



ЭНТЕРОВИРУСНЫЙ ВЕЗИКУЛЯРНЫЙ СТОМАТИТ

Ахмадов Иномжон Низомитдин

Узбекистан, Самарканд

асс. Самаркандского государственного

медицинского университета

inomjonakhmadov1994@gmail.com

АННОТАЦИЯ

Энтеровирусный везикулярный стоматит – типичная детская болезнь. Долгое время Энтеровирусный везикулярный стоматит (ЭВС) рассматривалась как легкая вирусная инфекция, характеризующаяся типичными клиническими проявлениями, которые спонтанно разрешались в течение нескольких дней без осложнений. В последние два десятилетия ЭВС получил новое внимание из-за доказательств того, что это заболевание может иметь клинические, эпидемиологические и этиологические характеристики, сильно отличающиеся от тех, которые первоначально предполагалось. В отличие от предыдущих убеждений, было выяснено, что ЭВС может быть связан с осложнениями, приводящими к тяжелой неврологической сиквеле и, редко, к смерти. Это открытие привело к огромному количеству исследований, которые показали, что несколько вирусов, в дополнение к тем, которые, как известно, являются причинами ЭВС, могут быть связаны с развитием болезни. Кроме того, было обнаружено, что, если некоторые вирусы были более распространены в некоторых географических областях, частая модификация молекулярной эпидемиологии штаммов может привести к вспышкам, вызванным инфекционными агентами, значительно отличающимися от тех, которые ранее циркулировали. Были разработаны вакцины, способные обеспечить защиту от наиболее распространенных этиологических агентов в данной стране. Однако одновременная циркуляция более одного возбудителя и модификация молекулярной эпидемиологии инфекционных агентов делают препараты на основе одного агента относительно неадекватными. Вакцины с несколькими компонентами являются возможным решением. Вместе с тем необходимо решить ряд проблем, связанных с их развитием, прежде чем будет достигнута адекватная профилактика тяжелых случаев ЭВС. В практической инфектологии этот вид стоматита известен под названием синдром «рука–нога–рот» или Hand-foot-and-mouth disease (HFMD). Это одна из самых



распространенных инфекционных патологий, которая встречается по всему миру, прежде всего, в странах Азии.

Ключевые слова: HFMD, Энтеровирусный везикулярный стоматит, Коксаки.

Введение.

Энтеровирусный везикулярный стоматит – это антропонозное инфекционное заболевание, которое протекает с высыпаниями на слизистой оболочке рта, ладонях и стопах. Болезнь возникает при заражении возбудителями группы энтеровирусов, чаще всего причиной выступают вирусы Коксаки и энтеровирус 71 типа. Патология проявляется болезненной везикулярной сыпью в полости рта, на дистальных участках рук и ног. Для диагностики требуются данные клинического осмотра, результаты ПЦР и серологических реакций на антитела. Лечение энтеровирусного стоматита симптоматическое, этиопатогенетические препараты отсутствуют.

Энтеровирусный везикулярный стоматит (ЭВС) впервые была описана в 1948 году. Долгое время этому заболеванию не уделялось особого внимания, поскольку оно рассматривалось как легкая вирусная инфекция, характеризующаяся типичными клиническими проявлениями, которые спонтанно разрешались в течение нескольких дней без осложнений. В последние два десятилетия к ЭВС было привлечено новое внимание, поскольку появились данные о том, что это заболевание может иметь клинические, эпидемиологические и этиологические характеристики, совершенно отличные от первоначальных представлений. Имеются данные о том, что значительное число случаев заболевания может иметь нетипичные проявления. Более того, было описано несколько вспышек ЭВС, охвативших миллионы детей, особенно в западной части Тихоокеанского региона. Кроме того, есть данные о том, что некоторые энтеровирусы (EVs), уже известные как причины очень тяжелых заболеваний, могут быть этиологическими агентами ЭВС. Тяжелые неврологические и кардиореспираторные проблемы были связаны с ЭВС, которые в некоторых случаях могут привести к смерти. Таким образом, исследования в области ЭВС значительно расширились, и были предприняты попытки разработать лекарства и вакцины против EVs, связанных с наиболее тяжелыми случаями ЭВС. В последние годы знания о ЭВС значительно расширились. Основной целью данной статьи является



обсуждение последних литературных данных, касающихся ЭВС, с акцентом на эпидемиологию, характеристики этиологических агентов и разработку вакцин.

Материал и способ.

Энтеровирусным везикулярным стоматитом чаще всего заболевают дети в возрасте до 10 лет. Изредка встречаются заражения среди подростков и взрослых. Кроме того, отмечается тенденция возникновения сезонных вспышек на протяжении весны, лета и осени. Заболевание чаще всего вызвано вирусом Коксаки А16

Результаты. Эпидемиология ЭВС привлекает внимание только в регионах, где заболевание эндемично и произошло несколько тяжелых случаев. Лучшим примером является Западно-Тихоокеанский регион Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). В большинстве стран, входящих в эту область, были активированы специальные системы надзора, а в некоторых случаях уведомление органов здравоохранения о заболевании стало обязательным. Например, в Китае, стране с наибольшим числом жителей и одной из самых передовых систем надзора, ЭВС была отнесена к категории подлежащих регистрации заболеваний с 2008 года, а характеристики инфекционных агентов постоянно отслеживаются. В период с мая 2008 года по июнь 2014 года в Китае было зарегистрировано 10 717 283 случая ЭВС, из которых 3046 закончились смертью, а уровень летальности составил 0,03%. Среди выживших заболеваемость возросла с 37,6/100 000 в 2008 году до 139,6/100 000 в 2013 году и достигла пика в 2012 году на уровне 166,8/100 000. Более 90% случаев были диагностированы у детей в возрасте до 5 лет. Смертность была выше среди детей в возрасте ≤ 2 лет; 84,02% смертей произошли в этой возрастной группе, что указывает на то, что восприимчивость и тяжесть ЭВС связаны с возрастом. Среди других потенциально связанных факторов пол не был связан с восприимчивостью, но был связан с тяжестью заболевания. Показатели инфицирования одинаковы у мужчин и женщин, но у мужчин чаще развиваются симптомы, они имеют диффузные инфекции и нуждаются в медицинской помощи. Кроме того, плохая гигиена и социальные контакты связаны с развитием ЭВС. Наконец, в некоторых случаях метеорологические факторы, такие как высокая температура и влажность, были связаны с восприимчивостью к ЭВС. Было обнаружено, что в умеренных регионах Азии ЭВС чаще встречается в конце весны и начале лета, тогда как в тропической и субтропической Азии вспышки обычно происходят в конце весны и осенью. Однако в других регионах Азии,



таких как Таиланд, Вьетнам, Малайзия и Сингапур, связь с температурой и влажностью не может быть продемонстрирована, и вспышки происходят в течение всего года.

В Европе и Америке не ведется постоянный мониторинг заболеваемости ЭВС. Надзор за EV-инфекцией осуществляется в нескольких странах с помощью пассивных систем, которые основаны на добровольном участии лабораторий и собирают информацию о госпитализированных пациентах, как правило, страдающих от тяжелых заболеваний. Эти системы предназначены для мониторинга циркуляции EV и связи между вирусными штаммами и тяжелыми заболеваниями, а не для отслеживания заболеваемости различными болезнями, связанными с EV. Отслеживаются только вспышки ЭВС, характеризующиеся большим числом тяжелых случаев, а частота сообщений в значительной степени зависит от повышения осведомленности и спроса на тестирование в периоды вспышек. Более чувствительный метод был принят во Франции; в 2010 году там была внедрена система дозорного эпиднадзора, управляемая педиатрами в амбулаторных условиях, которая эффективно выявляла вспышки ЭВС и связанные с ними серотипы EV. Изначально эта система была ограничена небольшой географической зоной, но затем была расширена и стала охватывать всю Францию. Однако даже самые эффективные методы эпиднадзора не позволяют оценить истинную эпидемиологию ЭВС. Заниженные данные являются правилом, поскольку значительное число случаев ЭВС имеют нетипичные проявления и не диагностируются правильно.

Этиология

Энтеровирусный везикулярный стоматит (ЭВС) - это заболевание, вызываемое EV из рода одноцепочечных РНК-вирусов с положительным смыслом, относящихся к семейству Picornaviridae, которые на основании генетических характеристик делятся на четыре вида (EV-A, EV-B, EV-C и EV-D). Каждый из этих видов включает в себя несколько типов. Типы, ответственные за ЭВС, принадлежат к виду А более чем в 90 % случаев. Остальные случаи заболевания до нескольких лет назад были вызваны в основном вирусами Коксаки (CV)-B2 и CV-B5. Однако в последнее время все чаще встречается CV-B3, который вызвал несколько вспышек ЭВС в Китае и соседних странах.



В течение многих лет EV-A71 и CV-A16 были наиболее распространенными причинами вспышек ЭВС во всем мире. Однако в последнее время вирусы CV-A6 и CV-A10 частично заменили EV-A71 и CV-A16 в качестве основных патогенов, связанных с ЭВС. С 2010 года в Азии, Америке и Европе было описано несколько вспышек ЭВС, вызванных этими новыми вирусами.

Филогенетические исследования различных EV, идентифицированных во время вспышек ЭВС, показали, что штаммы EV-A71 можно разделить на три различных генотипа, А, В и С, и 11 субгенотипов, каждый из которых имеет свой номер. Большинство вспышек было вызвано генотипами В и С или смесью этих генотипов. Однако субгенотипы инфекции значительно различались между вспышками, что указывает на последовательную смену генотипов. В некоторых вспышках одновременно циркулировали два или более субгенотипов, что привело к рекомбинации, способствующей появлению новых генотипов, которые стали причиной новых вспышек. Типичным в этом отношении является рекомбинация между EV-A71 С2 и CV-A8, которая стала причиной появления генотипа В4, ответственного за эпидемии в Японии, Тайване и других странах. В Малайзии эпидемии были вызваны В4 и С1 в 1998-2000 годах; В4, В5 и С1 в 2002-2003 годах и С1 и В5 в 2005-2006 годах. В Сингапуре субгенотипы В3, В4 и В5 преобладали в 1997-1999, 2000-2003 и 2006-2008 годах, соответственно. В других азиатских странах наиболее распространенным был субгенотип С. В Китае наиболее часто выявлялся субгенотип С4, особенно вариант С4а. В Европе субгенотип С1 был распространен до 2005 года, но после 2007 года был заменен на С2. Более того, недавно были описаны случаи заболевания ЭВС, вызванного EV-A71 С4, что позволяет предположить занос этого субгенотипа из Азии.

CV-A16 был классифицирован на генотипы А и В. Генотип В был разделен на В1 и В2 и снова подразделен на В1а, В1б, В1с, В2а, В2б и В2с. В1а и В1б были преобладающими генотипами, зарегистрированными в Китае и соседних регионах, включая Тайвань, Японию, Вьетнам, Таиланд, Малайзию и Австралию.

Штаммы CV-A6 можно разделить на генотипы А-Ф. Генотипы А, В и Е были выявлены в Индии, Японии и США, в то время как генотипы С и D были обнаружены в Японии и Китае. Генотип F был обнаружен совсем недавно, в



основном в Китае. Однако генетическая характеристика вариантов CV-A6 четко указывает на то, что недавно выявленные штаммы получены в результате рекомбинации ранее циркулировавших групп.

Было выявлено четыре генотипа (A-D) CV-A10, и для каждого из этих генотипов был обнаружен ряд субгенотипов. В Китае до 2008 года был распространен генотип В. Позже появился генотип С. В тот же период этот генотип был обнаружен в Испании и Франции. Изначально наиболее часто встречались субгенотипы 1 и 2, а в 2012 году стали чаще встречаться линии 3 и 4.

Однако во время нескольких вспышек часто наблюдалась совместная циркуляция различных вирусных генотипов и субгенотипов. Рекомбинация между циркулирующими штаммами или спонтанные мутации вирусного генома могут объяснить вариации в молекулярной эпидемиологии вирусов, вызывающих ЭВС. Более того, генетические изменения могут вызывать различные антигенные свойства субгенотипов и способствовать новым инфекциям у пациентов, уже перенесших ЭВС.

Клинические проявления

Некоторые из EV-инфекций, которые могут вызывать ЭВС, протекают бессимптомно. Однако истинная частота бессимптомных инфекций неизвестна. Немногие исследования оценивали бессимптомные инфекции, а в тех исследованиях, которые проводились, часто использовалась спорная методология. Кроме того, различия в вирулентности EVs могут влиять на развитие симптомов и признаков. Однако на основании данных, собранных в ходе двух проспективных исследований, проведенных во время крупной эпидемии инфекции EV-A71, был сделан вывод, что при циркуляции этого EV примерно 30 % изначально отрицательных субъектов сероконвертируются, но не имеют никаких клинических проявлений. Этот вывод позволяет предположить, что примерно одна треть случаев заражения остается бессимптомной. Считается, что инкубационный период составляет 3-5 дней, однако квалифицированные источники, подтверждающие эту оценку, отсутствуют. Недавно собранные данные указывают на то, что инкубационный период может быть разным в разных педиатрических возрастах. Оценка дат появления симптомов и отсутствия на рабочем месте учащихся с диагнозом ЭВС показала, что медиана инкубационного периода составила 4,4 (95%



доверительный интервал [ДИ] 3,8-5,1) дня, 4,7 (95% ДИ 4,5-5,1) дня и 5,7 (95% ДИ 4,6-7,0) дня для детей в детском саду, начальной школе и средней школе, соответственно. Более тщательное соблюдение правил гигиены считается основной причиной более длительного инкубационного периода у детей старшего возраста.

Симптоматические пациенты - это в основном дети в возрасте до 5 лет. Однако взрослые, особенно те, кто живет с инфицированными детьми, могут страдать от ЭВС. Во время эпидемий инфекции EV-A6, описанных в Финляндии и США, около 30% случаев приходилось на взрослых. У пациентов с классическим ЭВС наблюдается лихорадка с низкой температурой и недомоганием, сопровождающаяся макулопапулезной сыпью или волдырями на руках, подошвах и ягодицах, а также болезненными язвенными поражениями горла, рта и языка. Лихорадка обычно проходит в течение 48 ч, а поражения кожи и слизистых оболочек исчезают не более чем через 7-10 дней. Однако довольно часто у пациента проявляется только один или два из этих симптомов.

Кроме того, могут возникать атипичные кожные проявления. В нескольких сообщениях указывается, что возникновение кожных поражений с необычной морфологией или обширностью связано с CV-A6 и, в меньшей степени, с CV-A16, хотя какой именно вирус вызывает наиболее значимые проявления, точно не установлено. В исследовании Mathes et al., специально спланированном для характеристики нетипичных кожных проявлений в ходе североамериканской вспышки энтеровирусной инфекции 2011-2012 годов, вызванной вирусом CV-A6, было обнаружено, что типичные поражения кожи в областях, не вовлеченных традиционно, выявлялись у более чем 60 % из 80 включенных в исследование пациентов. Более того, у 55 % детей высыпания усиливались в местах предшествующего или активного атопического дерматита. Геморрагические или пурпурные поражения и высыпания, похожие на болезнь Джанотти-Крости, наблюдались в 17 и 37 % случаев соответственно. Наконец, у 52 % пациентов через 1-3 недели после первичного проявления болезни появилась десквамация ладоней или подошв. О генерализованной везикулярной экзантеме сообщили Hübiche et al. Поражения, напоминающие герпетическую экзему или ветрянную оспу, описали Sinclair et al. О поверхностных эрозиях с корочками и везикулах,



симметрично распределенных в перiorальной области, в перианальной области и на дорсуме рук, сообщили Flet et al.

Поздним осложнением ЭВС является поражение ногтей. Через несколько дней после начала традиционных проявлений ЭВС (до 40 дней), независимо от EV, может произойти облысение ногтей. В других случаях могут развиваться линии Бо и онихомадез. Основной причиной этого явления считается преходящая остановка матрикса ногтя. Выделение EV во фрагментах ногтей, по-видимому, указывает на то, что эти поражения напрямую зависят от вирусной репликации.

Однако наиболее тяжелые осложнения ЭВС затрагивают центральную нервную систему (ЦНС). Асептический менингит, острый вялый паралич и энцефаломиелит с мышечной слабостью или без нее - наиболее частые осложнения ЦНС. При повреждении ствола мозга могут возникнуть вегетативная дисрегуляция, отек легких и поражение миокарда, приводящие к смерти. Пациенты могут выздороветь, но в большинстве случаев у выживших развиваются неврологические последствия, такие как когнитивные и двигательные нарушения. Поражение ЦНС связано почти исключительно с EV-A71, но во время недавних эпидемий поражение ЦНС было выявлено в 3,6-18,2% случаев ЭВС, вызванного EV-A6, а также сообщалось о единичных случаях, вызванных другими вирусами.

Все генотипы и субгенотипы были связаны с поражением ЦНС, но для некоторых из них, таких как С4 в Китае и В3 и В4 в других азиатских странах, сообщения о тяжелых случаях были более распространены. В Европе до 2005 года наиболее распространенным был вирус С1, но после 2007 года его сменил С2. Однако в 2016 году в Испании была описана вспышка тяжелого заболевания EV-A71, и большинство случаев были вызваны субгенотипом С1. В Индии и Африке преобладают генотипы D, E и F.

Распространенность тяжелого поражения ЦНС при ЭВС в мире неизвестна. Однако данные китайской системы эпиднадзора о более чем 7,2 млн случаев заболевания ЭВС в период с 2008 по 2012 год свидетельствуют о том, что частота тяжелых неврологических или сердечно-сосудистых проблем составила 1,1%. Было установлено, что постоянная высокая температура, повышенное количество нейтрофилов, мужской пол, молодой возраст и отсутствие поражений ротовой полости и кожи являются факторами риска



развития тяжелой формы заболевания ЭВС. Кроме того, определенную роль может играть генетика, поскольку несколько однонуклеотидных полиморфизмов некоторых хемокинов, таких как мотив хемокинового лиганда (CCL)-2, хемокиновый лиганд (CXCL)-10, интерлейкин (IL)-8, IL-10 и интерферон (INF)- γ , были связаны с восприимчивостью и тяжестью инфекции EV-A71 в китайской популяции. Предполагается, что потенциально негативное развитие энцефалита ствола мозга связано с сильной системной и воспалительной реакцией ЦНС, которая, наряду с чрезмерной секрецией катехоламинов, сопровождает инфекцию ЦНС и приводит к кардиотоксичности и отеку легких. Ряд провоспалительных цитокинов и хемокинов был обнаружен в значительных концентрациях в плазме и/или спинномозговой жидкости (СМЖ) пациентов с энцефалитом ствола мозга. Недавно Shang et al. сообщили, что уровни экспрессии хемокинов IL-8, RANTES, моноцитарного хемоаттрактантного белка (MCP)-1, IFN- γ -индуцированного белка (IP)-10 и цитокинов IL-4, IL-12, IL-18, фактора некроза опухоли (TNF)- α и IFN- γ в плазме крови у пациентов с тяжелым ЭВС были значительно выше, чем у пациентов с легким ЭВС и контрольной группы ($p < 0,01$). Более того, все эти белки, за исключением IL-8, были значительно выше у EV-A71-позитивных пациентов, чем у EV-A71-негативных. Полученные данные свидетельствуют о том, что мониторинг содержания цитокинов и хемокинов в сыворотке или ЦСЖ при выраженной симптоматике ЭВС может быть полезен для выявления лиц, подверженных риску развития угрожающего жизни заболевания.

Профилактика и лечение

В настоящее время не существует утвержденного специфического противовирусного лечения ЭВС. Легкие случаи заболевания лечатся симптоматическими мерами. Следует избегать приема стероидов, поскольку их применение связано с повышенным риском развития тяжелой формы ЭВС. Для лечения тяжелых инфекций было предложено использовать иммуноглобулины (IVIG) на основании доказательств возможной значительной пользы за счет снижения сопутствующей воспалительной реакции ЦНС. Wang et al. сообщили, что у детей с энцефалитом ствола мозга, вызванным EV71, осложненным дисфункцией вегетативной нервной системы и отеком легких, введение IVIG привело к значительному снижению плазменных уровней IFN- γ , IL-6, IL-8, IL-10 и IL-13. Однако систематическое



использование IVIG вызывает споры. Во-первых, исследования *in vitro* показали, что фракция IgG3 человеческого IVIG, в отличие от субклассов IgG 1 и 2, не обладает нейтрализующей активностью, но усиливает инфицирование EV-A71. Более того, учитывая большое количество типов и подтипов EV, которые могут вызывать ЭВС, возможно, что IVIG не содержат достаточного количества антител, способных нейтрализовать инфекционный агент. Чтобы хотя бы частично преодолеть эти ограничения, было предложено использовать моноклональные антитела. Однако изучение моноклональных антител только начинается, и хотя эти исследования многообещающие, мы еще далеки от создания эффективных препаратов. Аналогичные выводы можно сделать и в отношении лекарств. Исследовались молекулы, которые подавляют проникновение вирусов в клетки, например сурамин, или снижают вирусную репликацию, например рупинтвир и каэмпферол. Однако имеются только экспериментальные исследования *in vitro*.

Поэтому лучшим решением для борьбы с ЭВС остаются вакцины. Было разработано несколько вакцин-кандидатов. Первоначально инактивированные цельновирусные вакцины с алюминиевым адьювантом готовились на основе штамма, который считался наиболее важной причиной тяжелой формы ЭВС в каждом регионе. Так, быстрее всего развивалась разработка вакцины EV-A71; в Китае использовался штамм C4a, а в Сингапуре и Тайване - штаммы B3 и B4, соответственно. В Китае три компании (Китайская академия медицинских наук, Sinovac и Vigoo Biological Company) произвели вакцины EV-A71 C4a. Все они были протестированы в рандомизированных клинических испытаниях с участием нескольких тысяч младенцев и детей младшего возраста и признаны иммуногенными, безопасными и способными обеспечить защиту у большинства привитых. Таким образом, китайское Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств разрешило все эти препараты для использования на людях. Было предложено принимать две дозы с интервалом 28 дней. Однако анализ данных клинических исследований позволил сделать вывод о том, что защита имеет ограниченную продолжительность и введение третьей дозы может продлить защиту как минимум на 2 года. В исследовании с участием 10 077 человек, в котором три дозы вакцины EV71 C4a вводились через 6, 12 и 18 месяцев, была продемонстрирована общая эффективность 94,7% (95% ДИ 87,8-97,6) в течение 2 лет. О важности постоянного высокого уровня титра специфических



антител свидетельствуют данные о том, что защита значительно дольше сохраняется, когда вакцинированные субъекты достигают титра нейтрализующих антител выше 1/16-1/32, что часто достигается при использовании предложенного графика. Zhu et al. сообщили, что для детей с отрицательным исходным уровнем титров антител к EV71 уровень антител 26,6 Ед/мл (1:30), по оценкам, обеспечивает не менее 50% защиты в течение 12 месяцев, а для достижения 50% защиты в течение 24 месяцев может потребоваться уровень антител 36,2 Ед/мл (1:42).

Иммунный ответ, вызванный вакцинами на основе штамма EV-A71 C4a, по-видимому, способен обеспечить широкую перекрестную защиту от субгенотипов В и С. Однако эти вакцины не способны полностью защитить от штаммов EV-A71 генотипа А. Кроме того, неизвестно, могут ли эти вакцины быть эффективными против субгенотипов EV-A71, циркулирующих в Индии и Африке, поскольку китайские вакцины не тестировались в этих географических регионах. Эти вакцины не эффективны против штаммов CV-A16 и CV-A6. Аналогичные выводы можно сделать и в отношении моновалентных вакцин, включая EV-A71 серотипов В3 и В4, произведенных в Сингапуре и Тайване. Таким образом, в районах, где CV-A16 и CV-A6 циркулируют отдельно или в ассоциации с EV-A71 и являются причиной тяжелых случаев заболевания, эти вакцины малоэффективны. Моновалентные вакцины против CV-A16 или CV-A6 имеют аналогичные недостатки. Для преодоления этих проблем были предложены и находятся в разработке мультивалентные инактивированные вакцины. Цельновирусные бивалентные вакцины с алюминиевым адъювантом, содержащие EV-A71 и CV-A16, были испытаны на мышах. Была продемонстрирована защита от тяжелой инфекции, вызванной обоими вирусами, без какого-либо иммунологического вмешательства. Более того, было установлено, что сыворотка анти-CV-A16 способна нейтрализовать как гомологичные, так и гетерологичные штаммы CV-A16. Наконец, трехвалентная вакцина, содержащая штаммы EV-A71, CV-A16 и CV-A6, была испытана на экспериментальных животных и продемонстрировала адекватный иммунный ответ и защиту.

Несколько других видов вакцин против ЭВС находятся в стадии разработки. Были протестированы рекомбинантные белки и синтетические пептиды, ДНК-вакцины и рекомбинантные векторные вакцины, живые ослабленные вакцины и вирусные частицы (VLP). Среди этих вариантов



вакцины на основе живых ослабленных вирусов являются очень привлекательными, поскольку они экономичны в производстве и вызывают высокие и устойчивые иммунные реакции с клеточным и гуморальным иммунитетом. Однако для полной разработки этих вакцин необходимо надлежащее знание определяющих факторов *virulence*, чтобы достаточно смягчить вирусные штаммы и избежать риска серьезных неблагоприятных событий. Несколько попыток в этом отношении было сделано, и вероятно, что в будущем штаммы с достаточной ослабленностью и стабильностью будут доступны для разработки вакцины. Вакцины VLP находятся на более продвинутой стадии разработки. Вакцина CV-A16 VLP была произведена из рекомбинантных заражённых бакуловирусом клеток Sf9. Как *in vitro*, так и *in vivo* исследования продемонстрировали эффективность этой вакцины. Сыворотка от иммунизированных животных нейтрализовала как гомологи, так и гетерологные штаммы CV-A16. Кроме того, мышей защищали от смертельных доз вируса. Аналогично моновалентной вакцине, двухвалентная VPL-вакцина, содержащая как EV-A71, так и CV-A16, была эффективна против экспериментальных инфекций, вызванных обоими видами, даже если инфекционные агенты принадлежали к различным субгенотипам.

Однако независимо от типа вакцины необходимы дальнейшие исследования для разработки эффективной универсальной вакцины, способной обеспечить долгосрочную защиту. Молекулярная эпидемиология вирусов, вызывающих ЭВС, может быть изменена рекомбинацией между циркулирующими генотипами и субгенотипами. Кроме того, спонтанные мутации вирусного генома могут дополнительно изменить циркуляцию вируса. Теоретически, иммунный выход возможен потому, что причинные вирусы могут пройти процесс антигенной эволюции и могут быть созданы мутанты, которые могут привести к плохой защите от субгенотипа включенных в вакцину и, в частности, против различных субгенотипных штаммов. Следует изучить эффект значительного изменения молекулярной эпидемиологии вирусов ЭВС, поскольку она может постоянно изменять эффективность вакцины. Вакцины, содержащие несколько вирусов, могут, по крайней мере частично, решить эту проблему. Однако наиболее эффективное сочетание не было установлено. Несколько аспектов использования имеющихся в настоящее время вакцин следует лучше определить, чтобы определить наилучший график введения, корреляцию защиты, реальную



продолжительность индуцированной защиты и то, вызывает ли сочетание нескольких вирусов иммунологическое вмешательство.

Заключение

Вопреки предыдущему мнению, в последние 20 лет было выяснено, что ЭВС может быть связан с серьезными осложнениями, приводящими к тяжелым неврологическим последствиям и, редко, смерти. Это открытие привело к огромному количеству исследований, которые указали на то, что несколько вирусов в дополнение к тем, которые известны как причины ЭВС могут быть связаны с развитием болезни. Кроме того, было установлено, что если некоторые вирусы были более распространены в некоторых географических районах, то частые изменения молекулярной эпидемиологии заражающих штаммов могли привести к вспышкам, вызванным инфекционными агентами, значительно отличаться от тех, которые ранее циркулировали. Разработаны вакцины, способные обеспечить защиту от наиболее распространенных этиологических агентов в данной стране. Однако одновременное распространение более чем одного вируса-возбудителя и изменение молекулярной эпидемиологии инфекционных агентов делают препараты, основанные на одном агенте, относительно неадекватными. Вакцины с несколькими компонентами являются возможным решением. Однако, прежде чем можно будет достичь адекватной профилактики серьезных случаев ЭВС, необходимо решить несколько проблем, касающихся их развития.

Литература

1. Shavkatovich O. R. Nizomitdin AI EFFECTIVENESS OF THE USE OF OSTEOPLASTIC MATERIAL" STIMUL-OSS" IN SAMARKAND //Web of Scientist: International Scientific Research Journal. – 2022. – Т. 3. – №. 11. – С. 612-617.
2. Nizomitdin A. I. Modern Methods of Odontopreparation for MetalCeramic for Beginner Prosthodontists //Eurasian Medical Research Periodical. – 2023. – Т. 18. – С. 98-102.
3. Ахмадов И. Н. Нарушения в системе перекисного окисления липидов при парадантозе. – 2023.
4. Sadriev N., Sanakulov J., Akhmedov I. ANALYSIS OF PROFILE TELERENTGOGRAM AND PLANNING ORTHODONTIC TREATMENT OF DENTAL ANOMALIES AND DEFORMATIONS IN CHILDREN AND



ADOLESCENTS USING AUTOMATED EQUIPMENT WITH ELEMENTS ARTIFICIAL INTELLIGENCE" ALLEGRO" //Евразийский журнал технологий и инноваций. – 2023. – Т. 1. – №. 9. – С. 69-71.

5. Sanaqulov J., Sadriyev N., Axmadov I. KERAMIK KIRITMANING BOSHQA RESTAVRATSIYA VOSITALARI BILAN SOLISHTIRISH //Центральноазиатский журнал образования и инноваций. – 2023. – Т. 2. – №. 9 Part 2. – С. 22-26.

6. Ахмадов И. Н. КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО СТОМАТИТА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ЧАСТИЧНЫХ И ПОЛНЫХ СЪЕМНЫХ ПЛАСТИНОЧНЫХ ПРОТЕЗОВ //ББК. – 2021. – Т. 72. – С. 262.

7. Akhmadov I. et al. VARK DEPARTMENT OF ORTHOPEDIC DENTISTRY //Центральноазиатский журнал образования и инноваций. – 2023. – Т. 2. – №. 10 Part 3. – С. 57-61.

8. Akhmadov I. et al. CERAMIC INLAYS COMPARED TO OTHER RESTORATION PROCEDURES //Евразийский журнал технологий и инноваций. – 2023. – Т. 1. – №. 10. – С. 186-191.

9. Sadriev N. et al. DENTAL IMPLANTOLOGY IN THE DIABETIC PATIENTS //Бюллетень студентов нового Узбекистана. – 2023. – Т. 1. – №. 10. – С. 44-48.

10. Sadriev N. et al. DENTAL IN CHILDREN WITH TRAUMATIC STOMATITIS COMPLEX DENTAL TREATMENT OF DISEASES AND THEIR EVALUATION OF PREVENTION //Центральноазиатский журнал образования и инноваций. – 2023. – Т. 2. – №. 10 Part 3. – С. 62-65.

11. Sadriev N. et al. PREVENTION OF PROSTHETIC DENTISTRY //Бюллетень педагогов нового Узбекистана. – 2023. – Т. 1. – №. 10. – С. 54-57.

12. Санакулов Ж., Садриев Н., Ахмадов И. КОМПЛЕКСНОЕ ОРТОПЕДО-ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ АНОМАЛИЙ И ДЕФОРМАЦИЙ ЗУБОЧЕЛЮСТНОЙ СИСТЕМЫ В СФОРМИРОВАННОМ ПРИКУСЕ С ПРИМЕНЕНИЕМ ЛАЗЕРНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ АННОТАЦИЯ //Центральноазиатский журнал образования и инноваций. – 2023. – Т. 2. – №. 9 Part 2. – С. 27-31.

13. Sadriev N. et al. TISHLARNI PROTEZLASH JARAYONIDA ORTOPEDE STOMATOLOGNING DEONTOLOGIK MUNOSABATGA KIRISHISHI //Центральноазиатский журнал образования и инноваций. – 2023. – Т. 2. – №. 11 Part 3. – С. 109-113.



14. Sadriev N. et al. PANDEMIYA SHAROITIDA STOMATOLOGIK FAVQULODDA VAZIYATLAR BO'YICHA KO'RSATMALAR //Центральноазиатский журнал образования и инноваций. – 2023. – Т. 2. – №. 11 Part 3. – С. 95-99.

15. Ахмадов И. VARK КАФЕДРЫ ОРТОПЕДИЧЕСКОЙ СТОМАТОЛОГИИ //Евразийский журнал медицинских и естественных наук. – 2023. – Т. 3. – №. 9. – С. 132-136.

16. Ахмадов И. КЕРАМИЧЕСКОЙ ИНКРУСТАЦИИ ПО СРАВНЕНИЮ С ДРУГИМИ ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫМИ ПРОЦЕДУРАМИ //Евразийский журнал медицинских и естественных наук. – 2023. – Т. 3. – №. 9. – С. 126-131.

17. Nizomitdin A. I. Therapeutic Effect Of Improved Enamel Surface Preparation Technique In The Treatment Of Acute Initial Caries Of Temporary Teeth In Children //Web of Scientist: International Scientific Research Journal. – 2022. – Т. 3. – №. 11. – С. 440-445.

18. Axmadov I., Sanaqulov J. RAQAMLI TISH QOLIPLARI //Центральноазиатский журнал образования и инноваций. – 2024. – Т. 3. – №. 1 Part 3. – С. 47-51.

19. Ахмадов И., Садриев Н., Санакулов Ж. ЦИФРОВЫЕ СЛЕПКИ ЗУБОВ //Центральноазиатский журнал образования и инноваций. – 2023. – Т. 2. – №. 12 Part 2. – С. 166-171.

20. Sadriev N. et al. ORTHOPEDIST-DENTIST-DEONTOLOGIST IN DENTAL PROSTHETIC SURGERY FACTOR COLLATION //Центральноазиатский журнал образования и инноваций. – 2023. – Т. 2. – №. 12 Part 2. – С. 161-165.

21. Садриев Н., Ахмадов И., Санакулов Д. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗА ЗАБОЛЕВАНИЯ ПАРОДОНТА //Центральноазиатский журнал образования и инноваций. – 2023. – Т. 2. – №. 11 Part 3. – С. 100-108.

22. Ахмадов И. Н. и др. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОПТИМАЛЬНОГО ВЕРТИКАЛЬНОГО ИНДЕКСА //Лучшие интеллектуальные исследования. – 2024. – Т. 18. – №. 2. – С. 129-137.

23. Nizomitdin A. I. et al. DETERMINING THE OPTIMAL VERTICAL INDEX //Лучшие интеллектуальные исследования. – 2024. – Т. 18. – №. 2. – С. 120-128.



24. Ахмадов И. Н. и др. ЛИЦЕВАЯ ДУГА И БЕЗ НЕЕ //ОБРАЗОВАНИЕ НАУКА И ИННОВАЦИОННЫЕ ИДЕИ В МИРЕ. – 2024. – Т. 41. – №. 5. – С. 88-98.

25. Nizomitdin A. I. et al. FACE BOW AND WITHOUT IT //ОБРАЗОВАНИЕ НАУКА И ИННОВАЦИОННЫЕ ИДЕИ В МИРЕ. – 2024. – Т. 41. – №. 5. – С. 99-108.

26. Axmadov I. ORTOPEDIK STOMATOLOGIYADA ISHLATILADIGAN TURLI QOLIP OLUVCHI XOM-ASHYOLARNING AFZALLIKLARI VA KAMCHILIKLARI //Журнал академических исследований нового Узбекистана. – 2024. – Т. 1. – №. 2. – С. 126-131.

27. Ахмадов И., Санакулов Ж. НЕДОСТАТКИ И ПРЕИМУЩЕСТВА РАЗЛИЧНЫХ ТЕХНИК ПОЛУЧЕНИЯ СЛЕПКИ ЗУБОВ //Центральноазиатский журнал образования и инноваций. – 2024. – Т. 3. – №. 1 Part 3. – С. 41-46.

28. Ахмадов И. Н., Санакулов Ж. О. ВОРТ //Modern education and development. – 2024. – Т. 12. – №. 3. – С. 226-240.

29. Nizomitdin O'g'li A. I., Obloberdi O'g'li S. J., Najmiddinovich S. N. ВОРТ //Modern education and development. – 2024. – Т. 12. – №. 3. – С. 250-259.

30. Садриев Н. Н., Ахмадов И. Н., Санакулов Ж. О. ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА У ЛИЦ С ХРОНИЧЕСКИМИ ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ //Modern education and development. – 2024. – Т. 12. – №. 3. – С. 241-249.

31. Мусаева Г. А., Ахмадов И. Н., Садриев Н. Н. ПАРОДОНТИТ И ЕГО ЛЕЧЕНИЕ СПОСОБНЫ К ИЗМЕНЕНИЮ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТА //Modern education and development. – 2024. – Т. 12. – №. 3. – С. 260-273.

32. Akhmadov I. N. IMPROVING THE TREATMENT OF VIRAL STOMATITIS IN CHILDREN DURING ENTERIC VIRAL INFECTIONS //Central Asian Journal of Medicine. – 2024. – №. 2. – С. 32-38.

33. Shaxnoza T., Inomjon A. FEATURES OF COPD STRUCTURE IN ELDERLY PATIENTS //European International Journal of Multidisciplinary Research and Management Studies. – 2024. – Т. 4. – №. 06. – С. 27-32.

34. Shaxnoza T., Inomjon A. FEATURES OF COPD STRUCTURE IN ELDERLY PATIENTS //European International Journal of Multidisciplinary Research and Management Studies. – 2024. – Т. 4. – №. 06. – С. 27-32.