионах мира. В Европе и США наиболее распространен HPeV-A1, за которым следуют HPeV-A3 и HPeV-A4, в то время как HPeV-A2 и HPeV-A7-A19 регистрируются редко [13, 14]. В Азии также в целом распространены HPeV-A1, A3 и A4, но наибольшее разнообразие генотипов зарегистрировано в Индии и Пакистане [16, 17]. На африканском континенте распространены почти все генотипы HPeV-A [15].

Для парэховирусов характерна достаточная высокая генетическая вариабельность. Как у других пикорнавирусов, РНК-полимераза HPeV-A не обладает корректирующей активностью, а вирус имеет высокую частоту мутаций [18]. В дополнение к этому рекомбинация играет важную роль в эволюции HPeV-A [19].

Инфекция HPeV-A демонстрирует четкую сезонность, большинство инфекций регистрируется в конце лета и осенью. Характерно, что у HPeV-A3, в отличие от других подтипов вируса, отмечен двухгодичный цикл с гораздо более высокой заболеваемостью в четные годы на севере Европы [20]. Следует отметить, что эпидемиологические исследования, сообщающие о распространенности HPeV, резко различаются между когортами по возрасту, клиническим проявлениям, типам собранных образцов, и это затрудняет прямое сравнение и последующее обобщение их результатов.

Представления о патогенезе

Из-за отсутствия подходящих модельных систем современное понимание патогенеза HPeV-инфекции весьма условно. Хотя по ряду характеристик парэховирусы во многом схожи с энтеровирусами, оценка биологических и клинических аспектов инфекций демонстрирует значительные различия [21]. Для большинства парэховирусов рецепторы, участвующие в связывании и проникновении вируса в клетку, не идентифицированы, и предстоит выяснить, существует ли универсальный рецептор HPeV-A. Как только вирус связывается с рецептором на поверхности клетки-хозяина, инициируется эндоцитоз, за фазой эндоцитоза следуют декапсидация и выброс РНК в цитоплазму. Последующее ремоделирование внутриклеточных мембран способствует образованию

однослойных или двухслойных липидных везикул, так называемых репликационных органелл, в которых происходит репликация вируса. Вновь синтезированная РНК в данной ситуации служит матрицей дальнейших раундов репликации, а также трансляции временного полипротеинового комплекса, расщепляемого на структурные и неструктурные белки. Капсидный белок HPeV-A VP0 не расщепляется на VP2 и VP4 в зрелом вирионе [22]. Это первое отличие HPeV-A от других пикорнавирусов. Другая уникальная особенность HPeV-A состоит в том, что неструктурный белок 2A не обладает протеолитической активностью и не вызывает отключения трансляции хозяина. РНК парэховирусов инкапсулируется структурными белками с образованием зрелого вириона. По наблюдениям *in vitro* известно, что HPeV-A высвобождается из клетки-хозяина посредством лизиса клеток. Все в целом универсально для рода *Parachovirus*. Однако остается малообъяснимой пока ассоциация тяжелых форм инфекции почти исключительно с HPeV-A3, а не с другими генотипами [21].

Варианты клинических проявлений

Парэховирусные инфекции варьируют от бессимптомных или легких форм до крайне тяжелых. Как и при энтеровирусной инфекции, считается, что большинство парэховирусных заболеваний про-

текает бессимптомно. В то время как для многих генотипов HPeV-A не установлена окончательная связь с симптоматикой, имеются убедительные доказательства того, что преимущественно HPeV-3 ответствен за неонатальный сепсис и патологию центральной нервной системы (ЦНС) у детей первых 3 мес жизни [23]. С этим же типом вируса связаны долгосрочные последствия для нервной системы детей [24]. Обнаруживали HPeV1, HPeV3 и HPeV6 при спорадических случаях острого вялого паралича у детей [25]. Ряд наблюдений указывает на связь парэховирусов с лимфаденитом (HPeV4), миозитом (HPeV3), гемолитико-уремическим синдромом (HPeV1), миокардитом (HPeV1) и некротическим энтероколитом новорожденных (HPeV1) [8, 12, 21]. В таблице обобщены возможные клинические проявления HPeV-инфекции в соответствии с типом вируса. Важно понимать, что в отдельных случаях это был только один зарегистрированный эпизод заболевания.

HPeV-A1 чаще всего связан с острым гастроэнтеритом, симптомами поражения верхних дыхательных путей, лихорадкой и сыпью у детей в возрасте от 6 мес до 5 лет. Распространенность инфекции HPeV-A у детей с диареей в исследованиях из разных стран колеблется от 1,6 до 57% [26]. В России у 572 больных с гастроэнтеритом в 1,2% случаев выделены HPeV, включая одну коинфекцию с рота- и астрови-

Таблица. Клинические проявления парэховирусной инфекции в зависимости от типа вируса [12]

Table. Clinical manifestations of human parechovirus according to type [12]

Тип вируса	Клинические проявления
HPeV 1	Бессимптомная инфекция; острый вялый паралич, менингит и энцефалит; насморк и пневмония; острый средний отит; миокардит; тяжелая дилатационная кардиомиопатия; диарея, в том числе кровавая; некротизирующий энтероколит; гемолитико-уремический синдром; лимфаденопатия; синдром Рея; увеит (только у взрослых)
HPeV 2	Легкие желудочно-кишечные симптомы; легкие респираторные симптомы; увеит (только у взрослых)
HPeV 3	Неонатальный сепсис; младенческий менингит, энцефалит и преходящий паралич; диарея; эритематозная и макуло-папулезная экзантема; неонатальный геморрагически-гепатитный синдром; гемофагоцитарный синдром; миалгия (только у взрослых); увеит; синдром внезапной детской смерти
HPeV 4	Заболевание ЦНС у младенцев; лимфаденит, лихорадка, и сепсис; гастроэнтерит
HPeV 5	Диарея; острый вялый паралич
HPeV 6	Диарея; острый вялый паралич; синдром Рея
HPeV 7	Острый вялый паралич
HPeV 8	Гастроэнтерит
HPeV 9	Неизвестно
HPeV 10	Гастроэнтерит
HPeV 11	Диарея
HPeV 12	Диарея; острый вялый паралич
HPeV 13	Гастроэнтерит
HPeV 14	Диарея; лихорадка
HPeV 15	Диарея
HPeV 16–19	Неизвестно

русами. Все пациенты были младше 1 года, из них 5 — младше 3 мес. Шесть изолятов были классифицированы как HPeV-1 и один как HPeV-5 [27].

Неонатальный сепсис — самый тяжелый вариант инфекции HPeV-A3. Мы традиционно связываем само понятие «сепсис» с генерализованной бактериальной инфекцией, для которой характерны полиорганные изменения, системная воспалительная и шоковая реакции. Однако в применении к ситуациям, развивающимся у новорожденных, в настоящее время однозначного заключения о бактериальной природе болезни сделать нельзя. Яркое тому подтверждение — пареховирусная инфекция. У таких детей описываются высокая лихорадка, раздражительность, сниженный аппетит, тахикардия, разного рода экзантемы, судороги, угнетение сознания. Среди 6 наблюдаемых новорожденных с HPeV-A3-инфекцией двое нуждались в искусственной вентиляции легких и инотропной поддержке [7]. В большинстве случаев у детей с менингитом в ликворе отсутствовал плоицитоз. На практике таких пациентов обычно длительно лечат антибиотиками широкого спектра действия. Кроме того, часто упускается возможность проведения нейровизуализации. По мнению некоторых ученых, при неонатальном сепсисе виремия и повышенная проницаемость гематоэнцефалического барьера способствуют пассивной «утечке» вируса в ЦНС [28]. Поэтому обнаружение РНК HPeV-A3 в образцах спинномозговой жидкости может быть следствием системного воспалительного ответа. Однако в противовес этому ряд исследований показали, что HPeV-A3 способен инфицировать клетки головного мозга, что потенциально может привести к энцефалиту, менингиту и неблагоприятным долгосрочным последствиям [29]. Другая причина тяжелого состояния новорожденных при пареховирусной инфекции может быть связана с иммунными реакциями.

Особенности иммунного ответа

В целом врожденный и адаптивный иммунный ответ хозяина, по-видимому, эффективно контролирует распространение вируса, поскольку инфекция в значительной степени проходит самостоятельно. Исследования показали, что HPeV-A3 индуцирует наибольшую активацию генов, участвующих в иммунной и воспалительной передаче сигналов [30]. Предполагается, что такой первоначальный ответ хозяина может определять различные клинические исходы при инфекциях, вызванных HPeV-A1 и HPeV-A3.

В то время как материнские антитела защищают новорожденных от болезней, связанных с большинством генотипов HPeV-A, HPeV-A3 в этом ряду занимает особую позицию. При HPeV-A1 высокие уровни антител длительно сохраняются у взрослых и оказывают протективное воздействие на ребенка. У тяжелобольных новорожденных отсутствовали материнские антитела против HPeV-A3 [31]. Предполагается,

что тяжелое проявление HPeV-A3 у детей раннего возраста связано как с недостаточными (адаптивными), так и с избыточными (врожденными) иммунными реакциями хозяина.

Методы лабораторной и инструментальной диагностики

HPeV-A можно обнаружить в кале, слизи носоглотки, крови и спинномозговой жидкости. Индикация вируса HPeV-A осуществляется с помощью ПЦР в реальном времени, направленной на нетранслируемую область 5'-конца, которая является консервативной у всех генотипов HPeV-A. Большинство исследований HPeV-A проводилось с использованием образцов кала детей младше 5 лет с симптомами острого гастроэнтерита. Кроме того, в некоторых опубликованных работах основное внимание уделяется пациентам с респираторными или неврологическими симптомами, у которых исследовались спинномозговая жидкость и образцы сыворотки крови.

Для HPeV-инфекции характерны лейкопения и лимфопения. Наиболее выраженная лейкопения отмечена у пациентов с тяжелой формой заболевания, т. е. нуждающихся в госпитализации в отделение интенсивной терапии [32]. С-реактивный белок в этих случаях повышается незначительно [7]. Именно эта позиция, по нашему мнению, позволяет разграничить вирусную и бактериальную природу болезни.

Из методов нейровизуализации у пациентов с поражением ЦНС или сепсис-подобными состояниями наибольшую информативность имеет магнитно-резонансная томография головного мозга. Для HPeV-A-инфекции характерны низкая диффузия в таламусе, мозолистом теле и подкорковом белом веществе преимущественно в лобно-теменных областях, вовлечение внутренней и наружной капсул, а также укорочение времени релаксации в T1- и T2-взвешенных изображениях, связанное с повреждением белого вещества вдоль глубоких мозговых вен [6]. С 2022 г. Центры по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) рекомендуют проведение лабораторных исследований на HPeV в отсутствие идентифицированного возбудителя у новорожденных и младенцев с лихорадкой, сепсис-подобным синдромом или признаками поражения ЦНС [33].

Проблемы и перспективы лечения

В настоящее время нет клинически доступных специфических препаратов против HPeV-A. Варианты лечения ограничены поддерживающей терапией и введением при тяжелых формах внутривенного иммуноглобулина [34]. В нескольких исследованиях проверялись ингибиторы энтеровируса в лечении HPeV-A-инфекции, но они показали, что морфология капсида, функции протеазы и зависимость от фактора хозяина различаются в этих двух родах. Например, плеконарил (ингибитор капсида энтеровируса)

был неспособен ингибировать репликацию HPeV-A из-за различий в структуре капсида, в результате чего большие боковые цепи аминокислот блокируют сайт связывания гидрофобного лекарственного средства на поверхности HPeV-A [22]. Было показано, что итраконазол и посаконазол *in vitro* обладают противовирусной активностью против HPeV-A3, но не против HPeV-A1 [35]. Необходимы дальнейшие исследования патогенеза HPeV-A для разработки таргетной противовирусной терапии. Учитывая, что материнские антитела, по-видимому, в большинстве случаев защищают от тяжелого заболевания, связанного с инфекцией HPeV-A, разработка терапевтических моноклональных антител является неудовлетворенной клинической потребностью. В экспериментальных исследованиях получены антитела, некоторые из которых эффективно нейтрализуют HPeV-A1 и другие геноотипы, но не циркулирующие клинические штаммы HPeV-A3 [36]. Тем не менее эти данные представляют собой многообещающий шаг к лечению инфекций, вызванных HPeV-A.

Заключение

Парэховирусная инфекция — важное эмерджентное заболевание у детей раннего возраста.

О ней тем не менее мало пишут и говорят. Поэтому, как нам кажется, необходима максимально возможная осведомленность об этой патологии среди неонатологов, педиатров и инфекционистов. Ареал распространения и спектр клинических проявлений этих инфекционных процессов удивительно широки. Более того, мы сейчас все более «сдвигаемся» в плоскость вирусных инфекционных заболеваний. Отсутствие убедительных доказательств бактериальной природы тяжелых состояний у детей, неудовлетворительная эффективность антибиотиков, получение позитивного эффекта от специфического противовирусного лечения и активной противовоспалительной терапии (моноклональные антитела, глюкокортикоиды, иммунодепрессанты и т.п.) лишний раз подтверждают факт сформированного тренда. Очевидно, что уже пришло время заново взглянуть на природу доминирующих острых заболеваний, таких как пневмония, сепсис, менингит и прочие у современных детей. Вирусы, в числе которых большая группа пикорнавирусов, занимают все большее место в спектре причин заболеваний ребенка. А это еще один из поводов внимательнее отнестись к динамично меняющейся картине мира в нашей области.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Tanaka S., Aoki Y., Matoba Y., Yahagi K., Itagaki T., Matsuzaki Y. et al. Seroepidemiology of human parechovirus types 1, 3, and 6 in Yamagata, Japan, in 2014. *Microbiol Immunol* 2016; 60: 854–858. DOI: 10.1111/1348–0421.12456
2. Новикова Н.А., Голицына Л.Н., Селиванова С.Г., Зверев В.В., Пономарева Н.В., Леонов А.В. и др. Заболеваемость, этиологическая структура и вопросы профилактики энтеровирусной (неполио) инфекции. Информационный бюллетень Референс-центра по мониторингу энтеровирусных инфекций. ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохинского Роспотребнадзора. Нижний Новгород, 2022; 16. [Novikova N.A., Golitsina L.N., Selivanova S.G., Zverev V.V., Ponomareva N.V., Leonov A.V. et al. Morbidity, etiological structure and issues of prevention of enterovirus (non-polio) infection. Information Bulletin of the Reference Center for Monitoring Enteroviral Infections. Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after academician I.N. Blokhin. Nizhny Novgorod, 2022; 16. (in Russ.)]
3. Wigand R., Sabin A.B. Properties of ECHO types 22, 23 and 24 viruses. *Arch Gesamte Virusforsch* 1961; 11: 224–247. DOI: 10.1007/BF01241688
4. Current ICTV Taxonomy Release [Электронный ресурс]. <https://ictv.global/taxonomy/> / Ссылка активна на 11.07.2023.
5. Aizawa Y., Suzuki Y., Watanabe K., Oishi T., Saitoh A. Clinical utility of serum samples for human parechovirus type 3 infection in neonates and young infants: The 2014 epidemic in Japan. *J Infect* 2016; 72(2): 223–232. DOI: 10.1016/j.jinf.2015.10.010
6. Suthar P.P., Hughes K., Kadam G., Jhaveri M., Gaddikeri S. Human parechovirus meningoencephalitis. *SA J Radiol* 2023; 27(1): 2589. DOI: 10.4102/sajr.v27i1.2589
7. Ancora G., Faldella G., Chiereghin A., Marsico C., Nigro C.S., Lazzarotto T. et al. Parechovirus infection causing sepsis-like illness in newborns: a NICU approach. *New Microbiol* 2020; 43(3): 144–147
8. de Crom S.C., Rossen J.W., van Furth A.M., Obihara C.C. Enterovirus and parechovirus infection in children: a brief overview. *Eur J Pediatr* 2016; 175(8): 1023–1029. DOI: 10.1007/s00431–016–2725–7
9. Westerhuis B., Kolehmainen P., Benschop K., Nurminen N., Koen G., Koskinen M. et al. Human parechovirus seroprevalence in Finland and the Netherlands. *J Clin Virol* 2013; 58(1): 211–215. DOI: 10.1016/j.jcv.2013.06.036
10. Watanabe K., Hirokawa C., Tazawa T. Seropositivity and epidemiology of human parechovirus types 1, 3, and 6 in Japan. *Epidemiol Infect* 2016; 144(16): 3451–3460. DOI: 10.1017/S0950268816001795
11. Izumita R., Deuchi K., Aizawa Y., Habuka R., Watanabe K., Otsuka T., Saitoh A. Intrafamilial Transmission of Parechovirus A and Enteroviruses in Neonates and Young Infants. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2019; 8(6): 501–506. DOI: 10.1093/jpids/piy079
12. Shah G., Robinson J.L. The particulars on parechovirus. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2014; 25(4): 186–188. DOI: 10.1155/2014/602501
13. Janes V.A., Minnaar R., Koen G., van Eijk H., Dijkman-de Haan K., Pajkrt D. et al. Presence of human non-polio enterovirus and parechovirus genotypes in an Amsterdam hospital in 2007 to 2011 compared to national and international published surveillance data: a comprehensive review. *Euro Surveill* 2014; 19(46): 20964. DOI: 10.2807/1560–7917
14. Abedi G.R., Watson J.T., Nix W.A., Oberste M.S., Gerber S.I. Enterovirus and Parechovirus Surveillance — United States, 2014–2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018; 67(18): 515–518. DOI: 10.15585/mmwr.mm6718a2
15. Fan Y.M., Oikarinen S., Lehto K.M., Nurminen N., Juuti R., Mangani C. et al. High prevalence of selected viruses and par-

- asites and their predictors in Malawian children. *Epidemiol Infect* 2019; 147: e90. DOI: 10.1017/S0950268819000025
16. Alam M.M., Khurshid A., Shaikat S., Rana M.S., Sharif S., Angez M. et al. Viral etiologies of acute dehydrating gastroenteritis in pakistani children: confounding role of parechoviruses. *Viruses* 2015; 7(1): 378–393. DOI: 10.3390/v7010378
 17. Patil P.R., Ganorkar N.N., Gopalkrishna V. Epidemiology and genetic diversity of human parechoviruses circulating among children hospitalised with acute gastroenteritis in Pune, Western India: a 5-years study. *Epidemiol Infect* 2018; 146(1): 11–18. DOI: 10.1017/S095026881700262X
 18. Faria N.R., de Vries M., van Hemert F.J., Benschop K., van der Hoek L. Rooting human parechovirus evolution in time. *BMC Evol Biol* 2009; 9: 164. DOI: 10.1186/1471–2148–9–164
 19. Kolehmainen P., Siponen A., Smura T. Intertypic recombination of human parechovirus 4 isolated from infants with sepsis-like disease. *J Clin Virol* 2017; 88: 1–7. DOI: 10.1016/j.jcv.2017.01.001
 20. Harvala H., Calvert J., Van Nguyen D., Clasper L., Gadsby N., Molyneux P. et al. Comparison of diagnostic clinical samples and environmental sampling for enterovirus and parechovirus surveillance in Scotland, 2010 to 2012. *Euro Surveill* 2014; 19(15): 20772. DOI: 10.2807/1560–7917
 21. Sridhar A., Karelehto E., Brouwer L., Pajkrt D., Wolthers K.C. Parechovirus A Pathogenesis and the Enigma of Genotype A-3. *Viruses* 2019; 11(11): 1062. DOI: 10.3390/v11111062
 22. Shakeel S., Westerhuis B., Domanska A., Koning R., Mata-deen R. Koster A.J. et al. Multiple capsid-stabilizing interactions revealed in a high-resolution structure of an emerging picornavirus causing neonatal sepsis. *Nat Commun* 2016; 7: 11387. DOI: 10.1038/ncomms11387
 23. Midgley C.M., Jackson M.A., Selvarangan R., Franklin P., Holzschuh E.L., Lloyd J. et al. Severe Parechovirus 3 Infections in Young Infants–Kansas and Missouri, 2014. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2018; 7(2): 104–112. DOI: 10.1093/jpids/pix010
 24. Britton P.N., Khandaker G., Khatami A., Teutsch S., Francis S., McMullan B.J. et al. High prevalence of developmental concern amongst infants at 12 months following parechovirus infection. *J Paediatr Child Health* 2018; 54(3): 289–295. DOI: 10.1111/jpc.13728
 25. Nejati A., Soheili P., Yousefipoor S., Zahraei S.M., Mahmoudi S., Yousefi M. et al. Molecular typing of enteroviruses and parechoviruses in acute flaccid paralysis patients in Iran in 2019. *Arch Virol* 2022; 167(3): 891–899. DOI: 10.1007/s00705–022–05359–0
 26. Zhang M., Wu F., Liang M., Xian J., Zheng L., Li Q. et al. Parechovirus A infection and risk of gastroenteritis in children: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol* 2022; 32(6): e2380. DOI: 10.1002/rmv.2380
 27. Zhirakovskaia E., Tikunov A., Babkin I., Tikunova N. Complete genome sequences of the first parechoviruses A associated with sporadic pediatric acute gastroenteritis in Russia. *Infect Genet Evol* 2020 80: 104214. DOI: 10.1016/j.meegid.2020
 28. Danielski L.G., Giustina A.D., Badawy M., Barichello T., Quevedo J., Dal-Pizzol F. et al. Brain Barrier Breakdown as a Cause and Consequence of Neuroinflammation in Sepsis. *Mol Neurobiol* 2018; 55(2): 1045–1053. DOI: 10.1007/s12035–016–0356–7
 29. Jan M.W., Su H.L., Chang T.H., Tsai K.J. Characterization of Pathogenesis and Inflammatory Responses to Experimental Parechovirus Encephalitis. *Front Immunol* 2021; 12: 753683. DOI: 10.3389/fimmu.2021.753683
 30. Karelehto E., Cristella C., Yu X., Sridhar A., Hulsdouw R., de Haan K. et al. Polarized Entry of Human Parechoviruses in the Airway Epithelium. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018; 8: 294. DOI: 10.3389/fcimb.2018.00294
 31. Karelehto E., Wildenbeest J.G., Benschop K.S.M., Koen G., Rebers S., Bouma-de Jongh S. et al. Human Parechovirus 1, 3 and 4 neutralizing Antibodies in Dutch Mothers and Infants and Their Role in Protection Against Disease. *Pediatr Infect Dis J* 2018; 37(12): 1304–1308. DOI: 10.1097/INF.0000000000001986
 32. Kurz H., Prammer R., Bock W., Ollerieth R., Bernert G., Zwiauer K. et al. Intracranial hemorrhage and other symptoms in infants associated with human parechovirus in Vienna, Austria. *Eur J Pediatr* 2015; 174(12):1639–1647. DOI: 10.1007/s00431–015–2583–8
 33. Recent Reports of Human Parechovirus (PeV) in the United States. [Электронный ресурс]. <https://emergency.cdc.gov/han/2022/han00469.asp> / Ссылка активна на 11.07.2023.
 34. Wildenbeest J.G., Wolthers K.C., Straver B., Pajkrt D. Successful IVIG treatment of human parechovirus-associated dilated cardiomyopathy in an infant. *Pediatrics* 2013; 132(1): e243–7. DOI: 10.1542/peds.2012–1136
 35. Rhoden E., Nix W.A., Weldon W.C., Selvarangan R. Antifungal azoles itraconazole and posaconazole exhibit potent in vitro antiviral activity against clinical isolates of parechovirus A3 (Picornaviridae). *Antiviral Res* 2018; 149: 75–77. DOI: 10.1016/j.antiviral.2017.11.011
 36. Shakeel S., Westerhuis B.M., Ora A., Koen G., Bakker A.Q., Claassen Y. et al. Structural Basis of Human Parechovirus Neutralization by Human Monoclonal Antibodies. *J Virol* 2015; 89(18): 9571–9580. DOI: 10.1128/JVI

Поступила: 27.07.23

Received on: 2023.07.27

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.