

ENTEROVIRUS INFECTION D68

Mallakhodjaev Anvarkhon Adibkhonovich

Samarkand State Medical University, Uzbekistan

[\(mallakhodjaev@gmail.com\)](mailto:mallakhodjaev@gmail.com)

Annotation. Enterovirus D68 (EV-D68) is a member of the Enterovirus D species of the Enterovirus genus of the Picornaviridae family. EV-D68 was first isolated in the United States in 1962 and is primarily a respiratory pathogen. EV-D68 infections were rarely reported until recently. Respiratory illnesses associated with EV-D68 infection range from mild illnesses requiring only outpatient treatment to severe illnesses requiring intensive care and mechanical ventilation. To date, there are no specific drugs or vaccines to treat or prevent EV-D68 infection. This review provides a detailed overview of our current understanding of the virology, epidemiology and clinical syndromes, pathogenesis and laboratory diagnosis associated with EV-D68.

Key words: enterovirus D68, respiratory infection, molecular epidemiology, lineage

ВВЕДЕНИЕ

Новый пикорнавирус был выделен из образцов мазков из горла у детей с острым заболеванием нижних дыхательных путей в Соединенных Штатах в октябре-декабре 1962 года. _Поскольку свойства этого вируса, который изначально был назван «вирусом Фермона», были схожи со свойствами подгруппы энтеровирусов человеческого пикорнавируса, вирус был обозначен как энтеровирус 68. На основании последнего предложения Международного комитета по таксономии вирусов (ICTV) этот вирус можно отнести к виду D рода Enterovirus семейства Picornaviridae и поэтому теперь он обозначен как Enterovirus D68 (EV-D68). После повторной оценки генетических, иммуногенных и рецепторных свойств человеческий риновирус 87 и EV-D68 были отнесены к одному и тому же серотипу пикорнавируса, что указывает на то, что EV-D68 имеет биологические особенности как

энтеровирусов, так и риновирусов. Инфекции EV-D68 регистрировались редко. До недавнего времени за 36 лет наблюдения за EV в Соединенных Штатах было зарегистрировано всего 26 случаев обнаружения EV-D68. Однако в последние годы число случаев заражения EV-D68 во всем мире значительно возросло. В отличие от других EV, EV-D68 в первую очередь является возбудителем респираторных заболеваний, хотя неврологическое заболевание, такое как острый вялый паралич, связанное с инфекцией EV-D68, также было отмечено во время вспышки 2014 года. Однако патология вируса и связанные с ним характеристики до конца не изучены. В этом обзоре мы сосредоточимся на респираторных инфекциях, связанных с EV-D68, подробно описав вирусологию, эпидемиологию и клинические синдромы, патогенез и лабораторную диагностику.

ВИРУСОЛОГИЯ

Структура генома. EV-D68 — это одноцепочечный РНК-вирус с положительным смыслом, состоящий примерно из 7300 нуклеотидов. Вирусный геном состоит из связанного с геномом белка VPg на 5' конце, 5'-нетранслируемой области (UTR), одной открытой рамки считывания, кодирующей полипротеин, 3'-UTR и поли (A) хвоста. Сначала полипротеин расщепляется на три части: P1, P2 и P3 его протеазами 2A и 3C. P1 расщепляется на четыре вирусных капсидных белка VP1–VP4, а P2 и P3 расщепляются на семь неструктурных белков, участвующих в обработке белков и репликации генома, включая 2A–2C и 3A–3D.

Ген VP1 используется для классификации EV по различным серотипам или генотипам. На основе филогенетического дерева, созданного с помощью нуклеотидных последовательностей VP1, циркулирующие штаммы EV-D68 были классифицированы разными исследователями на две или три генетические группы. Эти группы были обозначены как клады A–C, кластеры 1–3, линии 1–3, или линии 1–2. На основе всех доступных частичных последовательностей VP1 и полных последовательностей генома в каждой ветви последнее филогенетическое дерево показывает, что циркулирующие

штаммы EV-D68 можно классифицировать на две группы, то есть линии 1 и 2. Эти две линии в настоящее время коциркулируют. Соответственно, мы обозначили все доступные последовательности EV-D68 как линии 1 и 2 в этом обзоре.

Из-за отсутствия корректуры РНК-зависимой РНК-полимеразы во время репликации вирусного генома мутации часто происходят и могут накапливаться во время размножения EV-D68, что приводит к вариациям в вирусном геноме. Анализ выравнивания всех доступных полных последовательностей показывает наличие трех отдельных делеций в вирусном геноме среди циркулирующих штаммов EV-D68. По сравнению с прототипным штаммом Fermon, все циркулирующие штаммы имеют делецию 23 нуклеотидов в позиции 681–703 в 5'-UTR. Штаммы линии 1 имеют дополнительную делецию 11 нуклеотидов в позиции 705–726 в 5'-UTR, в то время как штаммы линии 2 имеют дополнительную делецию 3 нуклеотидов в позиции 2806–2808 в VP1. Эти делеции были описаны Токарцем и др. (как клады С и А) и Имамурой и Ошитани (как линии 1 и 3). Один штамм, который принадлежит к линии 1, не имеет ни второй делеции в 5'-UTR, ни делеции в VP1 и считается промежуточным звеном в эволюции EV-D68.

Биологические свойства. Хотя прототип штамма Fermon EV-D68 был описан как кислотоустойчивый в первоначальном отчете¹, впоследствии сообщалось, что штаммы Fermon и другие штаммы EV-D68 стали кислотолабильными^{2,19}. Оберсте и др. продемонстрировали, что штаммы EV-D68 росли лучше при 33 °C, чем при 37 °C¹⁹. Кислотолабильность и более низкая оптимальная температура роста указывают на то, что EV-D68 имеет схожие биологические характеристики с человеческими риновирусами¹⁹. Например, EV-D68 может реплицироваться в клетках из разных тканей, восприимчивых к EV и риновирусам, включая первичную почку резуса (RMK), диплоидную почку плода человека (HFKD), фибробласты легких эмбриона человека (MRC5), эпителий легких эмбриона

человека (A549), рабдомиосаркому человека (RD) и некоторые клеточные линии лейкоцитов человека (MOLT, Jurkat, U937).

Структура EV-D68 имеет значительное сходство со структурой риновирусов. Капсид EV-D68 состоит из 60 копий каждого из четырех структурных белков: VP1, VP2, VP3 и VP4. Глубокое углубление (каньон) окружает пятиугольную икосаэдрическую вершину и считается местом связывания рецептора. Каньон EV-D68 более мелкий и узкий, чем каньон других EV, что указывает на то, что EV-D68 может не использовать иммуноглобулин-подобные рецепторы.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Хотя EV-D68 был идентифицирован около 50 лет назад, до 2005 года он считался одним из самых редко регистрируемых серотипов. В рамках надзора за респираторными инфекциями в 2004–2005 годах Ван и др. выявили семь случаев EV-D68 из образцов мазков из горла на базе рекрутов Корпуса морской пехоты в Сан-Диего. Это был первый отчет, предполагающий, что клональный EV-D68 был эндемичен в одном месте.

Инфекции EV-D68 затрагивают все возрастные группы и, по-видимому, не имеют половой предрасположенности. В настоящее время большинство сообщений об инфекциях EV-D68 поступает от детей. Однако исследование, проведенное в Нидерландах с участием всех возрастных групп, показало, что самая высокая распространенность пациентов с положительным результатом на EV68 была среди лиц в возрасте от 50 до 59 лет.

Сезонность инфекций EV-68 приходится на типичный сезон энтеровирусов (лето–осень) или позже его. В северном полушарии пик выявления EV-D68 пришелся на период с августа по октябрь, а инфекция продолжалась до зимы. В южном полушарии пик заболеваемости EV-D68 наблюдался в июне (зимой) в Новой Зеландии. В Южной Африке EV-D68 выявлялся с апреля по июль (осень–зима). В Чили два положительных случая EV-D68 были выявлены в сентябре и октябре (весной). В Таиланде EV-D68 выявлялся летом и в сезон дождей, в то время как на Филиппинах большинство

случаев EV-D68 были выявлены в сухой сезон, некоторые были выявлены в сезон дождей в 2011 году.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

Как возбудитель респираторных заболеваний, инфекции EV-D68 могут вызывать как инфекции верхних дыхательных путей (ИВДП), так и инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП). Эпидемия EV-D68 обычно совпадает с ростом заболеваемости гриппоподобными заболеваниями или тяжелыми респираторными заболеваниями. В отличие от пациентов с отрицательным результатом на EV-D68, у пациентов с положительным результатом на EV-D68 значительно чаще наблюдается кашель, одышка и хрипы.

Респираторные заболевания, связанные с инфекциями EV-D68, варьируются от относительно легких заболеваний, требующих только амбулаторного лечения, до тяжелых заболеваний, требующих интенсивной терапии и искусственной вентиляции легких. EV-D68 был связан с тяжелыми ИНДП у младенцев и маленьких детей и часто встречается у этой популяции пациентов с осложнениями. Некоторые пациенты были госпитализированы в детские отделения интенсивной терапии, некоторым пациентам требовалась вентиляция с положительным давлением в дыхательных путях, а некоторым пациентам даже требовалась искусственная вентиляция легких. На сегодняшний день зарегистрировано не менее 20 случаев смерти от EV-D68. Врачи должны быть предупреждены об острых, необъяснимых тяжелых респираторных заболеваниях, вызванных EV-D68. Хотя EV-D68 обычно вызывает ИНДП у взрослых, у некоторых пациентов проявляются легкие симптомы. Заложенность глотки, головная боль и миалгия были выраженными симптомами у взрослых, положительных по EV-D68, но частота этих симптомов существенно не отличалась от таковой у других EV. Инфекции EV-D68 в значительной степени связаны с астмой. Например, EV-D68 был обнаружен у группы пациентов с астмой в 2010 году в Японии. И наоборот, дети с астмой также более уязвимы к инфекциям EV-D68. В

первоначальных сообщениях о вспышке EV-D68 в Канзас-Сити и Чикаго в 2014 году 68 и 73% пациентов имели предыдущий анамнез астмы или хрипов.

ПАТОГЕНЕЗ

Рецептор. EV-D68 требует сиаловую кислоту (SA) в качестве клеточного рецептора для прикрепления и проникновения. Имамура и др. исследовали специфичность связывания SA EV-D68 и обнаружили, что EV-D68 имеет более сильное сродство к $\alpha 2,6$ -связанным SA, чем к $\alpha 2,3$ -связанным SA. Поскольку $\alpha 2,6$ -связанные SA являются преобладающими SA, распространяющимися в верхних дыхательных путях человека, эти результаты предполагают, что EV-D68 может иметь большее сродство к верхним дыхательным путям, чем к нижним дыхательным путям. Однако многочисленные сообщения об ассоциации EV-D68 с ИНДП указывают на то, что этот вирус может использовать дополнительный рецептор.

Фактор, ускоряющий распад (DAF), является клеточным рецептором EV-D70, который принадлежит к тому же виду, что и EV-D68. Бломквист и др. обнаружили, что цитопатические эффекты EV-D68 ингибируются моноклональными антителами к DAF, что позволяет предположить, что DAF также может быть клеточным рецептором EV-D68.

Виремия. Смура и др. сообщили, что EV-D68 имеет необычно широкий лейкоцитарную тропность³⁴, что обеспечивает механизм для EV-D68, который транспортируется к вторичным органам-мишеням через виремию. Имамура и др. обнаружили EV-D68 с помощью метода ОТ-ПЦР в сыворотке детей (1–4 года), чьи образцы из носоглотки были положительными⁶⁵. Эти результаты свидетельствуют о том, что после первичной инфекции дыхательных путей EV-D68 может вызывать системные проявления посредством виремии.

Иммунная реакция. Хотя EV-D68 является глобально появляющимся патогеном, молекулярная основа патогенеза EV-D68 неясна. Подобно другим энтеровирусам и риновирусам, врожденные и адаптивные иммунные реакции хозяина играют важную роль в патогенезе инфекции EV-D68. С одной

стороны, врожденная иммунная система активирует противовирусные и иммуномодулирующие эффекты, опосредованные рецепторами распознавания образов, Toll-подобными рецепторами (TLR) и рецепторами, подобными индуцируемому ретиноевой кислотой гену I (RIG-I) (RLR). С другой стороны, энтеровирусы выработали различные стратегии для вторжения в врожденную иммунную защиту для своей репликации. Наше предыдущее исследование показало, что 3С^{pro} EV-D68 может расщеплять адаптер, содержащий домен TIR, индуцирующий β -интерферон (TRIF), для ингибирования врожденных иммунных реакций, опосредованных TLR3. Взаимодействие EV-D68 и пути, опосредованного TLR3, может представлять собой интерфейс, определяющий исход инфекции EV-D68.

Нейтрализующие антитела (NAbs) играют ключевую роль в защите хозяина от инфекции EV-D68. Смура и др. оценили NAbs против штамма Fermon у финской популяции. Они обнаружили, что, хотя у финнов была высокая серопревалентность, средние уровни антител против EV-68 показали тенденцию к снижению с 1983 по 2002 год. Поскольку вирус регистрируется редко, у детей меньше шансов выработать специфический иммунитет. Низкие уровни NAbs и ограниченная перекрестная реактивность против антисывороток циркулирующих штаммов EV-D68 могут быть причинами вспышек EV-D68 в последние годы. Необходимы дополнительные исследования для всестороннего понимания патогенеза EV-D68.

Лабораторная диагностика. На начальных стадиях инфекций EV-D68 у пациентов обычно проявляются симптомы, похожие на грипп. Клинические проявления сами по себе не позволяют отличить EV-D68 от других респираторных вирусных инфекций, и до сих пор не существует коммерчески доступных диагностических наборов для идентификации EV-D68 от других энтеровирусов или риновирусов. EV-D68 можно диагностировать только с помощью специальных тестов на образцах, взятых у пациентов. Центры по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) разработали новый, более быстрый ПЦР-тест в реальном времени для обнаружения вирусной РНК EV-

D68 в октябре 2014 года. Уайли и др. и Пиралла и др. впоследствии разработали другие анализы ОТ-ПЦР. Эти методы позволяют быстро тестировать инфекцию EV-D68, хотя окончательный диагноз по-прежнему зависит от частичного секвенирования структурного белкового гена VP4-VP2 или области VP1.

Противовирусные препараты. На сегодняшний день не существует специфических лекарств и вакцин для лечения и профилактики инфекции EV-D68. Лю и др. сообщили, что плеконарил, капсид-связывающее соединение, которое обладает активностью против риновирусов и некоторых энтеровирусов, может связываться с гидрофобным карманом связывания лекарств в VP1 штамма Fermon. CDC протестировал плеконарил, покапавир и вапендавир, которые, как было показано, обладают переменной активностью против некоторых энтеровирусов, и обнаружил, что они не обладают активностью против циркулирующих штаммов EV-D68 в клинически значимых концентрациях.

Противовирусная активность нескольких соединений, нацеленных на неструктурные белки EV-D68, была продемонстрирована *in vitro*. Проведя скрининг библиотеки 2 из 281 соединения Национального института здравоохранения, Ульфертс и др. обнаружили, что флуоксетин HCl, селективный ингибитор обратного захвата серотонина, может ингибировать репликацию EV-D68 в клетках HeLa. Мишенью этого соединения является неструктурный белок 2C. Гао и др. провели скрининг Коллекции лекарственных препаратов США (1040 соединений) и Международной коллекции лекарственных препаратов (240 соединений) и сообщили, что итраконазол, триазольный противогрибковый агент, может ингибировать репликацию EV-D68 в клетках RD, нацеливаясь на неструктурный белок 3A. Ван и др. обнаружили, что пептидиловый альдегид NK-1.8k может подавлять EV-D68, нацеливаясь на протеазу 3C. Эти соединения обладают широким спектром противовирусной активности против энтеровирусов.

Трудно оценить активность этих соединений *in vivo* из-за отсутствия животной модели EV-D68.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение мы приводим подробный обзор вирусологии, эпидемиологии и клинических синдромов, патогенеза и лабораторной диагностики EV-D68, глобально появляющегося патогена. В нашем обзоре подчеркивается, что на сегодняшний день большинство отчетов о EV-D68 были сосредоточены на его этиологии. Мало исследований было сосредоточено на патогенезе EV-D68. Например, неизвестно, как EV-D68 вызывает другие системные симптомы, такие как неврологические заболевания, поскольку EV-D68 не был обнаружен в спинномозговой жидкости пациентов. Также неясно, как индуцируются иммунные реакции в месте заражения. Животная модель не была разработана. Поэтому необходимы дополнительные исследования для всестороннего понимания патогенеза EV-D68.

ЛИТЕРАТУРА

1. Oermann C.M., Schuster J.E., Connors G.P., Newland J.G., Selvarangan R., Jackson M.A. Enterovirus D68: A focused review and clinical highlights from the 2014 United States outbreak. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2015;12:775–781. doi: 10.1513/AnnalsATS.201412-592FR.
2. Schieble J.H., Fox V.L., Lennette E.H. A probable new human picornavirus associated with respiratory disease. *Am. J. Epidemiol.* 1967;85:297–310.
3. Principi N., Esposito S. Enterovirus D-68: An emerging cause of infection. *Expert Rev. Respir. Med.* 2015 doi: 10.1586/17476348.2015.1109451.
4. Oberste M.S., Maher K., Kilpatrick D.R., Pallansch M.A. Molecular evolution of the human enteroviruses: Correlation of serotype with VP1 sequence and application to picornavirus classification. *J. Virol.* 1999;73:1941–1948.
5. Imamura T., Oshitani H. Global reemergence of enterovirus D68 as an important pathogen for acute respiratory infections. *Rev. Med. Virol.* 2015;25:102–114. doi: 10.1002/rmv.1820.

6. Oberste M.S., Maher K., Schnurr D., Flemister M.R., Lovchik J.C., Peters H., Sessions W., Kirk C., Chatterjee N., Fuller S., et al. Enterovirus 68 is associated with respiratory illness and shares biological features with both the enteroviruses and the rhinoviruses. *J. Gen. Virol.* 2004;85:2577–2584. doi: 10.1099/vir.0.79925-0.
7. Imamura T., Okamoto M., Nakakita S., Suzuki A., Saito M., Tamaki R., Lupisan S., Roy C.N., Hiramatsu H., Sugawara K.E., et al. Antigenic and receptor binding properties of enterovirus 68. *J. Virol.* 2014;88:2374–2384. doi: 10.1128/JVI.03070-13.
8. Piralla A., Girello A., Grignani M., Gonzalo-Margüello M., Marchi A., Marseglia G., Baldanti F. Phylogenetic characterization of enterovirus 68 strains in patients with respiratory syndromes in Italy. *J. Med. Virol.* 2014;86:1590–1593. doi: 10.1002/jmv.23821.
9. Midgley C.M., Jackson M.A., Selvaragan R., Turabelidze G., Obringer E., Johnoson D., Giles L., Patel A., Echols F., Oberste M.S., et al. Severe respiratory illness associated with enterovirus D68-Missouri and Illinois, 2014. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2014;63:798–799.
10. Meijer A., Benschop K.S., Donker G.A., van der Avoort H.G. Continued seasonal circulation of enterovirus D68 in The Netherlands, 2011–2014. *Eur. Surveill.* 2014;19:1–6. doi: 10.2807/1560-7917.ES2014.19.42.20935.
11. Furuse Y., Chaimongkol N., Okamoto M., Imamura T., Saito M., Tamaki R., Saito M., Tohoku-RITM Collaborative Research Team. Lupisan S.P., Oshitani H. Molecular epidemiology of enterovirus D68 from 2013 to 2014 in Philippines. *J. Clin. Microbiol.* 2015;53:1015–1018. doi: 10.1128/JCM.03362-14.
12. Wylie K., Wylie T.N., Overdahl A., Buller R.S., Herter B.N., Magrini V., Wilson R.K., Storch G.A. Genome sequence of enterovirus D68 from St Louis, Missouri, USA. *Emerg. Infect. Dis.* 2015;21:184–186. doi: 10.3201/eid2101.141605.
13. Vongpunsaward S., Prachayagprecha S., Chnsaenroj J., Haagmans B.L., Smits S.L., Poovorawan Y. Genome sequence of enterovirus D68 and clinical disease, Thailand. *Emerg. Infect. Dis.* 2015;21 doi: 10.3201/eid2102.141742.

14. Zhang T., Ren L., Luo M., Li A., Gong C., Chen M., Xiali Y., Wu J., Deng Y., Huang F. Enterovirus D68-associated severe pneumonia, China 2014. *Emerg. Infect. Dis.* 2015;21:916–918. doi: 10.3201/eid2105.150036.
15. Reiche J., Böttcher S., Diedrich S., Buchholz U., Buda S., Haas W., Schweiger B., Wolff T. Low-level circulation of enterovirus D68-associated acute respiratory infections, Germany, 2014. *Emerg. Infect. Dis.* 2015;21:837–841. doi: 10.3201/eid2105.141900.
16. Худоярова, Г. Н., Э. В. Мурадова, and А. М. Вахидова. "Принципы лечебной программы пневмонии при инфекции грибами рода PEACILOMYCES у детей раннего возраста." *Журнал теоретической и клинической медицины* 3 (2020): 145-147.
17. Vakhidova, A., G. Khudayarova, and E. Muradova. "Fungi of the genus paecilomyces and their role in development echinococcosis." *Science and innovation* 2.D3 (2023): 130-136.
18. Midgley S.E., Christianensen C.B., Poulsen M.W., Hansen C.H., Fisher T.K. Emergence of enterovirus D68 in Denmark, June 2014 to February 2015. *Eur. Surveill.* 2015;20:1–6. doi: 10.2807/1560-7917.ES2015.20.17.21105.
19. Gimferrer L., Campins M., Codina M.G., Esperalba J., Martin M., Fuentes F., Pumarola T., Anton A. First enterovirus D68 (EV-D68) cases detected in hospitalized patients in a tertiary care university hospital in Spain, October 2014. *Enferm. Infect. Microbiol. Clin.* 2015;33:585–589. doi: 10.1016/j.eimc.2015.01.008.
20. Esposito S., Zampiero A., Ruggiero L., Madini B., Niesters H., Principi N. Enterovirus D68-associated community-acquired pneumonia in children living in Milan, Italy. *J. Clin. Virol.* 2015;68:94–96. doi: 10.1016/j.jcv.2015.05.017.
21. Негматова Гульзода Шухратовна, Мансурова Гульсум Зайдиновна, Маллаходжаев Анвархон Адибхонович, and Зоиров Шехроз Низомович. "Связь селена и заболеваний щитовидной железы". *European Journal of Interdisciplinary Research and Development* 16 (June 23, 2023): 268–286. Accessed June 24, 2023.

22. Carney S., Brown D., Siqueira M.M., Dias J.P., da Silva E.E. Enterovirus D68 detected in children with severe acute respiratory illness in Brazil. *Emerg. Microbes Infect.* 2015;4 doi: 10.1038/emi.2015.66.
23. Messacar K., Abzug M.J., Dominguez S.R. 2014 outbreak of enterovirus D68 in North America. *J. Med. Virol.* 2015 doi: 10.1002/jmv.24410.
24. Midgley C.M., Watson J.T., Nix W.A., Curns A.T., Rogers S.L., Brown B.A., Conover C., Dominguez S.R., Feikin D.R., Gray S., et al. Severe respiratory illness associated with a nationwide outbreak of enterovirus D68 in the USA (2014): a descriptive epidemiological investigation. *Lancet Respir. Med.* 2015;3:879–887. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00335-5.
25. Даминов, Ж. Н., У. У. Содиков, С. Ж. Фаттоев, А. М. Маллаходжаев, and Жамалова Феруза Абдусаломовна. “Сравнительное Изучение Биологических Свойств Стафилококков, Выделенных От Здоровых Носителей И При Различных Клинических Формах Инфекций”. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science* 3, no. 3 (May 21, 2022): 148-150.
26. Pfeiffer H.C., Bragstad K., Skram M.K., Dahl H., Knudsen P.K., Chawla M.S., Holberg-Petersen M., Vainio K., Dudman S.G., Kran A.M., et al. Two cases of acute severe flaccid myelitis associated with enterovirus D68 infection in children, Norway, autumn 2014. *Eur. Surveill.* 2015;20:1–5. doi: 10.2807/1560-7917.ES2015.20.10.21062.
27. Feruza, Abdusalomova, Yusupov Bobur, Mallakhodzhaev Anvarkhon, and Yusupov Temurbek. “Clinical Significance of Nosocomial Infections in a Hospital Setting”. *Middle European Scientific Bulletin* 27 (August 18, 2022): 37-41
28. Bragstad K., Jakobsen K., Rojahn A.E., Skram M.K., Vainio K., Holberg-Petersen M., Hungnes O., Dudman S.G., Kran A.M. High frequency of enterovirus D68 in children hospitalized with respiratory illness in Norway, autumn 2014. *Influenza Other Respir. Viruses.* 2015;9:59–63. doi:10.1111/irv.12300.
29. Massacar K., Schreiner T.L., Maloney J.A., Wallace A., Ludke J., Oberste M.S., Nix W.A., Robinson C.C., Gladé M.P., Abzug M.J., et al. A cluster of acute flaccid paralysis and cranial nerve dysfunction temporally associated with an outbreak of

enterovirus D68 in children in Colorado, USA. Lancet. 2015;385:1662–1671. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62457-0.

30. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Cluster of acute respiratory illness associated with human enterovirus 68-Asia, Europe and United States, 2008–2010. MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep. 2011;60:1301–1304.