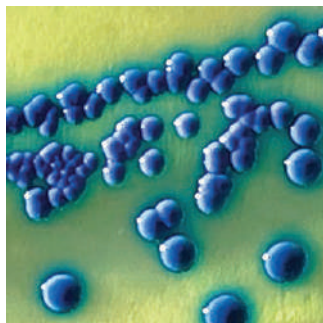




Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредители:

Синопальников А.И.; Пискунов Г.Г.; Козлов Р.С.; Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)

Главный редактор:

Синопальников А.И.

Адрес редакции:

214019, Смоленская обл., г. Смоленск, ул. Кирова, д. 46А

Эл. почта: info@cmac-journal.ru

Адрес для корреспонденции:

214019, г. Смоленск, а/я 5.

Тел./факс: +7(4812)52-06-02

Издатель МАКМАХ:

214019, г. Смоленск, ул. Кирова 46А. www.iacmac.ru

Адрес типографии:

214020, Россия, г. Смоленск, ул. Смольянинова, д. 1

Электронная версия журнала:

https://cmac-journal.ru

Подписка на сайте издателя:

https://service.iacmac.ru

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Запись в реестре зарегистрированных СМИ: ПИ № ФС 77 – 86269 от 27.11.2023

Не распространяется через предпринятия связи

Тираж 3000 экз.

Свободная цена

Дата выхода – 04.08.2026

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 №436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

Иллюстрация для обложки предоставлена: Игорь Викторович Чеботарь (НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России)

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2026.

Содержание

Болезни и возбудители

- Шаповалова В.В., Шайдуллина Э.Р., Шипулин Г.А., Эйдельштейн М.В.
4 Анализ таксономической структуры рода *Stenotrophomonas* на основе геномных данных
- Андреев В.А., Привольнев В.В., Родин А.В., Новиков И.А., Голуб А.В.
13 Местное лечение раневой инфекции: что нового за последнее десятилетие?
- Григорян Д.А., Горбачева А.А., Мацвай А.Д.
25 Современные представления о роли вирусов как этиологического фактора сепсиса
- Домблдес Э.А., Чернуха М.Ю., Аветисян Л.Р., Киян Т.А., Жуховицкий В.Г., Гущин В.А., Кондратьева Е.И.
50 Этиологическая структура инфекций респираторного тракта у пациентов различных возрастных групп с первичной цилиарной дискинезией

Антимикробные препараты

- Резолюция по итогам круглого стола
64 Пневмонии. От пенициллина до наших дней: что изменилось за последние сто лет
- Зырянов С.К., Бондарева И.Б., Пуцман Г.А., Ченкуров М.С., Савоцкая А.М., Коваль В.Р.
72 Исследования фармакокинетики и фармакодинамики линезолида у недоношенных новорожденных

Антибиотикорезистентность

- Кузьменков М.Ю., Виноградова А.Г., Кузьменков А.Ю.
81 Методы машинного обучения в прогнозировании антибиотикорезистентности
- Белькова Ю.А., Козлов Р.С., Рачина С.А.
92 Роль мониторинга применения системных антимикробных препаратов в профилактике селекции лекарственной устойчивости

Опыт работы

- Фалалеева С.О., Ахмедова Э.И., Кирпичева А.В., Новикова Т.О., Курамшина В.Р., Желтова А.Р., Саушкина А.М.
103 Мониторинг этиологической структуры внебольничных инфекций мочевых путей и антибиотикорезистентности ведущего уропатогена – *Escherichia coli* у детей и подростков в Красноярском крае
- Полякова Е.А., Мательский Н.А., Горбич О.А., Горбич Ю.Л., Солнцева А.В.
108 Иммуногенетические предикторы тяжелого течения сепсиса: роль функциональных полиморфизмов
- Салмин А.В., Семенова О.В., Турсунова Н.В., Емельянова Е.П.
124 Микробиом нижних дыхательных путей у пациентов с туберкулезом легких и ВИЧ-инфекцией
- Симончик М.В., Тапальский Д.В., Карпова Е.В., Тапальский С.Д.
131 Антимутантная активность комбинации колистина и рифаксимины при селективной деконтаминации кишечника: валидация в динамической проточной системе

Современные представления о роли вирусов как этиологического фактора сепсиса

Григорян Д.А., Горбачева А.А., Мацвай А.Д.

ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» ФМБА России, Москва, Россия

Контактный адрес:

Диана Агароновна Григорян
Эл. почта: DGrigoryan@cspfmbaru

Ключевые слова: сепсис, вирусные инфекции, вирусный сепсис, этиология, септический шок.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Сепсис – жизнеугрожающее состояние, обусловленное дисрегуляцией иммунного ответа на инфекцию, сопровождающееся полиорганной дисфункцией. На протяжении длительного времени роль вирусов в развитии сепсиса оставалась недооцененной ввиду ограниченных возможностей диагностических методов для определения вирусной природы инфекции, а также преобладанием бактериальных возбудителей в структуре заболеваемости. До появления современных молекулярно-генетических методов диагностики случаи сепсиса вирусной природы классифицировались преимущественно как сепсис неуточненной этиологии, искажая реальный вклад вирусных патогенов в общую картину этиологической структуры заболевания. Настоящая работа обобщает сведения о спектре вирусных возбудителей, способных привести к развитию сепсиса, связанных с ним клинических проявлениях, группах риска, а также эпидемиологической ситуации в России и в мире. Представленный обзор современных исследований подчеркивает важность пересмотра традиционных взглядов на этиологию сепсиса и необходимость дальнейшего изучения роли вирусных агентов в развитии этого опасного состояния.

Review

Current concepts of the role of viruses as an etiological factor in sepsis

Grigoryan D.A., Gorbacheva A.A., Matsvay A.D.

Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks, Moscow, Russia

Contacts:

Diana A. Grigoryan
E-mail: DGrigoryan@cspfmbaru

Key words: sepsis, viral infections, viral sepsis, etiology, septic shock.

Conflicts of interest: all authors report no conflicts of interest relevant to this article.

Sepsis is a life-threatening condition resulting from a dysregulated immune response to infection and characterized by multiple organ dysfunction. Historically, the contribution of viruses to sepsis pathogenesis has been underestimated, largely due to diagnostic limitations and the established predominance of bacterial etiologies. Prior to the widespread adoption of modern molecular diagnostics, many viral sepsis cases were likely misclassified as being of unspecified origin, thereby skewing epidemiological understanding and obscuring the true burden of viral sepsis. This review synthesizes current data on the spectrum of viral agents implicated in sepsis, their associated clinical presentations, vulnerable populations, and the epidemiological landscape both globally and within the Russian Federation. The presented analysis emphasizes the need to reassess traditional views on the etiology of sepsis and highlights the importance of further investigation into the role of viral agents in the development of this life-threatening condition.

Введение

До возникновения пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) патогенетическая природа сепсиса преимущественно связывалась с бактериальными возбудителями, при этом случаи развития сепсиса вирусной этиологии расценивались как редкие явления [1]. Однако распространение коронавируса SARS-CoV-2 привело к серьезному пересмотру существующих представлений. Было установлено, что тяжелое течение вирусной инфекции способно провоцировать развитие клинической картины, соответствующей современному определению сепсиса, закрепленному в консенсусе

Sepsis-3 [2]. Данная трансформация взглядов нашла отражение в актуальной версии Международной классификации болезней (МКБ-11), где сепсис определяется как осложнение, потенциально развивающееся при любой форме инфекционного процесса – бактериальной, вирусной, грибковой или протозойной [3].

Таким образом, произошедшие изменения в классификации отражают фундаментальный пересмотр представлений о спектре потенциальных возбудителей, способных инициировать развитие сепсиса, что согласуется с данными клинических исследований последних лет. Так,

в рамках одного ретроспективного исследования, охватившего более 23 тыс. случаев COVID-19, клинические признаки сепсиса были отмечены у 28% пациентов, при этом уровень летальности в течение первого квартала исследования (март 2020 г.) достигал 33,4%, снизившись к последнему кварталу (ноябрь 2022 г.) до 14,9% [4]. В то же время, согласно метаанализу 57 публикаций, частота случаев сепсиса, ассоциированного с инфекцией SARS-CoV-2, составила 77,9% (95% ДИ: 75,9–79,8) [5].

Низкая выявляемость вирус-ассоциированного сепсиса в предшествующие годы во многом объяснялась тем, что вирусы долгое время не рассматривались в качестве самостоятельных этиологических агентов сепсиса. Дополнительным ограничением было отсутствие чувствительных молекулярных методов и стандартизированных критериев для определения вирусной природы заболевания, вследствие чего многие случаи регистрировались как сепсис неуточненной этиологии. Тем не менее, даже в допандемический период участие вирусов в развитии сепсиса отражалось в клинических данных. В частности, в исследовании, проведенном в Юго-Восточной Азии в 2018 г., вирусы были обнаружены в 29% из 754 эпизодов тяжелого сепсиса, при этом была определена высокая летальность при вирусном сепсисе: 6% у детей и 18% у взрослых [6].

Интерпретация клинических и лабораторных маркеров при вирус-ассоциированном сепсисе нередко вызывает затруднения, поскольку вирусы могут как выступать в качестве самостоятельной этиологической причины, так и играть роль предрасполагающего фактора к развитию вторичного бактериального сепсиса на фоне суперинфекции [7]. Кроме того, при диагностике вирусного сепсиса нередко обнаруживаются вирусы с неопределенной этиологической ролью или реактивированные латентные агенты, что повышает риск ложноположительной интерпретации результатов [8, 9].

Сложности лабораторной диагностики во многом обусловлены многофакторным характером патогенеза вирусного сепсиса, в основе которого лежит дисрегуляция иммунного ответа макроорганизма, при которой системное воспаление приводит к эндотелиальной и микрососудистой дисфункции, нарушению тканевой перфузии и клеточного энергетического обмена. Совокупность этих процессов формирует патофизиологический переход от генерализованной вирусной инфекции к жизнеугрожающей органной дисфункции, определяющей клинический фенотип сепсиса [10].

В отличие от бактериальных и грибковых возбудителей, инициирующих воспаление преимущественно через поверхностные структуры клеточной стенки (пептидогликаны, липополисахариды, β -глюканы), вирусы активируют врожденный иммунитет после проникновения в клетку, в ходе репликации и накопления вирусных нуклеиновых кислот [11]. Вирусные патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMP) обнаруживаются через специализированные рецепторы (PRR), включая эндосомальные Toll-подобные рецепторы TLR3, TLR7/8 и TLR9 (сенсоры двухцепочечной РНК, одноцепочечной РНК и

вирусной ДНК соответственно), а также RIG-I-подобные рецепторы, такие как RIG-I и MDA5. Дополнительную роль играют цитозольные ДНК-сенсоры (например, cGAS), активирующие STING-зависимую сигнализацию, что приводит к активации каскадов, опосредованных интерферон-регулируемыми факторами транскрипции (IRF) и ядерным фактором каппа В (NF- κ B), с последующей индукцией интерферонов I типа и провоспалительных цитокинов [11, 12].

Дисбаланс между противовирусной защитой и регуляцией воспаления сопровождается функциональным истощением клеток врожденного и адаптивного иммунитета, включая нейтрофилы, макрофаги, дендритные клетки и лимфоциты, что снижает эффективность вирусной элиминации и способствует генерализации инфекции [13]. На этом фоне развивается системная активация воспалительных и комплемент-зависимых каскадов, приводящая к гиперпродукции провоспалительных цитокинов, эндотелиальной дисфункции и тромбовоспалительным реакциям с микрососудистыми нарушениями. Дополнительный вклад в повреждение тканей вносят избыточная активация NK-клеток [14] и вторичное усиление воспалительного ответа за счет сигналов повреждения тканей (DAMP), поддерживающих и пролонгирующих системную реакцию [15].

Следует отметить, что паттерн активации и регуляции ключевых иммунных путей (PRR-сигналинг, цитокиновые каскады, интерфероновый ответ) может варьироваться в зависимости от конкретного вируса. Эта вариабельность проявляется, в частности, различиями в степени интерфероновой дисрегуляции, выраженности эндотелиального повреждения, гиперкоагуляции и Т-клеточного истощения, что рассматривается как одно из отличий вирусного сепсиса от бактериального [16]. Выраженная гетерогенность патогенных механизмов усложняет поиск универсальных терапевтических мишеней и разработку общих стратегий лечения вирусного сепсиса [11].

К группам высокого риска развития тяжелых форм вирусного сепсиса относятся новорожденные, дети раннего возраста (до 5 лет) [12, 17], пожилые люди старше 65 лет, беременные женщины, а также лица с хроническими заболеваниями (сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, ожирение), нарушениями иммунной системы и онкогематологическими процессами [18, 19].

Данный обзор обобщает сведения о вирусах, ассоциированных с развитием сепсиса у человека. В последующих разделах систематизированы данные по группам вирусных возбудителей с характеристикой их эпидемиологических и клинко-патогенетических особенностей, а также рассмотрены ключевые факторы и группы риска, определяющие тяжесть течения и исход инфекции.

Бета-коронавирусы

Пандемия COVID-19 переопределила парадигму сепсиса, актуализировав представление о вирус-инду-

цированной инфекции [5, 20]. Согласно данным ВОЗ, у 14% пациентов с COVID-19 развивается тяжелое течение, а около 5% нуждается в лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) с применением респираторной и гемодинамической поддержки [21]. При этом острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) регистрируется у 88% пациентов с тяжелым течением заболевания и является доминирующим проявлением органной дисфункции и сепсиса [22]. К семейству β -коронавирусов, способных индуцировать развитие сепсиса, также относятся вирусы SARS-CoV и MERS-CoV.

Результаты современных эпидемиологических исследований свидетельствуют о значительной распространенности сепсиса среди пациентов с тяжелым течением COVID-19. Согласно исследованию, проведенному в Ухане в июне 2020 г., из 191 пациента у 59% наблюдалось развитие сепсиса, а у 20% – прогрессирование до септического шока, при этом сепсис был диагностирован в 100% случаев летального исхода в данной когорте пациентов [23]. Более поздний метаанализ 2021 г., включающий 151 исследование и более 218 тыс. пациентов, показал, что сепсис выявлялся у 52% госпитализированных пациентов с COVID-19 (33% – в общих отделениях, 78% – в ОРИТ) [5]. При этом в другом крупном ретроспективном исследовании (431 тыс. госпитализаций США) SARS-CoV-2-ассоциированный сепсис отмечался лишь у 1,5% случаев, но внутрибольничная летальность в группах COVID-сепсиса была высокой: весной 2020 г. она достигала 33,4%, но к осени 2022 г. снизилась примерно до 15%, приближаясь к показателям при бактериальном сепсисе [4]. Для сравнения: летальность при SARS-CoV составляла около 9,6% [24], при MERS-CoV – около 35% вследствие септического шока, почечной недостаточности и нарушений свертываемости крови [25].

К группам высокого риска тяжелого течения новой коронавирусной инфекции с прогрессированием до сепсиса относят в первую очередь лиц старше 65 лет: на их долю приходится свыше 81% всех смертей от COVID-19, а относительный риск летального исхода в этой когорте в 97 раз выше, чем у 18–29-летних пациентов [26]. Так же, по данным ВОЗ, наибольшая летальность среди детских групп отмечается у детей грудного возраста – на уровне, сопоставимом с показателями у взрослых в возрасте 20–45 лет [27]. Центры США по контролю и профилактике заболеваний (CDC) подчеркивают, что возраст являлся самым сильным предиктором тяжелого течения COVID-19, а наличие сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, ожирение, артериальная гипертензия, хронические сердечно-сосудистые, легочные и почечные заболевания, а также онкогематологические и иммунодефицитные состояния) многократно увеличивало риск осложнений [26]. Согласно результатам метаанализа 76 исследований (17,8 млн пациентов, 14 стран), неблагоприятные исходы статистически значимо ассоциировались с возрастом старше 75 лет (OR = 2,65), мужским полом (OR = 2,05), тяжелым ожирением (OR = 2,57) и активным онкологическим процес-

сом (OR = 1,46) [28]. Деменция (OR = 1,4–7,7), цирроз печени (OR = 3,2–5,9) [29], беременность [30] и неблагоприятные социально-экономические условия [28, 31] также рассматриваются как значимые факторы риска тяжелого течения COVID-19. При эпидемии MERS-CoV тяжелое течение и летальные исходы также наблюдались преимущественно у пожилых пациентов с диабетом, артериальной гипертензией, хроническими заболеваниями почек и легких [25].

Патогенез коронавирус-ассоциированного сепсиса сопровождается выраженным дисбалансом адаптивного иммунитета, приводящим к тяжелому системному воспалительному ответу с развитием полиорганной недостаточности. SARS-CoV и SARS-CoV-2 связываются со специфическим рецептором ACE2 [32], а MERS-CoV – с рецептором DPP4 [33]. При тяжелых формах COVID-19 наблюдаются нейтрофилез, лимфопения и повышенное соотношение нейтрофилы/лимфоциты, а также повышенные уровни провоспалительных цитокинов; Т-клетки могут демонстрировать признаки активации (повышенная экспрессия CD69, CD38) и функционального истощения (PD-1, NKG2A) [34]. В совокупности эти изменения отражают иммунную дисрегуляцию, ведущую к генерализации инфекции с последующим развитием эндотелиальной дисфункции и тромбовоспалительным микроциркуляторным нарушениям с развитием органной дисфункции, что соответствует ключевым звеньям патогенеза вирус-ассоциированного сепсиса [35].

Эпидемиологические наблюдения свидетельствуют о значительной распространенности коинфекций при тяжелом течении COVID-19 [36, 37]. В одном из первых исследований, проведенном в Ухане в феврале 2020 г., бактериальные коинфекции составляли 7,7%, грибковые – 3,2%. Среди пациентов, получавших лечение в ОРИТ по поводу тяжелой формы COVID-19, бактериальные инфекции были диагностированы у 25,5%, грибковые – у 10,9% [38]. Систематический обзор начала 2020 г. (30 исследований, 3834 пациента) показал, что общая частота бактериальных коинфекций у госпитализированных с COVID-19 составляет около 7%, достигая 14% среди пациентов в ОРИТ [39]. За тот же период было проведено многоцентровое исследование, которое подтвердило, что инфекции кровотока (преимущественно бактериальные – 91,4%, реже грибковые – 5,5%) развиваются примерно у трети пациентов с тяжелым COVID-19 с выделением таких патогенов, как *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Candida albicans* и *Candida glabrata* [40]. В аналогичном исследовании 2020 г., проведенном в США, коинфекции были выявлены у 20,9% пациентов с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2. Наиболее часто среди возбудителей встречались грамотрицательные бактерии (45,5%) (*S. aureus*, *E. coli*, *C. albicans*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* и *E. faecalis*) [41]. Дополнительно было отмечено существенное увеличение частоты кандидемии в период пандемии COVID-19: с 1,54 до 7,44 случаев на 1000 госпитализаций, что

значительно превышает показатели, наблюдавшиеся до начала пандемии [42].

Энтеровирусы человека

Энтеровирусы (семейство *Picornaviridae*) представляют собой гетерогенную группу РНК-содержащих вирусов, вызывающих широкий спектр клинических состояний – от субклинических форм до тяжелых системных заболеваний, включая вирусный сепсис [43]. Наиболее уязвимыми к тяжелому течению энтеровирусной инфекции (ЭВИ) являются лица с ослабленным иммунитетом, а также новорожденные и младенцы, особенно в возрасте до 90 дней [17], среди которых заболеваемость значительно выше, чем у детей старшего возраста (88% против 7,7%) [44]. Большинство случаев неонатального энтеровирусного сепсиса развивается в первые 3–5 дней жизни, что свидетельствует о перинатальном механизме передачи от матери, перенесшей инфекцию в антенатальном или интранатальном периоде [45, 46]. К распространенным факторам риска тяжелого течения относят недоношенность, сопровождающуюся низким уровнем трансплацентарно переданных IgG [45, 47], сопутствующие материнские инфекции, тяжелое течение беременности, а также иммунодефицит матери и ребенка [12, 47].

Согласно результатам проспективного исследования 2018 г., РНК энтеровирусов выявлялась у 37% младенцев с клинической картиной сепсиса при отрицательных результатах бактериологических исследований [48]. Сопоставимые показатели получены в различных географических регионах: в Кувейте в 2013 г. энтеровирусная природа была установлена в 24% случаев неонатального небактериального сепсиса [49]; в Китае энтеровирус был выявлен у 39,2% новорожденных с признаками сепсиса в сезонный период 2011–2012 гг. [50]; в итальянском исследовании 2010–2013 гг. доля энтеровирусного сепсиса среди новорожденных составила 11,6% [51]; в США положительный результат ПЦР на энтеровирус получен у 18% младенцев до 60 дней с подозрением на сепсис за период 2015–2016 гг. [52]. Летальность при тяжелом течении неонатальной ЭВИ достигает 30,4%, а при вовлечении миокарда – до 38,6% [46].

Среди наиболее часто идентифицируемых возбудителей сепсиса фигурируют представители группы энтеровирусов В, включая вирусы Коксаки В (*Coxsackie В*) и эховирусы (*Echovirus*) [53], в то время как в постнеонатальном периоде сепсис может быть индуцирован штаммами *Enterovirus А71* (EV-A71), особенно у детей младше двух лет (OR = 1,8) [54]. Данные группы вирусов обладают широким тропизмом к различным органам: *Coxsackie В* часто вызывают миокардит и перикардит (до 25–40% случаев острых миокардитов и дилатационной кардиомиопатии [55, 56]), а также индуцируют гепатит и коагулопатию [57]. *Echovirus* преимущественно поражают нервную систему и печень, вызывая менингоэнцефалит и некротический гепатит [57],

EV-A71 – нервную систему и иногда легкие, что может приводить к неврологической дисрегуляции и вазодилатационному шоку [58, 59].

Первичная репликация энтеровирусов, как правило, происходит в эпителии ротоглотки и кишечника с последующим вовлечением регионарных лимфоузлов и развитием первичной вирусемии; при недостаточном иммунном контроле формируется вторичная вирусемия (обычно на 3–7-е сутки), обеспечивающая диссеминацию вируса в жизненно важные органы, включая центральную нервную систему (ЦНС), сердце и печень [60]. Именно на этом этапе развиваются клинические проявления системного поражения, варьирующие от нарушений терморегуляции, кожной сыпи, вялости и отказа от еды до признаков сердечно-сосудистой недостаточности, аритмий, тромбоцитопении, ухудшения периферической перфузии и септического шока [47, 60]. Нередко выявляются миокардит, токсический гепатит с коагулопатией, поражение ЦНС (менингоэнцефалит, судорожный синдром), а в тяжелых случаях – ДВС-синдром и полиорганная недостаточность [61].

Патогенез энтеровирусного сепсиса реализуется путем типичного для вирус-ассоциированных инфекций механизма, сочетающего прямое цитопатическое и иммуноопосредованное поражение тканей, с преобладающим вовлечением MDA5-зависимого распознавания двуцепочечной РНК и активацией оси митохондриального противовирусного сигнального белка (MAVS) с индукцией интерферонов I типа [62, 63]. Нарушение регуляции этих процессов, особенно у новорожденных, сопровождается гиперпродукцией провоспалительных цитокинов и активацией системы комплемента (анафилатоксины C3a и C5a), что может привести к эндотелиальным повреждениям, коагулопатии и развитию полиорганной недостаточности [64]. Кроме того, вирулентные штаммы энтеровирусов выработали механизмы уклонения от врожденного иммунного ответа, в частности, полиовирус способен подавлять сигнализацию через MDA5 [65], а EV-A71 блокирует различные звенья интерферонового каскада [66]. Мутации в капсидных белках некоторых штаммов способны изменять их антигенность и способствовать уклонению от нейтрализующих антител, повышая вирулентность [67].

Клинически энтеровирусный сепсис у новорожденных мало отличается от бактериального, поэтому решающим остается прямое обнаружение РНК вируса в стерильных средах методом ПЦР. В многоцентровом проспективном исследовании РНК энтеровирусов выявлялась в плазме крови у 99% инфицированных новорожденных, тогда как в ликворе – в 87% случаев [68]. При этом у 68–77% пациентов с подтвержденной ЭВИ показатели клеточного состава ликвора оставались в пределах нормы, что подчеркивает ограниченную информативность рутинной цитологической оценки [69]. Установлено, что одновременное тестирование крови, ликвора, мазка из ротоглотки и кала повышает совокупную чувствительность диагностики до > 90% [70]. За последние годы внедрение высокочувствительных

ПЦР-методов в клиническую практику радикально изменило эпидемиологическую картину: доля лабораторно подтвержденных ЭВИ в Англии и Уэльсе выросла с 3% в 2000 г. до 92% в 2011 г., а заболеваемость среди младенцев в возрасте < 3 мес. достигла 238 на 100 тыс. населения (почти 1/4 всех зарегистрированных случаев) [71]. Многоцентровой анализ 2019 г. дополнительно показал, что добавление ПЦР-скрининга крови в алгоритм обследования младенцев с лихорадкой без установленного очага инфекции существенно повышает выявляемость энтеровирусов и рекомендовано для включения в клинические протоколы [52].

За последние десятилетия в различных странах мира неоднократно регистрировались вспышки тяжелого неонатального сепсиса, вызванного энтеровирусами, с вариабельностью доминирующих серотипов в зависимости от региона и периода. На фоне глобального распространения энтеровирусов к 2024 г. насчитывалось 35 стран со вспышками ЭВИ на 5 континентах [72]. Поскольку энтеровирусы в совокупности обуславливают не менее 20–30% всех случаев раннего сепсиса новорожденных, непрерывный молекулярный надзор и рутинный вирусологический скрининг представляются ключевыми элементами эпидемиологического контроля и профилактики этих тяжелых инфекций.

Парэховирусы человека

Парэховирусы человека (*Human parechoviruses*, HPeV) – одноцепочечные РНК-вирусы семейства *Picornaviridae*, ранее классифицировавшиеся как эховирусы 22 и 23 [73]. Всего описано 19 генотипов HPeV-A (HPeV1-HPeV19), при этом у человека заболевание вызывают исключительно представители вида *Parechovirus A* [74]. Наиболее вирулентным считается генотип HPeV3, ассоциированный с неонатальным менингоэнцефалитом и тяжелым течением инфекций, включая септические состояния у новорожденных [75]. Так, в одном из центров США при расширенном тестировании ликвора младенцев HPeV-инфекция была выявлена у 66/388 обследованных на наличие сепсиса детей (17%), из которых 77% ассоциировано с HPeV3 [76]. На долю HPeV4 приходится большая часть остальных редких случаев поражения ЦНС, тогда как другие генотипы практически не встречаются при тяжелых инфекциях у младенцев [77]. HPeV распространены повсеместно, но доминирование отдельных генотипов различается по регионам: HPeV1 преобладает в Северной Америке и Европе, HPeV6 чаще выявляется в Австралии и Восточной Азии, тогда как HPeV2 относительно чаще регистрируется в странах Африки [78].

Генотипические различия HPeV определяют особенности их патогенности: преимущественно HPeV3 ассоциирован с тяжелыми нейроинфекциями (что может быть обусловлено отсутствием RGD-мотива (Arg-Gly-Asp) в капсидном белке VP1) [79], тогда как наиболее распространенный HPeV1 вызывает в основном легкие кишечные и респираторные заболевания [80]. Опыты *in vitro* и

клинические наблюдения свидетельствуют, что тяжесть поражения при HPeV3 связана скорее с гиперактивным иммунным ответом макроорганизма, чем с прямым цитопатическим эффектом вируса [81]. При этом специфические молекулярные механизмы, связывающие генерализованную парэховирусную инфекцию с формированием органной дисфункции и сепсиса, остаются недостаточно изученными.

У подавляющего большинства взрослого населения выявляется наличие антител к парэховирусам, при этом уровень серопозитивности у взрослых превышает 90% и в ряде регионов достигает 99% [82]. Тяжелые случаи регистрируются преимущественно у младенцев в возрасте до 6 мес., причем наибольшая заболеваемость наблюдается в возрасте < 3 мес. [83, 84]. По данным отдельных клинических центров и литературных обзоров, HPeV является одним из наиболее частых вирусных патогенов, вызывающих сепсис у младенцев, уступая по распространенности лишь энтеровирусам [85–87].

Отсутствие специфических материнских антител к HPeV или уровень антител ниже необходимого уровня – важный фактор, предрасполагающий к развитию вирусной инфекции у новорожденных [88]. К другим уязвимым категориям относятся недоношенные дети и младенцы, имеющие тесный контакт с носителями вируса. По данным о вспышке парэховируса в 2022 г. 5 из 23 заболевших младенцев были недоношенными (28–36 нед.), кроме того, 70% детей имели других детей в окружении [73]. Также отмечается некоторое неравенство в распределении по полу в некоторых выборках пациентов (до ~60% случаев пациентов мужского пола), однако влияние пола как фактор риска на течение заболевания не подтверждено [76]. Клиническая картина тяжелой HPeV-инфекции включает лихорадку (часто > 38,5°C в течение 3–4 дней и более), выраженную раздражительность (фактор, косвенно указывающий на раздражение мозговых оболочек у грудных детей), отказ от кормления, а также нередко появление сыпи и респираторного дистресс-синдрома [75, 89]. При вовлечении ЦНС могут наблюдаться симптомы ее угнетения: вялость, сонливость, снижение мышечного тонуса, реже судороги [85]. В клинической практике подобные состояния нередко квалифицируются как «неонатальный сепсис неясной этиологии» или «лихорадка неизвестного генеза».

Исторически HPeV долгое время оставались «скрытым» патогеном, так как рутинное тестирование на парэховирусы в большинстве лабораторий не выполнялось [84]. Осведомленность об этом возбудителе возросла после 2010 г., и особенно после публикации в 2022 г. специального информационного предупреждения CDC о циркуляции HPeV [90]. На сегодняшний день для подтверждения HPeV-инфекции используются молекулярно-биологические методы, прежде всего ПЦР. Рекомендуется проведение ПЦР на HPeV в ликворе и крови при обследовании всех грудных детей с симптоматикой сепсиса и менингита, независимо от цитоза ликвора [91]. В исследовании, охватившем 761 образец

ликвора у детей с клиническими признаками сепсиса, добавление ПЦР-диагностики на HPeV позволило повысить общее выявление вирусной этиологии на 31% [86]. Показательно, что по данным национальной системы США по надзору за энтеровирусами и парэховирусами, 94,9% всех случаев HPeV-инфекции у младенцев были выявлены на базе лишь одной детской больницы, активно проводившей тестирование, тогда как в большинстве других медицинских учреждений эти вирусы не являлись мишенью для идентификации [92].

Вирусы гриппа

Вирусы гриппа (*Influenza virus*) – РНК-содержащие представители семейства *Orthomyxoviridae*, являющиеся одними из наиболее распространенных респираторных патогенов человека. Современные исследования указывают на значимую роль вирусов гриппа в развитии сепсиса, как за счет прямого вирусного воздействия, так и вследствие глубокой дисрегуляции иммунного ответа [93]. Из четырех типов вируса гриппа (А, В, С, D) клиническое значение для человека имеют преимущественно типы А и В, вызывающие сезонные эпидемии (пандемии отмечены только для подтипов гриппа А), а также спорадические внесезонные вспышки по всему миру.

По оценкам ВОЗ, ежегодно вирусами гриппа инфицируется около 5–10% взрослых и 20–30% детей [94], что в совокупности составляет примерно 1 млрд случаев, из которых 3–5 млн протекают в тяжелой форме [95]. Согласно многоцентровому анализу, основанному на данных стран, на долю которых приходится 57% мирового населения, сезонные эпидемии гриппа ежегодно приводят к 290–650 тыс. смертей (4,0–8,8 на 100 тыс. человек), из которых 10000–110000 случаев приходится на детей младше 5 лет [96]. Наибольшие показатели смертности регистрируются в странах Африки (2,8–16,5 случая на 100 тыс. населения), в Юго-Восточной Азии (3,5–9,2 на 100 тыс. населения), а также среди лиц в возрастной группе 75 лет и старше (51,3–99,4 на 100 тыс. населения).

Еще одно крупное международное исследование, включавшее более 1500 пациентов с сепсисом в странах Юго-Восточной Азии, показало, что вирусы гриппа были связаны с 4% всех случаев сепсиса (включая бактериальный сепсис), что подчеркивает вклад патогена в эпидемиологию сепсиса в данных регионах [6]. По результатам многоцентрового исследования, проведенного в США, сепсис диагностирован у 73% из более 26 тыс. пациентов, госпитализированных с тяжелой формой гриппа, частота госпитализаций по поводу грипп-ассоциированного сепсиса составила 8,8 случаев на 100 тыс. населения (95% ДИ: 3,9, 16,5) [97].

Важную роль в развитии грипп-ассоциированного сепсиса играют субтипы вируса. Ретроспективные данные демонстрируют, что вирус гриппа А, в особенности субтипы H3N2 и H1N1pdm09, чаще ассоциируется с сепсисом [98]. Эти данные согласуются с результатами 21-летнего эпидемиологического надзора в Гонконге

(1998–2019 гг.): годовая госпитализация в связи с сепсисом, ассоциированным с вирусом гриппа А(H3N2), составляла 1,19 на 100 тыс. населения, для А(H1N1) – 0,13, тогда как для гриппа В – 0,68. При этом сепсис, обусловленный гриппом В, характеризовался более высоким уровнем смертности – 0,18 на 100 тыс. населения в год (в сравнении с 0,04 для А(H1N1) и 0,02 для А(H3N2)) [99].

Риск развития сепсиса при заражении вирусом гриппа тесно связан с возрастом и сопутствующей патологией: основными группами риска тяжелого течения инфекции являются дети младше 5 лет и пожилые люди старше 65 лет [93, 95]. При этом в период пандемии гриппа H1N1 2009 г. 80% смертей были зарегистрированы среди людей моложе 65 лет [100] (51% смертей был зафиксирован в Юго-Восточной Азии и Африке). Предполагается, что это связано с наличием перекрестно-реактивных антител у более старших возрастных групп, появившихся в результате воздействия вирусов, циркулировавших в предыдущем столетии, что обеспечивало частичную защиту от пандемического штамма [101, 102].

Другой группой риска являются пациенты с хроническими заболеваниями (сердечно-сосудистые, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких), иммунодефицитами [103, 104] и беременные женщины [105]. Например, в период пандемии гриппа H1N1 2009 г. беременность повышала риск госпитализации и смерти: в отдельных многоцентровых исследованиях до 20–22% беременных нуждались в лечении в ОРИТ, а летальность достигала 8% [106]. Другим осложняющим фактором являлось ожирение: в ряде исследований 2009 г. отмечалось, что 9 из 10 критически больных гриппом (H1N1) имели индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м² (ожирение), а более половины – морбидное ожирение (ИМТ ≥ 40 кг/м²) [107].

Сезонная изменчивость циркулирующих штаммов гриппа сопровождается изменением демографического профиля госпитализированных пациентов и сопутствующих внутрибольничных показателей. Анализ более 1,23 млн госпитализаций в 181 ОРИТ (2009–2017 гг.) выявил более высокую распространенность сепсиса в ходе эпидемии 2017 г. – 53,4% (H3N2) по сравнению с пандемическим периодом 2009 г. – 36,8% (H1N1). Несмотря на то что в 2017 г. преобладали пациенты старшего возраста, являющиеся основной группой риска развития септических осложнений (63 ± 17 лет против 54 ± 18 лет в 2009 г., $p < 0,001$), больничная летальность оставалась сопоставимой – 17,0% и 16,4% соответственно ($p = 0,83$) [108].

Ключевым звеном патогенеза грипп-ассоциированного сепсиса является глубокое поражение альвеолярного эпителия легких [109]. Вирулентность различных штаммов гриппа определяется, в частности, тропизмом вируса к определенным отделам дыхательных путей и активностью вирусной полимеразы. Гемагглютинины сезонных штаммов (например, H3N2) преимущественно связываются с $\alpha 2$ -6-связанными сиаловыми рецепторами верхних дыхательных путей, тогда как штамм H5N1

может прикрепляться также к $\alpha 2$ -3-рецепторам альвеолярных клеток (пневмоцитов II типа) [110]. Глубокое проникновение вируса гриппа в нижние дыхательные пути вызывает массивное повреждение эпителия легких: погибают пневмоциты, обнажается базальная мембрана, развивается выраженный воспалительный ответ [111]. Избыточная продукция провоспалительных цитокинов приводит к повреждению альвеолярно-капиллярной мембраны, отеку легких и системным нарушениям микроциркуляции [112]. Дисрегуляция иммунного ответа макроорганизма играет ключевую роль в развитии сепсиса при гриппе [111].

Значительным фактором развития грипп-ассоциированного сепсиса являются бактериальные коинфекции легких. Вирус гриппа нарушает мукоцилиарный клиренс и целостность эпителия, обнажая подлежащую базальную мембрану и увеличивая экспрессию рецепторов адгезии (например, PAF-рецепторов), что облегчает внедрение бактерий (*Streptococcus pneumoniae*, *S. aureus*, *Haemophilus influenzae* и др.) [110]. Известно, что во время пандемии гриппа 1918 г. большинство смертей было связано с гнойной пневмонией [113]. Также, в пандемию 2009 г. (H1N1pdm09) анализ посмертных образцов легочной ткани 77 пациентов в США выявил бактериальные коинфекции у 29% пациентов (преимущественно пневмококковая (45,5%) или стафилококковая (31,8%)), при этом 4 случая сопровождались смешанной бактериальной инфекцией. Тем не менее, около 70% летальных исходов были связаны непосредственно с вирус-индуцированным сепсисом [114].

Герпесвирусы

Вирусы простого герпеса

Вирусы простого герпеса (ВПГ-1 и ВПГ-2), отличающиеся глобальной распространенностью (ВПГ-1 инфицировано около 3,8 млрд человек в возрасте до 50 лет (64% населения), ВПГ-2 – около 520 млн человек в возрасте 15–49 лет (13% населения)), всё чаще рассматриваются как возможные этиологические агенты вирусного сепсиса, особенно в уязвимых группах населения [115]. Основными категориями пациентов, имеющих высокий риск развития сепсиса, ассоциированного с ВПГ, являются новорожденные, беременные с первичной генитальной инфекцией, а также лица с выраженным иммунодефицитом.

В последние десятилетия отмечается рост доли ВПГ-1 в структуре неонатальных герпесвирусных инфекций. В ряде исследований именно ВПГ-1 ответственен за большую часть случаев инфицирования новорожденных во время родов [116]. Несмотря на то что ВПГ-1 вызывает примерно 60% неонатальных герпесвирусных инфекций, на долю ВПГ-2 приходится большинство заболеваний ЦНС у новорожденных [117]. Также установлена разница в риске вертикальной передачи: при реактивации латентной материнской инфекции он существенно ниже (менее 7%) по сравнению с первичным инфицированием матери в третьем триместре беременности [118].

Симптоматика при диссеминированной ВПГ-инфекции соответствует клинической картине сепсиса: выраженная печеночная дисфункция, дыхательная недостаточность, развитие ДВС-синдрома и гемодинамической нестабильности [119–122]. Отсутствие характерных кожных поражений существенно затрудняет дифференциальную диагностику ВПГ-ассоциированного сепсиса от сепсиса иной этиологии [121, 122], а задержка начала терапии, наличие летаргии или тяжелой печеночной дисфункции ассоциированы с повышенной летальностью [117]. У новорожденных ВПГ-инфекция проявляется в следующих формах: поражение кожи, глаз и слизистой полости рта (45%), менингоэнцефалит (30%) или диссеминированная инфекция (25%) [122, 123].

Существенной особенностью патогенеза герпес-ассоциированного сепсиса является способность к многоуровневому подавлению врожденного противовирусного ответа, прежде всего интерфероновой защиты I типа. Вирусные белки вмешиваются в ключевые этапы распознавания и сигналинга PRR (TLR- и RIG-I/MDA5-зависимые каскады), а также блокируют узловые регуляторы индукции интерферонов и экспрессии интерферон-стимулируемых генов, что снижает эффективность раннего противовирусного контроля [124]. Одновременно ВПГ-1 способен модулировать NF- κ B-ассоциированные воспалительные пути, формируя дисбаланс между сохраняющейся воспалительной активацией и ослабленной элиминацией вируса, и создавая, тем самым, предпосылки для диссеминации инфекции, особенно при исходной уязвимости иммунитета [124].

Диссеминированная ВПГ-инфекция может сопровождаться вовлечением нескольких внутренних органов, развитием некротизирующего поражения печени, что приводит к печеночной недостаточности, активации ДВС и острому почечному повреждению с последующим развитием полиорганной недостаточности и гемодинамической нестабильности [125, 126].

Диагностика ВПГ-ассоциированного сепсиса в основном проводится с использованием молекулярно-генетических методов, прежде всего ПЦР. Следует учитывать, что выявление нуклеиновых кислот ВПГ в крови не всегда однозначно свидетельствует о первичной роли вируса в развитии септического процесса. Положительный результат может отражать как диссеминированную инфекцию, так и реактивацию латентного вируса на фоне иммуносупрессии или тяжелого состояния. В связи с этим интерпретация результатов молекулярных методов должна проводиться в совокупности с клинико-лабораторными характеристиками и оценкой вирусной нагрузки.

Бета- и гамма-герпесвирусы

Бета- и гамма-герпесвирусы, к которым относятся цитомегаловирус (ЦМВ, *Betaherpesvirinae*) и вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ, *Gammapherpesvirinae*), чрезвычайно широко распространены в популяции, что обуславливает значительную долю лиц с латентной инфекцией, потенциально подверженных реактивации в условиях

иммуносупрессии и тяжелых заболеваний. По данным метаанализа (до 2016 г.), суммарная серопозитивность к ЦМВ в общей популяции составляет около 83% (95% ДИ: 78–88) с выраженной региональной вариабельностью (от ~66% в Европейском регионе ВОЗ до ~90% в Восточном Средиземноморье) [127]. Для ВЭБ серопозитивность к взрослому возрасту в большинстве популяций достигает 95–97% [128].

ЦМВ, будучи повсеместным β -герпесвирусом, сам по себе редко вызывает сепсис у иммунокомпетентных людей, однако реактивация ЦМВ часто наблюдается у критически больных пациентов и новорожденных, утяжеляя течение основного заболевания [129]. В современных когортах пациентов с сепсисом, находящихся в ОРИТ, активная ЦМВ-инфекция регистрируется у 17,8% больных на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и сопряжена с более длительной ИВЛ и пребыванием в ОРИТ [130]. Согласно многоцентровым исследованиям, ДНК ЦМВ выявляется приблизительно у 13% детей, находящихся в ОРИТ по поводу сепсиса, при этом наличие ЦМВ-виремии коррелирует с повышением провоспалительных цитокинов и неблагоприятным исходом [131]; риск летального исхода при ЦМВ-ассоциированном сепсисе составляет 3,0 (95% ДИ: 1,36–6,45, $p=0,007$) [132].

ЦМВ характеризуется пожизненной персистенцией с чередованием литического и латентного состояний, поддерживаемой балансом между иммунной защитой макроорганизма и вирус-опосредованной иммуномодуляцией. Существенный вклад в патогенез вносит формирование «секрета» – совокупности биологически активных молекул вирусного и клеточного происхождения, секретируемых инфицированными клетками [133]. При литической инфекции секрет способствует формированию провоспалительного и проангиогенного микроокружения, ассоциированного с сосудистым воспалением и диссеминацией вируса, тогда как при латентной инфекции он формирует иммуносупрессивную среду, нарушающую иммунное распознавание и элиминацию инфицированных клеток. В условиях иммунной дисрегуляции сочетание сохраняющейся воспалительной активации и ослабленного противовирусного контроля может способствовать системному поражению тканей и утяжелению течения инфекции, создавая предпосылки для развития жизнеугрожающих осложнений [133].

ВЭБ после перенесенного инфекционного мононуклеоза сохраняется в организме в латентной форме, локализуясь преимущественно в периферических В-клетках [134]. На ранних этапах инфицирования ВЭБ использует белки иммунного уклонения, снижающие распознавание инфицированных В-клеток врожденным и адаптивным иммунитетом: вирусный интерлейкин-10, кодируемый геном BCRF1, ослабляет NK-опосредованную элиминацию и влияет на CD4-ответ, тогда как белок BNLF2a уменьшает презентацию антигенов и распознавание CD8 Т-клетками. Совокупность указанных механизмов способствует формированию и персистированию латентной инфекции, а в условиях им-

мунной уязвимости ассоциируется с повышенным риском неблагоприятного, гипертоспалительного течения [135]. У детей раннего возраста, пациентов с иммунодефицитом и больных в ОРИТ реактивация латентного ВЭБ или тяжелое первичное инфицирование на фоне несостоятельного цитотоксического ответа может приводить к неконтролируемой активации Т-клеток и макрофагов с развитием гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза [136, 137] – гипертоспалительного синдрома с лихорадкой, цитопенией, печеночной недостаточностью и ДВС-синдромом, что соответствует клинической картине сепсиса [138].

Для ВЭБ частота ДНКемии при сепсисе колеблется в диапазоне ~32–48% в плазме и ассоциируется с более выраженной органной дисфункцией и увеличением длительности пребывания в ОРИТ [9]. Сходные оценки получены в проспективном исследовании пациентов с септическим шоком в ОРИТ: в первую неделю ДНК герпесвирусов выявлялась у 53% пациентов, при этом ВЭБ детектировался наиболее часто (~35%) [139]. В когорте, включавшей 431 ребенка, госпитализированного в ОРИТ по поводу сепсиса, ВЭБ выявлялся в 14% образцов [131]. Летальность при тяжелом течении ВЭБ-ассоциированной инфекции достигает 27–57%, а без лечения может повышаться до 95,7% [140, 141].

Стоит отметить, что в крупной когорте пациентов с сепсисом ($n = 560$) детекция более двух герпесвирусов наблюдалась примерно в 43% случаев, что может свидетельствовать скорее о реактивации латентной формы патогенов в условиях иммунодефицитного состояния, нежели об их непосредственной этиологической роли в развитии сепсиса [142]. Вместе с тем, накапливающиеся данные указывают на то, что бета- и гамма-герпесвирусы могут вносить вклад в прогрессирование органной недостаточности и повышать риск осложнений до сепсиса и неблагоприятного исхода.

Другие респираторные вирусные патогены

К редким, но значимым возбудителям сепсиса относятся такие респираторные вирусы, как аденовирусы (HAdV), риновирусы (HRV) и респираторно-синцициальный вирус (RSV). Эти патогены широко распространены в популяции и в большинстве случаев вызывают легкие или среднетяжелые инфекции дыхательных путей, однако при тяжелом течении, особенно у детей раннего возраста, пожилых и иммунокомпрометированных пациентов, они могут приводить к развитию системных проявлений, типичных для сепсиса.

Аденовирусы человека

Аденовирусы человека (HAdV) – широко распространенные ДНК-содержащие вирусы, способные вызывать широкий спектр заболеваний, преимущественно поражающих дыхательные пути у детей. Клиническая картина заболевания может варьировать от умеренно выраженных респираторных симптомов до тяжелой пневмонии, которая в ряде случаев способна про-

грессировать в генерализованную форму вирусемии и сепсис [143]. По данным многоцентровых исследований, HAdV выявляется в 3,5–11% случаев внебольничной пневмонии у детей, причем тяжелое течение наблюдается приблизительно в 37% случаев [143]. Тяжелые формы аденовирусной инфекции могут сопровождаться неблагоприятным прогнозом: в ретроспективном исследовании 415 детей с тяжелой аденовирусной инфекцией нижних дыхательных путей общая летальность достигала 15% [144]. В контексте сепсиса аденовирусы являются значимым этиологическим фактором у детей: по данным отдельных когортных исследований, доля HAdV, определенного как этиологический фактор вирусного сепсиса у детей, достигает 8% [98].

Наибольший риск тяжелой, потенциально летальной аденовирусной инфекции имеют дети раннего возраста (особенно ≤ 2 лет) [145], пациенты с иммуносупрессией, а также инфицированные высоковирулентными серотипами, такими как HAdV-7 (и в ряде серий HAdV-55 (рекомбинантный вариант HAdV-11/14) и HAdV-4) [146]. Хотя у иммунокомпетентных детей старшего возраста и взрослых тяжелое течение встречается редко, в литературе описаны отдельные летальные случаи у ранее здоровых пациентов [147, 148].

Генерализованное течение инфекции сопровождается выраженной гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, функциональным истощением иммунных клеток и, при пролонгированном повреждении тканей, развитием системного полиорганного поражения [149]. В отдельных клинических ситуациях аденовирус может выступать триггером гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза – крайне тяжелого гиперовоспалительного синдрома, что усугубляет иммунную дисрегуляцию и ассоциировано с полиорганной недостаточностью и высокой летальностью [150, 151].

Диагностика аденовирус-ассоциированного сепсиса основана на выявлении вируса методом ПЦР, а также посредством экспресс-детекции антигена [152]. Однако обнаружение HAdV не всегда указывает на этиологическую значимость, особенно при возможной коинфекции (до 55% случаев инфицирования аденовирусом), что требует комплексной клинико-лабораторной оценки [153].

Респираторно-синцитиальный вирус

Респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) – это широко распространенный одноцепочечный РНК-вирус семейства *Pneumoviridae*, классически ассоциированный с бронхиолитами и пневмониями у детей в возрасте < 5 лет (более 33 млн случаев и 3,6 млн госпитализаций и более 26 тыс. смертей в мире ежегодно) [154].

Наибольший риск развития тяжелого течения инфекции, сходного с клинической картиной сепсиса, наблюдается у недоношенных детей (особенно в возрасте до 6 мес.), а также у детей с врожденными пороками сердца, первичными иммунодефицитами и бронхолегочной дисплазией, сопровождающейся развитием дыхательной недостаточности [12, 155]. РСВ также вызывает тяжелые респираторные инфекции у пожилых

людей: по данным эпидемиологических исследований, ежегодно им инфицируется около 4–10% лиц старше 60 лет, и примерно четверть из них нуждается в госпитализации [156]. В странах с высоким уровнем дохода РСВ составляет 4–12% всех госпитализаций по поводу острых респираторных инфекций у пожилых, что сопоставимо с показателями для гриппа [157]. В США ежегодно регистрируется порядка 60–160 тыс. госпитализаций и 6–10 тыс. смертей среди людей ≥ 65 лет; порядка 17% пациентов нуждаются в интенсивной терапии, а больничная летальность достигает 4,7% [158]. Сопутствующие заболевания, такие как хроническая патология сердца и легких, сахарный диабет или иммунодефицитные состояния, повышают риск госпитализации по поводу РСВ-инфекции в 3–10 раз и ассоциированы с более высокой летальностью [157].

РСВ-инфекция развивается в результате первичного инфицирования эпителиальных клеток дыхательных путей, сопровождающегося повреждением реснитчатого аппарата, усиленной продукцией слизистого секрета и некротической гибелью клеток, что приводит к обструкции бронхов и нарушению газообмена [159]. При тяжелом течении РСВ-инфекции системные проявления выходят за пределы дыхательных путей и включают сердечно-сосудистую недостаточность с гипотензией, нарушения ритма и признаки поражения внутренних органов [160]. РСВ способен ослаблять ранний противовирусный контроль: его неструктурные белки NS1 и NS2 подавляют активацию и ядерную транслокацию регуляторного фактора интерферона 3 (IRF-3) и снижают сигналинг интерферонов I типа за счет деградации сигнального трансдуктора и активатора транскрипции 2 (STAT2), что может способствовать повышенной вирусной нагрузке и поддержанию системного воспаления, создавая условия для развития дисфункции органов [161].

Описаны случаи гематогенного распространения РСВ с детекцией вируса в крови, ликворе, миокарде и печени тяжелобольных детей [162, 163]. Клиническое течение характеризовалось развитием ОРДС, артериальной гипотензией, печеночно-почечной дисфункцией, апноэ и неврологическими нарушениями. При тяжелом течении РСВ-инфекция способна манифестировать системными проявлениями, клинически соответствующими критериям Sepsis-3 (гемодинамическая нестабильность, полиорганная недостаточность) [12, 160].

Тяжелое течение инфекции, вызванной РСВ, часто осложняется вторичными бактериальными коинфекциями, в частности с *H. influenzae* и *S. pneumoniae*, что может приводить к бактериемии и ухудшению клинической картины [164]. В когортах взрослых пациентов с РСВ-инфекцией частота бактериальных коинфекций достигает 9,7–12,1% и сопровождается значительным увеличением частоты госпитализаций (с 21,0% до 66,7%) и летальности (OR = 2,94) [165, 166]. Вирусные коинфекции, включая аденовирусы, парагрипп и грипп, также выявляются при РСВ-инфекции, однако их потенциальная роль в развитии септических состояний представляется менее выраженной [165, 167].

Риновирусы человека

Человеческие риновирусы (HRV; семейство *Picornaviridae*) – одноцепочечные РНК-вирусы, являющиеся одной из ведущих причин острых респираторных инфекций [168]. Несмотря на традиционное представление о HRV как о типичном респираторном патогене, в ряде случаев он способен вызывать системные воспалительные реакции, включая сепсис. Так, в одном педиатрическом исследовании у 19% госпитализированных детей с подтвержденной риновирусной инфекцией клиническая картина соответствовала септическому состоянию [168]. Зарегистрированы также отдельные случаи поражения ЦНС и сепсиса при инфекции, вызванной HRV-A45 [169].

Тяжелое течение инфекции чаще отмечают у пациентов с иммунодефицитом, хроническими заболеваниями дыхательной и сердечно-сосудистой систем, а также у детей (особенно недоношенных или с бронхиальной астмой) и пожилых людей [170, 171]. По данным эпидемиологических исследований, среди госпитализированных взрослых с ОРВИ в Китае HRV обнаруживается у 14,1% взрослых в возрасте 18–60 лет и у 17,7% лиц старше 60 лет [172]. Летальность среди госпитализированных пациентов может достигать 8–10%, что сопоставимо с показателями при инфекциях, вызванных вирусом гриппа [173].

Конкретные механизмы, посредством которых риновирусы переходят от локальной инфекции к генерализованному воспалению и сепсису, остаются мало описанными в литературе и в большинстве случаев рассматриваются в контексте дисрегуляции иммунного ответа макроорганизма на фоне тяжелого поражения дыхательных путей и исходной иммунной уязвимости [174].

Наличие бактериальной коинфекции при HRV-пневмонии значительноотягчает течение заболевания: согласно данным одного китайского исследования, септический шок развивался у 3 из 8 пациентов с коинфекцией, тогда как среди больных без бактериальных осложнений – лишь у 1 из 12; наличие коинфекции также ассоциировалось с увеличением продолжительности госпитализации (в среднем с 6 до 10 дней) и ростом 28-дневной летальности с 16,6% до 20% [175]. Эти данные подчеркивают, что у пациентов из групп риска риновирусная инфекция может иметь тяжелое, генерализованное течение, развивающееся в септическое состояние.

Зоонозные и трансмиссивные инфекции

Зоонозные и арбовирусные инфекции представляют собой значимый фактор развития жизнеугрожающих форм заболеваний в эндемичных регионах, где их распространение обусловлено комплексом экологических и социально-экономических условий. К наиболее значимым возбудителям этой группы относятся вирусы денге, Эбола, чикунгунья и хантавирусы. Вспышки, обусловленные этими патогенами, сопровождаются высокой летальностью и создают существенную нагрузку на систему здравоохранения.

Вирус денге

Вирус денге (DENV, семейство *Flaviviridae*), передаваемый комарами рода *Aedes*, вызывает широко распространенную тропическую инфекцию – лихорадку денге. Большинство инфекций, вызванных вирусом денге, протекает субклинически или в легкой форме, что объясняет высокую скрытую распространенность: модельные оценки указывают примерно на 390 млн случаев заражения в год, при этом лишь около 96 млн сопровождаются клиническими проявлениями различной тяжести [176]. По данным ВОЗ, в 2023 г. в более чем 80 странах было зарегистрировано около 6,5 млн случаев денге и 7,3 тыс. летальных исходов, тогда как уже в 2024 г. число подтвержденных случаев превысило 14,6 млн, а летальность составила свыше 12 тыс. в более чем 100 странах мира [177, 178]. Эти данные отражают значительный рост глобальной заболеваемости и географического распространения, а также эпидемиологического значения вируса денге.

Выделяют 4 серотипа DENV, перенесенная инфекция формирует длительный типоспецифический иммунитет [179]. При повторном инфицировании гетерологичным серотипом повышается вероятность тяжелых форм вследствие антителозависимого усиления (ADE) [180]. ADE инфекции способствует накоплению вируса в моноцитах и макрофагах, что сопровождается сдвигом цитокинового профиля в сторону повышенной продукции ИЛ-6 и ИЛ-10 на фоне снижения уровней ИЛ-12, ФНО-α и ИФН-γ, отражая дисрегуляцию противовирусного Th1-ответа. На этом фоне развивается выраженная эндотелиальная дисфункция, включающая апоптоз эндотелия микрососудов легких и абдоминальных тканей, что клинически коррелирует с плазменной экстравазацией и нарушением микроциркуляции [181]. Существенную роль играет активация системы комплемента: при нарастании сосудистой проницаемости выявляют повышенные уровни анафилатоксинов C3a и C5a, а вирусный белок NS1 способен напрямую инициировать комплемент-опосредованные реакции, включая формирование мембраноатакующего комплекса C5b-C9. Эти процессы сопровождаются провоспалительным и протромботическим сдвигом, вовлечением коагуляционных каскадов и развитием нарушений, сходных с ДВС-синдромом. Совокупность указанных механизмов формирует патофизиологическую основу перехода тяжелой инфекции денге к гемодинамической нестабильности, кровотечениям и полиорганной недостаточности (МКБ-11, 1D22). Такой клинический комплекс по своим ключевым проявлениям соответствует критериям Sepsis-3 [3, 182, 183].

В эндемичных тропических регионах денге является значимой причиной вирусного сепсиса. Так, в проспективной когорте взрослых с внебольничным сепсисом в Таиланде инфекция денге подтверждалась у ~14,4% пациентов (с помощью ОТ-ПЦР), преимущественно серотипы DENV-4 (70%) и DENV-3 (19%). При этом в 4 из 5 летальных исходов инфекция денге не была распознана при жизни: клиническая картина расценивалась как септический шок неуточненной этиологии [184].

Факторы, ассоциированные с тяжелым течением денге, включают возраст, серотип вируса и наличие сопутствующих заболеваний. У детей раннего возраста риск неблагоприятного исхода связан с передачей материнских антител, способных индуцировать ADE инфекции [185]. У лиц старших возрастных групп, особенно пожилых, тяжелое течение чаще обусловлено высокой частотой вторичных инфекций другим серотипом, являющихся ключевым предиктором тяжелой денге [186]. Важную роль играет и серотип вируса: наиболее часто тяжелое течение связывают с DENV-2, а DENV-3 ассоциирован с тяжелыми случаями при первичном инфицировании [186]. К числу значимых предрасполагающих факторов относятся сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет и иммунодефицитные состояния, которые ассоциированы с неблагоприятным прогнозом [187].

Диагностика денге при подозрении на сепсис опирается на клинико-лабораторную оценку. В первые 7 суток предпочтительны тесты, основанные на амплификации нуклеиновых кислот, ОТ-ПЦР и/или определение антигена NS1 (по данным CDC, NS1 в этот период сопоставим по чувствительности с молекулярными методами); на более поздних стадиях показано серологическое выявление IgM [188].

Вирусы Эбола

Вирусы Эбола (EBOV, семейство *Filoviridae*) вызывают острую геморрагическую лихорадку Эбола, тяжелые формы которой сопровождаются системным воспалительным ответом, гиповолемическим шоком и полиорганной недостаточностью, клинически сходными с проявлениями сепсиса [189–191]. Эпидемические вспышки регистрируются преимущественно в странах Центральной и Западной Африки и характеризуются крайне высокой летальностью: по данным ВОЗ, средний показатель летальности составляет около 50%, варьируя от 25% до 90% между различными вспышками инфекции [192].

Первичный зоонозный перенос EBOV человеку связан с контактом с кровью, тканями и секретами инфицированных диких животных (в т. ч. рукокрылыми и приматами). Дальнейшее распространение вспышек поддерживается передачей вируса от человека к человеку через поврежденную кожу или слизистые при контакте с кровью и другими биологическими жидкостями, а также через контаминированные предметы и поверхности [192, 193]. После клинического выздоровления возможна длительная персистенция вирусного генетического материала в организме [194]. Описаны случаи перинатальной передачи, при которых РНК EBOV выявлялась в плаценте, околоплодных водах и грудном молоке, что связано со случаями инфицирования новорожденных [195]. Доказательств трансмиссии EBOV посредством кровососущих насекомых не получено, что подтверждает контактный характер передачи инфекции [193].

Заболеваемость лихорадкой Эбола демонстрирует выраженную зависимость от возраста. Согласно дан-

ным исследований, проведенных в эндемичных регионах Западной Африки, наибольшая частота инфицирования отмечается среди взрослых старше 30 лет (> 60%) и детей младше 2-х лет (43%); при этом именно в младшей возрастной группе наблюдалась повышенная летальность, что подчеркивает их уязвимость к тяжелому течению. Наименьший относительный риск заражения регистрировался в возрастной группе 5–19 лет (OR = 0,64–0,71) [196]. Другой анализ показал, что у пациентов старше 40 лет риск смерти был почти втрое выше, чем у лиц моложе 18 лет (OR = 2,86, $p = 0,044$) [197]. Значительный риск инфицирования выявлен у медицинских работников: например, во время вспышки в Гвинее и Сьерра-Леоне в 2014 г. вероятность заражения у них была в 42,2 и 103 раза выше, чем в общей популяции [198, 199]. Клинические проявления включают лихорадку, рвоту, диарею, боль в животе, пятнисто-папулезную сыпь и признаки дисфункции печени и почек [192, 200].

Для EBOV описаны специфические механизмы уклонения от врожденного иммунного ответа, заключающийся в секвестрации IRF3 в вирус-индуцированных цитоплазматических включениях. Формирование этих включений опосредуется нуклеопротеином и вирусным белком VP35, при этом VP35 через взаимодействие с адаптерным белком STING пространственно изолирует IRF3 от киназ TBK1 и IKKε, блокируя его фосфорилирование и ядерную транслокацию. В результате подавляется индукция интерферонов I типа и экспрессия интерферон-стимулируемых генов, что создает условия для неконтролируемой вирусной репликации и системного распространения инфекции [201]. Такое глубокое торможение раннего противовирусного ответа формирует патогенетическую основу генерализованного поражения тканей и может способствовать развитию полиорганной недостаточности и септического шока [202].

Несмотря на то что тяжелое течение лихорадки Эбола нередко сопровождается признаками системного воспалительного ответа, достоверные данные о частоте развития сепсиса при данной инфекции остаются ограниченными, что во многом обусловлено условиями проведения наблюдений в зонах вспышек, где возможности расширенного мониторинга и верификации диагноза с использованием современных критериев сепсиса были существенно ограничены [203]. Вместе с тем, по данным анализа клинической картины течения инфекции у 27 пациентов, эвакуированных из стран Западной Африки и проходивших лечение в специализированных стационарах Европы и США, сепсис был выявлен у ~ 26% (7/27 пациентов), при этом у 3 из них отмечалось прогрессирование состояния до септического шока [204]. Аналогичные наблюдения представлены в серии из трех клинических случаев лечения лихорадки Эбола у пациентов в США, где у всех больных развивалась жизнеугрожающая органная дисфункция, включая дыхательную недостаточность, острое повреждение почек, гемодинамическую нестабильность и метаболический ацидоз; при этом у одного пациента отмеча-

лось развитие септического шока, тогда как в остальных случаях термин «сепсис» формально не применялся [205]. Совокупность этих данных подчеркивает необходимость дальнейшего углубленного изучения развития сепсиса в контексте инфекции, вызванной вирусом Эбола, с использованием унифицированных диагностических подходов и современных клинко-патофизиологических критериев.

Вирус чикунгунья

Вирус чикунгунья (CHIKV) – арбовирус семейства *Togaviridae*, циркулирующий преимущественно в тропических и субтропических регионах Африки, Азии и Америки. За последние десятилетия его ареал существенно расширился, и случаи заболевания регистрируются более чем в 110 странах [206]. Основными переносчиками являются комары рода *Aedes* (*A. aegypti*, *A. albopictus*), что обуславливает высокую скорость распространения вируса и появление вспышек в ранее неэндемичных регионах [206]. Вспышка на острове Реюньон в 2005–2006 гг. охватила около 266 тыс. человек и сопровождалась 254 летальными исходами, что продемонстрировало возможность значимого эпидемиологического и клинического бремени [207]. С момента первого выявления вируса в Американском регионе в 2013 г. зарегистрировано свыше 3,6 млн подозреваемых и подтвержденных случаев инфекции, а только в 2024 г. сообщалось о примерно 620 тыс. заболевших и более 200 летальных исходов [208, 209].

Клинически заболевание чаще протекает в форме острой самокупирующейся лихорадки с выраженными артралгиями, однако у части пациентов суставные боли могут сохраняться в течение месяцев и даже лет. Повышенный риск тяжелого течения отмечается у новорожденных и младенцев, пожилых людей и лиц с сопутствующей патологией [210]. В крупной бразильской когорте госпитализированных пациентов с инфекцией чикунгунья (2014–2024 гг.) общая больничная летальность составила 1,1%, однако показатели существенно возрастали в старших возрастных группах, достигая 11,5% у пациентов ≥ 90 лет и 21,1% у пациентов, находившихся в ОРИТ; при этом у мужчин в возрасте 85–89 лет летальность достигала 14,1% [211].

Тяжелое течение CHIKV-инфекции, приводящее к развитию сепсиса, ассоциировано с высокой вирусной нагрузкой, выраженным системным воспалительным ответом, а также вовлечением жизненно важных органов [212]. Для CHIKV описаны механизмы подавления интерферон-опосредованной защиты, реализуемые преимущественно через неструктурный белок nsP2. Данный белок вмешивается в сигнальный путь JAK/STAT, снижая ядерные уровни фосфорилированного STAT1 и, как следствие, подавляя транскрипцию интерферон-стимулируемых генов (ISG) без влияния на экспрессию рецепторов интерферона или начальное фосфорилирование STAT1. Такое нарушение внутриклеточной передачи сигнала интерферона приводит к ослаблению раннего врожденного противовирусного контроля и может спо-

собствовать повышенной вирусной репликации и усилению системной воспалительной реакции при тяжелом течении инфекции [213]. При этом пути перехода от генерализованной CHIKV-инфекции к сепсису как отдельный, подробно разложенный каскад процессов, недостаточно описаны в литературе.

Несмотря на то что случаи септических состояний при CHIKV-инфекции долгое время оставались недооцененными из-за отсутствия четких диагностических критериев сепсиса и ограниченных возможностей системы здравоохранения в эндемичных регионах, в литературе представлены задокументированные наблюдения, подтверждающие развитие сепсиса, обусловленного данным вирусом. В период вспышки на Гваделупе 2014 г. среди 110 госпитализированных взрослых было зарегистрировано 25 случаев сепсиса и септического шока, летальность составила ~ 48% [212]; во Французской Полинезии (2014–2015 гг.) среди 64 пациентов ОРИТ в 21 случаях был выявлен сепсис (летальность в данной группе составила ~ 28%) [214]. Кроме этого, отдельные клинические наблюдения септического течения инфекции описаны в Таиланде, Индии и Гондурасе, а также в странах Карибского бассейна [207, 215]. Подобные наблюдения подчеркивают, что несмотря на относительно доброкачественность типичного течения, CHIKV-инфекция способна приводить к тяжелым осложнениям, включая развитие сепсиса, и требует внимательного эпидемиологического и клинического мониторинга.

Хантавирусы

Хантавирусы (семейство *Hantaviridae*) – возбудители зоонозных инфекций, циркулирующие преимущественно в популяциях грызунов по всему миру, вызывая у них персистирующую, как правило, клинически латентную инфекцию. Передача человеку осуществляется главным образом аэрозольным путем: при вдыхании частиц пыли, контаминированной выделениями (мочой, калом, слюной) инфицированных грызунов, а также при непосредственном контакте с ними или их биологическими жидкостями [216]. Передача напрямую от человека к человеку крайне редка и подтверждена лишь для *Andes hantavirus* (Южная Америка) [217, 218]. Особенностью хантавирусных инфекций является их стремительное течение: за несколько дней инфекция может прогрессировать от лихорадки и продромальных симптомов до ОРДС, тяжелой гипотензии и смерти при отсутствии интенсивной терапии [219].

Хантавирусы традиционно подразделяются на две основные филогеографические группы: Старый Свет (Европа и Азия) и Новый Свет (Америка). Для Старого Света характерна циркуляция вирусов, ассоциированных преимущественно с развитием геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС), среди которых наиболее значимыми являются *Hantaan virus*, *Dobrava-Belgrade virus*, *Puumala virus* и *Seoul virus*. Ежегодно в мире регистрируется порядка 150–200 тыс. случаев ГЛПС; летальность при ГЛПС варьирует от < 1% до ~ 15%, в зависимости от вируса и тяжести [220]. В Новом Свете

(Северная, Центральная и Южная Америка) ключевыми являются *Sin Nombre virus*, *Andes virus* и ряд других видов, вызывающие хантавирусный легочный синдром (ХЛС) с летальностью в среднем ~ 40% [221].

Возрастной фактор существенно влияет на тяжесть и исход хантавирусных инфекций. По данным обзоров и клинических исследований, большинство летальных случаев ГЛПС регистрируются у лиц старше 70 лет [222]. Среди сопутствующих факторов, ассоциированных с плохим прогнозом при ГЛПС, выделяются сахарный диабет, артериальная гипертензия и сердечно-сосудистые заболевания [220]. ХЛС преимущественно развивается у лиц молодого и среднего возраста (медиана ~34 года), при этом мужчины составляют 70–80% заболевших [223].

Для хантавирусов отмечается преимущественный тропизм к эндотелию капилляров (с использованием $\beta 3$ -интегринов в качестве ключевых рецепторов), прежде всего сосудов легких и почек, вследствие чего одним из ранних патогенетических событий считается нарушение барьерной функции эндотелиальных клеток с развитием выраженной плазменной экстравазации

[224, 225]. Связывание вируса с $\beta 3$ -интегринами ассоциировано с нарушением сигнальных взаимодействий эндотелия, включая дисрегуляцию путей, опосредованных фактором роста сосудистого эндотелия (VEGF), и снижение экспрессии кадгерина сосудистого эндотелия, что приводит к дестабилизации межэндотелиальных контактов и повышению сосудистой проницаемости [224]. В совокупности такая капилляропатия формирует патофизиологическую основу быстрого перехода от острого инфекционного процесса к гипотензии, тканевой гипоперфузии, полиорганной недостаточности и септическому шоку [226, 227].

Многоцентровое исследование, проведенное в Юго-Восточной Азии, подтвердило этиологическую роль хантавирусов в развитии сепсиса в эндемичных регионах [6]. В литературе также описаны клинические наблюдения, в которых хантавирусная инфекция ассоциировалась с развитием септических состояний и септического шока [228–230]. Точная частота развития хантавирус-ассоциированного сепсиса остается неопределенной и недостаточно изученной, что во многом обусловлено клинико-патофизиологическими проявлениями ГЛПС и ХЛС,

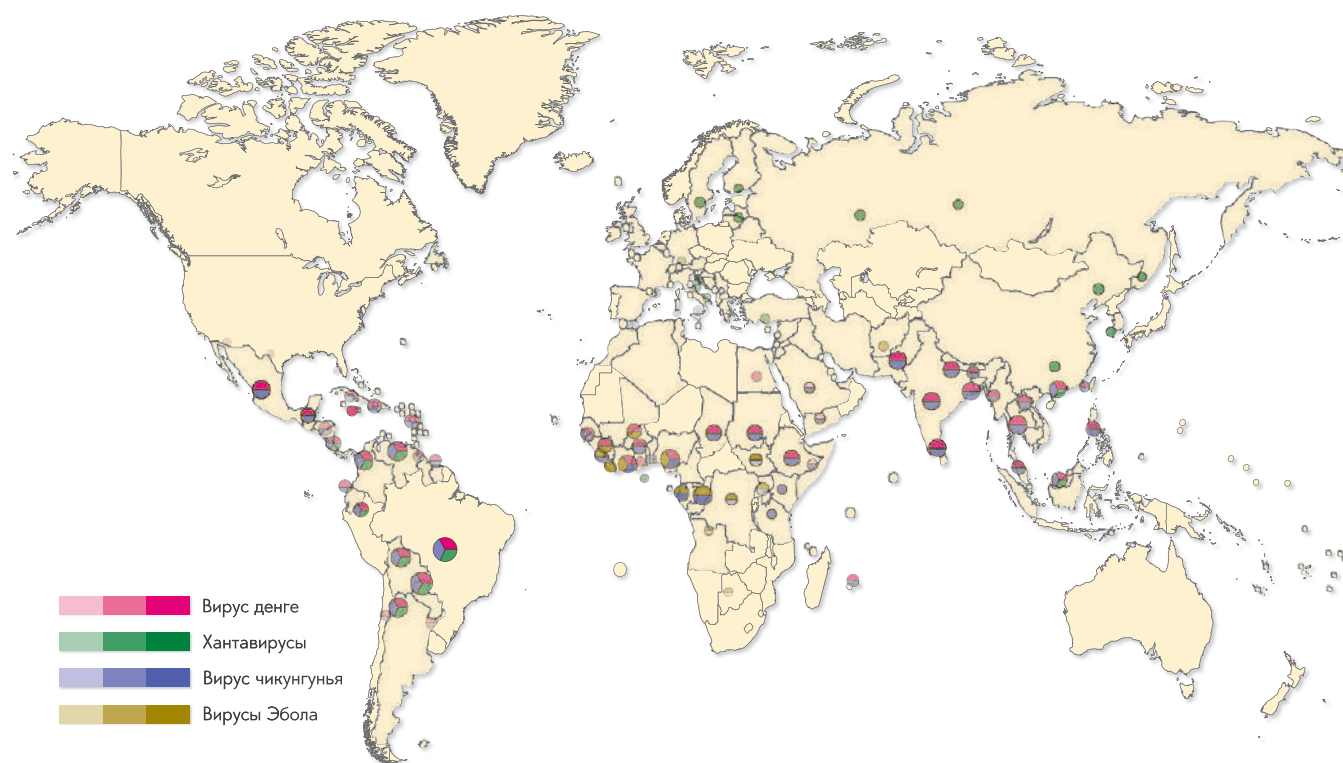


Рисунок 1. Глобальное распространение зоонозных и трансмиссивных вирусов, ассоциированных с развитием сепсиса (вирусы денге, Эбола, чикунгунья и хантавирусы)

Цветовая шкала отражает уровень интенсивности циркуляции вирусных агентов, ассоциированных с развитием сепсиса:

- светлый градиент – спорадическая регистрация и низкая интенсивность передачи; включает случаи внешнего происхождения (импортированные или лабораторно приобретенные) без подтвержденной последующей передачи;
- средний градиент – умеренная распространенность: ограниченная локальная передача с периодическими вспышками;
- темный градиент – устойчивая передача в сообществе и/или эпидемические подъемы.

перекрывающимися с ключевыми звеньями септического процесса, включая системное воспаление, дисфункцию эндотелия, выраженную сосудистую проницаемость и полиорганную недостаточность, что затрудняет их дифференциацию и эпидемиологическую оценку сепсиса [231]. Данный вопрос остается открытым и требует дальнейших исследований для более четкой верификации роли хантавирусов как этиологического фактора вирусного сепсиса.

Распространенность зоонозных и трансмиссивных вирусных возбудителей сепсиса

Далее на Рисунке 1 представлено глобальное распределение основных зоонозных и трансмиссивных вирусных возбудителей сепсиса, представленных в данном обзоре. Цветовой градиент на карте отражает степень распространенности данных инфекций: от регионов со спорадической передачей до территорий с высокой эндемичностью и регулярными вспышками. Визуализация позволяет наглядно проследить географические закономерности циркуляции возбудителей и оценить эпидемиологическую нагрузку, связанную с вирусной составляющей этиологии сепсиса.

Редкие вирусные возбудители сепсиса

Помимо вышеупомянутых вирусов, септические состояния также описаны при других вирусных инфекциях, для которых на сегодняшний день зарегистрированы лишь единичные случаи в клинической практике.

В частности, для вируса *Human respirovirus 3* (HPIV-3), являющегося распространенной причиной респираторных заболеваний, в литературе описан единичный случай развития неонатального септического шока с летальным исходом без бактериальной коинфекции, при этом в данном штамме были выявлены две ранее незарегистрированные мутации [232].

Также единичный случай развития сепсиса был зарегистрирован с другим респираторным вирусом – *Human bocavirus* (HBoV). Описан эпизод у 22-летней беременной пациентки, у которой инфекция HBoV сопровождалась пневмонией, дилатационной кардиомиопатией и полиорганной недостаточностью с развитием септического шока [233].

Метапневмовирус человека (HMPV) лишь в исключительных случаях ассоциирован с развитием системной воспалительной реакции, соответствующей сепсису, что в клинических наблюдениях связывают с сочетанием прямого вирус-индуцированного повреждения тканей и выраженного воспалительного ответа макроорганизма [234].

Случай развития сепсиса, вызванного вирусом Ласса (LASV), был зарегистрирован у 26-дневного новорожденного, у которого заболевание завершилось летальным исходом в течение 31 ч. после госпитализации [235].

Вирус тяжелой лихорадки с тромбоцитопенией (SFTSV), классифицированный ICTV в 2019 г. как *Dabie bandavirus*, характеризуется широким спектром клини-

ческих проявлений: от легкой фебрильной формы до геморрагической лихорадки с полиорганной недостаточностью и сепсисом [236]. При тяжелом течении летальность достигает 10–19%, преимущественно у пациентов старше 50 лет [237].

Особую роль в эпидемиологии сепсиса играет вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) – не как прямой этиологический агент, а как фактор предрасположенности. ВИЧ-инфицированные пациенты представляют наиболее уязвимую группу, в которой сепсис является одной из ведущих причин госпитализации в ОРИТ и летальности [238]. Глубокая иммуносупрессия на фоне прогрессирования инфекции создает благоприятные условия для развития тяжелых оппортунистических инфекций, способных перейти в сепсис [239, 240]. Более того, клинические проявления сепсиса у пациентов с выраженным иммунодефицитом нередко атипичны или стерты: системная воспалительная реакция может быть слабо выражена из-за подавленного иммунного ответа [241], что затрудняет раннюю диагностику и своевременное лечение, а впоследствии обуславливает более тяжелое течение сепсиса у ВИЧ-положительных пациентов.

Заключение

Современные исследования демонстрируют необходимость расширения диагностического поиска при септических состояниях с включением в него широкого спектра вирусных агентов. Это особенно актуально в контексте растущего числа подтвержденных случаев вирусного сепсиса и углубления понимания его патогенеза. Приоритетным направлением в данной области является разработка и внедрение современных диагностических алгоритмов. Совершенствование методов лабораторной диагностики должно сопровождаться повышением уровня профессиональной компетенции медицинских специалистов в вопросах распознавания септических состояний вирусной этиологии. Реализация этих мер позволит достичь повышения эффективности эпидемиологического надзора, а также улучшения качества клинической верификации случаев и разработки целенаправленных терапевтических стратегий, согласно углубленному пониманию роли вирусных инфекций в развитии сепсиса.

На Рисунке 2 визуализированы сравнительные оценки вероятности тяжелого течения вирусных инфекций в разных возрастных группах. Размер и цвет окружностей отражают нормированные значения риска (от 0 до 1), рассчитанные на основании литературных данных, представленных в статье. Интерпретация нормированных значений:

- 0,00 – данных о тяжелом течении нет или вероятность его возникновения крайне мала;
- 0,125 – единичные сообщения о тяжелых формах, не подтвержденные систематическими наблюдениями;
- 0,25 – крайне низкий риск; тяжелые исходы описаны исключительно в казуистических случаях;

- 0,375 – низкий риск; тяжелые формы возможны в отдельных уязвимых когортах пациентов;
- 0,50 – умеренный риск; имеются серии наблюдений или ограниченные когорты с подтвержденными неблагоприятными исходами;
- 0,625 – промежуточный риск; тяжелые формы встречаются с воспроизводимой частотой в ряде возрастных групп;
- 0,75 – повышенный риск; тяжелое течение выявляется у значимой доли пациентов в специфических возрастных категориях;
- 0,875 – высокий риск; неблагоприятные исходы носят регулярный характер и подтверждаются эпидемиологическими данными;
- 1,00 – крайне высокий риск; тяжелые формы заболевания наблюдаются с высокой частотой и характеризуются значимой летальностью.

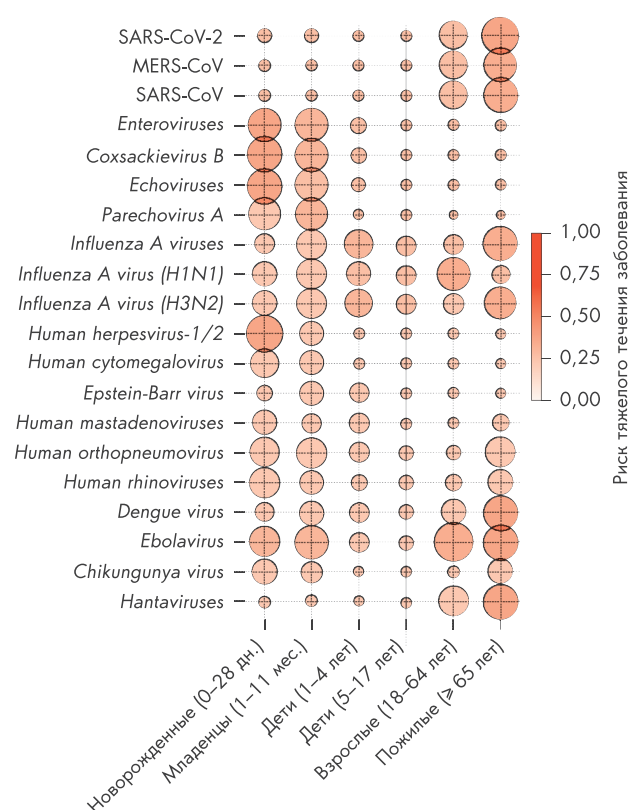


Рисунок 2. Относительный риск тяжелого течения вирусных инфекций, ассоциированных с сепсисом, в различных возрастных группах

Литература

1. Sakr Y., Jaschinski U., Wittebole X., Szakmany T., Lipman J., Namendys-Silva S.A., et al. Sepsis in intensive care unit patients: worldwide data from the intensive care over nations audit. *Open Forum Infect Dis.* 2018;5(12):ofy313. DOI: 10.1093/ofid/ofy313
2. Dyck B., Unterberg M., Adamzik M., Koos B. The impact of pathogens on sepsis prevalence and outcome. *Pathogens.* 2024;13(1):89. DOI: 10.3390/pathogens13010089
3. ICD-11 for maintaining mortality and morbidity statistics. Available at: <https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/ru>. Accessed March 02, 2026.
4. Shappell C.N., Klompas M., Chan C., Chen T., Kanjilal S., McKenna C., et al. Use of electronic clinical data to track incidence and mortality for SARS-CoV-2-associated sepsis. *JAMA Netw Open.* 2023;6(9):e2335728. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.35728
5. Karakike E., Giamarellos-Bourboulis E.J., Kyprianou M., Fleischmann-Struzek C., Pletz M.W., Netea M.G., et al. Coronavirus Disease 2019 as cause of viral sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2021;49(12):2042-2057. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005195
6. Southeast Asia Infectious Disease Clinical Research Network. Causes and outcomes of sepsis in southeast Asia: a multinational multicentre cross-sectional study. *Lancet Glob Health.* 2017;5(2):e157-e167. DOI: 10.1016/S2214-109X(17)30007-4
7. Shi J., Han S., Zhang Y., Lu X., Gan Y., Tong N., et al. Respiratory bacterial and viral pathogen spectrum among influenza-positive and influenza-negative patients. *BMC Infect Dis.* 2025;25(1):866. DOI: 10.1186/s12879-025-11232-7
8. Xu J.Q., Zhang W.Y., Fu J.J., Fang X.Z., Gao C.G., Li C., et al. Viral sepsis: diagnosis, clinical features, pathogenesis, and clinical considerations. *Mil Med Res.* 2024;11(1):78. DOI: 10.1186/s40779-024-00581-0
9. Goh C., Burnham K.L., Ansari M.A., de Cesare M., Golubchik T., Hutton P., et al. Epstein-Barr virus reactivation in sepsis due to community-acquired pneumonia is associated with increased morbidity and an immunosuppressed host transcriptomic endotype. *Sci Rep.* 2020;10(1):9838. DOI: 10.1038/s41598-020-66713-3
10. Srdić T., Đurašević S., Lakić I., Ružičić A., Vujović P., Jevđović T., et al. From molecular mechanisms to clinical therapy: understanding sepsis-induced multiple organ dysfunction. *Int J Mol Sci.* 2024;25(14):7770. DOI: 10.3390/ijms25147770
11. Yuki K., Koutsogiannaki S. Pattern recognition receptors as

- therapeutic targets for bacterial, viral and fungal sepsis. *Int Immunopharmacol.* 2021;98:107909. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.107909
12. Gupta N., Richter R., Robert S., Kong M. Viral sepsis in children. *Front Pediatr.* 2018;6:252. DOI: 10.3389/fped.2018.00252
 13. Gürtler L., Schramm W., Seitz R. Viral sepsis – pathophysiology and disease manifestation. *Infection.* 2025;53(3):775-784. DOI: 10.1007/s15010-025-02486-z
 14. Ma L., Li Q., Cai S., Peng H., Huan T., Yang H. The role of NK cells in fighting the virus infection and sepsis. *Int J Med Sci.* 2021;18(14):3236-3248. DOI: 10.7150/ijms.59898
 15. Joosten S.C.M., Wiersinga W.J., Poll T.V. Dysregulation of host-pathogen interactions in sepsis: host-related factors. *Semin Respir Crit Care Med.* 2024;45(4):469-478. DOI: 10.1055/s-0044-1787554
 16. Zhou K., Chen Y., Pang J., Zhang J., Lu J. The endothelial-immunothrombotic storm in viral sepsis: lessons from COVID-19. *Front Immunol.* 2025;16:1681764. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1681764
 17. Simonsen K.A., Anderson-Berry A.L., Delair S.F., Davies H.D. Early-onset neonatal sepsis. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27(1):21-47. DOI: 10.1128/cmr.00031-13
 18. Bridwell R.E., Carius B.M., Long B.J., Oliver J.J., Schmitz G. Sepsis in pregnancy: recognition and resuscitation. *West J Emerg Med.* 2019;20(5):822-832. DOI: 10.5811/westjem.2019.6.43369
 19. Huang Y., Li S., Ye W., Wang H., Su J., Gao L., et al. Viral infections in elderly individuals: a comprehensive overview of SARS-CoV-2 and influenza susceptibility, pathogenesis, and clinical treatment strategies. *Vaccines.* 2025;13(4):431. DOI: 10.3390/vaccines13040431
 20. Koçak Tufan Z., Kayaaslan B., Mer M. COVID-19 and Sepsis. *Turk J Med Sci.* 2021;51(7):3301-3311. DOI: 10.3906/sag-2108-239
 21. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Interim guidance. *Pediatr Med Rodz.* 2020;16(1):9-26. DOI: 10.15557/PiMR.2020.0003
 22. Herminghaus A., Osuchowski M.F. How sepsis parallels and differs from COVID-19. *eBioMedicine.* 2022;86. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104355
 23. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
 24. World Health Organization. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). Available at: www.who.int/health-topics/severe-acute-respiratory-syndrome. Accessed March 02, 2026.
 25. World Health Organization. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). Available at: [www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-\(mers-cov\)](http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-(mers-cov)). Accessed March 02, 2026.
 26. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19. 2025. People with Certain Medical Conditions and COVID-19 Risk Factors. Available at: www.cdc.gov/covid/risk-factors/index.html. Accessed March 02, 2026.
 27. World Health Organization. Clinical characteristics and health outcomes for children hospitalized with COVID-19. Available at: www.who.int/publications/i/item/9789240080119. Accessed March 02, 2026.
 28. Booth A., Reed A.B., Ponzo S., Yassaee A., Aral M., Plans D., et al. Population risk factors for severe disease and mortality in COVID-19: a global systematic review and meta-analysis. *PloS One.* 2021;16(3):e0247461. DOI: 10.1371/journal.pone.0247461
 29. Treskova-Schwarzbach M., Haas L., Reda S., Pilic A., Borodova A., Karimi K., et al. Pre-existing health conditions and severe COVID-19 outcomes: an umbrella review approach and meta-analysis of global evidence. *BMC Med.* 2021;19(1):212. DOI: 10.1186/s12916-021-02058-6
 30. van Baar J.A.C., Kostova E.B., Allotey J., Thangaratinam S., Zamora J.R., Bonet M., et al. COVID-19 in pregnant women: a systematic review and meta-analysis on the risk and prevalence of pregnancy loss. *Hum Reprod Update.* 2024;30(2):133-152. DOI: 10.1093/humupd/dmad030
 31. McGowan V.J., Bambra C. COVID-19 mortality and deprivation: pandemic, syndemic, and endemic health inequalities. *Lancet Public Health.* 2022;7(11):e966-e975. DOI: 10.1016/S2468-2667(22)00223-7
 32. Zhang H., Penninger J.M., Li Y., Zhong N., Slutsky A.S. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 2020;46(4):586-590. DOI: 10.1007/s00134-020-05985-9
 33. Raj V.S., Mou H., Smits S.L., Dekkers D.H.W., Müller M.A., Dijkman R., et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature.* 2013;495(7440):251-254. DOI: 10.1038/nature12005
 34. Stasi A., Castellano G., Ranieri E., Infante B., Stallone G., Gesualdo L., et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: immune dysfunction and implications in kidney failure. *J Clin Med.* 2020;9(12):4057. DOI: 10.3390/jcm9124057
 35. Magro C., Mulvey J.J., Berlin D., Nuovo G., Salvatore S., Harp J., et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Transl Res J Lab Clin Med.* 2020;220:1-13. DOI: 10.1016/j.trsl.2020.04.007
 36. Ali Y.M., Lynch N.J., Khatri P., Bamigbola I.E., Chan A.C.Y., Yabuki M., et al. Secondary complement deficiency impairs anti-microbial immunity to *Klebsiella pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* during severe acute COVID-19. *Front Immunol.* 2022;13:841759. DOI: 10.3389/fimmu.2022.841759
 37. Kalio A.J., Frank-Peterside N., Cooke T.I., Awanyie A.M., Ibezim C.N.E., Onu E.N., et al. SARS-CoV-2 co-infections with bacteria and fungi in symptomatic and asymptomatic COVID-19 patients in Rivers State, Nigeria. *Qeios.* 2024; DOI: 10.32388/A0WUSC

38. Zhang G., Hu C., Luo L., Fang F., Chen Y., Li J., et al. Clinical features and short-term outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China. *J Clin Virol.* 2020;127:104364. DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104364
39. Lansbury L., Lim B., Baskaran V., Lim W.S. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020;81(2):266-275. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.05.046
40. Bhatt P.J., Shiao S., Brunetti L., Xie Y., Solanki K., Khalid S., et al. Risk factors and outcomes of hospitalized patients with severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and secondary bloodstream infections: a multicenter case-control study. *Clin Infect Dis.* 2021;72(12):e995-e1003. DOI: 10.1093/cid/ciaa1748
41. Puzniak L., Finelli L., Yu K.C., Bauer K.A., Moise P., De Anda C., et al. A multicenter analysis of the clinical microbiology and antimicrobial usage in hospitalized patients in the US with or without COVID-19. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):227. DOI: 10.1186/s12879-021-05877-3
42. Nucci M., Barreiros G., Guimarães L.F., Deriquehem V.A.S., Castiñeiras A.C., Nouér S.A. Increased incidence of candidemia in a tertiary care hospital with the COVID-19 pandemic. *Mycoses.* 2021;64(2):152-156. DOI: 10.1111/myc.13225
43. Centers for Disease Control and Prevention. Non-Polio Enterovirus. 2024. Non-Polio Enterovirus Outbreaks. Available at: www.cdc.gov/non-polio-enterovirus/outbreak-surveillance/index.html. Accessed March 02, 2026.
44. Yang X., Duan L., Zhan W., Tang Y., Liang L., Xie J., et al. Enterovirus B types cause severe infection in infants aged 0-3 months. *Virol J.* 2023;20(1):5. DOI: 10.1186/s12985-023-01965-9
45. Modlin J.F. Perinatal echovirus infection: insights from a literature review of 61 cases of serious infection and 16 outbreaks in nurseries. *Rev Infect Dis.* 1986;8(6):918-926. DOI: 10.1093/clinids/8.6.918
46. Zhang M., Wang H., Tang J., He Y., Xiong T., Li W., et al. Clinical characteristics of severe neonatal enterovirus infection: a systematic review. *BMC Pediatr.* 2021;21(1):127. DOI: 10.1186/s12887-021-02599-y
47. Chuang Y.Y., Huang Y.C. Enteroviral infection in neonates. *J Microbiol Immunol Infect.* 2019;52(6):851-857. DOI: 10.1016/j.jmii.2019.08.018
48. de Jong E.P., van den Beuken M.G.A., van Elzaker E.P.M., Wolthers K.C., Spruij A.J., Lopriore E., et al. Epidemiology of sepsis-like illness in young infants: major role of enterovirus and human parechovirus. *Pediatr Infect Dis J.* 2018;37(2):113-118. DOI: 10.1097/INF.0000000000001718
49. Ahmad S., Dalwai A., Al-Nakib W. Frequency of enterovirus detection in blood samples of neonates admitted to hospital with sepsis-like illness in Kuwait. *J Med Virol.* 2013;85(7):1280-1285. DOI: 10.1002/jmv.23604
50. Lv X.Q., Qian L.H., Wu T., Yuan T.M. Enterovirus infection in febrile neonates: a hospital-based prospective cohort study. *J Paediatr Child Health.* 2016;52(8):837-841. DOI: 10.1111/jpc.13193
51. Piralla A., Mariani B., Stronati M., Marone P., Baldanti F. Human enterovirus and parechovirus infections in newborns with sepsis-like illness and neurological disorders. *Early Hum Dev.* 2014;90:S75-S77. DOI: 10.1016/S0378-3782(14)70023-4
52. Souverbielle C.T., Feister J., Leber A., Salamon D., Mejias A., Ramilo O., et al. Multiple sites PCR testing for enteroviruses in young febrile infants. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(3):239-240. DOI: 10.1016/S1473-3099(19)30042-8
53. Rhoades R.E., Tabor-Godwin J.M., Tsueng G., Feuer R. Enterovirus infections of the central nervous system. *Virology.* 2011;411(2):288-305. DOI: 10.1016/j.virol.2010.12.014
54. Huang W.C., Shih W.L., Yang S.C., Yen T.Y., Lee J.T., Huang Y.C., et al. Predicting severe enterovirus 71 infection: age, comorbidity, and parental behavior matter. *J Microbiol Immunol Infect.* 2017;50(1):10-16. DOI: 10.1016/j.jmii.2014.11.013
55. Gaaloul I., Riabi S., Harrath R., Hunter T., Hamda K.B., Ghzala A.B., et al. Coxsackievirus B detection in cases of myocarditis, myopericarditis, pericarditis and dilated cardiomyopathy in hospitalized patients. *Mol Med Rep.* 2014;10(6):2811-2818. DOI: 10.3892/mmr.2014.2578
56. Tariq N., Kyriakopoulos C. Group B Coxsackie Virus. B: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available at: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560783. Accessed March 02, 2026.
57. Wang L.C., Tsai H.P., Chen S.H., Wang S.M. Therapeutics for fulminant hepatitis caused by enteroviruses in neonates. *Front Pharmacol.* 2022;13:1014823. DOI: 10.3389/fphar.2022.1014823
58. Hsia S.H., Lin J.J., Chan O.W., Lin T.Y. Cardiopulmonary failure in children infected with Enterovirus A71. *J Biomed Sci.* 2020;27(1):53. DOI: 10.1186/s12929-020-00650-1
59. Ong K.C., Wong K.T. Understanding Enterovirus 71 neuropathogenesis and its impact on other neurotropic enteroviruses. *Brain Pathol Zurich Switz.* 2015;25(5):614-624. DOI: 10.1111/bpa.12279
60. Muehlenbachs A., Bhatnagar J., Zaki S.R. Tissue tropism, pathology and pathogenesis of enterovirus infection. *J Pathol.* 2015;235(2):217-228. DOI: 10.1002/path.4438
61. Nathan M., Walsh R., Hardin J.T., Einzig S., Connor B.O., Balaguru D., et al. Enteroviral sepsis and ischemic cardiomyopathy in a neonate: case report and review of literature. *ASAIO J.* 2008;54(5):554. DOI: 10.1097/MAT.0b013e3181877fc5
62. Wang J.P., Cerny A., Asher D.R., Kurt-Jones E.A., Bronson R.T., Finberg R.W. MDA5 and MAVS mediate type I interferon responses to coxsackie B virus. *J Virol.* 2010;84(1):254-260. DOI: 10.1128/JVI.00631-09
63. Kuo R.L., Kao L.T., Lin S.J., Wang R.Y.L., Shih S.R. MDA5 plays a crucial role in enterovirus 71 RNA-mediated IRF3 activation. *PLoS One.* 2013;8(5):e63431. DOI: 10.1371/journal.pone.0063431

64. Wei X., Tu Y., Bu S., Guo G., Wang H., Wang Z. Unraveling the intricate web: complement activation shapes the pathogenesis of sepsis-induced coagulopathy. *J Innate Immun.* 2024;16(1):337-353. DOI: 10.1159/000539502
65. Barral P.M., Morrison J.M., Drahoš J., Gupta P., Sarkar D., Fisher P.B., et al. MDA-5 is cleaved in poliovirus-infected cells. *J Virol.* 2007;81(8):3677-3684. DOI: 10.1128/jvi.01360-06
66. Lu J., Yi L., Zhao J., Yu J., Chen Y., Lin M.C., et al. Enterovirus 71 disrupts interferon signaling by reducing the level of interferon receptor 1. *J Virol.* 2012;86(7):3767-3776. DOI: 10.1128/jvi.06687-11
67. Sandoni M., Ciardo L., Tamburini C., Boncompagni A., Rossi C., Guidotti I., et al. Enteroviral infections in the first three months of life. *Pathogens.* 2022;11(1):60. DOI: 10.3390/pathogens11010060
68. Lafolie J., Labbé A., L'Honneur A.S., Madhi F., Pereira B., Decobert M., et al. Assessment of blood enterovirus PCR testing in paediatric populations with fever without source, sepsis-like disease, or suspected meningitis: a prospective, multicentre, observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(12):1385-1396. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30479-1
69. Yun K.W., Choi E.H., Cheon D.S., Lee J., Choi C.W., Hwang H., et al. Enteroviral meningitis without pleocytosis in children. *Arch Dis Child.* 2012;97(10):874-878. DOI: 10.1136/archdischild-2012-301884
70. Itani T., Chalapa V., Semenov A., Sergeev A. Laboratory diagnosis of nonpolio enteroviruses: a review of the current literature. *Biosaf Health.* 2023;5(2):112-119. DOI: 10.1016/j.bshealth.2022.12.002
71. Kadambari S., Bukasa A., Okike I.O., Pebody R., Brown D., Gallimore C., et al. Enterovirus infections in England and Wales, 2000-2011: the impact of increased molecular diagnostics. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(12):1289-1296. DOI: 10.1111/1469-0691.12753
72. Jartti M., Flodström-Tullberg M., Hankaniemi M.M. Enteroviruses: epidemic potential, challenges and opportunities with vaccines. *J Biomed Sci.* 2024;31(1):73. DOI: 10.1186/s12929-024-01058-x
73. Centers for Disease Control and Prevention. Nonpolio enterovirus and human parechovirus surveillance – United States, 2006-2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010;59(48):1577-1580. PMID: 21150865.
74. 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
75. Tao L. Notes from the field: cluster of parechovirus central nervous system infections in young infants – Tennessee, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022;71. DOI: 10.15585/mmwr.mm7130a5
76. Sharp J., Harrison C.J., Puckett K., Selvaraju S.B., Penaranda S., Nix W.A., et al. Characteristics of young infants in whom human parechovirus, enterovirus or neither were detected in cerebrospinal fluid during sepsis evaluations. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32(3):213. DOI: 10.1097/INF.0b013e318276b328
77. Sasidharan A., Harrison C.J., Banerjee D., Selvarangan R. Emergence of parechovirus A4 central nervous system infections among infants in Kansas City, Missouri, USA. *J Clin Microbiol.* 2019;57(5):e01698-18. DOI: 10.1128/jcm.01698-18
78. Sasidharan A., Harrison C.J., Selvarangan R. Diagnosis, management, and outcomes of parechovirus infections in infants: an overview. *J Clin Microbiol.* 2024;62(6):e01139-23. DOI: 10.1128/jcm.01139-23
79. 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
80. Westerhuis B.M., Koen G., Wildenbeest J.G., Pajkrt D., de Jong M.D., Benschop K.S.M., et al. Specific cell tropism and neutralization of human parechovirus types 1 and 3: implications for pathogenesis and therapy development. *J Gen Virol.* 2012;93(Pt. 11):2363-2370. DOI: 10.1099/vir.0.043323-0
81. Capendale P.E., García-Rodríguez I., Ambikan A.T., Mulder L.A., Depla J.A., Freeze E., et al. Parechovirus infection in human brain organoids: host innate inflammatory response and not neuro-infectivity correlates to neurologic disease. *Nat Commun.* 2024;15(1):2532. DOI: 10.1038/s41467-024-46634-9
82. Westerhuis B., Kolehmainen P., Benschop K., Nurminen N., Koen G., Koskiniemi 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
83. Midgley C.M., Jackson M.A., Selvarangan R., Franklin P., Holzschuh E.L., Lloyd J., et al. Severe parechovirus 3 infections in young infants. *J Pediatr Infect Dis Soc.* 2018;7(2):104-112. DOI: 10.1093/jpids/pix010
84. Olijve L., Jennings L., Walls T. Human parechovirus: an increasingly recognized cause of sepsis-like illness in young infants. *Clin Microbiol Rev.* 2017;31(1):e00047-17. DOI: 10.1128/cmr.00047-17
85. Sasidharan A., Banerjee D., Harrison C.J., Selvarangan R. Emergence of parechovirus A3 as the leading cause of central nervous system infection, surpassing any single enterovirus type, in children in Kansas City, Missouri, USA, from 2007 to 2016. *J Clin Microbiol.* 2021;59(6):e02935-20. DOI: 10.1128/jcm.02935-20
86. Wolthers K.C., Benschop K.S.M., Schinkel J., Molenkamp R., Bergevoet R.M., Spijkerman I.J.B., et al. Human parechoviruses as an important viral cause of sepsis like illness and meningitis in young children. *Clin Infect Dis.* 2008;47(3):358-363. DOI: 10.1086/589752
87. Skanke L.H., Lysvand H., Heimdal I., Moe N., Krokstad S., Christensen A., et al. Parechovirus A in hospitalized children with respiratory tract infections: a 10-year-long study from Norway. *J Pediatr Infect Dis Soc.* 2021;10(6):722-729. DOI: 10.1093/jpids/piab009
88. Aizawa Y., Watanabe K., Oishi T., Hirano H., Hasegawa I., Saitoh A. Role of maternal antibodies in infants with severe diseases related to human parechovirus type 3. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(11):1966-1972. DOI: 10.3201/eid2111.150267
89. Izumita R., Aizawa Y., Habuka R., Watanabe K., Otsuka T.,

- Kitamura N., et al. Novel scoring system for differentiating parechovirus-A3 and enterovirus infection in neonates and young infants. *J Clin Virol.* 2020;124:104256. DOI: 10.1016/j.jcv.2019.104256
90. Centers for Disease Control and Prevention. Recent reports of human parechovirus (PeV) in the United States – 2022. Available at: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/119130>. Accessed March 02, 2026.
 91. Lee B.R., Sasidharan A., Harrison C.J., Selvarangan R. Positive impact of routine testing for enterovirus and parechovirus on length of hospitalization and antimicrobial use among inpatients ≤6 months of age. *J Clin Microbiol.* 2020;59(1):e02106-20. DOI: 10.1128/jcm.02106-20
 92. Centers for Disease Control and Prevention. Enterovirus and human parechovirus surveillance – United States, 2009-2013. Available at: www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6434a3.htm. Accessed March 02, 2026.
 93. Kalil A.C., Thomas P.G. Influenza virus-related critical illness: pathophysiology and epidemiology. *Crit Care Lond Engl.* 2019;23(1):258. DOI: 10.1186/s13054-019-2539-x
 94. Vaccines against influenza WHO position paper – November 2012. *Wkly Epidemiol Rec.* 2012;87(47):461-476. PMID: 23210147.
 95. World Health Organization. Influenza (seasonal). Available at: [www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)). Accessed March 02, 2026.
 96. Iuliano A.D., Roguski K.M., Chang H.H., Muscatello D.J., Palekar R., Tempia S., et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet.* 2018;391(10127):1285-1300. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33293-2
 97. Ortiz J.R., Neuzil K.M., Shay D.K., Rue T.C., Neradilek M.B., Zhou H., et al. The burden of influenza-associated critical illness hospitalizations. *Crit Care Med.* 2014;42(11):2325-2332. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000545
 98. Cillóniz C., Dominedò C., Magdaleno D., Ferrer M., Gabarrús A., Torres A. Pure viral sepsis secondary to community-acquired pneumonia in adults: risk and prognostic factors. *J Infect Dis.* 2019;220(7):1166-1171. DOI: 10.1093/infdis/jiz257
 99. Wong J.Y., Cheung C.M.M., Bond H.S., Cheung J.K., Gao H., Fang V.J., et al. Estimating excess septicaemia mortality and hospitalisation burden associated with influenza in Hong Kong, 1998 to 2019. *Epidemiol Infect.* 2022;150:e101. DOI: 10.1017/S0950268822000760
 100. Dawood F.S., Iuliano A.D., Reed C., Meltzer M.I., Shay D.K., Cheng P.Y., et al. Estimated global mortality associated with the first 12 months of 2009 pandemic influenza A H1N1 virus circulation: a modelling study. *Lancet Infect Dis.* 2012;12(9):687-695. DOI: 10.1016/S1473-3099(12)70121-4
 101. Marchi S., Manini I., Kistner O., Piu P., Remarque E.J., Manenti A., et al. Serologically-based evaluation of cross-protection antibody responses among different A(H1N1) influenza strains. *Vaccines.* 2020;8(4):656. DOI: 10.3390/vaccines8040656
 102. Centers for Disease Control and Prevention. Serum cross-reactive antibody response to a novel influenza A (H1N1) virus after vaccination with seasonal influenza vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58(19):521-524. PMID: 19478718.
 103. Garg S., Jain S., Dawood F.S., Jhung M., Pérez A., D'Mello T., et al. Pneumonia among adults hospitalized with laboratory-confirmed seasonal influenza virus infection – United States, 2005-2008. *BMC Infect Dis.* 2015;15:369. DOI: 10.1186/s12879-015-1004-y
 104. Casalino E., Antoniol S., Fidouh N., Choquet C., Lucet J.C., Duval X., et al. Influenza virus infections among patients attending emergency department according to main reason to presenting to ED: a 3-year prospective observational study during seasonal epidemic periods. *PloS One.* 2017;12(8):e0182191. DOI: 10.1371/journal.pone.0182191
 105. Li J., Luo Y., Li H., Yin Y., Zhang Y. Research progress of viral sepsis: etiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Emerg Crit Care Med.* 2024;4(2):74. DOI: 10.1097/EC9.0000000000000086
 106. Louie J.K., Acosta M., Jamieson D.J., Honein M.A., California Pandemic (H1N1) Working Group. Severe 2009 H1N1 influenza in pregnant and postpartum women in California. *N Engl J Med.* 2010;362(1):27-35. DOI: 10.1056/NEJMoa0910444
 107. Centers for Disease Control and Prevention. Intensive-care patients with severe novel influenza A (H1N1) virus infection – Michigan, June 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58(27):749-752. PMID: 19609249.
 108. Burrell A., Huckson S., Pilcher D.V., ANZICS. ICU admissions for sepsis or pneumonia in Australia and New Zealand in 2017. *N Engl J Med.* 2018;378(22):2138-2139. DOI: 10.1056/NEJMc1717178
 109. Short K.R., Kroeze E.J.B.V., Fouchier R.A.M., Kuiken T. Pathogenesis of influenza-induced acute respiratory distress syndrome. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(1):57-69. DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70286-X
 110. Gu X., Zhou F., Wang Y., Fan G., Cao B. Respiratory viral sepsis: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment. *Eur Respir Rev.* 2020;29(157):200038. DOI: 10.1183/16000617.0038-2020
 111. Florescu D.F., Kalil A.C. The complex link between influenza and severe sepsis. *Virulence.* 2014;5(1):137-142. DOI: 10.4161/viru.27103
 112. Alam A., Jusuf H., Kartasasmita C., Setiabudi D., Sudarwati S., Wulandari D., et al. IL-6 and IFN γ play a role in fatal cases of 5N1 influenza in children. *Crit Care.* 2012;16(Suppl. 3):P53. DOI: 10.1186/cc11740
 113. Brundage J.F., Shanks G.D. Deaths from bacterial pneumonia during 1918-19 influenza pandemic. *Emerg Infect Dis.* 2008;14(8):1193-1199. DOI: 10.3201/eid1408.071313
 114. Centers for Disease Control and Prevention. Bacterial coinfections in lung tissue specimens from fatal cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) – United States, May-August 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58(38):1071-1074. PMID: 19798021.
 115. World Health Organization. Herpes simplex virus. Available

- at: www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/herpes-simplex-virus. Accessed March 02, 2026.
116. Brown E.L., Gardella C., Malm G., Prober C.G., Forsgren M., Krantz E.M., et al. Effect of maternal herpes simplex virus (HSV) serostatus and HSV type on risk of neonatal herpes. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007;86(5):523-529. DOI: 10.1080/00016340601151949
 117. Dawood F.S., Iuliano A.D., Reed C., Meltzer M.I., Shay D.K., Cheng P.Y., et al. Estimated global mortality associated with the first 12 months of 2009 pandemic influenza A H1N1 virus circulation: a modelling study. *Lancet Infect Dis.* 2012;12(9):687-695. DOI: 10.1016/S1473-3099(12)70121-4
 118. Brown Z.A., Wald A., Morrow R.A., Selke S., Zeh J., Corey L. Effect of serologic status and cesarean delivery on transmission rates of herpes simplex virus from mother to infant. *JAMA.* 2003;289(2):203-209. DOI: 10.1001/jama.289.2.203
 119. Haag L.M., Hofmann J., Kredel L.I., Holzem C., Kühl A.A., Taube E.T., et al. Herpes simplex virus sepsis in a young woman with Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2015;9(12):1169-1173. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjv149
 120. Kropp R.Y., Wong T., Cormier L., Ringrose A., Burton S., Embree J.E., et al. Neonatal herpes simplex virus infections in Canada: results of a 3-year national prospective study. *Pediatrics.* 2006;117(6):1955-1962. DOI: 10.1542/peds.2005-1778
 121. Kaufman B., Gandhi S.A., Louie E., Rizzi R., Illei P. Herpes simplex virus hepatitis: case report and review. *Clin Infect Dis.* 1997;24(3):334-338. DOI: 10.1093/clinids/24.3.334
 122. Pinninti S.G., Kimberlin D.W. Neonatal herpes simplex virus infections. *Pediatr Clin North Am.* 2013;60(2):351-365. DOI: 10.1016/j.pcl.2012.12.005
 123. Pinninti S.G., Angara R., Feja K.N., Kimberlin D.W., Leach C.T., Conrad D.A., et al. Neonatal herpes disease following maternal antenatal antiviral suppressive therapy: a multicenter case series. *J Pediatr.* 2012;161(1):134-138.e3. DOI: 10.1016/j.jpeds.2011.12.053
 124. Su C., Zhan G., Zheng C. Evasion of host antiviral innate immunity by HSV-1, an update. *Virol J.* 2016;13:38. DOI: 10.1186/s12985-016-0495-5
 125. Miyazaki Y., Akizuki S., Sakaoka H., Yamamoto S., Terao H. Disseminated infection of herpes simplex virus with fulminant hepatitis in a healthy adult. A case report. *APMIS.* 1991;99(11):1001-1007. DOI: 10.1111/j.1699-0463.1991.tb01292.x
 126. Knezevic A., Martic J., Stanojevic M., Jankovic S., Nedeljkovic J., Nikolic L., et al. Disseminated neonatal herpes caused by herpes simplex virus types 1 and 2. *Emerg Infect Dis.* 2007;13(2):302-304. DOI: 10.3201/eid1302.060907
 127. Zuhair M., Smit G.S.A., Wallis G., Jabbar F., Smith C., Devleeschauwer B., et al. Estimation of the worldwide seroprevalence of cytomegalovirus: a systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2019;29(3):e2034. DOI: 10.1002/rmv.2034
 128. Aubry A., Francois C., Demey B., Louchet-Ducoroy M., Pannier C., Segard C., et al. Evolution of Epstein-Barr virus infection seroprevalence in a French university hospital over 11 years, including the COVID-19 pandemic, 2013-2023. *Microorganisms.* 2025;13(4):733. DOI: 10.3390/microorganisms13040733
 129. Alyazidi R., Murthy S., Slyker J.A., Gantt S. The potential harm of cytomegalovirus infection in immunocompetent critically ill children. *Front Pediatr.* 2018;6:96. DOI: 10.3389/fped.2018.00096
 130. Zhang Z., Zhang J., Dai S., Fan X., Liu Y., Sun J., et al. Active cytomegalovirus infection in mechanically ventilated patients with sepsis. *BMC Infect Dis.* 2024;24(1):1405. DOI: 10.1186/s12879-024-10304-4
 131. Reactivated HHV-6, CMV, adenovirus and BK virus associated with increased mortality in pediatric sepsis. HHV-6 Foundation. Available at: <https://hhv-6foundation.org/transplant-complications/reactivated-hhv-6-cmv-adenovirus-and-bk-virus-associated-with-increased-mortality-in-pediatric-sepsis>. Accessed March 02, 2026.
 132. Cabler S.S., Storch G.A., Weinberg J.B., Walton A.H., Brengel-Pesce K., Aldewereld Z., et al. Viral DNAemia and DNA virus seropositivity and mortality in pediatric sepsis. *JAMA Netw Open.* 2024;7(2):e240383. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.0383
 133. Lukanini A., Terlizzi M.E., Griboaldo G. Bioactive molecules released from cells infected with the human cytomegalovirus. *Front Microbiol.* 2016;7:715. DOI: 10.3389/fmicb.2016.00715
 134. Souza T.A., Stollar B.D., Sullivan J.L., Luzuriaga K., Thorley-Lawson D.A. Peripheral B cells latently infected with Epstein-Barr virus display molecular hallmarks of classical antigen-selected memory B cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(50):18093-18098. DOI: 10.1073/pnas.0509311102
 135. Jochum S., Moosmann A., Lang S., Hammerschmidt W., Zeidler R. The EBV immunoevasins vIL-10 and BNLF2a protect newly infected B cells from immune recognition and elimination. *PLoS Pathog.* 2012;8(5):e1002704. DOI: 10.1371/journal.ppat.1002704
 136. Shi J., Chu C., Yu M., Zhang D., Li Y., Fan Y., et al. Clinical warning of hemophagocytic syndrome caused by Epstein-Barr virus. *Ital J Pediatr.* 2021;47(1):3. DOI: 10.1186/s13052-020-00949-7
 137. Guioillier F., Derely J., Salvadori A., Pochard J., Le Goff J., Martinez T., et al. Reactivation of Epstein-Barr virus among intensive care patients: a prospective observational study. *Intensive Care Med.* 2024;50(3):418-426. DOI: 10.1007/s00134-024-07345-3
 138. Stéphan F., Thiolière B., Verdy E., Tulliez M. Role of hemophagocytic histiocytosis in the etiology of thrombocytopenia in patients with sepsis syndrome or septic shock. *Clin Infect Dis.* 1997;25(5):1159-1164. DOI: 10.1086/516086
 139. Mallet F., Perret M., Tran T., Meunier B., Guichard A., Tabone O., et al. Early herpes and TTV DNAemia in septic shock patients: a pilot study. *Intensive Care Med Exp.* 2019;7(1):28. DOI: 10.1186/s40635-019-0256-z
 140. Bichon A., Bourenne J., Allardet-Servent J., Papazian L., Hraiech S., Guervilly C., et al. High mortality of HLH

- in ICU regardless etiology or treatment. *Front Med.* 2021;8:735796. DOI: 10.3389/fmed.2021.735796
141. Cui T., Wang J., Wang Z. The outcome of induction therapy for EBV-related hemophagocytic lymphohistiocytosis: a model for risk stratification. *Front Immunol.* 2022;13:876415. DOI: 10.3389/fimmu.2022.876415
 142. Walton A.H., Muenzer J.T., Rasche D., Boomer J.S., Sato B., Brownstein B.H., et al. Reactivation of multiple viruses in patients with sepsis. *PloS One.* 2014;9(2):e98819. DOI: 10.1371/journal.pone.0098819
 143. Jianhua W., Lingjian Z., Yanhao H., Jing L., Enmei L., Na Z. Research progress on human adenovirus sepsis. *Front Pediatr.* 2025;13:1552958. DOI: 10.3389/fped.2025.1552958
 144. Siminovich M., Murtagh P. Acute lower respiratory tract infections by adenovirus in children: histopathologic findings in 18 fatal cases. *Pediatr Dev Pathol.* 2011;14(3): 214-217. DOI: 10.2350/10-05-0838-OA.1
 145. Rajkumar V., Chiang C.S.M., Low J.M., Cui L., Lin R.T.P., Tee N.W.S., et al. Risk factors for severe adenovirus infection in children during an outbreak in Singapore. *Ann Acad Med Singapore.* 2015;44(2):50-59. PMID: 25797817.
 146. Yu Z., Zeng Z., Zhang J., Pan Y., Chen M., Guo Y., et al. Fatal community-acquired pneumonia in children caused by re-emergent human adenovirus 7d associated with higher severity of illness and fatality rate. *Sci Rep.* 2016;6:37216. DOI: 10.1038/srep37216
 147. Tan D., Zhu H., Fu Y., Tong F., Yao D., Walline J., et al. Severe community-acquired pneumonia caused by human adenovirus in immunocompetent adults: a multicenter case series. *PloS One.* 2016;11(3):e0151199. DOI: 10.1371/journal.pone.0151199
 148. Zhang L., Guo Y., Wang X., Gai W., Liu L. Severe adenovirus pneumonia complicated by acute respiratory distress syndrome in immunocompetent patients: a case report and literature review. *Front Med.* 2025;12:1524783. DOI: 10.3389/fmed.2025.1524783
 149. Zhang J., Zhu Y., Zhou Y., Gao F., Qiu X., Li J., et al. Pediatric adenovirus pneumonia: clinical practice and current treatment. *Front Med.* 2023;10:1207568. DOI: 10.3389/fmed.2023.1207568
 150. Hoşnut F.Ö., Özçay F., Malbora B., Hizli S., Ozbek N. Severe adenovirus infection associated with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Turk J Haematol.* 2014;31(1):103-105. DOI: 10.4274/Tjh.2013.0218
 151. Lahm T., Spartz H.N., Hawley D.A., Leland D.S., Wolf K.M., Twigg H.L., et al. Fatal adenovirus serotype 21 infection associated with hemophagocytic lymphohistiocytosis and multiorgan failure. *Respir Med CME.* 2010;3(4):223-225. DOI: 10.1016/j.rmedc.2009.11.003
 152. Romero-Gómez M.P., Bloise-Sánchez I., Gómez-Arroyo B., González-Donapetry P., Cendejas-Bueno E., García-Rodríguez J. Rapid antigen test for adenovirus in children: age and onset of symptoms are important. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed).* 2023;41(10):617-620. DOI: 10.1016/j.eimce.2022.09.015
 153. Song E., Wang H., Kajon A.E., Salamon D., Dong S., Ramilo O., et al. Diagnosis of pediatric acute adenovirus infections: is a positive PCR sufficient? *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35(8):827-834. DOI: 10.1097/INF.0000000000001119
 154. Li Y., Wang X., Blau D.M., Caballero M.T., Feikin D.R., Gill C.J., et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. *Lancet.* 2022;399(10340):2047-2064. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00478-0
 155. Resch B., Kurath S., Manzoni P. Epidemiology of respiratory syncytial virus infection in preterm infants. *Open Microbiol J.* 2011;5:135-143. DOI: 10.2174/1874285801105010135
 156. Falsey A.R., Hennessey P.A., Formica M.A., Cox C., Walsh E.E. Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. *N Engl J Med.* 2005;352(17):1749-1759. DOI: 10.1056/NEJMoa043951
 157. Michelin L., Bellei N., Ferreira da Costa Gomes M., Raboni S.M., Kairalla M., Correa R.A., et al. Respiratory syncytial virus: challenges in diagnosis and impact on the elderly: recommendations from a multidisciplinary panel. *Hum Vaccines Immunother.* 2024;20(1):2388943. DOI: 10.1080/21645515.2024.2388943
 158. Havers F.P., Whitaker M., Melgar M., Chatwani B., Chai S.J., Alden N.B., et al. Characteristics and outcomes among adults aged ≥60 years hospitalized with laboratory-confirmed respiratory syncytial virus – RSV-NET, 12 States, July 2022-June 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2023;72(40):1075-1082. DOI: 10.15585/mmwr.mm7240a1
 159. Alfano F., Bigoni T., Caggiano F.P., Papi A. Respiratory syncytial virus infection in older adults: an update. *Drugs Aging.* 2024;41(6):487-505. DOI: 10.1007/s40266-024-01118-9
 160. Eisenhut M. Extrapulmonary manifestations of severe respiratory syncytial virus infection – a systematic review. *Crit Care Lond Engl.* 2006;10(4):R107. DOI: 10.1186/cc4984
 161. Moore E.C., Barber J., Tripp R.A. Respiratory syncytial virus (RSV) attachment and nonstructural proteins modify the type I interferon response associated with suppressor of cytokine signaling (SOCS) proteins and IFN-stimulated gene-15 (ISG15). *Virol J.* 2008;5:116. DOI: 10.1186/1743-422X-5-116
 162. Bakalli I. Liver dysfunction in severe sepsis from respiratory syncytial virus. *J Pediatr Intensive Care.* 2018;7(2):110-114. DOI: 10.1055/s-0037-1612609
 163. Miura H., Hattori F., Uchida H., Hata T., Kudo K., Sato M., et al. Case report of severe myocarditis in an immunocompromised child with Respiratory Syncytial Virus infection. *BMC Pediatr.* 2018;18(1):51. DOI: 10.1186/s12887-018-1027-9
 164. Cebey-López M., Pardo-Seco J., Gómez-Carballa A., Martín-Torres N., Martín-Sánchez J.M., Justicia-Grande A., et al. Bacteremia in children hospitalized with respiratory syncytial virus infection. *PloS One.* 2016;11(2):e0146599. DOI: 10.1371/journal.pone.0146599

165. Godefroy R., Giraud-Gatineau A., Jimeno M.T., Edouard S., Meddeb L., Zandotti C., et al. Respiratory syncytial virus infection: its propensity for bacterial coinfection and related mortality in elderly adults. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(12):ofaa546. DOI: 10.1093/ofid/ofaa546
166. Jeannoël M., Lina G., Rasigade J.P., Lina B., Morfin F., Casalegno J.S. Microorganisms associated with respiratory syncytial virus pneumonia in the adult population. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019;38(1):157-160. DOI: 10.1007/s10096-018-3407-3
167. Hayek H., Amarin J.Z., Qwaider Y.Z., Khanfar A., Stopczynski T., Schmitz J., et al. Co-detection of respiratory syncytial virus with other respiratory viruses across all age groups before and during the COVID-19 pandemic. *Front Virol.* 2023;3:1156012. DOI: 10.3389/fviro.2023.1156012
168. Mcmillan J.A., Weiner L.B., Higgins A.M., Macknight K. Rhinovirus infection associated with serious illness among pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J.* 1993;12(4):321-325. DOI: 10.1097/00006454-199304000-00011
169. Liu J., Zhao H., Feng Z., Liu Y., Feng Q., Qian S., et al. A severe case of human rhinovirus A45 with central nervous system involvement and viral sepsis. *Virol J.* 2022;19(1):72. DOI: 10.1186/s12985-022-01799-x
170. Hung I.F.N., Zhang A.J., To K.K.W., Chan J.F.W., Zhu S.H.S., Zhang R., et al. Unexpectedly higher morbidity and mortality of hospitalized elderly patients associated with rhinovirus compared with influenza virus respiratory tract infection. *Int J Mol Sci.* 2017;18(2):259. DOI: 10.3390/ijms18020259
171. Drysdale S.B., Mejias A., Ramilo O. Rhinovirus – not just the common cold. *J Infect.* 2017;74:S41-S16. DOI: 10.1016/S0163-4453(17)30190-1
172. Morelli T., Freeman A., Staples K.J., Wilkinson T.M.A. Hidden in plain sight: the impact of human rhinovirus infection in adults. *Respir Res.* 2025;26(1):120. DOI: 10.1186/s12931-025-03178-w
173. Boon H., Meinders A.J., van Hanne E.J., Tersmette M., Schaftenaar E. Comparative analysis of mortality in patients admitted with an infection with influenza A/B virus, respiratory syncytial virus, rhinovirus, metapneumovirus or SARS-CoV-2. *Influenza Other Respir Viruses.* 2024;18(1):e13237. DOI: 10.1111/irv.13237
174. Kennedy J.L., Turner R.B., Braciale T., Heymann P.W., Borish L. Pathogenesis of rhinovirus infection. *Curr Opin Virol.* 2012;2(3):287-293. DOI: 10.1016/j.coviro.2012.03.008
175. Wang K., Xi W., Yang D., Zheng Y., Zhang Y., Chen Y., et al. Rhinovirus is associated with severe adult community-acquired pneumonia in China. *J Thorac Dis.* 2017;9(11):4502-4511. DOI: 10.21037/jtd.2017.10.107
176. Bhatt S., Gething P.W., Brady O.J., Messina J.P., Farlow A.W., Moyes C.L., et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature.* 2013;496(7446):504-507. DOI: 10.1038/nature12060
177. World Health Organization. Dengue. Available at: www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue. Accessed March 02, 2026.
178. Haider N., Hasan M.N., Onyango J., Asaduzzaman M. Global landmark: 2023 marks the worst year for dengue cases with millions infected and thousands of deaths reported. *IJID Reg.* 2024;13:100459. DOI: 10.1016/j.ijregi.2024.100459
179. Rothman A.L. Immunity to dengue virus: a tale of original antigenic sin and tropical cytokine storms. *Nat Rev Immunol.* 2011;11(8):532-543. DOI: 10.1038/nri3014
180. Shukla R., Ramasamy V., Shanmugam R.K., Ahuja R., Khanna N. Antibody-dependent enhancement: a challenge for developing a safe dengue vaccine. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10. DOI: 10.3389/fcimb.2020.572681
181. Corrales-Aguilar E., Hun-Opfer L. New perspectives on dengue pathogenesis. *Acta Médica Costarric.* 2012;54(2):75-85.
182. Rajapakse S. Dengue shock. *J Emerg Trauma Shock.* 2011;4(1):120-127. DOI: 10.4103/0974-2700.76835
183. Yadav A., Kamath A., Gangane N., Choudhary A.A., Prakash A. Unmasking the mimic: when sepsis disguises as dengue shock syndrome. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2024;13(3):765-767. DOI: 10.18203/2320-1770.ijrcog20240497
184. Teparrukkul P., Hantrakun V., Day N.P.J., West T.E., Limmathurotsakul D. Management and outcomes of severe dengue patients presenting with sepsis in a tropical country. *PLoS One.* 2017;12(4):e0176233. DOI: 10.1371/journal.pone.0176233
185. Alejandria M.M. Dengue haemorrhagic fever or dengue shock syndrome in children. *BMJ Clin Evid.* 2015;2015:0917. PMID: 25860404.
186. Annan E., Treviño J., Zhao B., Rodriguez-Morales A.J., Haque U. Direct and indirect effects of age on dengue severity: the mediating role of secondary infection. *PLoS Negl Trop Dis.* 2023;17(8):e0011537. DOI: 10.1371/journal.pntd.0011537
187. Toledo J., George L., Martinez E., Lazaro A., Han W.W., Coelho G.E., et al. Relevance of non-communicable comorbidities for the development of the severe forms of dengue: a systematic literature review. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016;10(1):e0004284. DOI: 10.1371/journal.pntd.0004284
188. Centers for Disease Control and Prevention. Clinical testing guidance for dengue. Available at: www.cdc.gov/dengue/hcp/diagnosis-testing/index.html. Accessed March 02, 2026.
189. Hollingshead C.M., Swinkels H.M., Shah S. Ebola Virus Disease. B: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available at: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560579/. Accessed March 02, 2026.
190. European Centre for Disease Prevention and Control. Factsheet about Ebola disease. Available at: www.ecdc.europa.eu/en/infectious-disease-topics/ebola-virus-disease/facts/factsheet-about-ebola-disease. Accessed March 02, 2026.
191. Wolf T., Kann G., Becker S., Stephan C., Brodt H.R., de Leuw P., et al. Severe Ebola virus disease with vascular leakage and multiorgan failure: treatment of a patient in intensive care. *Lancet.* 2015;385(9976):1428-1435. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62384-9

192. World Health Organization. Ebola disease. Available at: www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ebola-disease. Accessed March 02, 2026.
193. Centers for Disease Control and Prevention. How Ebola Disease Spreads. Available at: www.cdc.gov/ebola/causes/index.html. Accessed March 02, 2026.
194. Thorson A.E., Deen G.F., Bernstein K.T., Liu W.J., Yamba F., Habib N., et al. Persistence of Ebola virus in semen among Ebola virus disease survivors in Sierra Leone: a cohort study of frequency, duration, and risk factors. *PLoS Med.* 2021;18(2):e1003273. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003273
195. Medina-Rivera M., Centeno-Tablante E., Finkelstein J.L., Rayco-Solon P., Peña-Rosas J.P., Garcia-Casal M.N., et al. Presence of Ebola virus in breast milk and risk of mother-to-child transmission: synthesis of evidence. *Ann N Y Acad Sci.* 2021;1488(1):33-43. DOI: 10.1111/nyas.14519
196. Bower H., Johnson S., Bangura M.S., Kamara A.J., Kamara O., Mansaray S.H., et al. Exposure-specific and age-specific attack rates for Ebola virus disease in Ebola-affected households, Sierra Leone. *Emerg Infect Dis.* 2016;22(8):1403-1411. DOI: 10.3201/eid2208.160163
197. Li J., Duan H.J., Chen H.Y., Ji Y.J., Zhang X., Rong Y.H., et al. Age and Ebola viral load correlate with mortality and survival time in 288 Ebola virus disease patients. *Int J Infect Dis.* 2016;42:34-39. DOI: 10.1016/j.ijid.2015.10.021
198. Grinnell M., Dixon M.G., Patton M., Fitter D., Bilivogui P., Johnson C., et al. Ebola virus disease in health care workers – Guinea, 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015;64(38):1083-1087. DOI: 10.15585/mmwr.mm6438a6
199. Kilmarx P.H., Clarke K.R., Dietz P.M., Hamel M.J., Husain F., McFadden J.D., et al. Ebola virus disease in health care workers – Sierra Leone, 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014;63(49):1168-1171. PMID: 25503921.
200. Ebola virus disease for health professionals. Department for Health and Wellbeing, Adelaide, SA. Available at: www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/public+content/sa+health+internet/clinical+resources/clinical+program+and+practice+guidelines/infectious+disease+control/ebola+virus+disease/ebola+virus+disease+for+health+professionals. Accessed March 02, 2026.
201. Zhu L., Jin J., Wang T., Hu Y., Liu H., Gao T., et al. Ebola virus sequesters IRF3 in viral inclusion bodies to evade host antiviral immunity. *eLife.* 2024;12:RP88122. DOI: 10.7554/eLife.88122
202. Bray M., Mahanty S. Ebola hemorrhagic fever and septic shock. *J Infect Dis.* 2003;188(11):1613-1617. DOI: 10.1086/379727
203. Rojek A., Horby P., Dunning J. Insights from clinical research completed during the west Africa Ebola virus disease epidemic. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(9):e280-e292. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30234-7
204. Uyeki T.M., Mehta A.K., Davey R.T., Liddell A.M., Wolf T., Vetter P., et al. Clinical management of Ebola virus disease in the United States and Europe. *N Engl J Med.* 2016;374(7):636-646. DOI: 10.1056/NEJMoa1504874
205. Sueblinvong V., Johnson D.W., Weinstein G.L., Connor M.J., Crozier I., Liddell A.M., et al. Critical care for multiple organ failure secondary to Ebola virus disease in the United States. *Crit Care Med.* 2015;43(10):2066-2075. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001197
206. World Health Organization. Chikungunya fact sheet. Available at: www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chikungunya. Accessed March 02, 2026.
207. Mavalankar D., Shastri P., Bandyopadhyay T., Parmar J., Ramani K.V. Increased mortality rate associated with chikungunya epidemic, Ahmedabad, India. *Emerg Infect Dis.* 2008;14(3):412-415. DOI: 10.3201/eid1403.070720
208. de Souza W.M., Ribeiro G.S., de Lima S.T.S., de Jesus R., Moreira F.R.R., Whittaker C., et al. Chikungunya: a decade of burden in the Americas. *Lancet Reg Health Am.* 2024;30:100673. DOI: 10.1016/j.lana.2023.100673
209. European Centre for Disease Prevention and Control. Chikungunya virus disease case notification rate per 100 000 population, January 2024-December 2024. Available at: www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/chikungunya-virus-disease-case-notification-rate-100-000-population-january-2024. Accessed March 02, 2026.
210. Hsu C.H., Cruz-Lopez F., Vargas Torres D., Perez-Padilla J., Lorenzi O.D., Rivera A., et al. Risk factors for hospitalization of patients with chikungunya virus infection at sentinel hospitals in Puerto Rico. *PLoS Negl Trop Dis.* 2019;13(1):e0007084. DOI: 10.1371/journal.pntd.0007084
211. Pedí V.D., Porto D.L., de Jesus Martins W., de França G.V.A. Epidemiology of Chikungunya hospitalizations, Brazil, 2014-2024. *Emerg Infect Dis.* 2025;31(9):1718-1728. DOI: 10.3201/eid3109.250554
212. Rollé A., Schepers K., Cassadou S., Curlier E., Madeux B., Hermann-Storck C., et al. Severe sepsis and septic shock associated with chikungunya virus infection, Guadeloupe, 2014. *Emerg Infect Dis.* 2016;22(5):891-894. DOI: 10.3201/eid2205.151449
213. Göertz G.P., McNally K.L., Robertson S.J., Best S.M., Pijlman G.P., Fros J.J. The Methyltransferase-like domain of chikungunya virus nsP2 inhibits the interferon response by promoting the nuclear export of STAT1. *J Virol.* 2018;92(17):e01008-18. DOI: 10.1128/JVI.01008-18
214. Koeltz A., Lastere S., Jean-Baptiste S. Intensive care admissions for severe chikungunya virus infection, French Polynesia. *Emerg Infect Dis.* 2018;24(4):794-796. DOI: 10.3201/eid2404.161536
215. Crosby L., Perreau C., Madeux B., Cossic J., Armand C., Herrmann-Storck C., et al. Severe manifestations of chikungunya virus in critically ill patients during the 2013-2014 Caribbean outbreak. *Int J Infect Dis.* 2016;48:78-80. DOI: 10.1016/j.ijid.2016.05.010
216. European Centre for Disease Prevention and Control. Disease information about hantavirus. 2017. Available at: www.ecdc.europa.eu/en/hantavirus-infection/facts. Accessed March 02, 2026.
217. Martínez V.P., Di Paola N., Alonso D.O., Pérez-Sautu U., Bellomo C.M., Iglesias A.A., et al. «Super-spreaders» and person-to-person transmission of Andes virus in

- Argentina. *N Engl J Med.* 2020;383(23):2230-2241. DOI: 10.1056/NEJMoa2009040
218. Toledo J., Haby M.M., Reveiz L., Sosa Leon L., Ange-rami R., Aldighieri S. Evidence for Human-to-human transmission of hantavirus: a systematic review. *J Infect Dis.* 2022;226(8):1362-1371. DOI: 10.1093/infdis/jiab461
 219. Moore R.A., Griffen D. Hantavirus pulmonary syndrome. B: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available at: <http://ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513243/>. Accessed March 02, 2026.
 220. Lu W., Kuang L., Hu Y., Shi J., Li Q., Tian W. Epidemiological and clinical characteristics of death from hemorrhagic fever with renal syndrome: a meta-analysis. *Front Microbiol.* 2024;15:1329683. DOI: 10.3389/fmicb.2024.1329683
 221. Bi Z., Formenty P.B.H., Roth C.E. Hantavirus infection: a review and global update. *J Infect Dev Ctries.* 2008;2(1):3-23. DOI: 10.3855/jidc.317
 222. Park Y. Epidemiologic study on changes in occurrence of hemorrhagic fever with renal syndrome in Republic of Korea for 17 years according to age group: 2001-2017. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):153. DOI: 10.1186/s12879-019-3794-9
 223. Vial P.A., Ferrés M., Vial C., Klingström J., Ahlm C., López R., et al. Hantavirus in humans: a review of clinical aspects and management. *Lancet Infect Dis.* 2023;23(9):e371-e382. DOI: 10.1016/S1473-3099(23)00128-7
 224. Manigold T., Vial P. Human hantavirus infections: epidemiology, clinical features, pathogenesis and immunology. *Swiss Med Wkly.* 2014;144(1112):w13937-w13937. DOI: 10.4414/smw.2014.13937
 225. Mackow E.R., Gavrilovskaya I.N. Hantavirus regulation of endothelial cell functions. *Thromb Haemost.* 2009;102(6):1030-1041. DOI: 10.1160/TH09-09-0640
 226. Zou L.X., Chen M.J., Sun L. Haemorrhagic fever with renal syndrome: literature review and distribution analysis in China. *Int J Infect Dis.* 2016;43:95-100. DOI: 10.1016/j.ijid.2016.01.003
 227. Jiang H., Du H., Wang L.M., Wang P.Z., Bai X.F. Hemorrhagic fever with renal syndrome: pathogenesis and clinical picture. *Front Cell Infect Microbiol.* 2016;6:1. DOI: 10.3389/fcimb.2016.00001
 228. Janwadkar R.S., Ritchie H.M., Johnson C.A. Unexpected challenges: a case report of hantavirus infection in a pregnant patient in a rural emergency department. *J Emerg Med.* 2025;77:84-88. DOI:10. 1016/j.jemermed.2025.07.045
 229. Buggedo G., Florez J., Ferres M., Roessler E., Bruhn A. Hantavirus cardiopulmonary syndrome successfully treated with high-volume hemofiltration. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2016;28(2):190-194. DOI: 10.5935/0103-507X.20160032
 230. Hennig J., Rosson J., Curry K. A complex case of hantavirus pulmonary syndrome and hemorrhagic fever with renal syndrome. *Crit Care Med.* 2024;52(1):S249. DOI: 10.1097/01.ccm.0001000380.16526.9a
 231. Krautkrämer E., Zeier M., Plyusnin A. Hantavirus infection: an emerging infectious disease causing acute renal failure. *Kidney Int.* 2013;83(1):23-27. DOI: 10.1038/ki.2012.360
 232. Chen X., Wang H., Li Q., Qi Y., Li F., He W., et al. A fatal case of neonatal viral sepsis caused by human parainfluenza virus type 3. *Virol J.* 2023;20(1):248. DOI: 10.1186/s12985-023-02141-9
 233. Al Bishawi A., Ben Abid F., Ibrahim W. Bocavirus infection in a young pregnant woman: a case report and literature review. *Am J Case Rep.* 2021;22:e928099. DOI: 10.12659/AJCR.928099
 234. Tomatis Souverbielle C., Sánchez P.J., Erdem G. Metapneumovirus infections are uncommon in infants younger than 60 days of age admitted for sepsis evaluation. *Pediatr Infect Dis J.* 2023;42(2):e52. DOI: 10.1097/INF.0000000000003769
 235. Ogunkunle T.O., Bello S.O., Anderson C.I., Musa R., Olaosebikan R., Imam A. Fatal case of newborn Lassa fever virus infection mimicking late onset neonatal sepsis: a case report from northern Nigeria. *Infect Dis Poverty.* 2020;9(1):110. DOI: 10.1186/s40249-020-00731-1
 236. Lei X.Y., Liu M.M., Yu X.J. Severe fever with thrombocytopenia syndrome and its pathogen SFTSV. *Microbes Infect.* 2015;17(2):149-154. DOI: 10.1016/j.micinf.2014.12.002
 237. Kim E.H., Park S.J. Emerging tick-borne Dabie bandavirus: virology, epidemiology, and prevention. *Microorganisms.* 2023;11(9):2309. DOI: 10.3390/microorganisms11092309
 238. Silva Jr. J.M., dos Santos S.D.S. Sepsis in AIDS patients: clinical, etiological and inflammatory characteristics. *J Int AIDS Soc.* 2013;16(1):17344. DOI: 10.7448/IAS.16.1.17344
 239. Noursadeghi M., Katz D.R., Miller R.F. HIV-1 infection of mononuclear phagocytic cells: the case for bacterial innate immune deficiency in AIDS. *Lancet Infect Dis.* 2006;6(12):794-804. DOI: 10.1016/S1473-3099(06)70656-9
 240. Collini P., Noursadeghi M., Sabroe I., Miller R.F., Dockrell D.H. Monocyte and macrophage dysfunction as a cause of HIV-1 induced dysfunction of innate immunity. *Curr Mol Med.* 2010;10(8):727-740. DOI: 10.2174/156652410793384141
 241. Gea-Banacloche J.C., Opal S.M., Jorgensen J., Carrillo J.A., Sepkowitz K.A., Cordonnier C. Sepsis associated with immunosuppressive medications: an evidence-based review. *Crit Care.* 2004;32(Suppl. 11):S578-S590. DOI: 10.1097/01.ccm.0000143020.27340.ff