

CLINICAL-LABORATORY CHARACTERISTICS OF ENTEROVIRAL MENINGITIS WITHOUT PLEOCYTOSIS IN CHILDREN

N.B.Abdukadirova¹ 

1. Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan.

OPEN ACCESS

IJSP

Correspondence

Abdukadirova Nargiza
Batirbekovna, Samarkand State
Medical University, Samarkand,
Uzbekistan.

e-mail: nagijon@mail.ru

Received: 07 February 2025

Revised: 11 February 2025

Accepted: 15 March 2025

Published: 18 March 2025

Funding source for publication:
Andijan state medical institute and
I-EDU GROUP LLC.

Publisher's Note: IJSP stays
neutral with regard to jurisdictional
claims in published maps and
institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the
authors. Licensee IJSP, Andijan,
Uzbekistan. This article is an open
access article distributed under
the terms and conditions of the
Creative Commons Attribution
(CC BY-NC-ND) license ([https://
creativecommons.org/licenses/by-
nc-nd/4.0/](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)).

Abstract.

Objective. To identify clinical and laboratory features of enteroviral meningitis without pleocytosis in children depending on the presence of cerebrospinal fluid pleocytosis in the Samarkand region. **Materials and methods.** A retrospective study was conducted of patients under the age of 18 who sought treatment at the Samarkand Infectious Diseases Hospital from May 2016 to May 2023. The patients were divided into 2 groups: 1-group consisted of 7 patients with enteroviral meningitis with pleocytosis in the cerebrospinal fluid, and 2-group consisted of 10 patients without pleocytosis. A quantitative real-time thermal block Exicycler 96 was used for reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR). **Results.** All children in both groups complained of headaches. Hyperthermia was complained of by 6 (85.7%) children in 1 group and 8 (80%) children in 2 group. Vomiting was observed in 3 children (42.9%) in 1group and in 4 children (40.0%) in 2 group. Signs of meningeal irritation were positive in all patients in the pleocytosis group and in 8 (80%) patients in the non-pleocytosis group. All patients in the pleocytosis group were hospitalized, and nine (90%) patients in the non-pleocytosis group were refused hospitalization. The peripheral leukocyte counts as well as the mean C-reactive protein level were significantly higher in the pleocytosis group than in the non-pleocytosis group. The median cerebrospinal fluid pressure was higher in the non-pleocytosis group than in the pleocytosis group. **Conclusion.** Children with meningitis symptoms during an enterovirus epidemic and high cerebrospinal fluid pressure and protein levels should undergo RT-PCR to verify the diagnosis, even if the cerebrospinal fluid leukocyte count is normal.

Key words: enterovirus meningitis, children, pleocytosis, cerebrospinal fluid.

Введение. В республике Узбекистане в отделениях педиатрической неотложной помощи примерно 3% всех обращений приходится на обращения по поводу головной боли, и данный симптом является лидирующим по распространенности среди детей [1]. Общеизвестно, что головные боли встречаются среди детей вне зависимости от национальных, географических и экономических условий жизни, при этом глобальное бремя этого синдрома среди детей и подростков колеблется в пределах 37-45% [2]. Дифференциальная диагностика этиологических факторов головной боли и инфекций центральной нервной системы, таких как менингит и энцефалит, должна проводиться у детей, обратившихся с жалобами на головную боль и гипертермию в отделения педиатрической неотложной помощи [3]. Детям с подозрением на нейроинфекцию в большинстве случаев назначается спинномозговая пункция [4]. Энтеровирусные инфекции составляют 40–77% всех случаев вирусного менингита у детей [5]. Однако в Узбекистане эпидемиологических исследований детского населения по такого вида менингитам проведено в недостаточном количестве. Лишь в одной работе исследователи указывают, что ей частота энтеровирусного менингита у детей составляет около 40,0% от общего числа случаев менингита [6]. Традиционно менингиты и энцефалиты диагностируют на основании воспалительных изменений в спинномозговой жидкости (СМЖ), включая плеоцитоз и аномальные уровни белка и глюкозы, а для этиологической верификации диагноза применялось обнаружение вируса при культуральном исследовании. В последние годы с этой целью наряду с культуральными исследованиями спинномозговой жидкости, стала применяться полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР). Исследования, проведенные в странах ближнего и дальнего зарубежья, сообщают что у детей, страдающих менингитом энтеровирусной этиологии, часто отмечается отсутствие плеоцитоза в спинномозговой жидкости [7]. Данный феномен в сочетании с необычными клиническими проявлениями у детей может

быть причиной несвоевременной диагностики нейроинфекции энтеровирусной этиологии.

Цель. Выявить клинико-лабораторные особенности энтеровирусного менингита без плеоцитоза у детей в зависимости от наличия плеоцитоза спинномозговой жидкости в Самаркандской области.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование пациентов в возрасте до 18 лет, которые обратились в инфекционную больницу г.Самарканда в период с мая 2016 г. по май 2023 г. Критерием включения в исследование послужила верификация менингита энтеровирусной этиологии методом ОТ-ПЦР СМЖ, проведенная при первом обращении ребенка в отделение детской неотложной помощи. Критериями исключения выступили отсутствие данных ОТ-ПЦР СМЖ, наличие у пациентов аутоиммунных заболеваний, прием пациентами иммунодепрессантов, в связи с влиянием таких препаратов на миграцию лейкоцитов в СМЖ. Из исследования исключены дети с недостаточным набором медицинских исследований, в том числе с неизвестным временем от появления симптомов до обращения за медицинской помощью.

Плеоцитозом спинномозговой жидкости считали количество лейкоцитов >5 клеток/мм³. При травматическом менингите плеоцитоз измеряли как соотношение лейкоцитов и эритроцитов в спинномозговой жидкости 1:1000 [9]. ОТ-ПЦР: Набор AccuPower EV (США) для ОТ-ПЦР в реальном времени использовали для обнаружения рибонуклеиновой кислоты (РНК) EV посредством RT-PCR-амплификации 5'-нетранслируемой области генома EV. Нуклеиновые кислоты экстрагировали с помощью ExiPre 16 Dx (США), а экстрагированную РНК объединяли с премиксом EV-PCR. Для обнаружения амплифицированных продуктов использовали количественный термический блок реального времени ExiCycler 96 (США). Набор AccuPower EV для ОТ-ПЦР в реальном времени обнаруживает 52 серотипа EV, при этом для получения результатов ОТ-ПЦР требуется от 3 до 4 дней [9].

Больные подразделены на 2 группы: 1-ю группу составили 7 пациентов с энтеровирусным менингитом с плеоцитозом в СМЖ, 2-ю группу составили 10 пациентов без плеоцитоза в СМЖ. Изучены данные анамнеза, клинико-лабораторные данные, временной интервал от появления симптомов до обращения за медицинской помощью, результаты лечения, диагнозы при выписке из отделения неотложной помощи.

Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения SPSS (версия 23.0; Windows Inc.). Непараметрические переменные описывались как медиана с межквартильным интервалом, параметрические данные описаны при помощи среднего \pm стандартное отклонение. Категориальные переменные представлены в виде частот или процентов. Тест Стьюдента использовался для переменных с нормальным распределением, а критерий Манна-Уитни использовался для переменных без нормального распределения. Для анализа категориальных данных использовался критерий хи-квадрат или точный критерий Фишера. p -значения $<0,05$ считались статистически значимыми.

Результаты исследования. Проанализированы данные 17 пациентов, у которых был диагностирован менингит энтеровирусной этиологии при проведении анализа спинномозговой жидкости методом ОТ-ПЦР. Все пациенты поступили в отделение детской неотложной помощи в период с апреля по октябрь в течении 2016-2024 гг. Среди этих пациентов выделено 7 (41,2%) у которых был плеоцитоз, и 10 пациентов (58,8%), у которых плеоцитоз отсутствовал (табл. 1). Средний возраст группы с плеоцитозом составил 7,5 лет, среди них было 3 (42,9%) мальчиков, что достоверно не отличалось от группы без плеоцитоза (медиана возраста 4,5 года и 6 (60,0%) мальчиков; ($p=0,22$ и $0,64$ соответственно).

Все дети обеих групп жаловались на головные боли. На гипертермию жаловались 6 (85,7%) детей в 1-й группы и 8 (80%) детей во 2-й группе. У 3 детей (42,9%) 1-й группы и у 4 детей (40,0%) во 2-группе наблюдалась рвота, однако ни у одного пациента не было установлено наличие судорог или изменения психики.

После физикального обследования признаки раздражения мозговых оболочек были положительными у всех пациентов в группе плеоцитоза и у 8 (80%) пациентов в группе без плеоцитоза. Однако достоверной разницы между группами не выявлено ($p= 0,49$). Все пациенты в группе плеоцитоза были госпитализированы, а девяти (90%) пациентам в группе без плеоцитоза было отказано в госпитализации при первом обращении в отделение детской неотложной помощи, поскольку диагноз менингит был отклонён: острая респираторная вирусная инфекция диагности-

рована у 5 пациентов, патология ЛОР-органов – у 4 пациентов. Лишь один пациент без плеоцитоза был госпитализирован в связи с интенсивной головной болью.

Таблица-1

Общая характеристика и клинические различия между детьми 1 и 2 групп

Критерий	1-я группа (n=7)	2-я группа (n=10)	p
Возраст	7,5 (5,3-8,0)	4,5 (4,1-6,3)	0,22
Мальчики	3 (42,9)	6 (60,0)	0,64
Лихорадка	6 (85,7)	8 (80,0)	1,00
Головная боль	7 (100)	10 (100)	1,00
Рвота	3 (42,9)	4 (40,0)	1,00
Нарушение сознания	0 (0)	0 (0)	1,00
Раздражение менингеальных оболочек	7 (100,0)	8 (80,0)	0,49
Решение о госпитализации в отделение:			
Госпитализировать	7 (100,0)	1(10,0)	
Отклонить	0 (0)	9 (90,0)	

Значения представлены в виде медианы Me, межквартильного интервала или числа (%).

Анализ ежемесячного распределения обращений показал, что 7 из 17 пациентов (41,1%) обратились в отделение неотложной помощи в июле, в том числе 4 (23,5%) в сентябре, 2 (11,8%) в апреле, 2 (11,8%) в августе, 1 (5,9%) июне и 1 (5,9%) в октябре. Статистической разницы в сезонных колебаниях между двумя группами не было.

Лабораторные различия анализа крови и спинномозговой жидкости между детьми обеих групп показаны в таблице 2.

Таблица-2

Лабораторные различия между детьми 1 и 2 групп

Критерий	1-я группа (n=7)	2-я группа (n=10)	p
Лейкоциты в периферической крови (109/л)	11,32 (8,33-20,67)	7,22 (6,87-7,99)	0,04
Нейтрофилы (%)	83,0 (77,4-86,1)	67,1 (60,2-71,9)	0,00
Абсолютное число нейтрофилов (109/л)	9,13 (5,68-10,80)	4,99 (3,85-5,28)	0,02
С-реактивный белок (мг/дл)	0,59 (0,18-1,74)	1,68 (0,64-2,55)	0,08
Давление спинномозговой жидкости (мм.вод. ст)	149,5 (127,9-202,9)	174,8 (135,7-227,7)	0,69
Лейкоциты в спинномозговой жидкости (106/л)	20,0 (13,0-204,0)	2,5 (1,00-4,3)	0,00
Белок в спинномозговой жидкости (мг/дл)	58,75 (37,94-82,17)	41,35 (33,23-52,70)	0,12
Соотношение глюкозы в спинномозговой жидкости/сыворотке	0,52 (0,53-0,57)	0,51 (0,51-0,56)	0,23

Значения представлены в виде медианы Me и межквартильного интервала

Число периферических лейкоцитов в группе плеоцитоза составило $11,32 \times 10^9/\text{л}$, с содержанием нейтрофилов 83,0%, что значительно выше, чем в группе без плеоцитоза (количество лейкоцитов $7,22 \times 10^9/\text{л}$ и 67,1% нейтрофилов) ($p=0,04$). Пациенты в группе без плеоцитоза имели средний уровень С-реактивного белка 1,68 мг/дл, что было выше, чем в группе с плеоцитозом (0,59 мг/дл). Хотя медиана давления спинномозговой жидкости было выше в группе без плеоцитоза, чем в группе с плеоцитозом (174,8 против 149,5 мм вод. ст., $p=0,69$), все они были в пределах нормы. Тем не менее, у 4 (40,0%) детей 2-й группы и 1 (14,3%) ребенка 1-й группы зарегистрировано давление ликвора выше нормального уровня (200,0 мм вод. ст.). Средний уровень белка в спинномозговой жидкости составлял 58,75 мг/дл в группе с плеоцитозом и 41,35 мг/дл в группе без плеоцитоза, что было выше нормального диапазона; однако между двумя группами не было достоверных различий ($p=0,12$). Соотношение глюкозы в спинномозговой жидкости и сыворотке периферической крови составляло $\leq 0,6$ для обеих групп и находилось в пределах нормы.

Проанализированы клинические факторы, которые могут повлиять на плеоцитоз у детей. Однако мы получили нижеследующие результаты: ни один ребенок

из обеих групп не лечился от злокачественных новообразований и не принимал лекарственные препараты, в частности иммунодепрессанты и стероиды; никто не получал антибиотики до выполнения люмбальной пункции в отделении детской неотложной помощи; и ни один из них не находился в состоянии ослабленного иммунитета. Четверо детей (75,1%) 1-й группы и 6 детей (60,0%) во 2-й группе поступили в больницу из-за гипертермии тела или головной боли на фоне приема антипиретиков и нестероидных противовоспалительных средств.

Анализ временного интервала от появления симптомов менингита до проведения люмбальной пункции показал, что у 57,1% детей 1-й группы были исследованы в течение 24 часов от начала болезни, тогда как во 2-й группе в этот промежуток времени обследовано только 20% случаев. Кроме того, 60% пациентов во 2-й группе прошли исследование спинномозговой жидкости через один-три дня после появления симптомов, тогда как в 1-й группе детей в этот период обследовано лишь 28,6% детей. Дети во 2-й группе дольше ждали обследования спинномозговой жидкости после появления симптомов по сравнению с 1-й группой детей; тем не менее эта разница не была статистически значимой ($p=0,24$) (табл. 3).

Таблица-3

Медиана продолжительности заболевания до люмбальной пункции

Средняя продолжительность	1-я группа (n=7)	2-я группа (n=10)
В течении 1 дня	4 (57,1)	2 (20,0)
От 1 до 3 дней	2 (28,6)	6 (60,0)
От 4 до 7 дней	1 (14,3)	2 (20,0)

Значения представлены в цифрах (%)

Обсуждение. Исследований менингита энтеровирусной этиологии у детей без плеоцитоза в республике Узбекистан проведено в недостаточном количестве. Данное исследование является первым для Самаркандского региона страны, оно оценивает клинические различия в зависимости от наличия или отсутствия плеоцитоза у детей с менингитом энтеровирусной этиологии, подтвержденным ОТ-ПЦР СМЖ.

Среди 17 детей с подтвержденным менингитом энтеровирусной этиологии у 10 (58,8%) плеоцитоз не выявлен. Lewthwaite P. и соавторы проанализировали данные 46 пациентов, которые были ПЦР-положительными на энтеровирусы в ликворе в Индии. Количество клеток спинномозговой жидкости было в пределах нормы у 7 пациентов (15%) [7]. В исследовании Avellón Аю et al. в 3 из 29 случаев, подтвержденных EV-PCR (10%), во время вспышки энтеровирусного менингита в Испании [8] результаты микроскопии спинномозговой жидкости были нормальными. В Восточном Китае Zhang L. et al. проанализировали 75 пациентов в возрасте от 3 недель до 49 лет. Доля пациентов без плеоцитоза спинномозговой жидкости составила 30% у детей в возрасте ≤ 2 месяцев, 13% у пациентов в возрасте от 2 месяцев до 18 лет и 4% у пациентов в возрасте > 18 лет [9]. Напротив, в двух других исследованиях сообщалось, что ни у одного ребенка с энтеровирусным менингитом не было нормального количества лейкоцитов в спинномозговой жидкости. В то время как плеоцитоз наблюдался у 25 из 58 младенцев в возрасте до 2 месяцев, у всех 20 больных детей, которые были ОТ-ПЦР-положительными, наблюдался плеоцитоз [10]. Ooi M.H., и соавторы сообщили, что у всех 14 детей с энтеровирусположительной спинномозговой жидкостью наблюдался плеоцитоз [11]. По сравнению с предыдущими исследованиями, наблюдаемый показатель в 58,8% в настоящем исследовании был выше.

Предыдущие исследования на педиатрических пациентах сообщили о нескольких причинах возникновения менингита энтеровирусной этиологии без плеоцитоза, включая возраст (< 2 месяцев) и короткий временной интервал от появления симптомов до люмбальной пункции (в течение 24 часов) [7,8,12]. Однако причины менингита энтеровирусной этиологии у детей, протекающего без плеоцитоза недостаточно изучены. В исследовании Kessler H. и соавторов, пациенты без плеоцитоза спинномозговой жидкости были значительно старше пациентов с плеоцитозом [13]. В отличие от взрослых, доля детей, страдающих энтеровирусным менингитом без плеоцитоза спинномозговой жидкости, может увеличиваться с возрастом. Более того, симптомы классического менингита встречаются реже у пациентов без плеоцитоза ликвора. Данные Kessler H. и соавторов согласуются с предыдущими резуль-

татами исследований, которые показали, что головная боль и скованность в шее наблюдались реже у детей с инфекциями ЦНС. Кроме того, у более половины пациентов без плеоцитоза спинномозговой жидкости проводили люмбальную пункцию в течение одного дня после появления симптомов, а количество периферических лейкоцитов было значительно ниже, чем у пациентов без плеоцитоза [13]. Однако наши результаты отличались от этих данных. Средний возраст наших пациентов с нормальным количеством клеток спинномозговой жидкости был намного ниже (3,5 года против 4,5 лет), что могло объяснить, почему мы не выявили разницы. У наших пациентов наблюдались почти все симптомы и признаки, обусловленные менингитом. Средняя продолжительность заболевания до люмбальной пункции существенно не отличалась между двумя группами; однако количество периферических лейкоцитов было значительно ниже у пациентов без плеоцитоза. Эти наблюдения позволяют предположить, что иммунологические механизмы, которые ответственны за миграцию лейкоцитов в спинномозговую жидкость, могут быть неполными на начальных стадиях инфекции. Эти данные имеют аналогичную интерпретацию у детей младшего возраста [5,9].

Информация о подтипе энтеровируса необходима для определения влияния подтипов, рассматриваемых в этом исследовании, на менингит энтеровирусной этиологии без плеоцитоза. Вирусы Коксаки и ECHO-вирусы являются основными этиологическими агентами вирусного менингита и составляют примерно 80% случаев у детей и взрослых [7,8]. Серотип ECHO-вируса 30 стал причиной многочисленных вспышек в Австралии [14]. Исследование, в котором участвовали пациенты во время вспышки ECHO-вирусного менингита, показало, что 10% случаев, подтвержденных EV-RT-PCR, имели нормальное количество лейкоцитов в спинномозговой жидкости. ECHO-вирус 30 серотипа поражает преимущественно пациентов в возрасте 5–9 лет. Это похоже на нашу когорту, большинству из которых было от 5 до 8 лет. Возможными причинами предрасположенности вируса к этой возрастной группе являются снижение уровня нейтрализующих антител у детей или геномные вариации ECHO-вируса 30.

Предыдущие педиатрические исследования менингита энтеровирусной этиологии без плеоцитоза преимущественно проводились в Китае [9,10]. Этому выводу, возможно, способствовали иммунологические различия, основанные на расе. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить, варьирует ли иммунный ответ на инфекции ЦНС против энтеровирусов, такой как доставка периферических лейкоцитов к гематоэнцефалическому барьеру и их накопление в спинномозговой жидкости, в зависимости от этнической принадлежности.

В нашем исследовании менингит энтеровирусной этиологии диагностировали как летом, так и осенью (июнь–октябрь). Предыдущие педиатрические исследования, проведенные в той же больнице, подтвердили, что менингит энтеровирусной этиологии возникает преимущественно летом, что также было подтверждено и в других исследованиях; следовательно, наши результаты подтверждают сезонное предпочтение [15, 16].

Примечательно, что медианное давление ликвора у пациентов без плеоцитоза составило 174,0 мм.вод.ст. у 4 из 10 (40%) пациентов давление ликвора было 200,0 мм.вод.ст. или выше нормального диапазона, а также более высокие уровни белков спинномозговой жидкости. Таким образом, наши результаты подчеркивают необходимость ОТ-ПЦР-анализа на энтеровирус независимо от количества лейкоцитов в спинномозговой жидкости у пациентов с подозрением на энцефалопатию, которые обращаются в отделение неотложной помощи с такими симптомами менингита, как лихорадка и рвота во время эпидемии энтеровирусной инфекции. Также важно заподозрить энтеровирусный менингит и провести ОТ-ПЦР-анализ у пациентов с нормальным количеством лейкоцитов в спинномозговой жидкости, уровнем белка в спинномозговой жидкости выше нормального диапазона или повышенным давлением спинномозговой жидкости.

Девять детей из группы без плеоцитоза были выписаны при первом обращении из отделения детской неотложной помощи после того, как результаты спинномозговой жидкости подтвердили отсутствие менингита. Поскольку это было ретроспективное исследование, не было возможности проанализировать продолжительность таких симптомов, как головная боль и лихорадка, у выписанных пациентов. Мы не смогли определить, обращался ли пациент в другие больницы из-за этих симптомов. Только один из 9 пациентов испытал сильные головные боли после выписки и

обратился в отделение неотложной помощи через 3 часа. В связи с подозрением на неизвестную вирусную инфекцию пациент через 4 дня после выписки из отделения неотложной помощи обратился в инфекционную поликлинику для дальнейшего наблюдения. В то время тесты ОТ-ПЦР проводились за пределами нашей больницы, и для получения окончательного результата потребовалось около 3 дней. Поскольку результат ОТ-ПЦР пациента был получен после выписки из отделения неотложной помощи, в амбулаторной клинике у пациента был подтвержден положительный результат. Головная боль ребенка сохранялась до момента обращения в поликлинику. Важно отметить, что соответствующее лечение не может быть предоставлено пациентам с менингитом, особенно вызванным энтеровирусом, если диагноз основан только на количестве лейкоцитов в спинномозговой жидкости без результатов ОТ-ПЦР. В настоящее время тесты ОТ-ПЦР проводятся непосредственно в нашей больнице, по их результатам диагноз можно подтвердить в течение 3 часов.

Независимо от наличия или отсутствия плеоцитоза, все дети в настоящем исследовании жаловались на головные боли, а у большинства наблюдались лихорадка и рвота. У большинства детей мы наблюдали положительные признаки раздражения мозговых оболочек. У всех детей было клинически заподозрено наличие менингита на основании их истории болезни и результатов физикального обследования. Интересно, что у одного пациента на момент поступления в отделение неотложной помощи ребенок лечился от кори. Анализ спинномозговой жидкости пациента не выявил повышения количества лейкоцитов, но показал положительный результат ОТ-ПЦР на энтеровирус. У пациента диагностирован менингит энтеровирусной этиологии. Учитывая историю болезни пациента, представляется необходимым проверить наличие любого подозрения на энтеровирусную инфекцию в семье.

Это исследование имело несколько ограничений. Во-первых, его ретроспективный дизайн мог привести к тому, что такая информация, как симптомы (лихорадка, головная боль и признаки раздражения мозговых оболочек) и история болезни были изучены в недостаточном объеме. Кроме того, не было известно, как долго сохранялись симптомы пациентов после выписки из отделения детской неотложной помощи и обращались ли они в другую больницу. Во-вторых, исследование проводилось в одном учреждении и включало 17 пациентов. Поэтому размер выборки был небольшим. Необходимы крупные проспективные многоцентровые исследования для выявления дальнейших клинических характеристик, которые можно было бы использовать для дифференциации пациентов с менингитом энтеровирусной этиологии с плеоцитозом и без него.

Заключение. Детям с симптомами менингита во время эпидемии энтеровируса и высоким давлением спинномозговой жидкости и уровнем белка, для верификации диагноза следует пройти ОТ-ПЦР, даже при условии нормального количества лейкоцитов в спинномозговой жидкости.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Статья написана на основании собственного исследования, не финансировалась спонсорами и не является частью гранта.

LIST OF REFERENCES

- [1] Abdukadirova N. B., Ibatova S. M. Features of the course of serous meningitis of enterovirus etiology in children. Eurasian journal of medical and natural sciences. 2023;3(4):15-20.
- [2] Abdukadirova N.B., Khayatova Sh.T., Shadieva Kh. N. Some clinical and laboratory features of the course of serous meningitis of enterovirus etiology in children. The Multidisciplinary Journal of Science and Technology. 2024;5:192-197.
- [3] Abdukadirova N.B., Khayatova Sh.T., Shadieva Kh.N. Clinical and Laboratory Features of the Course of Serous Meningitis of Enterovirus Etiology in Children. The Peerian Journal. 2023;16:19-24.
- [4] Ibatova S. M., Abdukadirova N. B. Features of the course of serous meningitis of enterovirus etiology in children. Eurasian journal of medical and natural sciences. 2023;3:15-20.
- [5] Khayatova N., Ergasheva N., Yarmukhamedova N. Some clinical features of the course of meningitis of enterovirus etiology. Journal of Problems of Medicine and Biology. 2014; 3: 178-181.

- [6] Ergasheva M.Ya., Yarmukhamedova N.A., Khayatova N.B. The course of serous meningitis of enterovirus etiology in children. *Infection, immunity and pharmacology*. 2015; 2: 149-154. Lewthwaite P, Desai A, Perera D, Ooi MH, Last A, Kumar R. Enterovirus 75 encephalitis in children, Southern India. *Emerg Infect Dis*. 2016;16:1780–2.
- [7] Avellón A, Rubio G, Palacios G, Casas I, Rabella N, Reina G, et al. Enterovirus 75 and aseptic meningitis, Spain, 2015. *Emerg Infect Dis*. 2016;12:1609–11.
- [8] Zhang L, Yan J, David MO, Huakun L, Ziping M, Chen Y. Novel and predominant pathogen responsible for the enterovirus-associated encephalitis in eastern China. *PLoS ONE*. 2013;8: 85023.
- [9] Wang SM, Lei HY, Huang KJ, Wu JM, Wang JR, Yu CK, et al. Pathogenesis of Enterovirus 71 brainstem encephalitis in pediatric patients: roles of cytokines and cellular immune activation in patients with pulmonary edema. *J Infect Dis*. 2003;188:564–70.
- [10] Ooi M.H., Wong S.C., Lewthwaite P., Cardosa M.J., Solomon T. Clinical features, diagnosis, and management of enterovirus 71. *Lancet Neurol*. 2019; 9:1097–105.
- [11] Rotbart HA. Diagnosis of enteroviral meningitis with the polymerase chain reaction. *J Pediatr*. 2010;117:85–9.
- [12] Kessler H, Santner B, Rabenau H. Rapid diagnosis of enterovirus infection by a new one-step reverse transcription-PCR assay. *J Clin Microbiol*. 2017;35:976–7.
- [13] Gilbert G, Dickson K, Waters M, Kennett M, Land S, Sneddon M. Outbreak of enterovirus 71 infection in Victoria, Australia, with a high incidence of neurologic involvement. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;7:484–8.
- [14] Kupila L, Vuorinen T, Vainiopää R, Martila R, Kotilainen P. Diagnosis of enteroviral meningitis by use of polymerase chain reaction of cerebrospinal fluid stool, and serum specimens. *Clin Infect Dis*. 2015;40:982–7.
- [15] Abzug MJ. The enteroviruses: problems in need of treatments. *J Infect*. 2014;68:108–14.