

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Кубанский
государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Шатурина Тамара Темуровна

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ, ДИАГНОСТИКА
И ТЕРАПИЯ ЭНТЕРОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

3.1.22. Инфекционные болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

д.м.н., доцент Тхакушинова Нафисет Хусейновна

Краснодар - 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	16
1.1 Состояние проблемы энтеровирусных инфекций в мире в современных условиях.....	16
1.2 Современные представления об энтеровирусах.....	17
1.2.1 Современная классификация энтеровирусов.....	17
1.2.2. Строение энтеровирусов и их свойства	18
1.3 Региональные особенности циркуляции энтеровирусов	21
1.4 Особенности клинических проявлений энтеровирусной инфекции у детей.....	23
1.5 Особенности лабораторной диагностики энтеровирусной инфекции у детей.....	29
1.6 Современные подходы к терапии детей с энтеровирусной инфекцией	31
1.7 Резюме по главе 1	32
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	34
2.1 Этапы и содержание исследования	34
2.2 Общеклинические методы исследования	39
2.3. Методы этиологической диагностики неполиомиелитных энтеровирусов	40
2.4. Статистические методы исследования.....	41
ГЛАВА 3. СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ ТЕЧЕНИЯ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЭНТЕРОВИРУСНОЙ (НЕПОЛИО) ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ В КРАСНОДАРСКОМ КРАЕ	43
3.1. Проявления эпидемического процесса энтеровирусной инфекции (неполио) у детей в Краснодарском крае в период 2006-2023 гг.....	43
3.2. Характеристика циркулирующих штаммов энтеровирусов в Краснодарском крае у детей с энтеровирусной инфекцией и выделенных из объектов окружающей среды	51

3.3. Особенности проявлений энтеровирусной инфекции у детей разных возрастных групп и при различных типах неполиомиелитных энтеровирусов	54
ГЛАВА 4. СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ ЭНТЕРОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ	62
4.1. Сравнительная оценка терапевтической эффективности препаратов противовирусного действия при энтеровирусном менингите у детей.....	62
4.2. Сравнительная оценка терапевтической эффективности препаратов противовирусного действия при энтеровирусном гастроэнтерите у детей.....	72
4.3. Сравнительная оценка терапевтической эффективности препаратов противовирусного действия при энтеровирусной герпангине у детей.....	73
4.4. Разработка рекомендаций по диагностике и лечению энтеровирусной инфекции у детей	75
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	84
ВЫВОДЫ	95
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	98
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕГО ИЗУЧЕНИЯ ТЕМЫ	99
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	100
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	101

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Энтеровирусная (неполио) инфекция (ЭВНИ) у детей в настоящее время является одной из значимых медико-социальных проблем современного здравоохранения, что связано с повсеместной распространенностью, высокой контагиозностью вирусов, вероятностью длительного вирусоносительства, возможностью вовлечения в патологический процесс различных органов и систем, а также вероятностью возникновения новых форм заболевания.

Многолетняя динамика заболеваемости ЭВНИ в Российской Федерации и в мире характеризуется однотипной тенденцией к росту с периодическими подъемами и спадами заболеваемости [Алимов А.В., 2020; Троценко Е.Ю. и др., 2018]. Постоянно регистрируемые в последние годы вспышки данного заболевания в разных странах мира могут свидетельствовать об активизации эпидпроцесса ЭВНИ.

Ежегодно на протяжении последних десяти лет в Российской Федерации регистрировалось от 5 тысяч до 16 тысяч случаев заболевания ЭВНИ. [Блохиной И. Н., Новиковой Н.А. 2019]. В 2023 году в Российской Федерации было выявлено 18 432 случая заболеваний ЭВНИ (12,56 на 100 тыс. населения). Уровень заболеваемости в 1,65 раза превышал аналогичный показатель 2022 года (7,59 на 100 тысяч населения) и был сопоставим с пиковыми подъемами заболеваемости 2013 (11,26 на 100 тыс. населения) и 2019 (12,63 на 100 тыс. населения) годов. Среди заболевших 86,8% составляли дети в возрасте от 0 до 17 лет, в эпидемический процесс вовлекались все возрастные группы детского населения [Сапега Е.Ю. и др., 2016].

Для ЭВНИ характерно многообразие клинических проявлений, которые обусловлены тропностью вирусов к различным органам и системам (нервной ткани, мышцам, эпителиальным клеткам). Значимость ЭВНИ определяется

возможностью развития серозного менингита, на долю которого приходится до 70% всех нейроинфекций у детей 3-12 лет. Также типичными проявлениями ЭВНИ является герпангина и экзантема (характерны для детей младшего школьного возраста), эпидемическая миалгия (развивается у детей старшего возраста), а одной из частых форм ЭВНИ является бессимптомное вирусовыделение.

В настоящее время отмечается утяжеление клинического течения ЭВНИ [Демин А.В. и др., 2016]. Во многом это связано не только с состоянием организма человека и окружающей среды, но и с изменениями генетической структуры энтеровирусов, вызванными их мутациями, быстрым размножением или обменом генетическим материалом в макроорганизме при сочетанном инфицировании несколькими энтеровирусами и дальнейшем их распространении [Жукова Л.И., 2018; Жукова Л.И., 2021].

Принимая во внимание высокую клинико-эпидемиологическую значимость проблемы ЭВНИ, в стране была разработана федеральная ведомственная программа «Эпидемиологический надзор и профилактика энтеровирусной (неполио) инфекции на 2018–2022 гг.», утверждён руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Целесообразность проведения эпидемического надзора за энтеровирусами оправдана в связи с ростом заболеваемости ЭВНИ, особенностями циркуляции вирусов, а также высоким риском завоза высоковирулентных штаммов на территорию Российской Федерации и Краснодарского края.

В сложившихся условиях, несмотря на большую проводимую организационную работу, необходимо дальнейшее совершенствование диагностики случаев ЭВНИ. Для своевременного реагирования и прогнозирования эпидемиологической ситуации целесообразно проведение ПЦР по определению типа вируса и, в целом, спектра циркулирующих неполиоэнтеровирусов. Подозрительные на ЭВНИ случаи в настоящее время не получают лабораторного подтверждения этиологии возбудителя болезни, что затрудняет мониторинг за ЭВНИ, способствуя циркуляции данной инфекции в популяции и возникновению тяжелых или атипичных форм болезни. Объясняется этот факт отсутствием в

стандартах оказания медицинской помощи больным с клинической симптоматикой ЭВНИ обязательного проведения лабораторных молекулярно-генетических исследований на энтеровирусы.

Краснодарский край занимает одно из лидирующих мест по заболеваемости ЭВНИ в связи с тем, что он является курортным центром Российской Федерации, куда в летне-осенний период приезжают миллионы отдыхающих, в том числе детей. Особенностью течения эпидемического процесса данной инфекции в регионе является высокий удельный вес детей среди всех заболевших (в 2021 г. их доля составила 95,2%), с большой частотой развития энтеровирусного менингита (50% зарегистрированных случаев). Доля детей до 6 лет при спорадической заболеваемости ЭВНИ достигает 60%, из них у детей 1-2 лет регистрируется в 20% случаев, у 3-6 лет – в 40%. Пик заболеваемости приходится на август-сентябрь. Путь передачи – преимущественно водный, пищевой и контактный

Данные обстоятельства обосновывают актуальность исследования, посвященного изучению особенностей клиники и эпидемиологии ЭВНИ у детей в Краснодарском крае.

Степень разработанности темы исследования

Энтеровирусная инфекция вызывает пристальный интерес исследователей в связи широкой распространенностью, тяжестью клинических проявлений, способностью вызывать вспышки [Никонов О.С. и др., 2017; Трясолобова М.А., 2021; Walker P.J. et al., 2021]. В настоящее время известно около 100 типов неполиомиелитных энтеровирусов, которые обладают высокой генетической изменчивостью и могут вызывать заболевание с различной клинической картиной [Ivanova O.E. et al., 2019; Шестопалов Н.В. и др., 2019].

В работах Nakata K. A. с соавт. (2015), Алимова А.В. (2020), Anastasina M. с соавт. (2017) показано, что вирус одного серотипа может вызывать разные клинические синдромы. Типичными клиническими формами ЭВНИ являются

экзантема, герпангина, миалгия, серозный менингит, кроме этого, выделяют еще более 10 атипичных форм ЭВНИ к которым относят респираторную (катаральную) форму, «летний грипп», в том числе энцефалитическую, полиомиелитоподобную, геморрагический конъюнктивит, увеит, нефрит, панкреатит и другие [Genoni A. et al., 2017; Suresh S. et al., 2018]. Все вышеперечисленное диктует необходимость проведения тщательной дифференциальной диагностики для определения тактики терапии такого пациента.

Исследованиями многих ученых установлены клинические и эпидемиологические особенности ЭВНИ именно в детской популяции, в связи с тем, что именно дети подвержены в наибольшей степени заболеваемости ЭВНИ, в частности энтеровирусный менингит (ЭВМ) [Шишко Л.А., 2017, Hung T.-H. et. al., 2018, Оленькова О.М., 2015].

Однако, накопленные данные требуют дальнейшего изучения и могут рассматриваться как предпосылки для дальнейшего совершенствования лечебно-диагностических мероприятий при ЭВНИ.

Цель исследования

На основе анализа клинико-эпидемиологических данных усовершенствовать тактику ранней клинической диагностики и повысить эффективность лечения энтеровирусной инфекции у детей на примере Краснодарского края.

Задачи исследования

1. Изучить клинико-эпидемиологические особенности энтеровирусной (неполио) инфекции у детей в Краснодарском крае за период с 2009 по 2023 г.

2. Оценить структуру серотипов неполиомиелитных энтеровирусов у госпитализированных детей и сопоставить их с выделенными из объектов окружающей среды.

3. Дать сравнительную характеристику клинических форм энтеровирусной инфекции у детей и определить ее клинико-лабораторные особенности в зависимости от серотипа возбудителя и возраста детей.

4. Усовершенствовать тактику диагностики и терапии энтеровирусной инфекции у детей.

Научная новизна исследования

Установлено, что многолетняя динамика заболеваемости детского населения (0-17 лет) Краснодарского края за 15-летний (2009–2023 гг.) период наблюдения носила волнообразный характер, с периодами спадов и подъемов. Высокая интенсивность эпидпроцесса ЭВНИ на территории анализируемого региона, по сравнению с Российской Федерацией, подтверждается существенным ростом показателей заболеваемости (в 46,9 раза) - с 0,7 на 100 тыс. детского населения в 2009 г. до 34,86 на 100 тыс. детского населения в 2023 г. ($p < 0,01$). Показано, что динамика заболеваемости ЭВМ в Краснодарском крае характеризовалась стабильной тенденцией к росту. Уровни заболеваемости за период 2009-2023 гг. выросли в 5 раз и составили в 2023 году - 3,5 на 100 тыс. детского населения (2009 г.- 0,7 на 100 тыс. детского населения ($p < 0,01$)).

Впервые установлено, что до 95% случаев ЭВНИ среди детей в регионе приходилось на Азово-Черноморское побережье Кавказа, характеризующиеся интенсивностью туристических миграционных потоков, с сезонным пиком заболеваемости с июля по сентябрь и наименьшими показателями в январь-апреле и ноябре-декабре. Установлено, что среди заболевших 91% составляли дети из организованных коллективов, доля школьников 7-14 лет в структуре заболеваемости составила около 50%. Особенностью эпидемического процесса

ЭВНИ за последние годы стало увеличение доли регистрации этой инфекции у детей в возрасте до 1 года (с 1 % до 4,7%).

Впервые установлено, что возрастная структура энтеровирусной инфекции и структура клинических форм зависит от преобладания тех или иных серотипов в сезонном периоде активизации эпидемического процесса этой инфекции. Проведение этиологической расшифровки неполиомиелитных энтеровирусов с использованием метода ПЦР позволяет прогнозировать спектр клинических проявлений, в том числе частоту неврологических форм, возрастной состав заболевших, а также улучшить качество ранней диагностики и лечения случаев заболевания ЭВНИ.

Впервые показано, что в этиологическом пейзаже возбудителей ЭВНИ, циркулирующих среди госпитализированных детей в 2015-2019 гг., отмечена ежегодная смена лидирующего типа энтеровируса, что отразилось и на структуре клинических проявлений. Совпадение частоты обнаружения серотипов энтеровирусов в объектах окружающей среды и в биологическом материале от больных детей указывает на интенсивность циркуляции неполиомиелитных энтеровирусов среди детского населения, возможность реализации вклада водного и пищевого путей передачи в эпидемический процесс энтеровирусной инфекции в Краснодарском крае.

Впервые научно обоснован алгоритм выбора средства этиотропной терапии энтеровирусной инфекции у детей разных возрастных групп, что способствует повышению эффективности комплексного лечения, сокращению продолжительности госпитализации.

Теоретическая и практическая значимость

Установленные в ходе исследования особенности эпидемического процесса, в частности, высокая заболеваемость ЭВНИ в приморских территориях на связано с интенсивными миграционными потоками, сезонными особенностями

заболеваемости, преобладание в возрастной структуре у школьников позволяет оптимизировать профилактические мероприятия, проводимые в период летней оздоровительной кампании.

Проведение идентификации и типирования возбудителей, выделенных из объектов окружающей среды и от больных детей подтверждает существенный вклад водного и пищевого путей передачи в эпидемический процесс энтеровирусной инфекции в Краснодарском крае, позволяет проводить высокочувствительный мониторинг за своевременностью и полнотой проведения противоэпидемических и профилактических мероприятий, направленных на прерывание путей передачи данной инфекции.

Разработанные в ходе работы рекомендации по диагностике, и лечению энтеровирусной инфекции будут способствовать выработке оптимальной тактики ведения детей с данной патологией.

Методология и методы исследования

Методологической основой данного исследования послужил анализ работ отечественных и зарубежных исследователей в области инфектологии, эпидемиологии и статистики. Согласно поставленной цели, для решения поставленных задач методология диссертационной работы была основана на системном подходе и включала последовательное применение следующих методов: наблюдение, описание, измерение с теоретическим, сравнительным анализом и обобщение. Дизайн наблюдений является открытым, сравнительным и рандомизированным с использованием клинических, лабораторно-инструментальных методов исследования и распределением участников исследования в зависимости от возраста пациентов. Полученные данные обобщены, систематизированы, обработаны с использованием статистических методов и изложены в главах собственных наблюдений. По результатам

полученных данных сформулированы выводы и практические рекомендации и определены перспективы дальнейшей разработки темы.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Эпидемический процесс энтеровирусной инфекции в Краснодарском крае за период 2009-2023 гг. характеризовался вариабельностью течения с периодами спадов и подъемов. Высокая интенсивность эпидпроцесса ЭВНИ на территории анализируемого региона среди детей связана с существенным ростом показателей заболеваемости в 46,94 раза (с 0,7 на 100 тыс. детского населения в 2009 г. до 34,86 на 100 тыс. детского населения в 2023 г.) ($p < 0,01$). Динамика заболеваемости ЭВМ детей Краснодарского края характеризовалась стабильной тенденцией к росту. Уровень заболеваемости ЭВМ вырос в 5 раз в 2023 году и составил 3,5 на 100 тыс. детского населения, по сравнению с 2009 г. - 0,7 на 100 тыс. детского населения ($p < 0,01$). В 95% случаев энтеровирусной инфекцией среди детей приходилось на приморские территории с сезонным пиком заболеваемости с июля по сентябрь и наименьшими показателями в январе-апреле и ноябре-декабре. Среди заболевших детей 91% составляли дети из организованных коллективов, доля школьников 7-14 лет в структуре заболеваемости составила около 50%.

2. В этиологическом пейзаже возбудителей ЭВНИ, циркулирующих среди госпитализированных детей в 2015-2019 гг., отмечена ежегодная смена лидирующего типа энтеровируса, что отразилось и на структуре клинических проявлений. Совпадение частоты обнаружения серотипов энтеровирусов в объектах окружающей среды и в биологическом материале от больных детей указывает на интенсивность циркуляции неполиомиелитных энтеровирусов среди детского населения, возможность реализации вклада водного и пищевого путей передачи в эпидемический процесс энтеровирусной инфекции в Краснодарском крае.

3. В Краснодарском крае среди клинических форм энтеровирусной инфекции преобладали серозные менингиты (27,81%), особенностью течения которых у детей раннего возраста являются выраженная гипертермия на фоне умеренных общемозговых проявлений, а в 25% случаев имеет место клинический полиморфизм с наличием герпангины, гастроэнтерита, экзантемы и миалгии, что коррелирует с циркулирующими серотипами энтеровирусов.

4. Эффективность лечения энтеровирусного менингита, гастроэнтерита и герпангины повышается при раннем назначении в комплексной терапии противовирусных препаратов с учетом возраста пациента (у детей раннего возраста и дошкольников) препарата технологически обработанных релиз-активных антител к рецептору гамма-интерферона, рецептору CD4+, рецептору гистамина, у детей школьного возраста – препарата умифеновир, что способствует повышению эффективности лечения, ускорению динамика купирования большинства симптомов и продолжительность госпитализации.

Личное участие автора в получении результатов

Личный вклад состоит в непосредственном участии автора на всех этапах диссертационного исследования: определение общей концепции, постановка задач и цели диссертационного исследования, написание обзора литературы по изучаемой тематике на основании современных отечественных и зарубежных работ, разработка дизайна исследования, забор биологического материала, статистическая обработка, интерпретация и анализ данных клинических и лабораторных исследований.

Автор самостоятельно участвовал в подготовке всех научных публикаций и апробации результатов исследования, а также в написании и оформлении данной рукописи диссертации.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в лечебно-диагностическую работу медицинских организаций Краснодарского края. Разработаны и опубликованы методические рекомендации «Энтеровирусные инфекции у детей» для врачей-педиатров, врачей-инфекционистов (Краснодар, 2023г.).

Полученные результаты исследования используются при чтении лекций студентам, врачам лечебных учреждений Краснодарского края, а также при проведении практических занятий на кафедре детских инфекционных болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Результаты исследования в форме комплексного алгоритма диагностики внедрены в повседневную клиническую работу государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Специализированная детская инфекционная больница» министерства здравоохранения Краснодарского края, государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Инфекционная больница № 3» г. Новороссийска, государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Инфекционная больница № 4» г. Армавира, государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Ейская центральная районная больница», государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская больница города Анапы», государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Динская центральная районная больница», государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Лабинская центральная районная больница», государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Красноармейская центральная районная больница», государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская городская поликлиника № 1 г. Краснодара», государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская городская поликлиника № 3 г. Краснодара».

Степень достоверности результатов работы

Достоверность полученных данных обеспечивается достаточным объемом выборки, тщательным отбором клинического материала, применением комплекса современных иммунологических, биохимических и инструментальных методов исследования, а также использованием современных методов статистической обработки.

Апробация результатов работы

Основные результаты диссертационной работы были представлены на следующих научных конференциях и Конгрессах: XIII Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням имени академика В. И. Покровского (Москва, 2021), XII Всероссийский ежегодный конгресс «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» (Санкт-Петербург, 2021 г.), Онлайн-конференция «Покровские чтения» (Москва, 2021 г.), Межрегиональная научно-практическая онлайн-конференция «Охрана детского здоровья» (Краснодар, 2021 г.), XII Ежегодный конгресс детских инфекционистов России с международным участием (Москва, 2022 г.), межрегиональная научно-практическая конференция «Охрана детского здоровья » (Краснодар, 2022 г.), XIII Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням имени академика В. И. Покровского (Москва, 2023 г.), межрегиональная научно-практическая конференция «Охрана детского здоровья» (Краснодар, 2023 г.), Гомельский международный конгресс под эгидой Международной общественной организации «Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням» (Гомель, 2023 г., Республика Беларусь).

Диссертация апробирована на совместном заседании кафедр инфекционных болезней и эпидемиологии факультета повышения квалификации и

профессиональной переподготовки специалистов, кафедры педиатрии № 1 и кафедры детских инфекционных болезней ФГБОУ ВО КубГМУ Министерства здравоохранения Российской Федерации 29.06.2024 года протокол № 12.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует шифру научной специальности 3.1.22. Инфекционные болезни, как области клинической медицины, изучающей инфектологию, разрабатывающей методы диагностики, профилактики и лечения инфекционных болезней.

Публикации по теме диссертации

Автором опубликовано 10 научных работ из которых 4 научные статьи, в том числе 3 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации.

Объём и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 115 страницах машинописного текста и включает 12 таблиц, 19 рисунков. Состоит из введения, обзора литературы, четырёх глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Список использованной литературы включает 146 источника, из них 52 отечественных и 94 зарубежных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Состояние проблемы энтеровирусных инфекций в мире в современных условиях

Изучение проблемы энтеровирусной (неполио) инфекции (ЭВНИ) у детей и в настоящее время остается актуальной благодаря широкому распространению данной инфекции среди всех слоев населения; высокой контагиозности, изменчивости и устойчивости энтеровирусов во внешней среде; большой частоты развития вспышек; многообразие клинических форм инфекции; вероятности длительного вирусоносительства; отсутствию этиотропной терапии и специфической профилактики. Значимость ЭВНИ для Российской Федерации (РФ) нашла отражение в эпидемиологическом надзоре и ежегодной регистрации случаев данной инфекции, которая ведется, начиная с 2006 года [Алимов А.В., 2020; Троценко О.Е. и др., 2018]. Циркуляция энтеровирусов в настоящее время сохраняется на всех континентах, при этом в последние годы регистрируется увеличение количества случаев ЭВНИ во всех без исключения странах мира независимо от их экономического статуса, включая и РФ.

Из-за большого количества источников и высокой контагиозности возбудителя ЭВНИ повышен риск развития вспышек инфекции ЭВНИ в медицинских учреждениях и детских организованных коллективах, что диктует необходимость осуществления действенных противоэпидемических и профилактических мероприятий, делающих целью прекращение передачи инфекции [Алимов А.В., 2020].

1.2 Современные представления об энтеровирусах

1.2.1 Современная классификация энтеровирусов

Энтеровирусы – это мелкие РНК-содержащие вирусы диаметром около 30 нм, не имеющие оболочки. Вид *Enterovirus* входит в семейство *Picornoviridae*. Различают более 100 видов энтеровирусов, характеризующиеся большой генетической изменчивостью, которые могут вызывать заболевание у человека, при этом клиническая симптоматика в зависимости от вида возбудителя различается. Энтеровирусы по структуре подразделяют на 12 видов: А, В, С, D, Е, F, G, H, I, J, K, L [Tan et al., 2014]. Во всем мире практически ежегодно выявляются новые виды и подвиды энтеровирусов [Никонов О.С. и др., 2017; Скрипченко Н.В. и др., 2014; Блохиной И.Н., 2022; Adams, M.J. et al, 2013].

В настоящее время известно, что вид *Enterovirus А* включает 25 (серо)типов. Самый многочисленный вид *Enterovirus В* включает в себя 63 (серо)типа. Вид *Enterovirus С* включает в себя 23 (серо)типа. Вид *Enterovirus D* выделен и у человека, и у шимпанзе и содержит 5 (серо)типов. Вид *Enterovirus Е* включает в себя группу А бычьего энтеровируса. Вид *Enterovirus F* включает в себя группу В бычьего энтеровируса. Вид *Enterovirus G* включает в себя 16 (серо)типов: EV-G1 – EV-G16. *Enterovirus H* содержит три вируса обезьян, выделенных еще в 1950 году. Вид *Enterovirus J* содержит 6 типов энтеровируса обезьян. Виды *Enterovirus K* содержит 2 типа. *Enterovirus L* содержит 1 тип. В виду недавнего открытия энтеровирусы K и L до конца не описаны [Nix, W.A. et al, 2006]. Деление на серотипы имеет важное клиническое значение, т.к. в организме человека в зависимости от серотипа вируса возникает разный иммунный ответ и используемые рецепторы, также отличаются клинические проявления, возникающие в ответ на проникновение энтеровируса.

В 1996 г. в семейство *Picornaviridae* был включен род *Parechovirus* (HPeV), насчитывающий 6 подгрупп: А (синонимы эховирус 22, эховирус 23), В (синоним

Ljungan virus), C, D, E, F (<https://talk.ictvonline.org/taxonomy>). Однако в настоящее время считается, что род Parechovirus включает в себя гораздо больше типов – 19, классификация которых в настоящее время разрабатывается [Laitinen O.H. et al, 2016; ViralZone. 2021].

Таким образом, род Enterovirus насчитывает большое количество вирусов, которые распространены повсеместно, обладают высокой устойчивостью к действию дезинфектантов и окружающей среды, способны вызывать заболевание человека и в силу своего многообразия вызывают различные клинические проявления, диктующие необходимость тщательной дифференциальной диагностики [Никонов О.С. и др., 2017; Трясолобова М.А., 2021; Усольцева П.С. и др., 2016; Скрипченко Н.В. и др., 2014; И.Н. Блохиной, 2022; Adams, M.J. et al, 2013; Tan et al, 2014].

1.2.2 Строение энтеровирусов и их основные свойства

Строение энтеровируса было определено еще в 1985 году методом рентгеноструктурного анализа [Harvala, H. et al, 2018]. Центральная часть вируса занята свёрнутой молекулой РНК, окружённой капсидом, состоящим из 60 полипептидных субъединиц, собранных в икосаэдр каждая из которых содержит четыре полипептидные цепи: VP1 — VP4. Белки VP1, VP2 и VP3 расположены на поверхности вириона, белок VP4 лежит внутри вирусной частицы и тесно контактирует с РНК (Рисунок 1.1) [Polio Global Eradication Initiative, 2021; Канаева О.И., 2021].

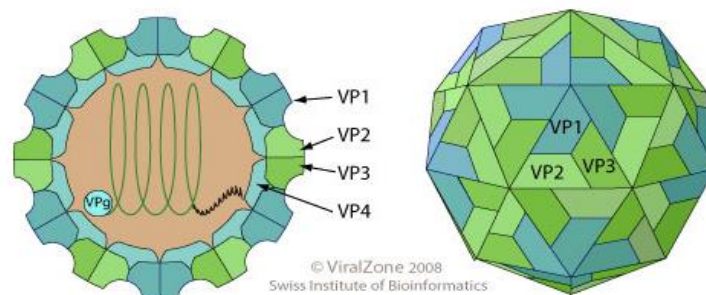


Рисунок 1.1 – Схематическое изображение строения вириона энтеровируса.

Молекула РНК энтеровируса содержит одну открытую рамку считывания, фланкированную двумя нетранслируемыми регионами (НТР): 5'-НТР и 3'-НТР (рисунок 1.2). К 5'-концу вирусной РНК ковалентно присоединен низкомолекулярный белок VPg, выполняющий роль белка-нуклеотидной затравки. Отрезок 5'-НТР содержит участки стабильной вторичной структуры «cloverleaf» (лист клевера) и внутренний сайт связывания рибосом (Internal Ribosomal Entry Site – IRES). Данные структуры необходимы для инициации трансляции вирусной РНК. Доказано, что точечные мутации, происходящие в данном регионе генома, влияют на вирулентность и температурную чувствительность вируса [Алимов А.В., 2020].

Именно этот регион генома широко используется в диагностике ЭВНИ методом обратной транскрипции – полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР), поскольку содержит высококонсервативные участки, удобные для подбора родоспецифичных праймеров. Отрезок 3'-НТР играет важную роль в инициации синтеза минус-нити вирусной РНК и содержит высококонсервативные вторичные и третичные структуры. Известно, что нуклеотидные последовательности 3'-НТР генома всех энтеровирусов консервативны внутри вида (до 70–99% идентичности), но имеют и видовую специфичность (менее 62% идентичности). В связи с этим, данный регион генома является мишенью для подбора видоспецифичных праймеров [Navarro, E. et al, 2015; Suresh, S. et al, 2018]. 3'-НТР вирусной РНК заканчивается полиаденилатным хвостом и содержит единственную общую рамку считывания, кодирующую полипротеин, который расщепляется 24 вирусными протеазами 2A, 3C и 3CD в процессе трансляции, в связи с чем полноразмерный белок, как правило, не образуется. Открытые рамки считывания делят на три области: P1, P2, P3. Область P1 кодирует капсидные белки VP1, VP2, VP3, VP4. Установлено, что полипептид VP1 содержит аминокислотные последовательности, определяющие серотип вируса и является главным рецепторным локусом вириона. В связи с этим, область генома энтеровируса, кодирующую VP1, используют в методах «молекулярного серотипирования» или генотипирования. Области P2 и P3 кодируют неструктурные белки и находятся в центральной части генома и на 3'-конце транслируемой области [Алимов А.В., 2020].

белок, как правило, не образуется. Открытые рамки считывания делят на три области: P1, P2, P3. Область P1 кодирует капсидные белки VP1, VP2, VP3, VP4. Установлено, что полипептид VP1 содержит аминокислотные последовательности, определяющие серотип вируса и является главным рецепторным локусом вириона. В связи с этим, область генома энтеровируса, кодирующую VP1, используют в методах «молекулярного серотипирования» или генотипирования. Области P2 и P3 кодируют неструктурные белки и находятся в центральной части генома и на 3'-конце транслируемой области [Алимов А.В., 2020].

Энтеровирусы кислотоустойчивы и сохраняют способность при уровне pH 3.0 и ниже, что обеспечивает им выживание как в желудочно-кишечном тракте человека, так и во внешней среде. Кроме того, данные вирусы устойчивы к эфиру, 70% спирту, 5% лизолу и замораживанию. Быстрая инаktivация энтеровирусов достигается при нагревании до температуры 50°C и выше, высушивании, ультрафиолетовом облучении, обработке 0,3% раствором формальдегида, хлорсодержащими препаратами (при концентрации хлора 0,3–0,5 г на 1 л воды) [Лобзин Ю.В. и др., 2012; Алимов А.В., 2020; Канаева О.И., 2021; Никонов О.С. и др., 2017; Энтеровирусная инфекция у детей, 2009].

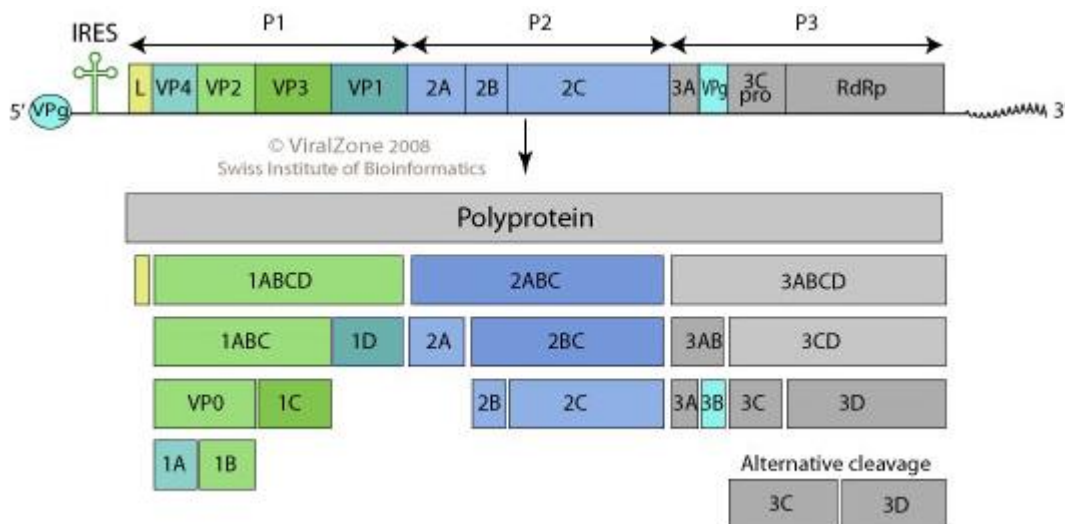


Рисунок 1.2 – Структуры генома энтеровируса.

1.3 Региональные особенности циркуляции энтеровирусов

В настоящее время существует проблема контроля за ЭВНИ. Зарубежные авторы отмечают, что более 95% людей инфицируются HPeV в возрасте от 2 до 5 лет [Barnabei, M.S, et al, 2015; Laitinen, O.H. et al, 2016].

В 1931-1954 гг. энтеровирус относился к сезонным вирусам, однако в более поздние годы он утратил данную особенность, случаи заболевания энтеровирусной инфекцией стали регистрировать круглогодично, что позволило сделать вывод о влиянии климата на сезонность ЭВНИ.

Эндемичными районами в отношении ЭВНИ являются страны Азиатско-Тихоокеанского региона [Anastasina, M. et al, 2017; Farcy, C. et al, 2012; Feigin and Cherry, s et al, 2014; Picornavirus Home, 2021]. В условиях активного посещения этих стран россиянами в качестве туристов следует ожидать возможное трансграничное распространение энтеровирусов [Троценко О.Е. и др., 2015; Троценко О.Е. и др., 2018; Khetrapal, A., 2021; Mantri, S. et al, 2016].

Такая клиническая форма энтеровирусной инфекции как ЭВМ регистрируется в РФ независимо от времени года (круглогодично), однако периодически в РФ случаются подъемы заболеваемости, пик активности которых приходится на летне-осенний период. Особенностью клинических проявлений ЭВНИ является большая частота развития легких форм, которые, зачастую, не приводят к обращениям больных за медицинской помощью из-за минимальной клинической симптоматики, что, безусловно, способствует широкому распространению данной инфекции [Лукашев А.Н. и др., 2010; Шестопапов Н.В. и др., 2019; Huang, F.L. et al, 2010]. Наиболее подвержены ЭВНИ новорожденные дети и дети младше 5 лет, что, вероятно, связано с особенностями иммунного ответа этой возрастной когорты [Khetrapal, A. 2021].

На территорию РФ в последние годы происходят заносы новых генотипов энтеровирусов, ранее не циркулирующих на территории страны, осуществляемые из эндемичных стран (подобная ситуация ранее наблюдалась на примере

полиомиелита) [Бичурина М.А. и др., 2013; Голицына Л.Н. и др., 2015; Демина А.В. и др., 2016; Иванова О.Е., 2011; Сапега Е.Ю. и др., 2016; Троценко О.Е. и др., 2015; Шишко Л.А., 2017; Oberste, M.S., 2006]. Этому распространению могут способствовать, в частности, трудовые мигранты, у которых чаще, чем у коренных россиян, регистрируют инфицированность возбудителями инфекционных болезней [Краева Л.А. и др., 2018].

Наиболее подвержены риску инфицирования энтеровирусами дети из домов ребенка. В РФ в закрытых детских коллективах с 2006 г. не используют специфическую иммунопрофилактику оральной полиомиелитной вакциной [Романенкова Н.И. и др., 2014; Романенкова Н.И. и др., 2012]. Отсутствие циркулирующих полиовирусов является наиболее частой причиной развития ЭВНИ в закрытых детских учреждениях [Голицына Л.Н. и др., 2015; Горишна И.Л. и др., 2021; Иванова О.Е., 2011; Канаева О.И., 2014].

В исследовании, проведенном в 2014 г. на территории Северо-Западного федерального округа (территории, для которой не характерна циркуляции энтеровирусов – то есть, «молчащая» территория), было установлено, что после посещения южных регионов РФ в летний период у 25% дошкольников по возвращении домой при плановом обследовании через 1 мес. было установлено носительство неполиомиелитных энтеровирусов. Из них в 70% случаев определяли вирусы Коксаки В1-В 6, а у 14% детей – ЕСНО 6 [Романенкова Н.И. и др., 2019]. Кроме того, установлено, что определяемые энтеровирусы у детей коренных жителей Северо-Западный Федеральный округ и детей мигрантов различаются, у последних были выявлены энтеровирусы вид С (Коксаки А 13, 17 и 24), энтеровирусы 75 (вид В), 99 (вид С) и 120 (вид А) [Романенкова Н.И. и др., 2012]. Нельзя исключить схожую ситуацию в других регионах РФ.

Таким образом, во время формирования коллективов детских учреждений возможно интенсивное распространение неполиомиелитных энтеровирусов. У здоровых детей из семей мигрантов регистрируют энтеровирусы тех серотипов (Коксаки В1–6 и ЕСНО 13), циркуляция которых на территории РФ связана только с их завозом с эндемичных территорий других стран.

Под особым вниманием в отношении контроля над ЭВНИ находятся южные регионы РФ, в особенности, Краснодарский край в виду высокой посещаемости туристами и особенно в летний и осенний периоды.

Следует отметить, что публикаций как отечественных, так и зарубежных, содержащих современные данные о частоте выявления сочетанных инфекций (энтеровирус+энтеровирус, энтеровирусные возбудители) и их структуры как у детей, так и у взрослых, нет. В то же время совершенно очевидно, что наличие сочетанных инфекций может определять особенности как эпидемиологического процесса, так и клинических проявлений ЭВНИ, что требует дальнейшего изучения. Высокая частота носительства энтеровирусов, повсеместная их циркуляция, в том числе мутантных и завозных штаммов, региональные особенности серотипового пейзажа, может определять угрозу возникновения вспышек, особенно в организованных коллективах, а также являться основанием для комплексного обследования детей, поступающих в организованные коллективы, а, возможно, в перспективе, и туристов.

Все вышесказанное диктует необходимость мониторинга циркулирующих серотипов энтеровирусов в Краснодарском крае, в частности, у всех групп населения (не только местных жителей, но и мигрантов, и туристов), что позволит в полном объеме проводить диагностические и профилактические мероприятия.

1.4 Особенности клинических проявления энтеровирусной инфекции у детей

Репликация энтеровирусов происходит в пищеварительном тракте [Li L. et al, 2009]. Энтеровирусы тропны к мышцам, клеткам эпителия, однако наибольшая тропность энтеровируса имеется к клеткам нервной системы, уровень поражения которой зависит от серотипа возбудителя обуславливает возможность утяжеления состояния больного человека [Moran-Gilad, J. et al, 2016]. Клинические синдромы

при ЭВНИ многообразны и могут быть вызваны различными серотипами возбудителя [Алимов А.В., 2020].

Классифицировать ЭВНИ можно по тяжести состояния (легкая, среднетяжелая и тяжелая), по течению – острое, затяжное, неосложненное и осложненное (пневмония, миокардит). Типичным клиническими проявлениями ЭВНИ являются экзантема, герпангина, эпидемическая миалгия, асептический серозный менингит. К атипичным формам ЭВНИ относят респираторную (катаральную) форму, «летний грипп», инаппарантную, энцефалитическую, полиомиелитоподобную (спинальную), энцефаломиокардит новорожденных, эпидемический геморрагический конъюнктивит, увеит, нефрит, панкреатит [Алимов А.В., 2020; Лобзин Ю.В. и др., 2012; Adams, M.J. et al, 2016; Duong V. et al, 2016]. Уточнена роль ряда энтеровирусов в развитии отдельных нозологических форм ЭВНИ (таблица 1.1).

Таблица 1.1 – Современные представления об этиологии основных клинических форм ЭВНИ у детей

Возбудитель	Тип возбудителя	Клинические формы ЭВНИ
Вирусы Коксаки А	2,3,4,6,7,9,10	Серозный менингит
	3,4,5,6,8,10	Герпангина
	10,21	Острый фарингит
	1,2,5,7,8,9,21	Параличи (редко)
	4,5,6,9,16	Экзантема
	5,16	Энантема полости рта, экзантема конечностей

	11,19	Острый увеит
Энтеровирусы 68-71 и 73 типов	68	Пневмония
	70	Острый геморрагический конъюнктивит
	70,71	Параличи
	70,71	Асептический менингит и менингоэнцефалит
	71	Экзантема полости рта и конечностей
	73	Лихорадка с конвульсиями
	71	Летальный отек легких
Пареховирусы	1	Бессимптомное носительство, острый вялый паралич, менингит, энцефалит, пневмония, ринит, острый средний отит, миокардит, тяжелая дилатационная кардиомиопатия, диарея (с кровью), некротический энтероколит, гемолитико-уремический синдром, лимфаденопатия, увеит, синдром Рея
	2	Умеренный гастроинтестинальный синдром, умеренное поражение респираторного тракта, увеит
	3,4	Сепсис новорожденных, диарея
	3	Синдром внезапной детской смерти, эритема неонатальный гепато-геморрагический синдром, миалгия, преходящий паралич, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоподобный синдром
	1,3,5,6,11,12,14,15	Диарея
	1,2,4,5,6	Гастроэнтерит
	3,4,7	Острый вялый паралич
	1,2	Увеит
	1,2,3	Менингит, энцефалит
	14	Лихорадка

Несмотря на полиморфизм клинических проявлений, в ряде случаев представляется возможным проведение дифференциальной диагностики без этиологической расшифровки. Так, вирус Коксаки А вызывает развитие у детей острых вялых параличей, а Коксаки В – спастических параличей [Evans, D.J. et al, 1998; Runckel, C. et al, 2013].

Возраст также может играть решающую роль в развитии тех или иных форм болезни. Так, энтеровирусные менингиты чаще регистрируются у детей 7–14 лет. Также установлено, что энтеровирусные менингиты в последние годы стали протекать в более легких формах без развития тяжелых форм болезни [Романенкова Н.И. и др., 2021]. В 2015 году Jones G. с соавторами описали случай энтеровирусного менингоэнцефалита (выделен вирус Коксаки В1), осложненного несахарным диабетом у новорожденного [Jaïdane, H. et al, 2010; Genoni, A. et al, 2017].

Debray A. с соавторами в 2017 году описали клинический случай острой геморрагической пурпury у ребенка 7 месяцев, вызванного вирусом Коксаки 5 типа [Daboval, T. et al, 2006]. Исследования зарубежных ученых позволили установить связь ЭВНИ с ослаблением речевой и языковой функции [Hogle, J.M. et al, 1985]. В 2016 году зарубежные ученые выявили связь между инфицированием вирусом Коксаки В3 и развитием стремительно прогрессирующей деменции у молодой женщины с развитием афазии, апраксии, мозжечковых нарушений [Lowry, K. et al, 2014].

Наиболее восприимчивы к энтеровирусам дети, особенно в периоде новорожденности, а также лица с иммунодефицитами. У пациентов с иммунодефицитом возможна длительная персистенция полиовирусов, приводящая к множественным мутациям возбудителя с последующим развитием ЭВНИ у носителей [Шишко Л.А., 2017; Mantri, S. et al, 2016]. По данным зарубежных авторов, у этих групп лиц выше вероятность тяжелых форм и летальных исходов вне зависимости от серотипов энтеровирусов [Алимов А.В, 2020; Лукашев А.Н. и др., 2010]. Помимо этого, тяжелое течение с летальными исходами могут иметь место при энтеровирусе 71 серотипа. Так, в 2012 году в Камбодже зарегистрирована

вспышка энтеровируса 71 серотипа, регистрируемая среди детей в возрасте до 3 лет и характеризующаяся поражением нервной системы и респираторного тракта, которая в конечном итоге привела к 56 смертельным случаям из 61 зарегистрированных случаев [Debray, A. et al, 2017].

В Китае в 2016 г. было зарегистрировано 852 925 случаев заболевания ящуром, повлекшими за собой 77 смертей [Доклад Генерального директора ВОЗ, 2020]. Также интересным представляются исследования ряда авторов, которые показали, что у 4% исследуемых людей, в течение 3 лет после перенесенного заболевания наблюдался рецидив ящуроподобного синдрома, вызванного тем же серотипом вируса [What is Human Parechovirus?, 2021].

Следует отметить, что перенесенная во время беременности ЭВНИ может привести к аборту, вызывать врожденные пороки развития сердечно-сосудистой (тетрада Фалло, атрезия аорты, атрезия трикуспидального клапана), мочеполовой и пищеварительной систем у новорожденного [Канаева О.И., 2021]. Энтеровирус у новорожденных может приводить к тяжелому поражению ЦНС с развитием энцефалита [Centers for Disease Control and Prevention, 2014; What is Human Parechovirus?, 2021], гастроэнтерита [Schönhofer-Merl, S. et al, 2010], полиорганной недостаточности [Chen, J.H. et al, 2005]. Частота развития энтеровирусного менингита может быть высокой (до 86% в детской популяции), при этом наиболее подверженный контингент заболевших детей – дети, посещающие детские дошкольные коллективы или школы (97,1%) [Шишко Л.А., 2017]. Сочетанные инфекции в закрытых детских коллективах, несмотря на проводимые противоэпидемические мероприятия, способствуют дальнейшему распространению заболевания [Hober, D. et al, 2011; Van Regenmortel, 2019].

Отечественные исследователи отмечают, что в последние годы вспышки энтеровирусного менингита в детских коллективах обусловлены одновременным инфицированием вирусами Коксаки 1 и 4 типов (до 69% случаев) или несколькими вирусами Коксаки (до 59% случаев), или сочетанием нескольких вирусов ЕСНО (до 27% случаев) [Оленькова О.М., 2015].

В зарубежной литературе есть публикации отдельных клинических случаев ЭВНИ у детей, обусловленной, более вероятно, наличием одновременно нескольких вирусов. Так, причиной развития острой энцефалопатии у младенца стала сочетанная инфекция вируса ВГЧ - 6, энтеровируса D68, HPeV и CV-A6 [Moran-Gilad, J. et al, 2016]. Сложно предположить, какой из этих вирусов имел наиболее значимую роль в развитии цитокинового шторма в организме ребенка, который вызвал острую энцефалопатию. Авторами было высказано предположение о вертикальном пути передачи энтеровируса D68 ребёнку от матери, инфицировании вирусами CV-A6 и HPeV в детском учреждении, и реактивации ВГЧ6 в организме пациента. Горишна И.Л. с соавторами (2021) описала клинический случай тяжелого течения синдрома «рука-нога-рот» у ребенка 6 лет, вызванного энтеровирусной (вирус Коксаки А6) и стрептококковой (пиогенный стрептококк) инфекцией, с развитием буллезной экзантемы, двустороннего ангулярного хейлита, онихомадезиса, афт на языке [Горишна И.Л. и др., 2021].

Описанные клинические случаи демонстрируют развитие тяжелого течения ЭВНИ при одновременном инфицировании несколькими инфекционными агентами. Также отмечено, что дети, имеющие в анамнезе бронхиальную астму, имели более тяжелое течение острых респираторных инфекций, вызванных энтеровирусом D68, вплоть до развития дыхательной недостаточности и подключения аппарата ИВЛ [Britton P.N. et al, 2018; Carter J. et al, 2007].

В заключении необходимо подчеркнуть, что Краснодарский край является регионом с высоким туристическим потоком в июне-сентябре, поэтому ЭВНИ имеет ряд особенностей, не свойственных для других регионов. В частности, имеется высокая частота регистрации «привозных» штаммов, разнообразие циркуляции серотипов энтеровирусов, высокая частота микст-инфекций, что определяет необходимость оптимизации существующих противоэпидемических мероприятий, совершенствования методов лабораторной диагностики и тактики ведения таких пациентов.

1.5 Особенности лабораторной диагностики энтеровирусной инфекции у детей

Для обнаружения энтеровирусов в современных условиях целесообразно использование современных молекулярно-генетических методов исследования, которые, в отличие от применяемых в диагностике методов ранее позволяют ускорить получение готового результата, т.е., процедура проведения исследования непродолжительна по времени, а также являются высоко чувствительными и специфичными. К таким методам можно отнести полимеразно-цепную реакцию (ПЦР) и секвенирование генома энтеровирусов [Алимов А.В., 2020; Алимов А.В. и др., 2020; Канаева О.И., 2014; Adams M.J. et al, 2015; Polio Global Eradication Initiative, 2021].

Метод ПЦР с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) в качестве материала позволяет использовать различные биологические жидкости (фекалии, цереброспинальная жидкость, смывы из рото-/носоглотки, отделяемое из конъюнктив, везикул, язв), а также аутопсийный материал [Канаева О.И., 2021; Harvala H., 2016; Harvala H. et al, 2015]. ОТ-ПЦР с успехом применяется для типирования изолятов в сложных случаях для оценки родства штаммов при вспышках, когда невозможно иными методами (иммунологическими, вирусологическими) типировать образцы. В этом случае с помощью ОТ-ПЦР определяют нуклеотидную последовательность в области генома, кодирующей белок капсида VP1. От исследуемого материала зависит результативность полученных данных, поскольку существует вариабельность результатов ОТ-ПЦР, относящаяся к недостаткам метода, но вместе с тем позволяющая определять единичные копии РНК энтеровирусов [Шишко Л.А., 2017; Pons-Salort M. et al, 2018; Schönhofer-Merl S. et al, 2010].

С помощью ПЦР Real-time (ПЦР-РВ) определяют именно количество копий патогена [Agol V.I., 2006; Jones G. et al, 2015; Mukherjee A. et al, 2011; World Health Organization, 20016]. Этот метод является высокоточным и чувствительным для

идентификации различных возбудителей (герпесвирусов, вирусов гепатитов и др.) и является перспективным направлением идентификации энтеровирусов.

Еще одним методом идентификации возбудителя является метод секвенирования, среди преимуществ которого можно назвать быстроту получения результата, однако в случае энтеровирусов адекватность полученных данных во многом будет зависеть от частоты актуализации информации об их изменчивости в самой базе данных [Farcy C. et al, 2012].

С точностью до 90% идентифицировать энтеровирус позволяют: реакция нейтрализации, реакция связывания комплемента, реакция преципитации, реакция иммунофлюоресценции, реакция подавления гемагглютинации [Акимкин В.Г. и др., 2020; Алимов А.В., 2020; Алимов А.В. и др., 2020; Бичурина М.А. и др., 2013; Бичурина М.А. и др., 2010; Демина А.В. и др., 2016; Никонов О.С. и др., 2017; Feigin and Cherry, 2014]. Однако данные методы целесообразно использовать у большого количества пациентов одновременно в очагах инфекции в период вспышек, что продиктовано экономической составляющей из-за необходимости иметь в наличии диагностические типоспецифические иммунные сыворотки высокого титра.

Таким образом, диагноз ЭВНИ лабораторно может быть подтвержден с помощью разных методов диагностики, которые можно использовать как в условиях вспышек, так и при спорадических случаях, однако в последние годы на первый план выходит необходимость подтверждения диагноза ЭВНИ в максимально короткие сроки, поскольку ранняя этиологическая расшифровка диагноза позволяет своевременно назначить необходимую для пациента терапию, что будет способствовать сокращению длительности заболевания и приводить к экономической выгоде. Вышеизложенные факты диктуют необходимость разработки стратегии широкого использования таких методов диагностики, как ПЦР-РВ.

1.6 Современные подходы к терапии у детей с энтеровирусной инфекцией

Лечение ЭВНИ у детей является комплексным с включением этиотропной, патогенетической и симптоматической терапии [Лобзин Ю.В. и др., 2012; Хаманова Ю.Б. и др., 2013; Lei X. et al, 2016; Lowry K. et al, 2014]. Специфическая терапия детей с ЭВНИ в настоящее время не разработана [Лобзин Ю.В. и др., 2012; Никонов О.С. и др., 2017; Lei X. et al, 2016]. В качестве этиотропной терапии показан положительный эффект применения рекомбинантных интерферонов и индукторов интерферона, что актуально в детской популяции из-за возрастных ограничений некоторых препаратов [Энтеровирусная инфекция у детей, 2009; Хаманова Ю.Б. и др., 2013; Михайлова Е.В. и др., 2010; Ray C.G. et al, 2004]. Рядом отечественных ученых доказана эффективность применения индукторов интерферона. Так, по данным Паниной О.А. (2005), включение циклоферона в комплексную терапию серозных менингитов, в том числе и энтеровирусной этиологии, стимулирует Т-клеточный иммунный ответ и способствует повышению интерферона-альфа и активации местных защитных реакций [Панина О.А., 2005].

В настоящее время продолжается поиск эффективных этиотропных средств для лечения ЭВНИ. Согласно данным некоторых исследований препарат плеконарил показал свою эффективность у новорожденных детей [Хаманова Ю.Б. и др., 2013; A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pleconaril for the treatment of neonates with enterovirus sepsis, 2016; Lei, X. et al, 2016]. К наиболее эффективным терапевтическим средствам при ЭВНИ относят ингибитор 3С протеаз рупинтривир, однако клинические исследования препарата в настоящее время не проводятся [Хаманова Ю.Б. и др., 2013]. Также есть данные об успешности действия энвироксима и валопицитабина, однако рвота из-за приема препаратов и их низкая биодоступность не позволяет использовать данные терапевтические средства в качестве терапии ЭВНИ [Chen, T.C. et al, 2008; Chong, P. et al, 2015]. При тяжелой ЭВНИ с угрозой витальных функций возможно

применение иммуноглобулинов для внутривенного введения [Энтеровирусная инфекция у детей, 2009]. Есть данные об эффективности приема пробиотиков [Xiang, Z. et al, 2014].

В соответствии с национальными рекомендациями, пациенты с тяжелыми клиническими формами ЭВНИ подлежат госпитализации. Объем терапевтической помощи зависит от клинических проявлений болезни, включая тяжесть течения и выраженность интоксикации. В остром периоде заболевания необходимо соблюдать постельный режим, рекомендуется обильное питье, легкоусвояемая, калорийная пища [Лобзин Ю.В. и др.,2012]. Международный опыт ведения грудных детей показал целесообразность продолжения естественного вскармливания, применения внутривенных иммуноглобулинов у новорожденных [Duong V, et al ,2016; El-Senousy, W.M. et al ,2018].

Таким образом, в настоящее время схем этиопатогенетической терапии ЭВНИ, в том числе и у детей нет, поэтому разработка тактики ведения пациентов на сегодняшний день является крайне актуальной задачей.

1.7 Резюме по главе 1

В связи с повсеместной распространенностью энтеровирусов, постоянной миграцией населения в настоящее время сохраняется угроза их завоза и распространения на территории РФ и, особенно, в климатически неблагоприятных южных регионах. Высокая генетическая изменчивость этиологических агентов обуславливает полиморфизм клинических проявлений и сложность лабораторной верификации возбудителя ЭВНИ. Несмотря на то, что проблема ЭВНИ достаточно хорошо изучена во всем мире, остается крайне актуальными вопросы региональных особенностей циркуляции энтеровирусов, установление закономерностей развития эпидемических подъемов заболеваемости ЭВНИ и формирования локальных очагов; уточнение факторов, способствующих появлению и циркуляции новых штаммов ЭВНИ. В зависимости от современного

клинического пейзажа ЭВНИ на определенной территории крайне важным является разработка наиболее эффективных схем терапии, способствующих как сокращению сроков болезни, предупреждению развития резидуального дефицита у перенесших ЭВНИ, но и оптимизация схем профилактики распространения ЭВНИ у детей в регионах с наибольшей туристической нагрузкой, как максимально подверженных риску завоза энтеровирусов, в том числе, новых.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Этапы и содержание исследования

Исследование было проведено на базе «Специализированная клиническая детская инфекционная больница г. Краснодар (СКДИБ) в 2009-2023 гг. и включало в себя три последовательных этапа: эпидемиологический, клинический и клинико-фармакологический.

Критерии включения пациентов в группу исследования:

1. Возраст от 1 года до 17 лет.
2. Подтверждённая ЭВНИ.
3. Включение в исследование в первые 7 дня от начала заболевания.
4. Отсутствие антибактериальной терапии, противовирусной и иммуномодулирующей терапии на догоспитальном этапе.

Критерии невключения:

1. Возраст младше 1 года и старше 17 лет.
2. Наличие иммунодефицитных состояний.
3. Наличие хронической соматической патологии.
4. Наличие генетической патологии.
5. Отказ родителей от подписания информирования согласия.
6. Применение антибактериальной терапии на предыдущем этапе.

1 ЭТАП ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ

Государственные доклады «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения» 2011 г - 2022 г, Государственные доклады «О санитарно-эпидемиологической обстановке» 2006 г-2011 г
 Форма №1, Форма №2- 2009 г-2023 г, Медицинская карта стационарного больного (форма 003/у),
 Статистическая карта выбывших (форма 066/у-02, 066/у),
 Форма федерального статистического наблюдения №12, проанализированы 2425 случаев ЭВИ истории болезни (метод сплошного скрининга), 1281 проба биологического материала от больных детей, госпитализированных в период 2015-2019 гг.



2 ЭТАП КЛИНИЧЕСКИЙ

Анализ особенностей проявлений ЭВИ 532 детей в возрасте от 1 года до 17 лет, поступивших на лечение в стационар в 2015 г.-2019 г.



3 ЭТАП КЛИНИКО- ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ

Сравнительный анализ эффективности противовирусных средств
 285 детей разных возрастных групп

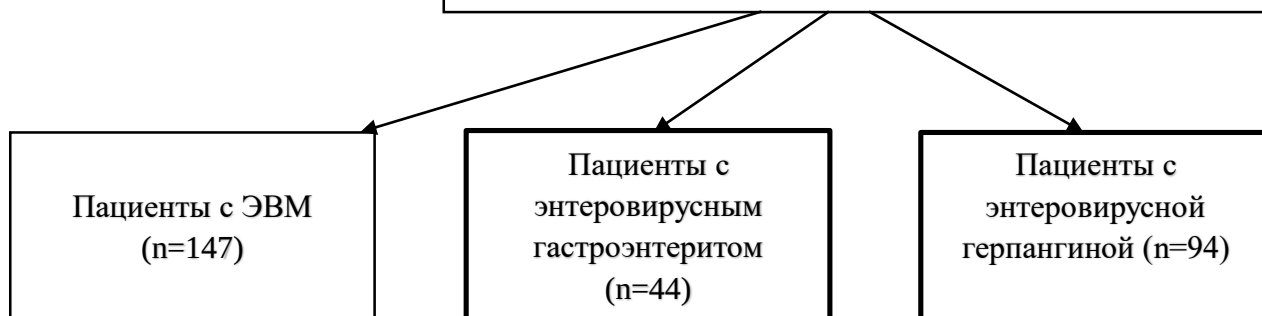


Рисунок 1. Дизайн исследований [разработан автором]

На первом этапе проводился ретроспективный эпидемиологический анализ, в работе использованы описательно-оценочные, аналитические приемы эпидемиологического анализа, оперативный и ретроспективный

эпидемиологический анализ, рассчитывались интенсивные и экстенсивные показатели. Изучены многолетняя и внутригодовая динамика, структура ЭВНИ (клинические формы, возраст), а также зонирование региона на степные и приморские территории. Для проведения исследования были проанализированы данные официальной статистики Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Краснодарскому краю, медицинская карта стационарного больного (форма 003/у), статистическая карта выбывших из медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь в стационарных условиях, в условиях дневного стационара (форма 066/у-02, 066/у), форма федерального статистического наблюдения № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации».

Всего эпидемиологическому анализу было подвергнуто 2425 случаев заболеваний детей ЭВНИ. На основании исследования 1281 проб биоматериала от детей с ЭВНИ, госпитализированных в период 2015-2019 гг., была проанализирована этиологическая структура ЭВНИ. Этиология заболевания устанавливалась на основании ПЦР в 1-й, 7-10 и на 17-20 день госпитализации (при энтеровирусном менингите) (таблица 2.1).

Таблица 2.1 – Проведенный объем объектов наблюдения

Материалы исследования	Количество
Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения» 2011 г - 2023 г., Государственный доклад «О санитарно-эпидемиологической обстановке» 2006 г-2010 г.	18
Форма №1 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях», месячная 2009 г-2023 г.	168
Форма №2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях», годовая 2009 г -2023 г.	15
Медицинская карта стационарного больного (форма 003/у),	2425

Статистическая карта выбывших из медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь в стационарных условиях, в условиях дневного стационара (форма 066/у-02, 066/у),	2425
Пробы биологического материала	1281
Форма федерального статистического наблюдения № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации»	1064
Всего форм статистического наблюдения:	204

На 2 этапе, который проводился в 2015-2019 гг., были изучены клинические особенности течения ЭВНИ у детей в зависимости от возраста и типа энтеровируса. В исследование включили 532 госпитализированных ребенка в возрасте 1-17 лет (средний возраст $6,3 \pm 0,8$ лет), из них 43,9% были школьниками. При поступлении всем детям проводили сбор жалоб и анамнеза, в том числе эпидемиологического, физикальное и лабораторное обследование, включая исследование образцов биологических жидкостей (мазки из ротоглотки, кровь, ЦСЖ, фекалии) с применением комплекса диагностических тестов (ПЦР).

На 3 этапе (клинико-фармакологическом) проводился сравнительный анализ эффективности различных противовирусных средств у 285 детей разных возрастных групп. У 148 детей был диагностирован ЭВМ - 148, у 43 – энтеровирусный гастроэнтерит и у 94 - герпангина.

Все дети получали патогенетическую и симптоматическую терапию, а также умифеновир (Арбидол®) или комплексный препарат технологически обработанных релиз-активных антител к рецептору гамма-интерферона, рецептору CD4+, рецептору гистамина (Эргоферон®). Анализ эффективности терапии проводился отдельно по трем возрастным группам: дети 1-3 лет - группа 1, больные 4-6 лет – группа 2, пациенты 7-14 лет – группа 3. В зависимости получаемой терапии дети были рандомизированы в следующие группы сравнения:

Группа 1А - больные раннего возраста с энтеровирусным менингитом (группа 1Ам - 19 детей) или гастроэнтеритом (группа 1Агэ - 22 ребенка), получавшие умифеновир

Группа 1В - пациенты раннего возраста с энтеровирусным менингитом (группа 1Вм - 19 детей) или гастроэнтеритом (группа 1Вгэ - 21 ребенок), получавшие комплексный препарат технологически обработанных релиз-активных антител к рецептору гамма-интерферона, рецептору CD4+, рецептору гистамина;

Группа 2А – дети 4-6 лет с энтеровирусным менингитом, получавшие умифеновир (группа 2Ам - 22 ребенка);

Группа 2В – дети 4-6 лет с энтеровирусным менингитом (группа 2Вм - 23 ребенка), получавшие комплексный препарат технологически обработанных релиз-активных антител к рецептору гамма-интерферона, рецептору CD4+, рецептору гистамина;

Группа 3А – дети 7-14 лет с энтеровирусным менингитом (группа 3Ам - 32 ребенка) или герпангиной (группа 3Ага - 47 детей), получавшие умифеновир;

Группа 3В – дети 7-14 лет с энтеровирусным менингитом (группа 3Вм - 33 ребенка) или герпангиной (группа 3Вга - 47 детей), получавшие комплексный препарат технологически обработанных релиз-активных антител к рецептору гамма-интерферона, рецептору CD4+, рецептору гистамина.

Рандомизация пациентов в группы 1 и 2 проводилась случайным образом (методом конвертов). Сравнимые группы не имели достоверных различий по полу и возрасту (таблица 2.2)

Таблица 2.2 – Численность групп сравнения, с ЭВМ, герпангиной и гастроэнтеритом, получавшие препараты А и В

Клиническая форма	Возрастные группы					
	1-3 г (n=81)		4-6 л (n=45)		7-14 л (n=159)	
	А	В	А	В	А	В
Менингит	19	19	22	23	32	33
Герпангина	-		-		47	47
Гастроэнтерит	22	21	-	-	-	-
Всего	41	40	22	23	79	80

Сравнение между группами проводилось по срокам купирования основных симптомов заболевания, динамике лабораторных данных, длительности госпитализации.

2.2 Общеклинические методы исследования

Лабораторные исследования (общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, посев кала на патогенные микроорганизмы, ПЦР) проводили на базе клинико-диагностической лаборатории СКДИБ г. Краснодара.

Общий анализ крови проводили стандартным методом, определяли уровень гемоглобина, клеточный состав крови (количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов) и скорость оседания эритроцитов (СОЭ), подсчитывали формулу крови.

Анализ ЦСЖ с дифференциацией по клеткам проводился на гематологическом анализаторе «XN 450». В комплекс биохимических исследований входило: определение активности трансаминаз (АлАТ, АсАТ), содержания общего белка, билирубина, креатинина, мочевины и остаточного азота в крови на анализаторах «DIRUI CS-400» и «Konelab-20». Газы крови и электролиты определялись на анализаторе «Cobasb 123». Объем исследования приведен в таблице 2.3.

Таблица 2.3 – Объем проведенного исследования

Методы обследования	Количество пациентов	Количество исследований
Общепринятые лабораторные методы диагностики		
Клинический анализ крови	532	1356
Биохимический анализ крови	532	1379

Кислотно-основное состояние	148	259
Общий анализ мочи	532	967
Анализ цереброспинальной жидкости	148	453
Методы этиологической расшифровки ЭВнИ		
Исследования образцов фекалий больных на наличие РНК НПЭВ методом ПЦР	532	1281
Исследования образцов ликвора больных ЭВМ на наличие РНК НПЭВ методом ПЦР	148	453
Вирусологические исследования/типирование НПЭВ	207	207
Инструментальное исследование		
КТ-исследования	148	202
МРТ-исследование	50	50
ЭКГ	532	1356
УЗИ (ОБП, почек)	356	356
ЭХО-КТ	235	235
ЭЭГ, РЭГ	205	205

2.3. Методы этиологической диагностики неполиомиелитных энтеровирусов

Выявление РНК энтеровирусов проводили методом ПЦР. Собирали образцы биологических жидкостей (ЦСЖ и кал) в соответствии требованиями, представленными в МУ 3.1.1.2363-08 «Эпидемиологический надзор и профилактика энтеровирусной (неполио) инфекции». Детекция и очистка

нуклеиновых кислот проводилась на аппарате «Auto-Pure 96». Амплификация осуществлялась на амплификаторе Applied Biosystem Quant Studio 5, завершающий этап на детекторе «Джин-4».

Специфичность набора реагентов проверялась на следующих штаммах микроорганизмов: энтеровирусов человека (представителей разных генетических кластеров – Human echovirus 2, 6, 9, 11, 14, 15, 16, 17, 18, 30; Human coxsackievirus A4, A5, A6, A9, A16, B4, B5, Human poliovirus 1, 2, 3 (Sabin1, Sabin2, Sabin3). В наборе реагентов применяется «горячий старт», который обеспечивается использованием химически модифицированной Taq-полимеразы. Химически модифицированная полимераза (TaqF) активируется при прогреве реакционной смеси при 95°C в течение 15 мин.

Полученные результаты интерпретировались на основании данных об уровне флуоресцентного сигнала относительно фона по соответствующим каналам для контрольных образцов и проб РНК, выделенных из исследуемых образцов. Интерпретация производилась автоматически с помощью программного обеспечения используемого прибора.

Типирование энтеровируса проводилось на базе ФБУЗ "Центра гигиены и эпидемиологии в Краснодарском крае".

2.4. Статистические методы исследования

При планировании работы, составлении дизайна исследования, расчете необходимой выборки применялись принятые в доказательной медицине правила и приемы.

Использовали методы параметрической и непараметрической статистики. Методы описательной статистики включали в себя оценку среднего арифметического (M), средней ошибки среднего значения (m) - для признаков, имеющих непрерывное распределение, а также частоты встречаемости признаков с дискретными значениями. Определение достоверности различий между

качественными показателями сравниваемых групп проводили с помощью критерия χ^2 (хи-квадрат) с учетом поправки Йетса для сравнения частот бинарного признака в двух несвязанных группах парных сравнений.

Для оценки различий значений количественных показателей в разных группах применяли t-критерий Стьюдента для независимых выборок (после проверки распределения признаков на соответствие закону нормального распределения по критерию Колмогорова-Смирнова) или непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Для выявления взаимосвязи для качественных данных проводилось определение отношения шансов, коэффициента сопряженности Пирсона, критерия χ^2 . Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным или меньше 0,05.

На клинико-фармакологическом этапе для проведения объективной оценки эффективности сравниваемых схем лечебных мероприятий сравнивались следующие средние показатели: длительность пребывания в стационаре, длительность интоксикации, сроки нормализации температуры тела, время исчезновения рвоты и диареи, динамика и наличие болей в животе и других проявлений ЭВНИ и ЭВМ.

Формирование электронных баз данных и их статистическая обработка проводилась с помощью коммерческого пакета программы Primer of Biostatistics 4.03 и статистического модуля программы Microsoft Excel 2010 на персональном компьютере.

ГЛАВА 3. Современные тенденции течения эпидемического процесса и клинико-лабораторные особенности энтеровирусной (неполио) инфекции у детей в Краснодарском крае

3.1 Проявления эпидемического процесса энтеровирусной инфекции (неполио) у детей в Краснодарском крае в период 2006-2023 гг.

По данным Роспотребнадзора, многолетняя динамика заболеваемости ЭВНИ по РФ и Краснодарскому краю за 2006-2023 гг. характеризовалась периодическими подъемами и спадами с однотипной тенденцией к росту (Рис.3.1). В 2009-2023 гг. уровни заболеваемости этой инфекцией в Краснодарском крае были в 1,28-26,3 раза ниже, чем в целом по стране.

В период с 2009 по 2013 гг. в Российской Федерации отмечался рост заболеваемости ЭВНИ в 1,57 раза: с 7,18 до 11,26 на 100 тыс. населения. При этом уровни заболеваемости этой инфекцией среди совокупного населения в 2013 г. (первый пиковый подъем заболеваемости) в Краснодарском крае были ниже среднероссийских значений в 1,34 раза (РФ - 11,26 на 100 тыс. населения, Краснодарский край - 8,38 на 100 тыс. населения). Начиная с 2013 г. активность эпидемического процесса ЭВНИ снизилась. В 2015 г. в Краснодарском крае было зарегистрировано самое значимое снижение показателя заболеваемости этой инфекцией (в 7,98 раза с 8,38 на 100 тыс. населения в 2013г. до 1,05 на 100 тыс. населения в 2015г.), по сравнению с РФ. В 2017 г. в РФ отмечен очередной подъем заболеваемости, уровень заболеваемости достиг максимальных значений (16,36 на 100 тыс. населения) за весь период наблюдения и превысил (в 1,45 раза) показатель заболеваемости 2013 года (2013 г.-11,36 на 100 тысяч). В Краснодарском крае показатель заболеваемости был в 2,25 раза ниже среднероссийских значений и составлял 7,27 на 100 тысяч населения (Рис.3.1). В 2018 г. в стране завершился очередной цикл подъема заболеваемости, начавшийся в 2016 г., было зарегистрировано 14,4 тысяч случаев ЭВНИ, показатель заболеваемости составил

9,85 на 100 тысяч населения. В 2019 г. отмечался рост показателя заболеваемости ЭВНИ по сравнению с 2018 г. на 22,2% (2018г.- 9,85 на 100 тысяч населения, 2019 г. - 12,63 на 100 тысяч населения (Рисунок 3.1). На фоне беспрецедентных противоэпидемических мероприятий, направленных на борьбу с пандемией COVID-19, в 2020 г. отмечено снижение заболеваемости ЭВНИ по РФ в 15,6 раза (в том числе энтеровирусным менингитом – в 24 раза) (Рисунок 3.1).

В 2021 - 2022 г. имел место постепенный рост заболеваемости и возвращение показателей, предшествующих периоду пандемии COVID-19 (2009-2019 гг.). Так, в 2023 г. уровень заболеваемости ЭВНИ среди совокупного населения составил в Краснодарском крае 7,51 на 100 тысяч населения и не имел существенных отличий от уровня заболеваемости по РФ (7,59 на 100 тысяч населения) (Рисунок 3.1).

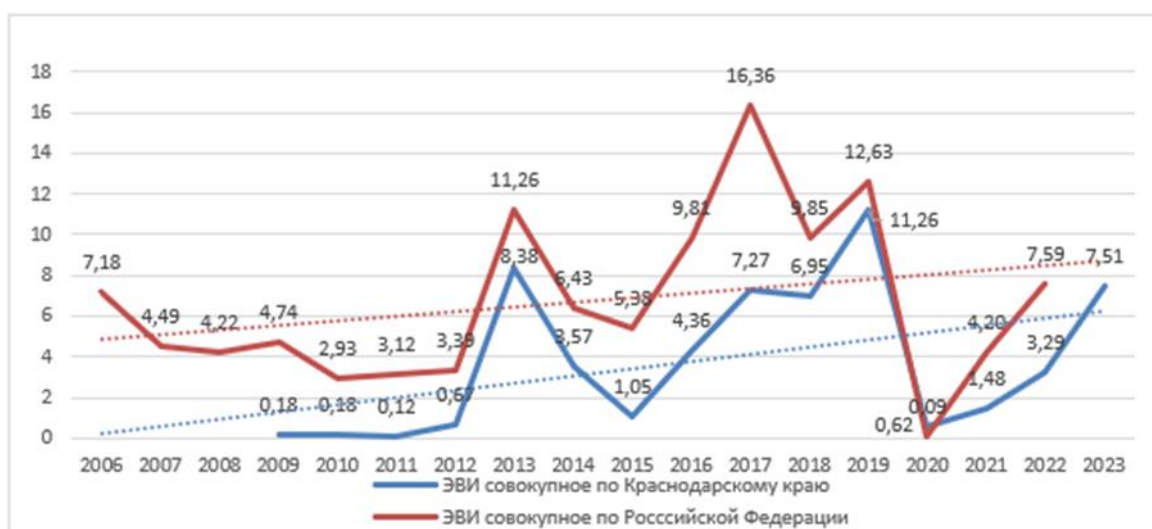


Рисунок 3.1 – Энтеровирусная инфекция по РФ и Краснодарскому краю в 2006–2023 гг. (интенсивный показатель на 100 тыс. населения)

Одним из основных этапов при разработке стратегии профилактики ЭВНИ является изучение уровней заболеваемости и возрастной структуры среди детского населения. Учитывая геополитическое расположение Краснодарского края, усиление миграционных потоков, развитие туризма в последние годы с высокой антропогенной нагрузкой, в регионе сохраняется высокий риск завоза и

распространения инфекционных заболеваний среди детского населения, в том числе ЭВНИ.

В Краснодарском крае на 01.01.2021 проживало 1192707 детей до 17 лет включительно. По данным Управления Роспотребнадзора по Краснодарскому краю, в 2019 г. было зарегистрировано 555 случаев ЭВНИ среди детей и подростков, при этом показатель заболеваемости составлял 46,53 случаев на 100 тыс. детского населения, что является максимальными значениями за весь период наблюдения. В 2020 г. (год начала пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в крае было зарегистрировано только 32 случая ЭВНИ, уровень заболеваемости снизился в 17,3 раза и составлял 2,45 случая на 100 тыс. детского населения, что, очевидно связано с комплексом мер, направленных на предотвращение завоза и распространения COVID-19 на территорию края.

Ретроспективный анализ заболеваемости ЭВНИ детского населения (0-17 лет) РФ показал, что заболеваемость энтеровирусной (неполио) инфекцией характеризовалась тенденцией к росту, при этом интенсивность эпидемического процесса этой инфекции в 2006-2022 гг. выросла в 1,2 раза ($p < 0,01$) с 29,96 до 34,80 на 100 тыс. детского населения (рисунок 3.2). Современные тенденции течения эпидемического процесса ЭВНИ и ЭВМ в стране характеризовались разнонаправленными тенденциями, с наличием периодов подъема и спадов уровней заболеваемости. В динамике заболеваемости наблюдалась тенденция к снижению показателей заболеваемости ЭВМ в 2,26 раза с 9,5 на 100 тыс. детского населения в 2006 г. до 4,2 в 2022 г. на 100 тыс. детского населения. Пиковые уровни заболеваемости ЭВНИ и ЭВМ были зарегистрированы в 2013 г. (55,19 и 10,47 на 100 тыс. детского населения, соответственно), 2017 г. (75,72 и 9,51 на 100 тыс. детского населения, соответственно) и 2019 г. (53,3 и 9,1 на 100 тыс. детского населения, соответственно). Минимальные уровни заболеваемости среди детского населения ЭВНИ и ЭВМ отмечались в стране в 2020 году и составляли 3,5 и 0,5 на 100 тыс. детского населения, соответственно. Последнее, по-видимому, было связано с недостатками в учете и регистрации данных нозоформ в период пандемического распространения COVID-19.

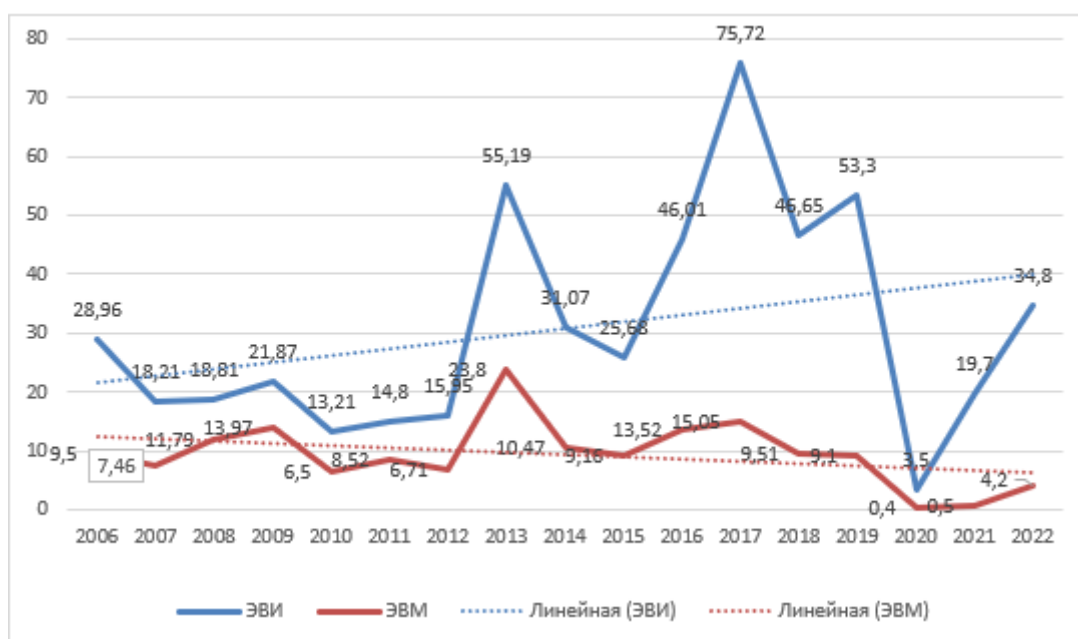


Рисунок 3.2 – Заболеваемость ЭВНИ и ЭВМ у детей по Российской Федерации (2006-2022 гг.)

Ретроспективный анализ заболеваемости ЭВНИ и ЭВМ детского населения (0-17 лет) Краснодарского края показал, что, как и в целом по стране, многолетняя динамика заболеваемости ЭВНИ характеризовалась разнонаправленными тенденциями к росту заболеваемости с периодами спадов и подъемов. Высокая активность эпидпроцесса ЭВНИ на территории региона, по сравнению с Российской Федерацией подтверждается существенным ростом показателей заболеваемости (в 46,94 раза ($p < 0,01$) с 0,7 на 100 тыс. детского населения в 2009 г. до 34,86 на 100 тыс. детского населения в 2023г.) (Рисунок 3.3).

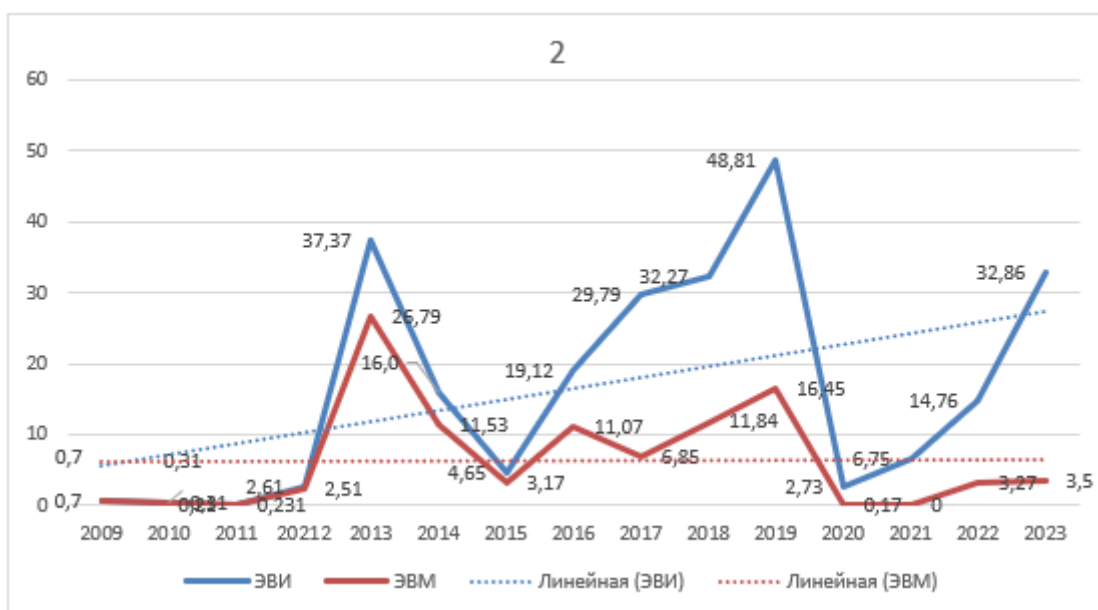


Рисунок 3.3 – Заболеваемость ЭВНИ и ЭВМ у детей по Краснодарскому краю (2009 – 2023 гг.)

Динамика заболеваемости ЭВМ в регионе характеризовалась стабильной тенденцией, однако уровни заболеваемости за период 2009-2023 гг. выросли в 5 раз и составили в 2023 году - 3,5 на 100 тыс. детского населения (2009 г. - 0,7 на 100 тыс. детского населения).

Наблюдения последних лет показывают, что на территории Краснодарского края активизация эпидемического процесса энтеровирусной инфекции обусловлена притоком населения для отдыха. С этой точки зрения не менее важно рассмотреть течение эпидемического процесса ЭВНИ в Краснодарском крае с позиций деления на степные и приморские административные территории, в которых регистрируется высокая интенсивность турпотока. По официальным данным администрации Краснодарского края, численность туристов 2022 г. превысила 13 миллионов человек, превышает в 2,5 раза выше постоянно проживающего населения края.

Согласно данным официальной статистической отчетности Роспотребнадзора в 2009-2023 годы в крае было зарегистрировано 2071 случаев ЭВНИ у детей, причем доля случаев в приморских территориях от общего числа заняла 94,7%. В степных территориях число случаев ЭВНИ распределялось по годам более равномерно. Волнообразный характер эпидемического процесса и

выявление заболевших детей, преимущественно, на приморских территориях, связаны с активным туристическим потоком именно в эти районы края (рисунок 3.4). По гендерному составу преобладали девочки – 56,0% (1159) детей, мальчиков было 44,0% (912) детей. В 91% случаев дети посещали детские организованные коллективы.



Рисунок 3.4 – Число случаев ЭВИ у детей 0–17 лет в Краснодарском крае в 2009–2022 гг. целом и по степным территориям (по данным Управления Роспотребнадзора).

Установлено, что в структуре заболевших ЭВНИ дети занимают преобладающее место, в частности в 2018 г они составили 95,7% от числа всех заболевших в Краснодарском крае. 50% заболевших ЭВНИ детей были в возрасте 7-14 лет. Дети 1-6 лет в разные годы регистрировались от 10% (2020 г.) до 90% (2021 г.). Доля детей 15-17 лет среди заболевших этой инфекцией в разные годы варьировала от 2,3% (2023 г.) до 34% (2015 г.). Наиболее опасна данная инфекция может протекать у младенцев до 1 года, и в отдельные годы доля таких детей составляла 2-4,7%, что не может не вызывать тревоги (Рисунок 3.4.). Представленные данные возрастной структуры заболевших вероятно связаны с изменением спектра циркулирующих серотипов НПЭВ, этот аспект был проанализирован в дальнейшем в ходе исследования (рисунок 3.5).

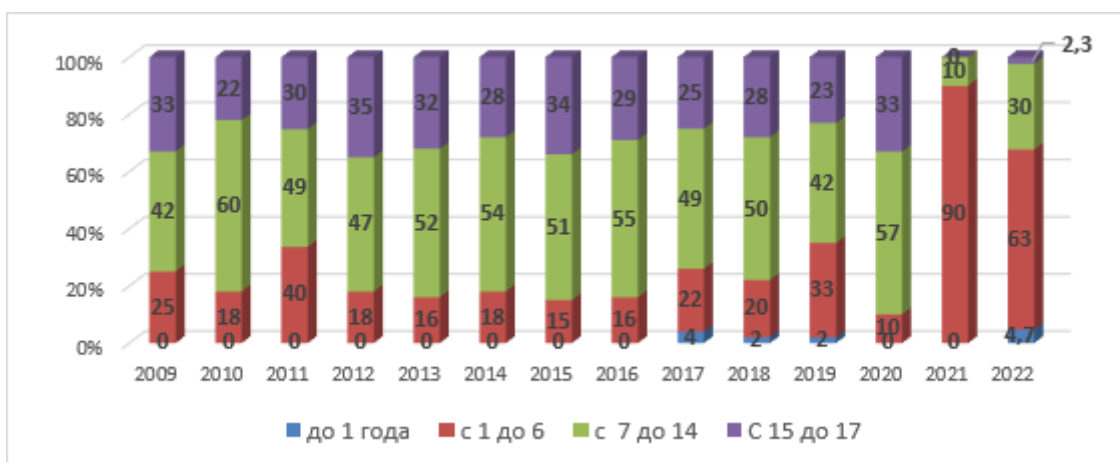


Рисунок 3.5 – Возрастная структура больных ЭВНИ детей в Краснодарском крае в 2009–2022 гг.

Анализ сезонности ЭВНИ представлен на рисунке 3.6. Заболеваемость ЭВНИ значительно колеблется по месяцам года, пик приходится на июль - сентябрь, наименьшие показатели на январь-апрель и ноябрь-декабрь (рисунок 3.7). Очевидно, что в данном случае речь идет о сочетании климатического и миграционного факторов.

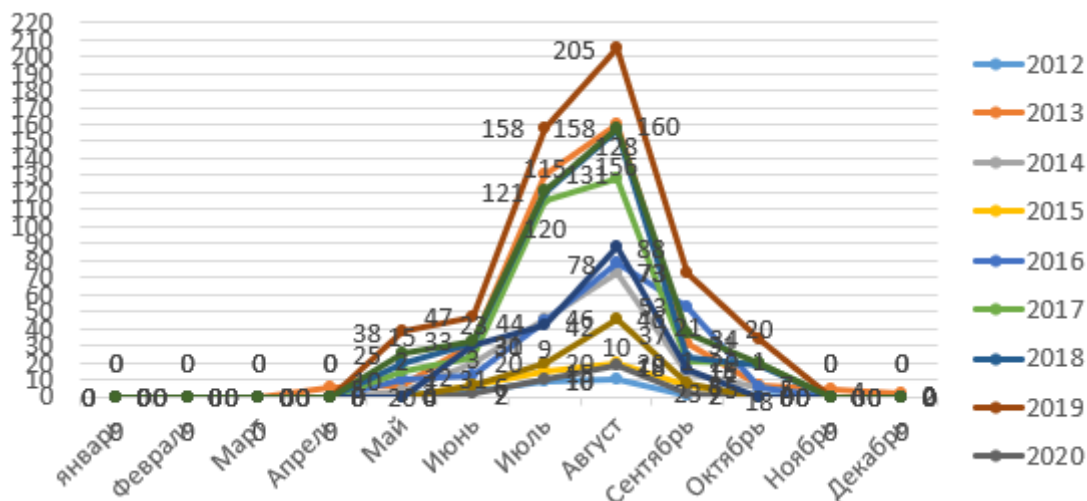


Рисунок 3.6 – Число случаев ЭВНИ по месяцам детского населения в Краснодарском крае в 2012 -2020 гг.

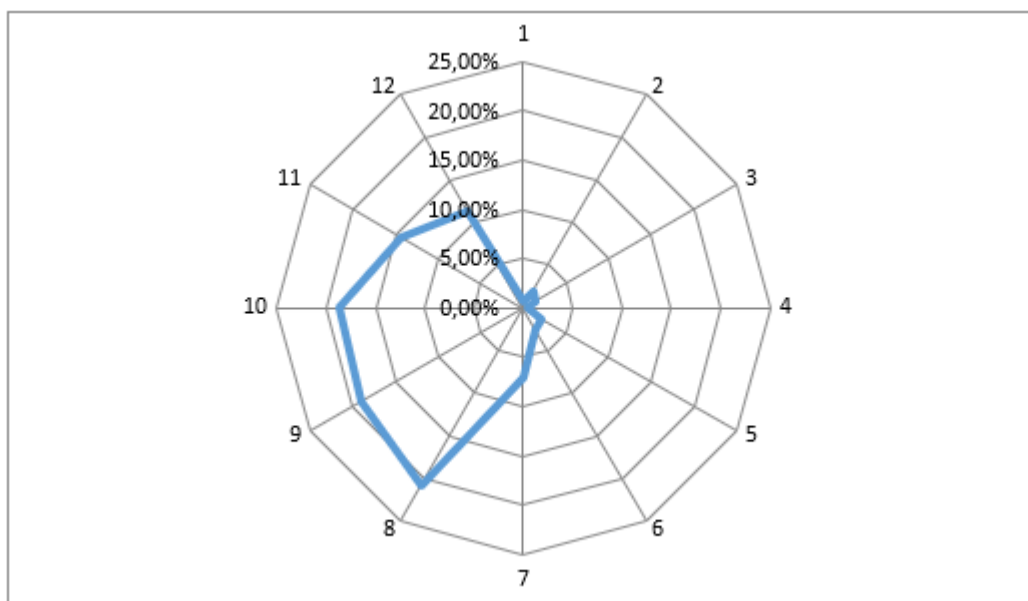


Рисунок 3.7 – Сезонные колебания заболеваемости ЭВНИ по месяцам (средние многолетние значения).

Таким образом, ретроспективный анализ заболеваемости ЭВНИ и ЭВМ детского населения (0-17лет) Краснодарского края показал разнонаправленные тенденции к росту заболеваемости с периодами спадов и подъемов. Высокая активность эпидпроцесса ЭВНИ на территории анализируемого региона, по сравнению с Российской Федерацией, подтверждается существенным ростом показателей заболеваемости (в 46,94 раза с 0,7 на 100 тыс. детского населения в 2009 г. до 34,86 на 100 тыс. детского населения в 2023г.) ($p < 0,01$). Динамика заболеваемости ЭВМ в регионе характеризовалась стабильной тенденцией, однако уровни заболеваемости за период 2009-2023 гг. выросли в 5 раз и составили в 2023 году - 3,5 на 100 тыс. детского населения (2009 г.- 0,7 на 100 тыс. детского населения).

Особенностью эпидпроцесса ЭВНИ в Краснодарском крае является высокий удельный вес детского населения, составляющий в отдельные годы до 95% от общего числа переболевших. В структуре заболеваемости по средним многолетним значениям более 50% составляют школьники. Также отмечается возрастание доли младенцев в 2017-2019 гг. Если в предыдущие годы регистрации доля детей до года составляла около 1%, то в этот период удельный вес заболевших этой инфекцией

детей до 1 года достигал 2-4,7%. Пик заболеваемости ЭВНИ приходится на июль - сентябрь, что совпадает с максимальным туристическим сезоном и объясняет превалирование случаев заболевания в приморских территориях.

3.2 Структура серотипов неполиомиелитных энтеровирусов у госпитализированных детей и из объектов окружающей среды.

В разные годы структура ЭВНИ среди заболевших в Краснодарском крае изменялась. В 2009-2012 гг. чаще регистрировали ЕСНО 6, с 2013 г. наиболее часто выделялся вирус ЕСНО 30, а с 2017 г. лидирующие позиции заняли энтеровирус 71 типа и вирус Коксаки В3 [Жукова Л.И. и др., 2018]. В 2020 г. установлено значительное снижение разнообразия циркулирующих среди населения неполио энтеровирусов (НПЭВ) (13 типов по сравнению с 41 в 2019 г.), а уход от доминирования вируса ЕСНО 30 привел к отсутствию выявления случаев энтеровирусного менингита, вызванного его эпидемическими вариантами [О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021].

В 2015-2019 гг. было исследовано 1281 проб от больных детей, госпитализированных в стационар, с клинически выставленным диагнозом ЭВНИ. В 207 пробах (16,2%) были идентифицированы различные типы НПЭВ. При этом лидирующие роли в структуре за анализируемый пятилетний период занимали типы ЕСНО 13 и Коксаки В5 - по 20,8%, энтеровирус 71 типа – 17,9% и Коксаки В3 – 13,5% (рисунок 3.8). На долю указанных серотипов приходилось 73% всех верифицированных случаев ЭВНИ среди детей в Краснодарском крае.

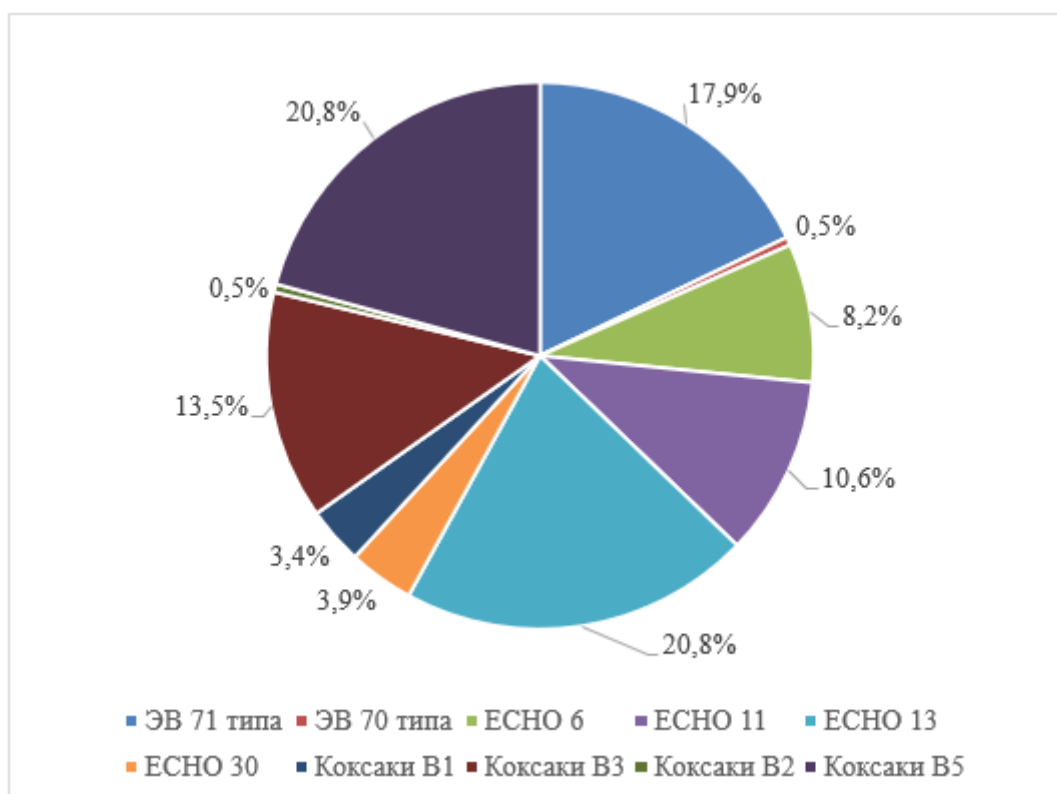


Рисунок 3.8 – Этиологическая структура НПЭВ у детей в 2015-2019 гг по данным госпитализации

В анализируемый период наблюдалась ежегодная смена превалирующих в этиологической структуре серотипов НПЭВ. Так в 2015 и 2019 гг около половины случаев ЭВНИ были вызваны типом ЕСНО 13, в 2017 году 54% случаев ЭВНИ у детей в Краснодарском крае были вызваны энтеровирусом 71 типа. В то же время НПЭВ ЕСНО 11 обнаруживался с частотой от 6 до 18% во все годы наблюдения (рисунок 3.9).

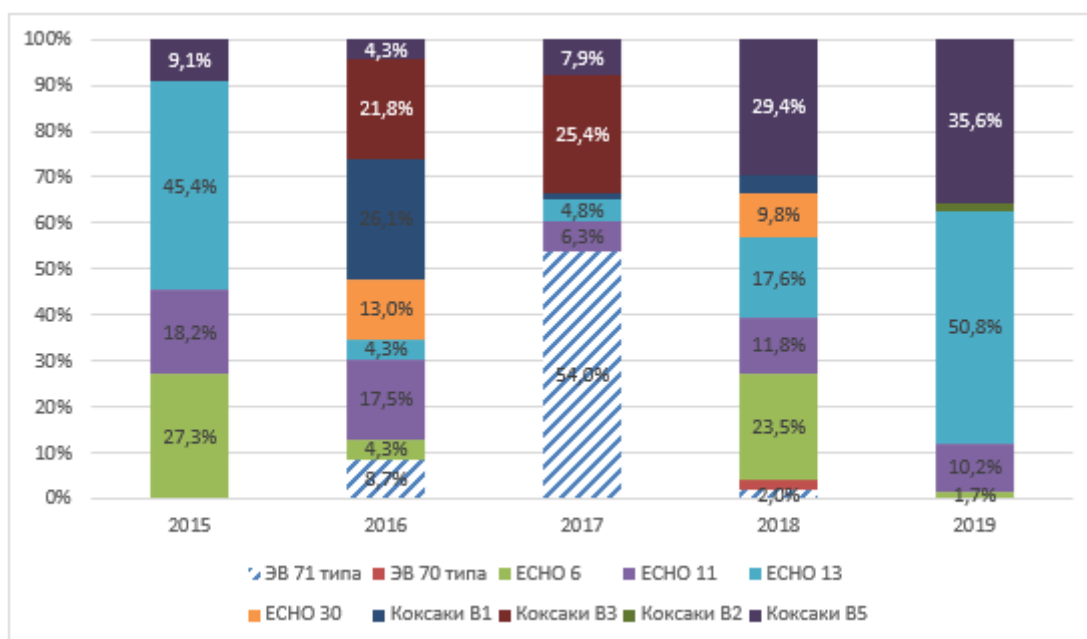


Рисунок 3.9 – Динамика структуры НПЭВ у госпитализированных детей за 2015-2019 гг.

Научный и практический интерес вызывает взаимосвязь между этиологической структурой ЭВНИ и ее клиническими формами, что и явилось предметом изучения в последующем разделе работы. В 2018 г. из отобранных 342 проб сточных вод в городах Краснодар, Анапа, Сочи, Новороссийск, а также в Красноармейском и Туапсинском районах выделено 63 изолята, в том числе, Коксаки В5 - 23 (36,5%), ЕСНО 6 – 7 (11,1%), ЕСНО 11– 7 (11,1%), ЕСНО13 – 3 (4,8%), ЕСНО30-1 (1,6%), кроме того, в трети проб выявлены полиовирусы 3-го типа – 19 (30,1%) и 1-го типа- 3 (4,8%).

Анализ показывает, что в том же 2018 году среди выделенных от больных детей НПЭВ преобладали Коксаки В5 – 29,4%, ЕСНО 6 – 23,5%, ЕСНО 13 – 17,6%, ЕСНО 11– 11,8%. Таким образом, сопоставление структуры НПЭВ полученных от больных детей и из сточных вод показало почти полное совпадение четырех первых рейтинговых мест.

Полученные совпадения в частоте выявления определенных серотипов НПЭВ в сточных водах и в биоматериале пациентов позволяют сделать вывод о существовании двух путей передачи (водного и пищевого), вносящих вклад в

эпидпроцесс данной инфекции в регионе.

Таким образом, в Краснодарском крае за десятилетний период наблюдения с 2009 по 2023 гг. Отмечалось увеличение заболеваемости детского населения ЭВНИ, однако, в 2020 году имело место существенное снижение заболеваемости, что, очевидно, связано с комплексом противоэпидемических мер в период пандемии что объясняется массовыми туристическими потоками, особенно в летне-осенний период, когда отмечается пик заболеваемости. До 75% больных ЭВНИ составляют дети школьного возраста, но к современным тенденциям эпидемического процесса ЭВНИ можно отнести увеличение доли младенцев в структуре детской возрастной группы. Необходимо отметить значительные изменения по годам структуры циркулирующих ЭВНИ что поддерживает эпидемический процесс ЭВНИ. Тот факт, что структура серотипов энтеровирусов, выделенных от больных детей и из окружающей среды во многом совпадает, указывает на вероятность как контактного, так водного и пищевого путей заражения.

3.3 Особенности проявлений энтеровирусной инфекции у детей разных возрастных групп и при различных типах неполиомиелитных энтеровирусов

Клинически ЭВНИ характеризуется полисистемностью и полиморфностью проявлений. Ряд авторов выделяют около 20 синдромов-«масок» этой инфекции [Канаева О.И., 2014; Мартынова Г.П., 2014; Попов А.Ф. и др., 2014]. В нашем исследовании заболевание у детей наиболее часто протекало в форме серозного менингита (27,8%). У 60,2% болезнь протекала в виде изолированных форм, у 12,0% детей регистрировали сочетание двух или более синдромов. Среди «малых» форм ЭВНИ у детей наиболее часто регистрировались герпангина (24,31%), у 14,6% детей развился гастроэнтерит (рисунок 3.10).

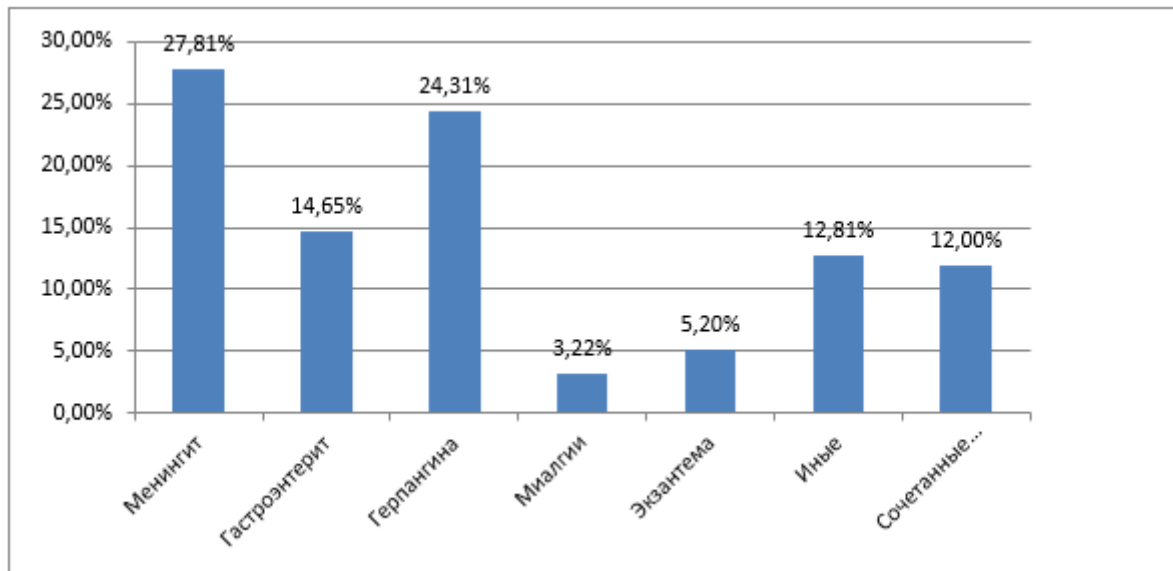


Рисунок 3.10 – Частота клинических форм ЭВНИ у детей (0-17 лет) по данным госпитализации с 2015 по 2023 гг.

В зависимости от возраста детей ЭВНИ протекала в разных клинических вариантах, представленных в таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Частота клинических форм ЭВНИ в различных возрастных группах.

Клиническая форма	Возрастные группы			P<0,05
	1-3 г (n=150) n (%; 95% ДИ)	4-6 л (n=146) n (%; 95% ДИ)	7-17 л (n=236) n (%; 95% ДИ)	
	1	2	3	
Менингит (n=148)	38 25,3%/25,7%	45 30,8%/30,4%	65 27,5%/43,9%	1-3
Герпангина (n=129)	7 4,7%/5,4%	28 19,2%/21,7%	94 39,8%72,9%	1-2; 1-3; 2-3

Гастро- энтерит (n=78)	43 28,6%/55,1%	21 14,4%/26,9%	14 5,9%/17,9%	1-2; 1-3
Стоматит (n=64)	37 24,6%/57,8%	17 11,6%/26,5%	10 4,2%15,6%	1-3
Экзантема (n=28)	6 4,0%/21,4%	12 8,2%/42,8%	10 4,2%/35,7%	-
Миалгия (n=17)	-	2 1,4%/11,8%	15 10,3%/88,2%	-
Иные (n=68)	19 12,7%27,9%	21 14,4%/30,9%	28 11,9%41,2%	-
Всего	150 (28,20; 24,38- 32,02)	146 (27,44; 23,65- 31,33)	236 (44,36; 40,14- 48,58)	1-3, 2-3
Сочетанные (n=133)	56 (10,53; 7,92- 13,14)	35 (6,58; 4,02-8,08)	42 (7,89; 5,68- 10,28)	-

1-2 - различия между возрастными группами 1-3 и 4-6 лет достоверны

($p < 0,05$);

1-3 - различия между возрастными группами 1-3 и 7-17 лет достоверны

($p < 0,05$);

2-3 - различия между возрастными группами 4-6 и 7-17 лет достоверны

($p < 0,05$).

Как следует из приведенных данных в раннем детском возрасте достоверно чаще ЭВНИ протекает в форме ЭВМ, гастроэнтерита и стоматита. У детей школьного возраста, помимо менингита/менингоэнцефалита, чаще развивается

герпангина ($p < 0,05$). Кроме этого, стоит отметить, у детей в возрастной группе 1 - 3 года чаще имеет место сочетание двух и более форм ЭВНИ, однако эти различия недостоверны ($p > 0,05$). Возрастная группа 4-6 лет по большинству клинических форм занимает промежуточное положение между ранним и школьным возрастом.

Мы изучили частоту различных вариантов течения ЭВНИ в отдельных возрастных группах. Вирусные менингиты чаще регистрировались у детей 7-17 лет (75% случаев всех менингитов). Герпангина чаще наблюдалась у детей 7-17 лет; экзантема в 42,8% случаев регистрировали у детей 4-6 лет; миалгию чаще регистрировали у детей подросткового возраста, энтеральные и катаральные формы – у детей 1-3 лет. Обследование на выявление серотипов ЭВНИ проведено у 106 детей (таблица 3.2).

Таблица 3.2 – Структура клинических форм ЭВНИ при различных серотипах по данным госпитализации.

Нозологическая форма	Серотип энтеровируса			
	ЕСНО 30 (n = 41)	ЕСНО 13 (n = 17)	Коксаки В5 (n = 25)	ЭВ 71 типа (n = 23)
Менингит	40 (97,5%)	15 (88,2%)	15 (60,0%)	18 (78,3%)
Менингоэнцефалит	-	-	1 (4,0%)	5 (21,7%)
Экзантема	-	-	7 (28,0%)	-
Герпангина	-	2 (11,8%)	2 (8,0%)	-
Гастроэнтерит	1 (4,8%)	-	-	-
Сочетанная	1 (2,4%)	-	19 (76,0%)	-

Из полученных данных видно, что серотипы ЕСНО 13 и 30 манифестируют в форме серозного менингита, ЭВ 71 типа – менингита (78,3%) и менингоэнцефалита (в 21,7% случаев). Спектр клинических форм наиболее разнообразен при серотипе Коксаки В5, в большинстве случаев ЭВНИ при этом серотипе протекает с сочетанием нескольких клинических форм.

Ранее в работе показаны ежегодные изменения этиологической структуры ЭВНИ, в частности, в 2015 и 2019 гг. в этиологической структуре отмечалось

превалирование энтеровируса ЕСНО 13, а в 2017 г. по частоте регистрации преобладал энтеровирус 71 типа. По нашим данным, ЕСНО 13 чаще вызывал такую клиническую форму, как вирусный менингит. Различия в нозологической структуре клинических форм напрямую связаны с изменением этиологии ЭВНИ в разные эпидемические сезоны (рисунок 3.11).

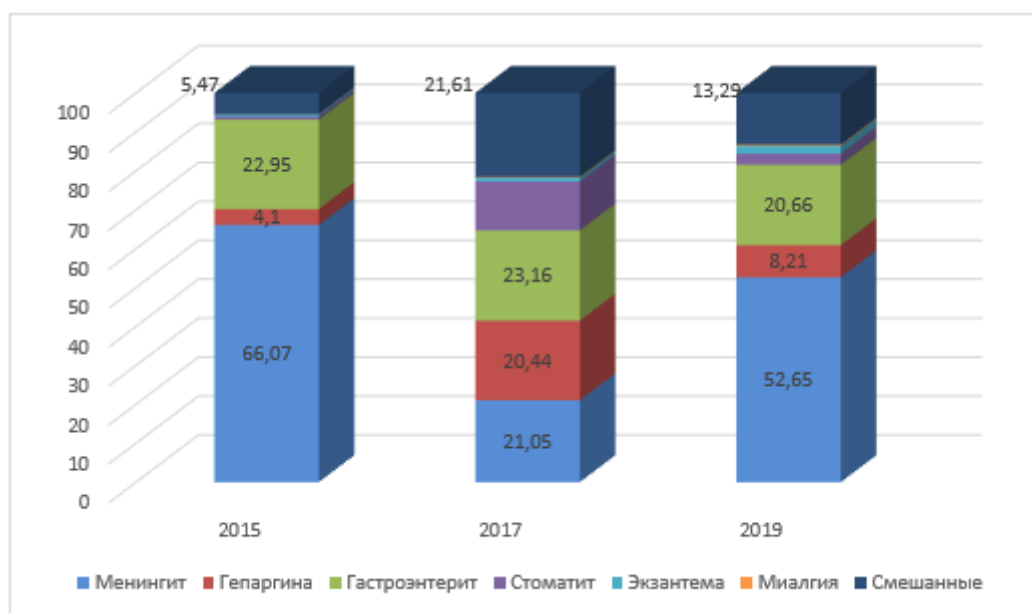


Рисунок 3.11 – Особенности нозологической структуры энтеровирусной инфекции в зависимости от преобладающего в эпидемическом сезоне серотипа энтеровируса.

Наиболее яркую клиническую картину, бурное и прогрессирующее течение дает серозный энтеровирусный менингит (ЭВМ), в связи с чем эта клиническая форма единственная среди ЭВНИ подлежит отдельной регистрации. По данным Управления Роспотребнадзора по Краснодарскому краю, ЭВМ занимает одно из ведущих мест в структуре клинических форм ЭВНИ, при этом его доля в отдельные годы колеблется от 21,05% до 100,0%, но такая частота регистрировалась только в 2010 и 2011 годах что, по-видимому, связано с выборочным обследованием детей с клиникой менингита/менингоэнцефалита в условиях краевой больницы. Кроме того, отрицательная динамика удельного веса ЭВМ в структуре ЭВНИ у детей в

последующие годы позволяет предположить, что снижение удельного веса ЭВМ может быть связано с расширением круга обследуемых лиц и клинических показаний к обследованию на ЭВНИ при экзантемных и «малых» формах инфекции (рисунок 3.12).

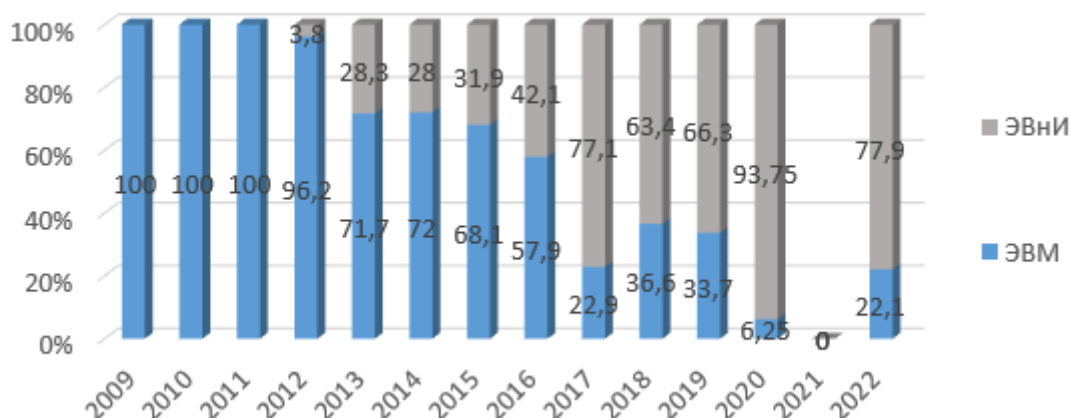


Рисунок 3.12 – Доля ЭВМ в структуре ЭВНИ у детей по Краснодарскому краю в разные годы (по данным Роспотребнадзора)

У 148 пациентов, госпитализированных с ЭВМ, в возрасте от 1 года до 17 лет, установлено преобладание среди заболевших детей в возрасте 7-17 лет до 43,9%; (Рисунок 3.13).

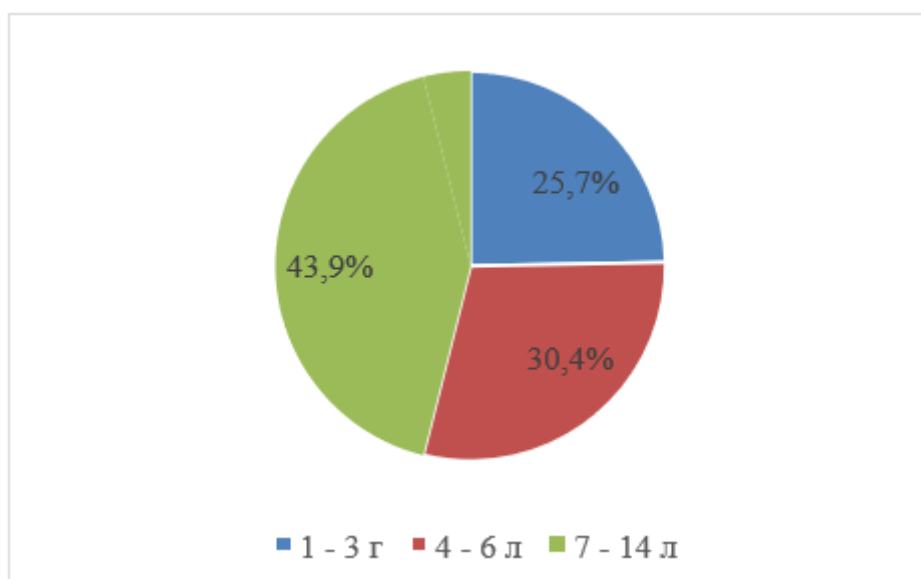


Рисунок 3.13 – Характеристика возрастной структуры детей с энтеровирусным менингитом

В этиологической структуре ЭВМ почти половину (46,1%) занимает ЭВНИ серотипа ЕСНО 30. Энтеровирус 71 типа по нашим данным, обусловил каждый пятый случай менингита (20,2%), ЕСНО 13 и Коксаки В5 были выявлены в 16,8% случаев ЭВМ каждый.

Серьезный менингит, вызванный энтеровирусами, развивался остро с повышения температуры тела до фебрильных цифр (у 97,4% детей), которая сохранялась в течение 2-5 дней. Характеризовался резкой головной болью (94,2%), рвотой (85,7%), иногда нарушением сознания и судорогами. Появление менингеальных знаков не в первые сутки заболевания (на 2-е, 3-и или даже 4-е сутки) затрудняло своевременную диагностику и ухудшало прогноз течения болезни. В цереброспинальной жидкости отмечался плеоцитоз лимфоцитарного характера при нормальном содержании белка.

Одной из наиболее неблагоприятных форм ЭВНИ является менингоэнцефалит, который развивался у 20% больных ЭВМ, и сопровождался поражением вещества мозга, чаще мозжечка. По нашим данным менингоэнцефалит чаще был обусловлен энтеровирусом 71 типа, реже Коксаки В5.

Если говорить о других формах ЭВНИ, то, по нашим данным, безусловным лидером являются герпангина (24,31%), несколько реже отмечался гастроэнтерит, реже миалгия, энтеровирусная экзантема. В каждом четвертом случае имело место сочетание двух или даже более форм ЭВНИ.

Энтеровирусная герпангина у 95,6% детей развивалась остро, регистрировали лихорадку до 38,5°C длительностью до 3 дней, отмечали симптомы интоксикации - слабость, вялость (81,5%), снижение аппетита (71,5%). В зеве отмечали гиперемию слизистой оболочки мягкого неба, небных дужек, миндалин. Отличительным признаком являлось наличие мелких папул с красным венчиком, трансформирующихся в везикулы и сохраняющихся в течение 3-5 дней.

При энтеровирусной экзантеме интоксикация была не выражена, у 71,2% детей кожные проявления появлялись в первые сутки болезни и были выражены в виде пятнисто-папулезной (42,1%), пятнистой (31,1%) и мелкоточечной (17,9%)

сыпи, у 5,4% детей сыпь была полиморфная, а у 3,1% - геморрагическая. Экзантема сохранялась не дольше 3 дней, у части детей на языке и слизистой рта образовывались афты.

Эпидемическая миалгия чаще развивается у 2,82% детей, преимущественно, школьников. Характерны повышение температуры тела до фебрильных цифр, а также симптомы интоксикации. Боль носила приступообразный характер, появлялась при изменении положения тела и на вдохе. Четкой локализации болей выявлено не было, болевой синдром мог проявиться в животе (области эпигастрия, околопупочная, подвздошная) или конечностях, чаще в ногах (85,3%), реже в руках (14,7%). Обычно продолжительность болевого синдрома не превышает 4-5 дней.

Энтеровирусный гастроэнтерит проявлялся лихорадкой (92,1%), жидким водянистым стулом 5-15 раз в сутки (97%) детей, рвотой (90,1%), болями в животе (85%). Данная форма инфекции чаще развивалась у детей раннего возраста и обычно прекращалась в течение 3 дней.

Таким образом, в ходе данного раздела исследования установлено, что удельный вес ЭВМ в структуре ЭВНИ у детей, колеблется за период наблюдения с 2009 по 2023 гг. от 21,05 до 100%, составляя в среднем 45,44%. Эпидемиологический анализ показал уменьшение доли ЭВМ в структуре ЭВНИ за 10-летний период. На втором и третьем местах в нозологической структуре ЭВИ находятся герпангина и гастроэнтерит, до четверти случаев инфекции протекает с сочетанием двух и более клинических форм.

Особенностью течения ЭВНИ у детей раннего возраста является выраженная воспалительная реакция, гипертермия, большая частота развития респираторной формы, а также гастроэнтерита и стоматита. Для детей школьного возраста характерно развитие менингита/менингоэнцефалита и герпангины.

ГЛАВА 4. СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ ЭНТЕРОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

4.1 Сравнительная оценка терапевтической эффективности препаратов противовирусного действия при энтеровирусном менингите у детей

Динамику купирования основных клинических проявлений в нашем исследовании оценивали на основании данных от 285 госпитализированных детей с менингитом, герпангиной или гастроэнтеритом. Диагноз энтеровирусной инфекции подтверждали с использованием метода ПЦР.

У 84,2 % детей раннего возраста, госпитализированных с ЭВМ, состояние при поступлении оценивалось как тяжелое. Преобладающими в клинической картине симптомами были повышение температуры (89,5 %), головная боль (89,5%), рвота (68,4%), выраженный интоксикационный синдром. У 18,4% детей лихорадка ($38,5^{\circ}\text{C}$ и выше) сопровождалась развитием судорог. Подавляющее большинство детей (84,2%) с ЭВМ поступили в стационар на 2-е сутки (55,3% детей) и дольше (28,9% детей) от начала заболевания, в первые сутки болезни были госпитализированы только 15,8% детей. В 18,4% по тяжести состояния были госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии.

В общем анализе крови у 52,6% детей отмечался значительный лейкоцитоз от $13,5$ до $23,4 \cdot 10^9/\text{л}$ у 23,7% детей лейкопения $3,8 \cdot 10^9/\text{л}$ и ниже, у остальных детей 23,7 % уровень лейкоцитов варьировал в пределах возрастных норм. Определяющим лабораторным признаком ЭВМ является нарушение состава цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). Согласно полученным данным, ликвор у пациентов с ЭВМ был, как правило, бесцветным, прозрачным, изредка белесоватым или желтоватым оттенком 7,9 %. Во всех случаях определялся цитоз, преимущественно лимфоцитарный, различной степени выраженности – до 100 клеток в 1 мкл - у 18 детей (47,4%), от 100 до 300 клеток - у 16 детей (42,1%), свыше

300 клеток у 4 детей (10,5%), так же в большинстве случаев (22 ребенка 57,9%) в ЦСЖ отмечалось повышение уровня белка от 0,4 до 0,6 г/л.

Эффективность проводимой этиотропной терапии оценивалась с учетом клинической симптоматики болезни на основании купирования основных клинических симптомов ЭВМ и нормализации лабораторных данных (Таблица 4.1)

Таблица 4.1 – Частота основных клинических и лабораторных симптомов ЭВМ у детей раннего возраста, получавших препараты А и В в динамике лечения

Симптом	Группа 1Ам(n=19)			Группа 1Вм (n=19)			χ^2 ; p 10-е сутки	χ^2 ; p 20-е сутки и
	Поступ- ление	10-е сутки	20-е сутки	Поступл ение	10-е сутки	20-е сутки		
Гипертермия	17 (89,5%)	9 (47,4%)	2 (10,5%)	17 (89,5%)	3 (15,8%)	1 (5,3%)	4,39; 0,04	0,40; 0,52
Рвота	13 (68,4%)	3 (15,8%)	0	13 (68,4%)	1 (5,3%)	0	1,11; 0,29	-
Головная боль	18 (94,7%)	6 (31,6%)	2 (10,5%)	16 (84,2%)	3 (15,8%)	1 (5,3%)	1,31; 0,25	0,40; 0,52
Лейкоцитоз в ан. крови	9 (47,4%)	4 (21,0%)	0	11 (57,9%)	7 (36,8%)	1 (5,3%)	1,15; 0,28	-
Цитоз > 15 клеток в ЦСЖ	19 (100,0%)	8 (42,1%)	0	19 (100 %)	6 (31,6%)	0	0,45; 0,50	-
Наличие РНК НПЭВ в ЦСЖ	10 (52,6%)	4 (21,0%)	0	11 (57,9%)	3 (15,8%)	0	0,16; 0,68	-

Через 10 суток от начала лечения в группе 1Вм статистически значимые различия регистрировали в отношении лихорадочной реакции, по остальным симптомам положительная динамика наблюдалась в обеих группах без статистической разницы (таблица 4.2). Была установлена идентичная эффективность обеих схем лечения, что проявилось в нивелировании частоты купирования симптомов к 20-му дню госпитализации. Установлено, что

продолжительность госпитализации оказалась меньше в подгруппе 1Вм – $21,6 \pm 2,3$ против $27,8 \pm 1,9$ в группе 1Ам ($p < 0,05$).

Состояние дошкольников с ЭВМ при поступлении оценивалось как тяжелое в 82,2% случаев. В клинической картине также преобладали гипертермический синдром (93,3%), головная боль (100%), рвота (88,9%). Необходимо отметить, что данный симптом беспокоил статистически значимо чаще детей 4-6 лет по сравнению с детьми раннего возраста, которые, к тому же, были госпитализированы в 24,4% случаев в более поздние сроки.

В общем анализе крови у детей 4-6 лет в 64,4% (29 детей) случаях регистрировали лейкоцитоз, в 6,7% - лейкопению. В ЦСЖ во всех случаях определялся цитоз, преимущественно лимфоцитарный, различной степени выраженности (таблица 4.2)

Таблица 4.2 – Сравнительный анализ клинико-лабораторных данных у детей дошкольного возраста с энтеровирусными менингитами в динамике заболевания в зависимости от терапии

Симптом	Группа 2Ам (n=22)			Группа 2Вм (n=23)			χ^2 ; p	χ^2 ; p
	Поступление	10-е сутки	20-е сутки	Поступление	10-е сутки	20-е сутки	10-е сутки	20-е сутки
Гипертермия	20 (90,9%)	5 (22,7%)	0	20 (87,0%)	9 (39,1%)	1 (4,3%)	1,53; 0,22	-
Рвота	19 (86,4%)	1 (4,5%)	0 (0%)	21 (91,3%)	1 (4,3%)	0 (0%)	0,01; 0,97	-
Головная боль	21 (95,5%)	3 (13,6%)	1 (3,1%)	21 (91,3%)	2 (8,7%)	3 (9,1%)	0,27; 0,60	0,44; 0,40
Лейкоцитоз в ан. крови	14 (63,6%)	3 (13,6%)	3 (13,6%)	15 (65,2%)	5 (21,7%)	5 (15,2%)	0,51, 0,48	0,51; 0,48
Цитоз ЦСЖ	22 (100,0%)	6 (27,3%)	0	23 (100%)	8 (31,6%)	0	0,10; 0,75	-
Наличие РНК НПЭВ в ЦСЖ	17 (77,3%)	3 (13,6%)	0	16 (69,6%)	6 (26,1%)	0	0,16; 0,68	-

В этой возрастной группе так же проводилось сравнение эффективности этиотропной терапии по вышеперечисленным признакам. В данном случае, как видно из таблицы, при поступлении частота основных симптомов в группах сравнения статистически значимо не отличалась. Спустя 10 суток в подгруппе 2Ам большинство симптомов, в частности гипертермии, головной боли, были купированы, однако различия оказались недостоверными. К 20-му дню госпитализации разница в частоте купирования симптомов нивелировалась, что так же указывает на то, что эффективными оказались обе схемы лечения. Продолжительность госпитализации при различных схемах этиотропной терапии достоверно не различалась 2Вм – $22,6 \pm 2,8$ против $19,8 \pm 2,9$ в группе 2Ам ($p > 0,05$).

У детей школьного возраста спустя 10 суток после начала терапии в группе 3Ам отчетливая динамика купирования гипертермического синдрома, различие достоверно ($p < 0,05$). Кроме этого, в этой группе достоверно чаще к 10 дню лечения отмечалось снижение лейкоцитоз крови и санация ЦСЖ. К 20-му дню госпитализации разница в частоте купирования симптомов нивелировалась, у большинства детей было констатировано выздоровление. Продолжительность госпитализации оказалась достоверно меньше в группе 3Ам – $18,6 \pm 2,0$ дня против $24,9 \pm 1,9$ дней в группе 3Вм ($p < 0,05$) (таблица 4.3.)

Таблица 4.3 – Сравнительный анализ клинико-лабораторных данных у детей школьного возраста с энтеровирусным менингитом в динамике заболевания в зависимости от терапии

Симптом	Группа 3Ам (n=32)			Группа 3Вм (n=33)			χ^2 ; p 10-е сутки	χ^2 ; p 20-е сутки
	Поступ ление	10-е сутки	20-е сутки	Поступ ление	10-е сутки	20-е сутки		
Гипертермия	32 (100%)	2 (6,3%)	0	32 (97,0%)	8 (24,2%)	1 (3,0%)	4,0; 0,04	-
Рвота	31 (96,9%)	0	0	32 (97,0%)	0	0	-	-
Головная боль	32(100 %)	3 (9,4%)	1 (3,1%)	31 (93,9%)	3 (9,1%)	3 (9,1%)	0,02; 0,96	1,0; 0,31
Лейкоцитоз в ан. крови	26 (81,3%)	2 (6,3%)	2 (6,3%)	25 (75,8%)	9 (27,3%)	5 (15,2%)	5,1; 0,03	1,4; 0,24
Цитоз ЦСЖ	32 (100,0%)	2 (6,3%)	0	33 (100%)	8 (24,2%)	0	4,0; 0,04	-
Наличие РНК НПЭВ в ЦСЖ	23 (71,9%)	1 (3,1%)	0	24 (72,7%)	5 (15,2%)	0	2,8; 0,09	-

Также в связи с поставленной задачей нами был проведен анализ эффективности противовирусной терапии ЭВМ в зависимости от сроков ее назначения после начала заболевания. Была сопоставлена частота купирования основных клинических и лабораторных симптомов ЭВМ у детей, получавших противовирусная терапия с 1-3 дня заболевания и с 4 и позже. Из 148 детей большинство (117) начали получать противовирусную терапию в 1-3 сутки заболевания, а 31 – на 4 или позже, что, как правило, было связано с недооценкой состояния и поздней диагностикой ЭВМ. Выявлено, что при позднем назначении противовирусная терапия на 10-й и 20-й дни заболевания затягивались сроки выздоровления как по клиническим, так и по лабораторным симптомам (таблица 4.4).

Таблица 4.4 – Сравнительный анализ клинико-лабораторных данных у детей с энтеровирусным менингитом в динамике заболевания на 10-е сутки и 20-е сутки в зависимости от срока начала ПВТ.

Симптом	Начало ПВТ на 1-3 сутки (n=117)			Начало ПВТ позднее 3 суток (n=31)			χ^2 ; p начало на 1-3 сутки	χ^2 ; p позднее начало
	Поступление	10-е сутки	20-е сутки	Поступление	10-е сутки	20-е сутки		
Лихорадка	117 (100%)	15 (12,9%)	1 (0,9%)	30 (96,8%)	21 (30,0%)	3 (9,7%)	5,2; 0,02	6,8; 0,001
Рвота	103 (88,0%)	1 (0,9%)	0	26 (83,9%)	3 (9,7%)	0	6,8; 0,01	-
Головная боль	111 (94,9%)	10 (8,5%)	4 (3,4%)	28 (90,3%)	3 (9,7%)	7 (22,5%)	0,4; 0,83	2,2; 0,14
Лейкоцитоз более $9,5 \cdot 10^9$	81 (69,2%)	12 (10,3%)	2 (1,8%)	19 (75,8%)	18 (58,1%)	4 (12,9%)	34,7; 0,001	7,6; 0,001
Цитоз ЦСЖ	117 (100,0 %)	26 (22,2%)	0	31 (100,0 %)	12 (38,7%)	1 (3,2%)	3,6; 0,05	-
ПЦР ЦСЖ +	64 (54,8%)	16 (13,7%)	0	17 (54,8%)	6 (19,4%)	0	0,6; 0,44	-

Важность своевременной и адекватной терапии ЭВМ с включением этиотропного компонента демонстрируется на следующем клиническом примере.

Клинический пример

Мальчик Б., 7 лет. Обратился с жалобами на повышение температуры тела до $39,2^{\circ}\text{C}$, головную боль, однократную рвоту.

Заболел остро, в день поступления в стационар. Мама дважды давала ибупрофен. Обратились к участковому педиатру, который направил ребенка в медицинское учреждение с диагнозом ОРИ.

Эпидемиологический анамнез: карантин в ДДУ, который посещает мальчик по серозному менингиту.

Анамнез жизни: родился от 1 беременности, протекавшей нормально, срочных самопроизвольных родов, массой тела 3320 г, длиной 53 см, закричал сразу, выписан из роддома на 3 сутки. На грудном вскармливании до 1,5 мес.

Перенес ветряную оспу в 2 года, ОРИ 2-3 раза в год. Привит по календарю.

Данные осмотра: состояние тяжелое за счёт интоксикации, температуры, головной боли. Сознание ясное, менингеальны знаки сомнительные, по шкале Глазго – 15 баллов. Очаговая неврологическая симптоматика отсутствует. В позе Ромберга устойчив, пальце–носовую пробу выполняет. Язык по средней линии.

Вес - 20 кг, рост - 122 см, ЧД – 26 в минуту в покое, ЧСС – 118 ударов в минуту. По внутренним органам без патологических изменений, сыпи нет.

Учитывая эпиданамнез, гипертермический и катаральный синдромы, интоксикацию и головную боль, предположен диагноз острой респираторной инфекции, острого менингита.

В план обследования включены исследования методом ПЦР слизи зева и фекалий на энтеровирус, консультация невролога, компьютерную томографию головного мозга, люмбальная пункция.

В лечении противовирусная, симптоматическая, инфузионная терапия.

Компьютерная томография 07.10.2022 г. в режиме спирального сканирования: видимой патологии паренхимы мозга не выявлено. Все развитые придаточные пазухи носа- субтотально, ячейки сосцевидных отростков и барабанные полости- тотально, выполнены дополнительным субстратом по типу гипертрофированной слизистой оболочки и слизью. Глоточная миндалина утолщена до 15 мм, перекрывает $\frac{3}{4}$ просвета носоглотки.

Заключение: Катаральный пансинусит, двухсторонний мастоидит, средний отит. Аденоиды 3 степени.

Общий анализ крови от 06.10.2022 г. - лейкоциты $17,3 \cdot 10^9/\text{л}$, эритроциты $5,19 \cdot 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 137 г/л, эозинофилы 3%, нейтрофилы 72%, лимфоциты 21%, моноциты 4%, тромбоциты $233 \cdot 10^9/\text{л}$, СОЭ 17 мм/ч.

Биохимический анализ крови 06.10.2022 г. - без патологии

КЩС от 06.10.2022 г. - pH 7,32, pCO₂ 28,7 мм, pO₂ 42,2 мм, сK⁺ 2,1 мэкв/л, сNa⁺ 131 мэкв/л, сHCO₃ 16,2, SBE -11,1 ммоль/л.

Коагулограмма от 06.10.2022 г. - без патологии.

Анализ ЦСЖ от 07.10.2022 г. - бесцветная, прозрачная, цитоз – 237; белок- 0,25 г/л; лимфоциты -100%, глюкоза - 4,1 мкмоль/л; pH 7,5.

ПЦР ЦСЖ от 07.10.2022 г. - обнаружен Echo 30

ПЦР слизи из зева на энтеровирус от 07.10.2022 г.- обнаружен ЕСНО 30;

ПЦР кала на энтеровирус от 08.10.2022 г. - не обнаружено;

Общий анализ мочи от 08.10.2022 г. - удельный вес 1020, белок – отриц, ацетон +++++,

Консультация врача-невролога от 07.10.2022 г. нейротоксикоз, менингит.

ДИАГНОЗ: Энтеровирусная инфекция, серозный менингит, средней степени тяжести.

Осмотр в динамике 11.10.2022 г. - состояние ребёнка средней тяжести, за счёт симптомов интоксикации, неврологической симптоматики. Самочувствие страдает умеренно. При осмотре температура 36,7°C. Аппетит снижен, жидкость, питание усваивает, рвоты нет. В сознании (Глазго – 15 баллов). Коровые функции сохранены. Черепно-мозговые нервы – глазные щели равны, зрачки равны 2 мм, фотореакции сохранены, движение глазных яблок в полном объеме. Лицо симметричное. Глотание и фонации не нарушены. Объем активных и пассивных движений в конечностях сохранён. Тонус мышц не нарушен. Сухожильные и периостальные рефлексы с рук и ног равные. Менингеальные знаки и ригидность затылочных мышц сомнительные. Очаговая неврологическая симптоматика на момент осмотра не выявлено.

Стул полуоформленный, жёлто – коричневого цвета, до 2 раз в сутки. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

Осмотр 13.10.2022 г.- состояние ребёнка средней степени тяжести, за счёт симптомов интоксикации, неврологической симптоматики. Самочувствие страдает

умеренно. При осмотре температура 36,5°C. Аппетит снижен, жидкость, питание усваивать, рвоты нет. Судорог нет.

Менингеальные знаки, ригидность затылочных мышц сомнительная. Очаговая неврологическая симптоматика на момент осмотра не выявлена.

Общий анализ крови от 13.10.2022 лейкоциты $21,06 \cdot 10^9/\text{л}$, эозинофилы 1%, нейтрофилы 53%, лимфоциты 37%, моноциты 8%, СОЭ 11 мм/ч.

Протокол люмбальной пункции от 20.10.2022 г.: в асептических условиях с диагностической целью была проведена люмбальная пункция в промежутке L3-L4. Жидкость визуально прозрачная, вытекала каплями. Наложена асептическая повязка, осложнений нет.

Результаты ЦСЖ: цитоз-8 клеток; лимфоциты - 100%; белок - 0,25 г/л; глюкоза-2,4 мкмоль/л; pH-7,5.

Результат ПЦР ЦСЖ – патогены не обнаружены.

Общий анализ крови от 20.10.2022 г.- лейкоциты $7,5 \cdot 10^9/\text{л}$, эозинофилы 3%, нейтрофилы 46%, лимфоциты 44%, моноциты 7%, СОЭ 6 мм/ч.

На фоне проводимой терапии состояние ребенка улучшилось, при выписке удовлетворительное. В стационаре находился 15 суток.

Заключительный диагноз:

- основной: А87.0. Энтеровирусная инфекция (ЕСНО 30), серозный менингит, средней степени тяжести;
- сопутствующий: Аденоиды 3 ст. Астенический синдром.

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует целесообразность ранней диагностики и адекватной терапии ЭВМ с включением этиотропных средств. В данном случае был использован противовирусный препарат умифеновир.

В клиническом примере отражены характерные особенности ЭВМ, а именно, острое начало заболевания с выраженным интоксикационным и цефалгическим синдромом при отсутствии менингеальных знаков в первые сутки заболевания и появление их на 2 или даже 3-й день, при этом в первые двое суток отсутствовали

КТ-признаки поражения мозговых оболочек. Безусловно, это затрудняет своевременную диагностику заболевания.

Несмотря на тяжелое состояние на первые сутки заболевания, поступление в 1-е сутки болезни в стационар и раннее назначение адекватной терапии способствовало улучшению состояния уже через 4 дня, а через 14 дней констатировано полное выздоровление, нормализация лабораторных показателей и санация организма от энтеровируса.

4.2. Сравнительная оценка терапевтической эффективности препаратов противовирусного действия при энтеровирусном гастроэнтерите у детей

Для энтеровирусного гастроэнтерита характерно острое начало с появления рвоты 56,4% детей до 2-4 раз в сутки, через 6-12 часов присоединения жидкого стула у 87,8% детей. Стул был обильный водянистый, желто-коричневого цвета с неперевавленными кусочками. Метеоризм беспокоил 58,4% детей, 15,8% детей жаловались на боли в животе.

У 92,4% детей энтеровирусный гастроэнтерит протекал в среднетяжелой форме, выраженного эксикоза не регистрировали. В 74,4% случаев повышение температуры регистрировалось максимально до 38,5°C. В 21,4% случаев у детей с энтеровирусным гастроэнтеритом наблюдалось поражение респираторного тракта в виде заложенности носа, ринореи, кашля.

Длительность госпитализации составила $6,7 \pm 1,1$ дней, симптоматика поражения ЖКТ обычно не превышала 3-5 дней. Сравнение эффективности этиотропной терапии проводилось по скорости купирования основных симптомов (таблица 4.5).

Таблица 4.5 – Сравнительный анализ продолжительности симптомов гастроэнтерита энтеровирусной этиологии у детей раннего возраста, получавших препараты А и В.

Симптом	Группа 1Агэ (n=22)	Группа 1Вгэ (n=21)	Р
Гипертермия, сут.	$3,2 \pm 0,4$	$2,4 \pm 0,3$	$P < 0,05$
Рвота, сут.	$1,5 \pm 0,2$	$1,3 \pm 0,1$	$P > 0,05$
Диарея, сут.	$4,4 \pm 0,5$	$2,8 \pm 0,3$	$P < 0,05$

Метеоризм, сут.	1,3 $\pm$ 0,3	1,4 $\pm$ 0,2	P>0,05
Боли в животе, сут.	0,5 $\pm$ 0,1	0,7 $\pm$ 0,2	P>0,05
Продолжительность госпитализации, сут.	7,8 $\pm$ 0,3	6,1 $\pm$ 0,3	P<0,05

Таким образом, в группе детей раннего возраста, получавших комплексный препарат технологически обработанных антител к интерферону, гистамину и CD4 отмечалось как сокращение сроков купирования основных симптомов гастроэнтерита энтеровирусной этиологии, так и продолжительность госпитализации ($p < 0,05$).

4.3 Сравнительная оценка терапевтической эффективности препаратов противовирусного действия при энтеровирусной герпангине у детей

На данном этапе мы оценивали продолжительность лихорадки, изменений в зеве (боли или высыпаний), а также длительность лечения в стационаре детей (1-17 лет) – с целью оценки эффективности проводимой терапии (таблица 4.6).

Таблица 4.6 – Сравнительный анализ продолжительности симптомов герпангины энтеровирусной этиологии у детей школьного возраста, получавших препараты А и В.

Симптом	Группа 3Ага (n=22)	Группа 3Вга (n=21)	P
Гипертермия, сут.	1,2 $\pm$ 0,2	2,5 $\pm$ 0,3	P<0,05
Боль в горле, сут.	0,6 $\pm$ 0,2	1,0 $\pm$ 0,1	P>0,05
Высыпания в горле, сут.	3,4 $\pm$ 0,3	4,8 $\pm$ 0,4	P<0,05
Продолжительность госпитализации, сут.	4,8 $\pm$ 0,3	6,1 $\pm$ 0,3	P<0,05

Во всех случаях герпангина начиналась остро с подъёма температуры до высоких цифр 38,5°C - 40,0 °C. Как правило, на вторые сутки заболевания появлялись высыпания на слизистой ротовой полости и миндалинах, боль в горле была незначительной. В результате проведенного исследования установлено, что в группе 3Ага отмечалось более быстрое купирование симптомов герпангины и снижение продолжительности госпитализации ($p < 0,05$).

Итак, мы показали, что использование в составе терапии при энтеровирусном менингите и гастроэнтерите комплексного препарата антител к интерферону, гистамину и CD4 у детей раннего возраста способствовало сокращению длительности клинической симптоматики по сравнению с умифеновиром. Напротив, умифеновир показал свою эффективность в лечении ЭВМ и герпангины у детей 7-14 лет по сравнению с назначением комплексного препарата антител к интерферону, гистамину и CD4.

Таким образом, в ходе работы показано, что при лечении наиболее часто встречающихся форм ЭВИ целесообразно дифференцированно подходить к выбору этиотропной терапии. Как установлено в ходе исследования, у детей раннего возраста включение препарата антител к интерферону, гистамину и CD4 приводит к более быстрому купированию симптомов ЭВМ и гастроэнтерита, а при лечении у детей школьного возраста ЭВМ и герпангины более выраженный эффект оказывает умифеновир. Тем не менее, к окончанию курса лечения разница между группами, получавшими различные препараты нивелировалась.

4.4 Разработка рекомендаций по диагностике и лечению энтеровирусной инфекции у детей

Полученные в ходе исследования результаты позволили нам разработать рекомендации по оптимизации ее диагностики и терапии ЭВНИ.

1. Диагностика энтеровирусной инфекции.

Должна проводиться с учетом многообразия клинических форм ЭВНИ, актуальных данных об эпидемиологической ситуации в данной локации, а также организованном коллективе, который посещает ребенок, этиологической структуре ЭВНИ в текущем эпидемическом сезоне. В связи с имеющимися особенностями протекания инфекционного процесса у детей разных возрастных групп, должен учитываться и этот фактор.

В диагностике важно учитывать анамнез:

1. Контакт с больным, имеющим клинические проявления со стороны респираторного, ЖКТ трактов, ЦНС, мышц, кожи в течение предшествующих 2-10 дней.

2. Контакт с вирусоносителем или больным с подтвержденным диагнозом ЭВНИ в течение предшествующих 2-10 дней.

3. Несоблюдение личной гигиены

Клиническая диагностика требует от врача знания основных клинических форм ЭВНИ, их семиотики. К признакам, указывающим на наличие возможной ЭВНИ относят острое начало, фебрильную лихорадку, симптомы интоксикации, головную боль, головокружение, гастроинтестинальные проявления (рвота, тошнота), гиперемии лица и/или шеи, экзантема, энантема, инъекции сосудов склер.

Из полученных данных следует, что серотипы ЕСНО 13 и 30 манифестируются чаще всего менингитом, ЭВ 71 типа менингитом и энцефалитом. При серотипе Коксаки В5, в большинстве случаев протекает с сочетанием нескольких клинических форм. В случае преобладания в этиологии энтеровируса

ЕСНО 13 и Коксаки В5 в структуре по клиническим формам чаще встречается герпангина и стоматит, а также смешанные формы ЭВНИ. Энтеровирусный гастроэнтерит, по нашим данным, одинаково часто развивается при обоих типах энтеровирусов. В связи с этим соответствующие надзорные органы должны на ранних этапах эпидемического процесса в очередном эпидемическом сезоне определять преобладающий тип ЭВНИ и информировать об этом практическое здравоохранения. Врачи педиатры и инфекционисты, в свою очередь, должны быть осведомлены об ожидаемых клинических проявлениях ЭВНИ в данном сезоне и проявлять настороженность в отношении этих клинических форм.

Оптимальным методом лабораторной диагностики ЭВНИ в настоящее время считается ПЦР, поскольку он является высокочувствительным и специфичным и позволяет провести анализ пробы за 4–6 ч. Для проведения диагностики чаще используют фекалии, ЦСЖ и кровь. Анамнестические, клинические и лабораторные данные должны рассматриваться в комплексе (рисунок 4.1).

Алгоритм тактики диагностики и терапии энтеровирусной инфекции у детей

ДЕТИ ОТ 0 ДО 17 ЛЕТ СО СЛЕДУЮЩИМИ ПРИЗНАКАМИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

ОБЩИЕ СИМПТОМЫ		МЕСТНЫЕ СИМПТОМЫ	ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ
➤ Острое начало заболевания ➤ Лихорадка (до 38⁰ С - 40⁰ С), иногда 2х фазного характера ➤ Головная боль ➤ Слабость, недомогание ➤ Головокружение ➤ Тошнота, рвота		➤ Гиперемия зева ➤ Зернистость задней стенки глотки ➤ Гиперемия лица, шеи, верхней половины туловища ➤ Сыпь на лице, туловище, конечностях (в том числе на ладонях, стопах) ➤ Энантема на слизистой рта, инъекции сосудов склер.	➤ Несоблюдение личной гигиены ➤ Употребление воды из питьевых фонтанчиков ➤ Несоблюдение «респираторного этикета» ➤ Купание в фонтанах и непроточных водоёмах ➤ Пребывание в местах массового купания ➤ Покупка продуктов «с рук» ➤ Контакт с нездоровыми людьми ➤ Сезонность летнее осенняя ➤ Часто семейные и групповые вспышки
Обследование			
Лабораторное	Инструментальное		
Определение РНК энтеровирусов в носоглоточной слизи, ЦСЖ, фекалиях, крови	УЗИ, рентгенография, КТ, МРТ, ЭКГ, ЭхоКГ, ЭЭГ		
		Группы риска: ➤ дети (чаще) ➤ дети с врожденными пороками развития	

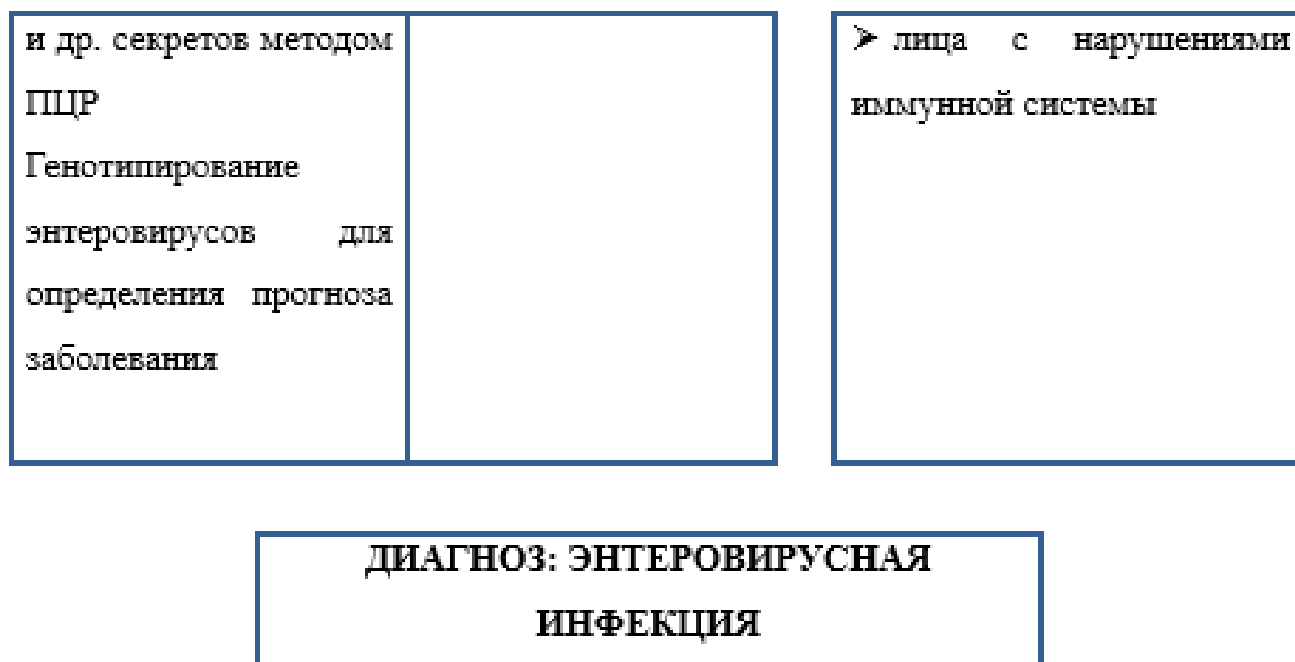


Рисунок 4.1– Алгоритм диагностик энтеровирусной инфекции

Таким образом, организационно алгоритм диагностики клинически значимых форм ЭВНИ в первичном звене здравоохранения может выглядеть следующим образом:

1. Сезонный мониторинг циркулирующей энтеровирусной инфекции в популяции и окружающей среде с помощью ПЦР. Проведение вирусологической диагностики в случаях, подозрительных на ЭВНИ (июль-август), в случае подтверждения, определение типа НПЭВ.
2. После накопления банка информации - определение этиологической структуры НПЭВ, преобладающих клинических форм инфекции и возраста заболевших.
3. На основании математического моделирования нами разработан алгоритм лечения детей больных энтеровирусной инфекцией.
4. Обобщение полученной информации, составление клинических рекомендаций, оповещение учреждений практического здравоохранения о полученных результатах.
2. Лечение ЭВНИ следует начинать с оценки тяжести состояния ребенка и определения целесообразности госпитализации (рисунок 4.1).

Необоснованная госпитализация влечет за собой неблагоприятные эпидемиологические и экономические последствия, поэтому показания к ней должны быть четко определены. Мы предлагаем выделять абсолютные, при наличии жизнеугрожающих симптомов, и относительные (при наличии неблагоприятных сопутствующих факторов) показания к госпитализации (рисунок 4.2).

В качестве целей терапии и показателей эффективности терапии определяются: купирование симптомов интоксикации; нормализация показателей ЦСЖ; профилактика осложнений; нормализация показателей крови.

В лечении выделяют немедикаментозный и медикаментозный компоненты. К первым относят постельный режим (в течение всего периода лихорадки и менингита); диета молочно-растительная, обеспечение ребенка обильным питьем комфортной температуры. Нужно выделить больному ребенку отдельную посуду, игрушки (рисунок 4.2).

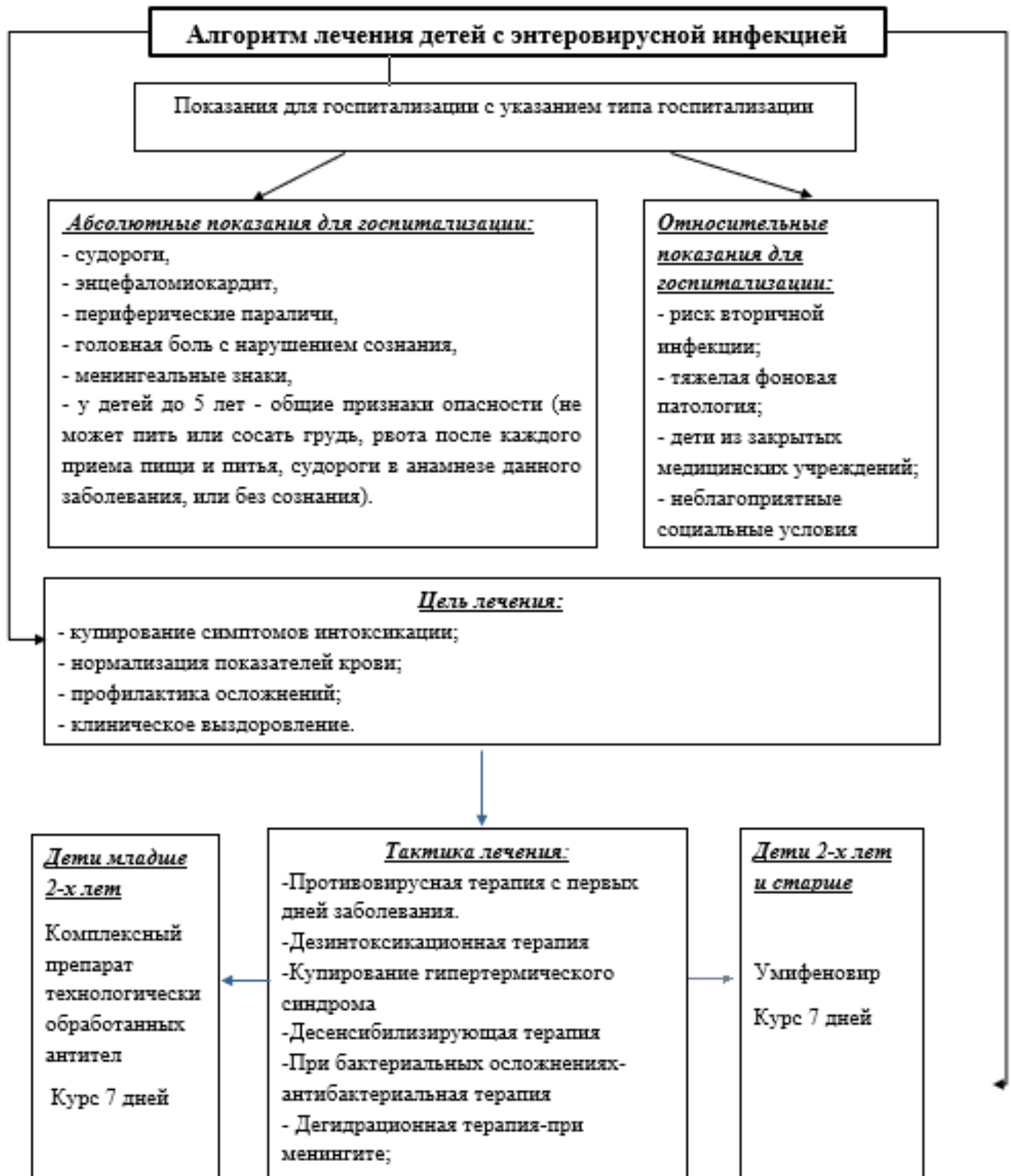


Рисунок 4.2 – Алгоритм лечения детей с энтеровирусной инфекцией

Лекарственная терапия ЭВНИ должна включать симптоматические (жаропонижающие, десенсибилизирующие препараты), этиотропные и патогенетические средства. В нашем исследовании мы показали эффективность применения (более быстрая динамика купирования лихорадки, воспалительных изменений в крови) комплексного препарата антител к интерферону, гистамину и CD4 у детей раннего возраста, у детей более старшего возраста – умифеновир.

Больные ЭВМ должны соблюдать физический покой. Этиотропную терапию целесообразно назначать с учетом полученных нами данных – детям раннего возраста назначается комплексный препарат антител к интерферону, гистамину и CD4, детям старше 3 лет - умифеновир, что позволяет обеспечить более быстрое купирование симптомов. Патогенетическая терапия включает нестероидные противовоспалительные средства; витамины группы В, энергокорректоры, ноотропы и антиоксиданты, центральные холиномиметики, глюкокортикостероиды, иммуноглобулины. При бактериальных осложнениях показано назначение антибактериальной терапии. Для снижения риска отека головного мозга показана дегидратационная терапия, по показаниям пациентам с ЭВМ проводится ИВЛ.

После перенесенной инфекции возможны длительные неврологические нарушения с резидуальными явлениями, в связи с чем целесообразно в восстановительном периоде проведение длительной терапии на срок до 2 лет, согласно предлагаемой схеме (рисунок 4.3).

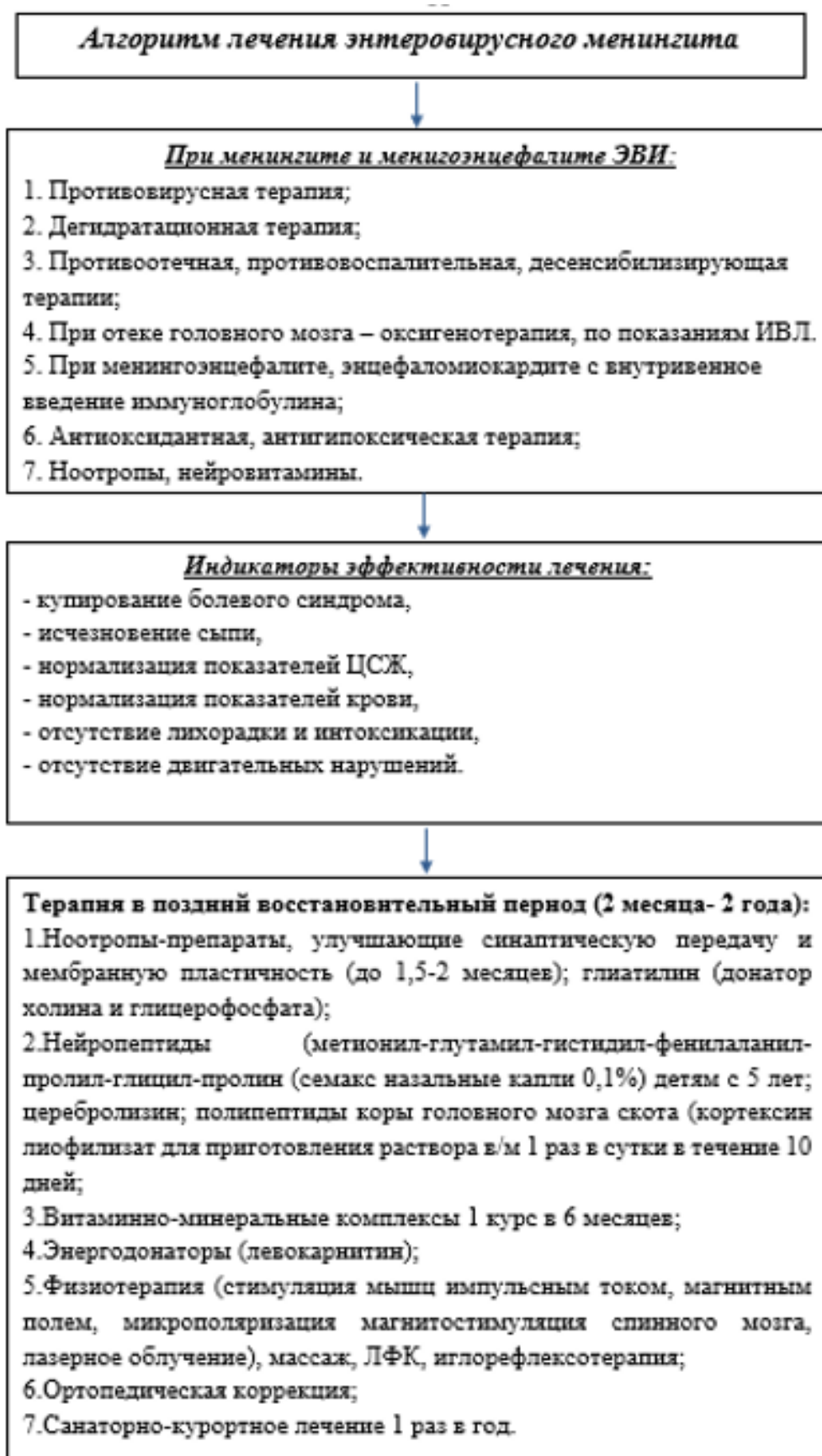


Рисунок 4.3 – Алгоритм лечения энтеровирусного менингита

3. Профилактика ЭВНИ.

В настоящее время в России не зарегистрирована ни одна вакцина для профилактики ЭВНИ. Поэтому профилактические меры включают в себя санитарно-просветительную работу среди населения, мероприятия в очаге инфекции, изоляцию контактных лиц и наблюдение за ними, дезинфекцию.

В очаге ЭВНИ осуществляют изоляцию больных и контактных с медицинским наблюдением за ними в течение 10-20 дней, текущую и заключительную дезинфекцию, разъяснительную работу с лицами, находящимися в очаге инфекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многолетняя динамика заболеваемости ЭВНИ в Российской Федерации и в Краснодарском крае характеризуется однотипной тенденцией к росту, с периодическими подъемами и спадами заболеваемости. На протяжении последних 14 лет (2009-2023 гг.) уровни заболеваемости этой инфекцией в Краснодарском крае были в 1,28 - 26,3 раза ниже, чем в РФ. Постоянно регистрируемые в последние годы вспышки данного заболевания в разных странах мира могут свидетельствовать об активизации эпидпроцесса ЭВНИ [Алимов А.В., 2020; Троценко О.Е. и др., 2018].

Циркуляции ЭВНИ в Краснодарском крае способствует высокий туристический поток в июне-сентябре, что особенно актуально для детской популяции. Это подтвердили данные 2019 г., когда в Краснодарском крае из всех зарегистрированных случаев ЭВНИ 91,4% заболевших пришлось на детей, при этом у половины детей развился ЭВМ, что подтверждает колоссальное влияние ЭВНИ на состояние здоровья и смертность детского населения.

В связи с этим была сформулирована цель исследования - совершенствование и повышение эффективности ранней клинической диагностики и лечения энтеровирусной инфекции у детей на основе анализа клинико-эпидемиологических данных на примере Краснодарского края и поставлены соответствующие задачи.

Настоящее исследование было проведено на базе ГБУЗ «СКДИБ» в 2009-2023 гг и включало в себя три последовательных этапа: эпидемиологический, клинический и клинико-фармакологический. Лабораторные исследования проводили в клинико-диагностической лаборатории больницы, детекцию ЭВНИ осуществляли с помощью метода ПЦР, типирование вируса – на базе ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Краснодарском крае».

Краснодарский край вследствие своего климато-географического расположения, миграции населения, интенсивности туристических потоков требует изучения, разработки и реализации программ профилактики

инфекционных заболеваний, в том числе ЭВНИ. Приморские территории края характеризуются высокой посещаемостью туристами. Так, численность туристов, посетивших регион в январе-сентябре 2021 г. составила не менее 13 миллионов человек, что в 2 раза выше числа постоянно проживающих на территории региона местных жителей.

Согласно данным официальной статистической отчетности Роспотребнадзора, в 2009-2023 годы в крае было зарегистрировано 2071 случаев ЭВНИ у детей, причем доля случаев в приморских территориях от общего числа заняла 94,7%. В степных территориях число случаев ЭВНИ носило распределялось по годам более равномерно. Волнообразный характер эпидемического процесса и высокий удельный вес среди заболевших детей из приморских территорий, на наш взгляд, связаны с интенсивностью туристических потоков. В нашем исследовании преобладали девочки (56,0% - 1159 заболевших), мальчиков было 44,0% (912 заболевших). Лишь 9% госпитализированных детей не посещали организованные коллективы.

Установлено, что в структуре заболевших ЭВНИ дети занимают преобладающее место, в частности, в 2018 г, они составили 95,7% от числа всех заболевших в Краснодарском крае. Доля детей 7-14 лет составила около 50% за все годы наблюдения и при полиномиальном анализе имела тенденцию к нарастанию. Доля детей 1-6 лет в исследуемые годы варьирует от 10% (2020 г.) до 90% (2021 г.), детей 15-17 лет – от 2,3% (2023 г.) до 34% (2015 г.), а детей до 1 года достигал 2-4,7%. Очевидно, эта новая тенденция требует реагирования при планировании и осуществлении противоэпидемических мероприятий.

Анализ сезонности заболеваемости ЭВНИ показал, что она значительно колеблется по месяцам года. Пик приходится на июль - сентябрь, наименьшие показатели на январь-апрель и ноябрь-декабрь. Очевидно, что в данном случае речь идет о сочетании климатического и миграционного факторов.

Таким образом, ретроспективный анализ заболеваемости ЭВНИ и ЭВМ детского населения (0-17лет) Краснодарского края показал, что многолетняя динамика заболеваемости ЭВНИ характеризовалась разнонаправленными

тенденциями к росту заболеваемости с периодами спадов и подъемов. Данные тенденции отражают таковые по РФ в целом. Высокая активность эпидпроцесса ЭВНИ на территории анализируемого региона, по сравнению с Российской Федерацией подтверждается существенным ростом показателей заболеваемости (в 46,94 раза с 0,7 на 100 тыс. детского населения в 2009 г. до 34,86 на 100 тыс. детского населения в 2023 г. ($p < 0,01$)). Динамика заболеваемости ЭВМ в регионе характеризовалась стабильной тенденцией, однако уровни заболеваемости за период 2009-2023 гг. выросли в 5 раз и составили в 2023 году - 3,5 на 100 тыс. детского населения (2009 г. - 0,7 на 100 тыс. детского населения).

Эпидемический процесс ЭВНИ в Краснодарском крае поддерживается благодаря постоянной циркуляции разных серотипов энтеровирусов и изменения их пейзажа.

В 2015-2019 гг. было исследовано 1281 проб от пациентов, которым был выставлен клинический диагноз ЭВНИ. В 16,2% случаев были идентифицированы различные типы вирусов ЭВНИ, при этом лидирующие позиции занимали типы ЕСНО 13 и Коксаки В5 (по 20,8%). При этом можно отметить значительные колебания этиологической структуры ЭВНИ по отдельным годам. В 2015 г. и 2019 г. около половины случаев ЭВНИ были вызваны типом ЕСНО 13, в 2017 году более половины случаев ЭВНИ были вызваны энтеровирусом 71 типа. В то же время ЕСНО 11 обнаруживался с частотой от 6 до 18% во все годы наблюдения.

При сопоставлении структур ЭВНИ, полученных из биоматериала больных и из объектов окружающей среды, установлено определенное совпадение. Так, в 2018 г. из отобранных 342 проб сточных вод в городах Краснодар, Анапа, Сочи, Новороссийск, а также в Красноармейском и Туапсинском районах выделено 63 изолята, в том числе, Коксаки В5 - 23 (36,5%), ЕСНО 6 – 7 (11,1%), ЕСНО 11– 7 (11,1%), ЕСНО13 – 3 (4,8%), ЕСНО 30-1 (1,6%). Кроме того, в трети проб выявлены полиовирусы 3-го типа – 19 (30,1%) и 1-го типа- 3 (4,8%). Анализ показывает, что в том же 2018 году среди выделенных от больных детей НПЭВ преобладали Коксаки В5 – 29,4%, ЕСНО 6 – 23,5%, ЕСНО 13 – 17,6%, ЕСНО 11– 11,8%. Таким образом, из 4 первых ранговых мест, по трем имеет место совпадением

этиологической структуры НПЭВ, что указывает на вклад водного и пищевого путей передачи. Вероятно, спорадические случаи инфекции связаны с заражением контактным путем, а эпидемические подъёмы – водным и пищевым.

Таким образом, в 2009-2023 гг. отмечалось увеличение заболеваемости детского населения ЭВНИ. Однако, в 2020 г. имело место существенное снижение заболеваемости, что, очевидно, связано с комплексом противоэпидемических мер в связи с пандемией новой коронавирусной инфекции. Установлено преобладание заболеваемости в приморских территориях, что объясняется массовыми туристическими потоками, особенно в летне-осенний период, когда отмечается пик заболеваемости. До 75% переболевших ЭВНИ составляют дети школьного возраста, но к современным тенденциям эпидемического процесса ЭВНИ можно отнести увеличение доли младенцев в структуре детской возрастной группы. Необходимо отметить значительные колебания этиологической структуры ЭВНИ по отдельным годам, что поддерживает эпидемический процесс ЭВНИ. Тот факт, что структура серотипов энтеровирусов, выделенных от больных детей и из окружающей среды во многом совпадает, указывает на вероятность водного и пищевого путей заражения.

Клинически ЭВНИ характеризуется полисистемностью и полиморфностью проявлений, ряд авторов выделяют около 20 синдромов – «масок» этой инфекции [Канаева О.И., 2014; Мартынова Г.П., 2014; Попов А.Ф., и др., 2014]. В анализируемый период у госпитализированных детей с ЭВНИ заболевание наиболее часто протекало в форме серозного менингита (27,8%). У 12,0% больных имело место сочетание двух или более синдромов, в остальных случаях имеют место изолированные формы.

По нашим данным, среди «малых» форм ЭВНИ у детей наиболее часто регистрировались герпангина (24,31%), несколько реже отмечался гастроэнтерит (14,6%), реже миалгия, энтеровирусная экзантема.

Полученные данные показали, что в раннем детском возрасте достоверно чаще ЭВНИ протекает в форме гастроэнтерита и стоматита. У детей школьного возраста, помимо менингита/менингоэнцефалита, чаще развивается герпангина (р

$<0,05$). У детей 1-3 лет чаще имеет место сочетание двух и более форм ЭВНИ, однако, эти различия недостоверны ($p > 0,05$). Возрастная группа детей 4-6 лет по большинству клинических форм занимает промежуточное положение между ранним и школьным возрастом.

Проведено изучение структуры клинических форм при некоторых наиболее распространенных серотипах ЭВНИ по данным обследования 106 детей.

Из полученных данных видно, что серотипы ЕСНО 13 и 31 манифестируют в форме серозного менингита, ЭВ 71 типа - менингита и менингоэнцефалита (в 22% случаев). Спектр клинических форм наиболее разнообразен при серотипе Коксаки В5, в большинстве случаев ЭВНИ при этом серотипе протекает с сочетанием нескольких клинических форм.

Ранее в работе показаны ежегодные изменения этиологической структуры ЭВНИ, в частности, в 2015 и 2019 гг в этиологической структуре отмечалось превалирование энтеровируса ЕСНО 13, а в 2017 году – ЭВ 71 типа. При превалировании в этиологии ЕСНО 13 преобладали ЭВМ. Изменениями в этиологической структуре ЭВНИ в отдельные эпидемические сезоны можно объяснить и различия в нозологической структуре

Наиболее яркую клиническую картину, бурное и прогрессирующее течение дает серозный энтеровирусный менингит ЭВМ, в связи с чем, эта клиническая форма (единственная среди ЭВНИ) подлежит отдельной регистрации. По данным Управления Роспотребнадзора по Краснодарскому краю, ЭВМ занимает одно из ведущих мест в структуре клинических форм ЭВНИ, при этом его доля в отдельные годы колеблется от 21,05 % до 100 %, но такая частота регистрировалась только в 2010 г. и 2011 г. что, по-видимому, связано с выборочным обследованием детей с клиникой менингита/менингоэнцефалита в условиях краевой больницы. Кроме того, отрицательная динамика удельного веса ЭВМ в структуре ЭВНИ у детей в последующие годы позволяет предположить, что снижение удельного веса ЭВМ может быть связано с расширением круга обследуемых лиц и клинических показаний к обследованию на ЭВНИ при экзантемных и «малых» формах инфекции.

Благодаря анализу возрастных особенностей течения ЭВМ мы установили, что из 148 госпитализированных пациентов 1-17 лет данная клиническая форма развивается чаще всего у детей 7-14 лет (43,9% случаев).

В этиологической структуре ЭВМ почти половину (46,1%) занимает возбудитель ЭВНИ серотипа ЕСНО 30. ЭВ 71 типа, по нашим данным, обусловил каждый пятый случай менингита (20,2%), ЕСНО 13 и Коксаки В5 были выявлены в 16,8% случаев ЭВМ каждый.

Клиническая картина серозного вирусного менингита характеризовалась острым началом и появлением триады симптомов: фебрильной лихорадки (97,4% случаев) в течение 2-5 дней, резкой головной боли (94,2% случаев), рвоты (85,7% случаев), регистрировали нарушение сознания и судороги, а также менингеальные знаки, которые появлялись на 2-4 сутки болезни. В спинномозговой жидкости отмечался плеоцитоз, чаще выраженный, лимфоцитарного характера при нормальном содержании белка.

Если говорить о других формах ЭВНИ, то, по нашим данным, безусловным лидером являются герпангины (24,31%), несколько реже отмечался гастроэнтерит, реже миалгия, энтеровирусная экзантема. В каждом четвертом случае имело место сочетание двух или даже более форм ЭВНИ.

Энтеровирусная герпангина в 95,6% начиналась остро, с лихорадки до 38,5°C, отмечались симптомы интоксикации (81,5%), снижение аппетита (71,5%). Отмечали гиперемию слизистой мягкого неба, дужек, миндалин, языка и мелкие папулы с красным венчиком, трансформирующиеся в везикулы. Длительность заболевания составила не более 3-5 дней.

При энтеровирусной экзантеме кожные высыпания появлялись чаще в первые сутки болезни (71,2%), и сохранялась до 3 дней. Сыпь носила разнообразный характер – пятнисто-папулезная (42,1%), пятнистая (31,1%) и мелкоточечная (17,9%), реже сыпь полиморфная (5,4%) и геморрагическая (3,1%), интоксикация была выражена умеренно. Одновременно с сыпью на языке и слизистой щек могут появляться афты.

Эпидемическая миалгия развивается в 2,82% случаев, чаще у детей

школьного возраста. Характерны лихорадка, интоксикация и болевой синдром, возникающий внезапно при изменении положения тела, на вдохе. Боли носят приступообразный характер, при абдоминальной форме локализуются в эпигастрии, околопупочной, подвздошных областях. При поражении конечностей болевой синдром больше выражен в ногах (85,3%), реже в руках (44,7%). Длительность болевого синдрома обычно ограничивалась 4-5 днями.

Энтеровирусный гастроэнтерит проявлялся лихорадкой (92,1%), водянистой диареей от 5-6 раз до 15 раз в сутки (97,0%), рвотой (90,1%), болями в животе (85%), чаще регистрировали у детей раннего возраста. Продолжительность диареи обычно не превышала 3 дней.

Таким образом, установлено, что удельный вес ЭВМ в структуре ЭВНИ у детей, колеблется за период наблюдения с 2009 по 2023 гг. от 21,05 до 100%, составляя в среднем 45,44%. Эпидемиологический анализ показал уменьшение доли ЭВМ в структуре ЭВНИ за 10-летний период. На втором и третьем местах в нозологической структуре ЭВНИ находятся герпангина и гастроэнтерит, до четверти случаев инфекции протекает с сочетанием двух и более клинических форм. Особенностью течения ЭВНИ у детей раннего возраста является гипертермия, поражение респираторного тракта в виде кашля и насморка. В этом возрасте достоверно чаще ЭВНИ протекает в форме гастроэнтерита и стоматита, у детей школьного возраста чаще развивается менингит/менингоэнцефалит и герпангина.

В рамках работы мы оценивали динамику купирования основных клинических проявлений у 285 детей, поступивших в ГБУЗ «СКДИБ» г. Краснодара с наиболее распространенными клиническими формами энтеровирусной инфекции (менингит, герпангина, гастроэнтерит).

Состояние 84,2% детей раннего возраста с ЭВМ при поступлении оценивалось как тяжелое, преобладающими в клинической картине симптомами были повышение температуры (89,5%), головная боль (89,5%), рвота (68,4%), симптомы интоксикации. У 7 детей (18,4%) на фоне высокой температуры, как правило, свыше 38⁰С отмечались фебрильные судороги. Лишь 15,8% детей с ЭВМ

поступили в стационар в первые сутки болезни, большая часть - 21 ребенок (55,3%) поступили на вторые сутки заболевания, а 11 детей (28,9%) – после вторых суток, 7 детей (18,4%) по тяжести состояния были госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии.

В общем анализе крови у 20 детей (52,6%) отмечался лейкоцитоз от $13,5$ до $23,4 \times 10^9$ /л, у 9 детей (23,7%) лейкопения $3,8 \times 10^9$ /л и ниже, у остальных детей уровень лейкоцитов варьировал в пределах возрастных норм. Определяющим лабораторным признаком ЭВМ является нарушение состава ЦСЖ. У пациентов с ЭВМ ЦСЖ был, как правило, прозрачным, бесцветным, изредка белесоватым или желтоватым. Определялся цитоз, преимущественно лимфоцитарный, различной степени выраженности – до 100 клеток в 1 мкл - 18 детей (47,4%), от 100 до 300 клеток - 16 детей (42,1%), свыше 300 клеток - 4 детей (10,5%). Так же в большинстве случаев (22 ребенка - 57,9%) в ЦСЖ отмечалось повышение уровня белка от 0,4 до 0,6 г/л.

При определении эффективности этиотропной терапии сравнение проводилось по срокам купирования триады симптомов (температуры, рвоты, головной боли), нормализации лабораторных показателей, состава ЦСЖ, а также продолжительности госпитализации. Оценка состояния детей с ЭВМ показала, что спустя 10 суток в группе 1Вм наблюдалась более отчетливая динамика купирования большинства симптомов, однако, различия оказались достоверными только по гипертермическому синдрому. К 20-му дню госпитализации разница в частоте купирования симптомов нивелировалась, т.е., эффективными оказались обе схемы лечения. Продолжительность госпитализации оказалась меньше в подгруппе 1Вм – $21,6 \pm 2,3$ против $27,8 \pm 1,9$ в группе 1Ам ($p < 0,05$).

У детей дошкольного возраста с ЭВМ при поступлении состояние в 82,2% случаев было тяжелым, у 93,3% детей была выражена лихорадка, достигающая до фебрильных значений, все наблюдаемые дети жаловались на головную боль, в 88,9% случаев детей беспокоила рвота. Данные клинические проявления статистически значимо чаще ($p < 0,05$) регистрировались в данной возрастной группе по сравнению с детьми раннего возраста. Каждый четвертый ребенок

(24,4%) госпитализировался в поздние сроки от начала болезни. Лейкоцитоз в ОАК у дошкольников регистрировали в 64,4% случаев, лейкопению – в 6,7%. В ЦСЖ был в различной степени выражен цитоз, преимущественно лимфоцитарный.

В этой возрастной группе так же проводилось сравнение эффективности этиотропной терапии по вышеперечисленным признакам. Спустя 10 суток в подгруппе 2Ам наблюдалось более выраженное снижение частоты большинства симптомов, в частности гипертермии, головной боли, однако, различия оказались недостоверными. Продолжительность госпитализации в возрастной группе дошкольников достоверно не различалась при различных схемах этиотропной терапии 2Вм – $22,6 \pm 2,8$ против $19,8 \pm 2,9$ в группе 2Ам ($p > 0,05$).

У школьников спустя 10 суток в группе 3Ам отчетливая динамика купирования гипертермического синдрома, различие достоверно ($p < 0,05$). Кроме этого, в подгруппе детей, получавших умифеновир достоверно чаще к 10 дню лечения, отмечалось купирование лейкоцитоза крови и санация ЦСЖ. К 20-му дню госпитализации разница в частоте купирования симптомов нивелировалась, у большинства детей было констатировано выздоровление. Продолжительность госпитализации оказалась достоверно меньше в подгруппе 3Ам – $18,6 \pm 2,0$ дня против $24,9 \pm 1,9$ дней в группе 3Вм ($p < 0,05$).

Так же, в связи с поставленной задачей нами был проведен анализ эффективности противовирусной терапии ЭВМ в зависимости от сроков ее назначения после начала заболевания. Была сопоставлена частота купирования основных клинических и лабораторных симптомов ЭВМ у детей, получавших противовирусная терапия с 1-3 дня заболевания и с 4 и позже. Из 148 детей большинство (117) начали получать ПВТ в 1-3 сутки заболевания, а 31 – на 4 или позже, что, как правило, было связано с недооценкой состояния и поздней диагностикой ЭВМ. Выявлено, что при позднем назначении ПВТ на 10-й и 20-й дни заболевания затягивались сроки выздоровления как по клиническим, так и по лабораторным симптомам.

В ходе исследования было отмечено, что энтеровирусный гастроэнтерит чаще начинался остро с поражения ЖКТ (появление рвоты, тошноты, диареи) у 21,4% детей, боли в животе беспокоили каждого шестого (15,8%) ребенка.

У 92,4% госпитализированных в стационар детей энтеровирусный гастроэнтерит протекал в среднетяжелой форме, признаки эксикоза были выражены минимально, лихорадка до 38,5°C отмечалась у 74,4%. В части случаев гастроинтестинальные симптомы сопровождались респираторными проявлениями – затрудненным носовым дыханием, насморком, кашлем (21,4%). Обычно длительность симптомов поражения ЖКТ не превышала 3-5 дней, средняя продолжительность госпитализации составила $6,7 \pm 1,1$ дней.

Таким образом, в подгруппе детей раннего возраста, получавших комплексный препарат антител к интерферону, гистамину и CD4, отмечалось сокращение как сроков купирования основных симптомов гастроэнтерита энтеровирусной этиологии, так и продолжительность госпитализации ($p < 0,05$). В подгруппе детей школьного возраста проводился так же анализ эффективности этиотропной терапии герпангины.

Во всех случаях герпангина начиналась остро с подъёма температуры до 38,5°C-40°C. Как правило, на вторые сутки болезни появлялись высыпания на слизистой ротовой полости и миндалинах, боль в горле была незначительной. В результате проведенного исследования установлено, что в группе 3Аг отмечалось более быстро купирование симптомов герпангины и снижение продолжительности госпитализации, различия достоверны ($p < 0,05$).

Итак, наше исследование показало, что назначение комплексного препарата технологически обработанных антител к рецептору интерферона- γ , гистамина и CD4 у детей раннего возраста позволяет повысить эффективность лечения, сократить продолжительность основных симптомов энтеровирусного менингита и гастроэнтерита, по сравнению с применением умифеновира. В то же время, включение умифеновира в состав комплексной терапии ЭВМ и герпангины у детей 7-14 лет позволяет повысить эффективность лечения по сравнению с использованием комплексного препарата антител к интерферону, гистамину и

CD4.

Таким образом, при выборе этиотропного лекарственного средства при ЭВНИ нами предложен дифференцированный подход, основанный на полученных результатах: у детей раннего возраста при ЭВМ и гастроэнтерите энтеровирусной этиологии показана большая эффективность препарата антител к интерферону, гистамину и CD4, а при лечении ЭВМ и герпангины у школьников более выраженный эффект достигается при включении в схему лечения умифеновира.

Итак, на основании проведенного исследования с помощью многофакторного анализа эпидемиологических, клинических и лабораторных данных, полученных от пациентов с ЭВНИ, разработан алгоритм диагностики, профилактики и лечения ЭВНИ; основные задачи, поставленные перед исследованием решены, цель достигнута.

ВЫВОДЫ

1. Особенностью заболеваемости энтеровирусной (неполио) инфекции в Краснодарском крае является высокий удельный вес детского населения, составляющий в отдельные годы до 95% от общего числа заболевших, и проживающего главным образом на приморских территориях (94,7%). Среди заболевших 91% составляли дети из организованных коллективов, при этом доля пациентов школьного возраста (7-14 лет) за анализируемый период составила около 50% и имеет тенденцию к нарастанию.

2. Ретроспективный анализ заболеваемости ЭВНИ и ЭВМ детского населения (0-17 лет) Краснодарского края показал, что, как и в целом по стране, многолетняя динамика заболеваемости энтеровирусной (неполио) инфекцией характеризовалась разнонаправленными тенденциями к росту заболеваемости с периодами спадов и подъемов. Высокая активность эпидпроцесса ЭВНИ на территории анализируемого региона, по сравнению с Российской Федерацией подтверждается существенным ростом показателей заболеваемости (в 46,94 раза ($p < 0,01$) с 0,7 на 100 тыс. детского населения в 2009 г. до 34,86 на 100 тыс. детского населения в 2023г.) Динамика заболеваемости ЭВМ в регионе характеризовалась стабильной тенденцией к росту. Уровни заболеваемости за период 2009-2023 гг. выросли в 5 раз и составили в 2023 году - 3,5 на 100 тыс. детского населения против 0,7 на 100 тыс. детского населения в 2009 г.

3. Несмотря на разнообразие регистрируемых клинических форм ЭВНИ у детей в Краснодарском крае (серозный менингит - 27,81%, герпангина - 24,31%, гастроэнтерит - 14,7%, сочетанная форма – 12%, миалгия – 3,2%, энтеровирусная экзантема – 5,2%, иные формы – 12,8%), можно выделить возрастные различия ее структуры. Так, в раннем детском возрасте (1-3 лет) достоверно чаще ЭВНИ инфекция протекала в форме гастроэнтерита (28,7%), серозного менингита (25,3%) и стоматита (24,7%). У детей школьного возраста заболевание преимущественно протекало в форме серозного менингита/менингоэнцефалита (27,5%) и герпангины

(39,8%). Возрастная группа 4-6 лет по большинству клинических форм занимает промежуточное положение между ранним и школьным возрастом. Негативной тенденцией последних лет является увеличение доли младенцев в структуре госпитализованных больных (от 1% до 4,7%).

4. По данным вирусологического и молекулярно-генетического обследования детей с ЭВНИ на территории Краснодарского края, лидирующее место в структуре циркулирующих серотипов занимали Echovirus E13 (20,8%), Coxsackievirus B5 (20,8%), Enterovirus 71 (17,9%), Coxsackievirus B3 (13,5%) и Echovirus E11 (10,6%), с ежегодной сменой превалирующего серотипа, что поддерживало эпидемический процесс и определяло его волнообразный характер в анализируемый период. Подъем заболеваемости ЭВНИ среди детского населения Краснодарского края в 2015 и 2019 годах был вызван циркуляцией серотипа Echovirus 13, а в 2017 году - Enterovirus 71. Частота обнаружения в объектах окружающей среды (сточные воды) на приморских территориях Краснодарского края неполиомиелитных энтеровирусов Coxsackievirus B, вирусов Echovirus 30, 11 и 6 коррелирует с частотой их детекции у обследованных больных.

5. Раннее (1-3 день заболевания) включение в комплексную терапию больным ЭВНИ противовирусных препаратов умифеновира или комплексного препарата технологически обработанных антител к интерферону, гистамину и рецептору CD4⁺ способствует сокращению длительности общеинтоксикационного, гипертензионно-гидроцефального, гастроинтестинального и респираторного синдромов, а также ускоряет нормализацию гематологических и ликворологических показателей.

6. Сравнительное клинико-фармакологическое исследование позволило обосновать целесообразность применения комплексного препарата технологически обработанных антител к интерферону, гистамину и рецептору CD4⁺ в лечении ЭВМ и гастроэнтерита у детей раннего и дошкольного, препарата умифеновир в составе комплексной терапии ЭВМ и герпангины у детей 7-14 лет.

7. Разработанный алгоритм диагностики и тактики ведения больных ЭВНИ детей позволяет оптимизировать показания к госпитализации, снизить риск

затяжного течения заболевания и длительность пребывания в стационаре, а также вероятность неблагоприятного исхода.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При планировании противоэпидемических мероприятий в отношении ЭВНИ следует сделать акцент на раннее выявление и изоляцию заболевших среди туристов и иных лиц, поддерживающих миграционные процессы в приморских территориях Краснодарского края, обеспечение населения качественным водоснабжением, а также обработка продуктов питания, рассматриваемых как фактор передачи инфекции с акцентом на пик заболеваемости август-октябрь.

2. Учитывая имеющийся вклад в эпидемический процесс энтеровирусной инфекции в Краснодарском крае контактного пути передачи инфекции, профилактические мероприятия в организованных коллективах должны строиться на информировании родителей о первых признаках различных форм энтеровирусной инфекции, необходимости ранней изоляции больных детей в домашних условиях и своевременном обращении за медицинской помощью.

3. В случае выявления в начале эпидемического сезона (июль-август) случаев ЭВНИ, целесообразно определение типа НПЭВ для прогнозирования основных клинических форм и вероятных в этот эпидемический сезон, и информирование об этом органов здравоохранения с целью оптимизации диагностики и лечения.

4. При выборе этиотропной терапии энтеровирусной инфекции у детей раннего возраста более эффективно раннее применение комплексного препарата антител к интерферону, гистамину и CD4, у детей старше 2 лет - умифеновира, что позволяет обеспечить более быструю динамику купирования гипертермического синдрома, воспалительных изменений в крови и сократить сроки госпитализации.

5. Для оптимизации ведения энтеровирусной инфекции у детей на уровне первичного звена рекомендуется использовать разработанные в рамках данной диссертационной работы рекомендации по диагностике и лечению заболевания.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕГО ИЗУЧЕНИЯ ТЕМЫ

Затронутая в настоящем исследовании тема эпидемиологических, этиологических, диагностических и лечебных аспектов энтеровирусной инфекции требует дальнейшего изучения. Оставаясь актуальной проблемой педиатрии и инфектологии, она характеризуется разнообразием клинических форм и прогрессирующим течением, что требует постоянного совершенствования подходов к ранней диагностике и своевременной адекватной терапии, в том числе этиотропной.

Учитывая появление новых противовирусных средств, важно определять их эффективность в лечении ЭВНИ. Практически важной остается задача профилактики этой инфекции, учитывая отсутствие возможности вакцинации. Безусловно важной является проблема предупреждения и терапии последствий энтеровирусного менингита и других форм поражения ЦНС.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВАПП – вакциноассоциированный паралитический полиомиелитом

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ИФА – иммунофлюоресцентный анализ

МКТВ – Международный комитет по таксономии вирусов

НПЭВ – неполиомиелитный энтеровирус

НТР – нетранслируемый регион

ПВТ – противовирусная терапия

ОТ- ПЦР – обратная транскрипция полимеразной цепной реакции

ПЦР-РВ – полимеразная цепная реакция в реальном времени

РНК – рибонуклеиновая кислота

РФ – Российская Федерация

ЭВНИ – энтеровирусная неполиомиелитная инфекция

НПЭВ – неполио энтеровирус

ЭВМ – энтеровирусный менингит

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алимов А.В. Совершенствование эпидемиологического надзора и контроля энтеровирусной (неполио) инфекции : 14.02.02 эпидемиология : дис. ... доктора медицинских наук / Алимов Александр Викторович ; Пермский государственный медицинский университет. – Пермь, 2020.– 343 с.
2. Бичурина М.А. Экскреция вакцинных полиовирусов у детей – воспитанников учреждений закрытого типа / М.А. Бичурина, Н.И. Романенкова, Н.Р. Розаева // Журнал Инфектологии.– 2010.– Т. 2, № 1.– С. 28-33.
3. Вакциноассоциированный паралитический полиомиелит и острые вялые параличи на ряде территорий России за двадцатилетний период / Н.И. Романенкова, Н.Р. Розаева, М.А. Бичурина [и др.] // Журнал Инфектологии. – 2019. – Т.11, №3. – С. 102-109.
4. Глобальная ситуация по полиомиелиту. Стратегия и тактика ВОЗ по ликвидации полиомиелита / М.А. Бичурина, Н.И. Романенкова, Н.Р. Розаева, В.А. Воротникова // Журнал Инфектологии. – 2011.– Т. 3, № 2.– С. 5-14.
5. Детекция неполиомиелитных энтеровирусов у детей с острыми вялыми параличами из организованных коллективов и семей мигрантов / Н.И. Романенкова, Н.Р. Розаева, М.А. Бичурина, О.И. Канаева // Журнал Инфектологии.– 2014.– Т6, №4.– С. 43-48.
6. Доклад Генерального директора ВОЗ EB148/22. Полиомиелит. Ликвидация полиомиелита. – Женева: ВОЗ, 2020.– 22 с.
7. Заболеваемость, этиологическая структура и вопросы профилактики энтеровирусной (неполио) инфекции // Информационный бюллетень Референс-центра по мониторингу энтеровирусных инфекций ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора – 2019. – № 6.– 35 с.
8. Иванова О.Е. Полиомиелит и стратегия вакцинации в Российской Федерации в постсертификационный период / О.Е. Иванова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2011.– № 3.– С. 110-114.

9. Использование научного потенциала в международном сотрудничестве России и Китая по вопросам противодействия эпидемическому распространению энтеровирусных инфекций / О.Е. Троценко, О.П. Курганова, Т.А. Зайцева [и др.] // Дальневосточный Журнал Инфекционной Патологии.– 2015.– №28.– С. 6-12.
10. Канаева О.И. Характеристика энтеровирусов, циркулирующих среди населения и выделенных из объектов окружающей среды : 03.02.02 вирусология : дис. ... кандидата биологических наук : / Канаева Ольга Ильинична ; Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова. – Москва. – 2021.– 145 с.
11. Канаева О.И. Энтеровирусная инфекция: многообразие возбудителей и клинических форм / О.И. Канаева // Инфекция и иммунитет. – 2014.– Т.4, № 1. – С. 27-36.
12. Клинико-эпидемиологическая характеристика энтеровирусных неполиомиелитных инфекций в Краснодарском крае / Л.И. Жукова, Г.К. Рафеенко, В.Н. Городин, А.А. Ванюков // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.– 2018.– №5.– С. 9-15.
13. Краева Л.А. Инфицированность трудовых мигрантов из Средней Азии и постоянных жителей Санкт-Петербурга возбудителями различных инфекционных заболеваний и восприимчивость к ним / Л.А. Краева, Н.К. Токаревич, И.Н. Лаврентьева// Инфекция и иммунитет.– 2018.– Т. 8, № 1.– С. 61-70.
14. Литяева Л.А. Клинико-эпидемиологические особенности групповой заболеваемости энтеровирусной инфекцией Коксаки А16 у детей / Л.А. Литяева, О.В. Ковалева, И.С. Якубович // Детские инфекции.– 2013.– Т. 12, № 1.– С. 50-53.
15. Лобзин Ю.В. Энтеровирусные инфекции. Руководство для врачей / Ю.В. Лобзин, Н.В. Скрипченко, Е.А. Мурина. – СПб.: НИИДИ, 2012. – 432 с.
16. Лукашев А.Н. Социально-экономическая значимость энтеровирусной инфекции и ее роль в структуре инфекционной патологии в мире / А.Н. Лукашев, О.Е. Иванова, Л.В. Худякова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии.– 2010.– № 5.– С. 113-120

17. Мартынова Г.П. Энтеровирусная (неполно) инфекция у детей / Г.П. Мартынова // Сибирское медицинское обозрение. – 2014.– №3. – С. 100-106.
18. Многолетний эпидемиологический мониторинг и клиническая характеристика неполиомиелитных энтеровирусных инфекций в Краснодарском крае / Л.И. Жукова, Г.К. Рафеенко, А.Ф. Шагина, А.А. Ванюков // Эпидемиология и инфекционные болезни.– 2021.– №2.– С. 22-28.
19. Молекулярно-биологические особенности циркуляции энтеровирусов в Дальневосточном федеральном округе Российской Федерации в 2014-2015 годах // Е.Ю. Сапега, Л.В. Бутакова, В.О. Котова [и др.] // Дальневосточный журнал инфекционной патологии.– 2016.– № 30.– С. 38-44.
20. Молекулярно-эпидемиологическое расследование вспышки серозных менингитов в Новосибирской области / А.В. Демина, В.А. Терновой, М.Ю. Карташов, В.Б. Локтев // Бюллетень сибирской медицины. - 2016.– Т. 15, № 2.– С. 20-27.
21. Нейроинфекции у детей / Н.В. Скрипченко, Ю.В. Лобзин, Г.П. Иванова [и др.] // Детские инфекции. – 2014. – Т. 13. – № 1. – С.8-18.
22. Новые подходы в оценке эпидемической значимости штаммов неполиомиелитных энтеровирусов по данным молекулярно-генетического мониторинга их циркуляции на территории мегаполиса / А.В. Устюжанин, А.В. Алимов, Резайкин, А.Г. Сергеев // Современные технологии в эпидемиологическом надзоре за актуальными инфекциями: Материалы научно-практической конференции, 25 мая 2016 года, Нижний Новгород. – Нижний Новгород: Растр-Н, 2016. – С. 106-111.
23. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Краснодарского края в 2020 году: Государственный доклад. – Краснодар: Управление Роспотребнадзора по Краснодарскому краю, 2021.– 287 с.
24. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021.– 256 с.

25. Оленькова О.М. Клинико-иммунологические особенности менингеальной формы энтеровирусной инфекции (ЕСНО- и Коксаки В-вирусной этиологии) у детей : автореф.... кандидата медицинских наук : 14.01.08 педиатрия / Оленькова Ольга Михайловна ; Уральская государственная медицинская академия.— Екатеринбург, 2015.— 26 с.
26. Панина О.А. Клинико-иммунологическое значение интерферонотерапии в лечении серозных менингитов у детей : 14.00.10 инфекционные болезни : дис. ... кандидата медицинских наук / Панина Ольга Александровна ; Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии. — Москва, 2005. — 137 с.
27. Проблемы ликвидации полиомиелита / Г.Г. Онищенко, С.Г. Дроздов, Л.В. Лялина [и др.]. — СПб., 2008.— С. 304.
28. Рецепторная специфичность и скорость интернализации неполиомиелитных энтеровирусов / П.С. Усольцева, А.Г. Сергеев, А.В. Резайкин [и др.] // Инфекционные болезни. — 2016. — Т. 14, № 1. — С. 287-289.
29. Романенкова Н.И. Энтеровирусы / Н.И. Романенкова, М.А. Бичурина // Клиническая лабораторная диагностика: национальное руководство : в 2 томах. Т.2. / под редакцией В.В. Долгова, В.В. Меньшикова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. — С. 720-726.
30. Руководство по лабораторным исследованиям полиомиелита ВОЗ.- Женева: ВОЗ, 2005.— 112 с.
31. Самойлович Е.О. Коциркуляция кишечных вирусов в закрытом детском коллективе после вакцинации живой оральной полиовакциной / Е.О. Самойлович, И.Ф. Ухова, М.А. Ермолович // Медицинский журнал.— 2010.— № 1(31).— С. 76-79.
32. СанПин 3.3686-21 Профилактика энтеровирусной (неполио) инфекции: Санитарно-эпидемиологические правила. — М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2021.— С. 529-541.
33. Синдром «рука-нога-рот», ассоциированный с сочетанной энтеровирусно-стрептококковой инфекцией, у ребенка / И.Л. Горишна, Л.А. Волянская, О.Н. Дывоняк [и др.] // Журнал Инфектологии.— 2021.— Т.13, №1.— С. 124-129.

34. Совершенствование методических подходов к управлению риском распространения инфекций с аэрозольным механизмом передачи возбудителя / Н.В. Шестопапов, А.Ю. Скопин, Л.С. Федорова, Т.В. Гололобова // Анализ риска здоровью. – 2019, № 1. – С. 84-92.
35. Совершенствование эпидемиологического и вирусологического надзора за полиомиелитом в постсертификационный период ликвидации инфекции: аналитический обзор / М.А. Бичурина, Л.В. Лялина, Н.И. Романенкова [и др.]. – СПб.: ФБУН НИИЭМ имени Пастера, 2013. – 88 с.
36. Современное состояние проблемы энтеровирусных (неполио) инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи / А.В. Алимов, Е.П. Игониная, И.В. Фельдблюм [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2020. – Т.10, № 3. – С. 486-496.
37. Современные особенности течения энтеровирусной инфекции у детей // Е.В. Михайлова, И.А. Зайцева, Б.А. Кацаев [и др.] // Практическая медицина. – 2010. – № 7(46). – С. 90-91.
38. Современные подходы к прогнозированию эпидемиологической ситуации по заболеваемости энтеровирусным менингитом / В.Г. Акимкин, И.В. Фельдблюм, А.В. Алимов, А.Г. Сергеев // Медицинский алфавит. – 2020. – № 19. – С. 7-12.
39. Троценко О.Е. Энтеровирусная инфекция: обзор ситуации в мире на современном этапе в условиях активизации миграционных процессов/ О.Е. Троценко, Е.Ю. Сапега, Л.В. Бутакова // Здоровье населения и среда обитания. – 2018. – № 4 (301). – С. 55-60.
40. Трякина, И.П. Энтеровирусная инфекция / И.П. Трякина // Медицинский алфавит. – 2014. – №24. – С. 10-12.
41. Трясолобова М.А. Сравнительная оценка проявлений эпидемического процесса и факторов передачи возбудителей серозного менингита, герпетической ангины и гастроэнтерита энтеровирусной этиологии : 14.02.02 эпидемиология: дис. ... кандидата медицинских наук / Трясолобова Марина Аркадьевна; Пермский государственный медицинский университет. – Пермь, 2021. – 117 с.

42. Тхакушинова, Н.Х. Состояние проблемы энтеровирусных инфекций на современном этапе / Н.Х. Тхакушинова, Т.Т. Шатурина. – Инфекционные болезни. – 2022. – Т. 20, №3. – С. 92-97.
43. Устюжанин А.В. Молекулярно-генетический мониторинг носительства неполиомиелитных энтеровирусов в анализе и прогнозе уровня заболеваемости энтеровирусным менингитом в условиях мегаполиса : 03.02.02 вирусология : дис. ... кандидата медицинских наук: / Устюжанин Александр Владимирович ; Научно-исследовательский институт гриппа. – Санкт-Петербург 2017. –150 с.
44. Хаманова Ю.Б. Иммунотерапия энтеровирусных менингитов у детей / Ю.Б. Хаманова, А.У. Сабитов, В.В. Фомин // Детские инфекции – 2013.– №1.– С. 57-62.
45. Шишко Л.А. Вирусологическая характеристика энтеровирусов и особенности эпидемического процесса энтеровирусной инфекции : на примере Архангельской области : 03.02.02 вирусология; 14.02.02 эпидемиология : дис. ...кандидата медицинских наук / Шишко Лариса Александровна ; Научно-исследовательский институт гриппа. – Санкт-Петербург, 2017. – 154 с.
46. Энтеровирусная инфекция в Приморском крае в современный период: клинико-эпидемиологическая характеристика / А.Ф. Попов, С.Л. Колпаков, Н.В. Миргородская [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал – 2014.– №1.– С. 23-27.
47. Энтеровирусная инфекция у детей (эпидемиология, этиология, диагностика, клиника, терапия, профилактика): учебное пособие для врачей и медицинских сестер / Под редакцией. Н.В. Скрипченко.– СПб, 2009.– 96 с.
48. Энтеровирусная инфекция у новорожденного / А.В. Богданова, О.В. Самодова, Е.А. Кригер, А.В. Лобанов // Детские инфекции. – 2015.– №1. – С. 63-64.
49. Энтеровирусные нейроинфекции. Аналитический обзор. –Нижний Новгород: ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, 2022. – 64 с.
50. Энтеровирусы: классификация, вызываемые заболевания и направления разработки противовирусных средств / О.С. Никонов, Е.С. Черных, М.Б. Гарбер, Е.Ю. Никонова // Успехи биологической химии.– 2017.– Т.57.– С. 119-152.

51. Эпидемиологические аспекты энтеровирусной инфекции в Российской Федерации за период 2018-2019 гг / Н.И. Романенкова, Н.Р. Розаева, М.А. Бичурина [и др.] // Журнал Инфектологии. – 2021. – Т.13, №1. – С. 108-116.
52. Эпидемические варианты неполиомиелитных энтеровирусов в России // Л.Н. Голицына, В.В. Зверев, О.В. Парфенова, Н.А. Новикова // Медицинский альманах. – 2015. – № 5(40). – С. 136-140.
53. Quantification and genotyping of hepatitis B virus in a single reaction by real-time PCR and melting curve analysis/ S.H. Yeh, C.Y. Tsai, J. H. Kao [et al.] // Journal of Hepatology. – 2004. – Vol. 41, №4. – P. 659-666.
54. A neonatal echovirus 11 outbreak in an obstetric clinic / J.H. Chen, N.C. Chiu, J.H. Chang [et al.] // J. Microbiol. Immunol. Infect. – 2005. – Vol. 38, №5. – P. 332-337.
55. A novel inactivated enterovirus 71 vaccine can elicit cross-protective immunity against coxsackievirus A16 in mice / L. Yang, Y. Liu, S. Li [et al.] // Vaccine. – 2016. – Vol. 34, №48. – P. 5938-5945.
56. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pleconaril for the treatment of neonates with enterovirus sepsis / [M.J Abzug](#), [M.G Michaels](#), [E. Wald](#) [et al.] // J. Pediatric Infect. Dis Soc. – 2016. – № 5(1). – P. 53-62.
57. Acute hemorrhagic edema of infancy associated with Coxsackie virus infection / A. Debray, V. Ollier, A. Coutard [et. al.] // Arch Pediatr. – 2017. – Vol. 24, № 12. – P. 1262-1266.
58. Adams, M.J. Ratification vote on taxonomic proposals to the International Committee on Taxonomy of Viruses (2013) / M.J. Adams, A.M.Q. King, E.B. Carstens // Archives of Virology. – 2013. – Vol.158(9). – P. 2023-2030.
59. Agol, V.I. Vaccine-derived polioviruses / V.I. Agol // Biologicals. – 2006. – №. 34(2). – P. 103-108.
60. An outbreak of enterovirus 71 in a nursery / F.L. Huang, C.H. Chen, S.K. Huang, P.Y. Chen / Scand. J. Infect. Dis. – 2010. – Vol. 42, №. 8. – P. 609-612.
61. Anasir, M.I. Antivirals blocking entry of enteroviruses and therapeutic potential / M.I. Anasir, F. Zarif, C.L. Poh // Journal of Biochemical Science. – 2021. – № 28(10). – P. 1-12.

62. Association between enterovirus infection and speech and language impairments: A nationwide population-based study / T.-H. Hung, V.C.-H., Chen, Y.-H. Yang [et. al.] // Research in Developmental Disabilities.– 2018.– Vol. 77.– P. 76-86.
63. Carter, J. Virology: Principles and Applications // J. Carter, V. Saunders. – John Wiley & Sons, 2007.–382p.
64. Center for disease control and prevention : [сайт]: URL: <https://www.cdc.gov/>
65. Centers for Disease Control and Prevention. EnterovirusD68. [Электронный ресурс]:URL: <http://www.cdc.gov/non-polio-enterovirus/about/EV-D68.html>. (дата обращения: 29.10.2021)
66. Changes to virus taxonomy and to the International Code of Virus Classification and Nomenclature ratified by the International Committee on Taxonomy of Viruses (2021) / P.J. Walker, S.G. Siddell, E.J. Lefkowitz [et al.] // Arch Virol. – 2021.– Vol. 166, №9. – P. 2633-2648.
67. Cherry, J.D. Feigin and Cherry, s Textbook of pediatric infectious diseases / J.D. Cherry.– Elsevier, 2014.–3152p.
68. Child with Acute Encephalopathy Associated with Quadruple Viral Infection / K. Nakata, M. Kashiwagi, M. Masuda [et. al.] // Frontiers in Pediatrics. – 2015.– Vol. 3.– P. a26:1-4.
69. Cleavage of poly(A)-binding protein by poliovirus 3C protease inhibits host cell translation: A novel mechanism for host translation shutoff / N.M. Kuyumcu-Martinez, M.E. van Eden, P. Younan, R.E. Lloyd // Mol. Cell Biol. – 2004.– Vol. 24(4). – P. 1779-1790.
70. Common and Diverse Features of Cocirculating Type 2 and 3 Recombinant Vaccine-Derived Polioviruses Isolated From Patients With Poliomyelitis and Healthy Children / M.-L. Joffret, S. Je'gouic, M. Bessaud [et. al.] // J. Infect. Dis.– 2012.– Vol. 205, №. 9.– P. 1363-1373.
71. Complex dynamic development of poliovirus membranous replication complexes // G.A. Belov, V. Nair, B.T. Hansen [et al.] // J. Virol.– 2012.– Vol. 86(1).– P. 302-312.
72. Coxsackievirus B4 as a Causative Agent of Diabetes Mellitus Type 1: Is There a Role of Inefficiently Treated Drinking Water and Sewage in Virus Spreading? / W.M. El-

Senousy, A. Abdel-Moneim, M. Abdel-Latif [et. al.] // Food and Environmental Virology.– 2018.– Vol. 10, №1.– P. 89-98.

73. Daboval, T. High C-reactive protein levels during a benign neonatal outbreak of echovirus type 7 / T. Daboval, E. Ferretti, R. Duperval // Am. J. Perinatol.– 2006.– Vol. 23, №5.– P. 299–304.

74. De Palma, A.M. Potential Use of Antiviral Agents in Polio Eradication / A.M. De Palma / Emerging Infectious Diseases. – 2008.– №14(4).– P. 545-551.

75. Detection of Circulating Tumour Cells from Blood of Breast Cancer Patients via RT-qPCR / U. Andergassen, A.C. Kölbl, S. Hutter [et al.] // Cancers (Basel).– 2013.– Vol.5, № 4.– P. 1212-1220.

76. Development of antiviral agents for enteroviruses / T.C. Chen, K.F. Weng, S.C. Chang [et al.] // Journal of antimicrobial Chemotherapy. – 2008. – №62(6).– P.1169-1173.

77. Enteroviral Meningoencephalitis Complicated by Central Diabetes Insipidus in a Neonate: A Case Report and Review of the Literature / G. Jones, M. Muriello, A. Patel, L. Logan // Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society.– 2015.– Vol. 4, № 2.– P. 155-158.

78. Enteroviral proteases: structure, host interactions and pathogenicity / O.H. Laitinen, E. Svedin, S. Kapell [et. al.] // Rev. Med. Virol.– 2016.– Vol. 26, №. 4.– P. 251-267.

79. Enterovirus 68 3C protease cleaves TRIF to attenuate antiviral responses mediated by Toll-like receptor 3 / Z. Xiang, L. Li, X. Lei [et al.] // J. Virol. – 2014. – Vol. 88, №. 12.– P. 6650-6659.

80. Enterovirus 71 3C inhibits cytokine expression through cleavage of the TAK1/TAB1/TAB2/TAB3 complex / X. Lei, N. Han, X. Xiao [et. al.] // J. Virol.– 2014.– Vol. 88, № 17.– P. 9830-9841.

81. Enterovirus nosocomial infections in a neonatal care unit: from diagnosis to evidence, from a clinical observation of a central nervous system infection/ C. Farcy, A. Mirand, S. Marque [et. al.] // Arch. Pediatr.– 2012.– Vol. 19, № 9.– P. 921-926.

82. Enteroviruses and type 1 diabetes: towards a better understanding of the relationship / H. Jaïdane, P. Sauter, F. Sane [et. al.] // *Rev Med Virol.*– 2010.– Vol. 20(5).– P. 265-280.
83. Environmental Surveillance for Poliovirus and Other Enteroviruses: Long-Term Experience in Moscow, Russian Federation, 2004–2017 / O.E. Ivanova, M.S. Yarmolskaya, T.P. Ereemeeva [et. al.] // *Viruses.*– 2019.– Vol. 11, № 5.– P. 2-13.
84. Evans, D.J. Cell receptors for picornaviruses as determinants of cell tropism and pathogenesis / D.J. Evans, J.W. Almond // *Trends Microbiol.*– 1998.– Vol. 6(5).– P. 198-202.
85. Evolution and emergence of enteroviruses through intra-and inter-species recombination: Plasticity and phenotypic impact of modular genetic exchanges in the 5'untranslated region / C. Muslin, M.L. Joffret, I. Pelletier [et al.] // *PLoS Pathog.*– 2015.– Vol. 11, №. 11.– P. e1005266.
86. Genomic Characterization of Novel Human Parechovirus Type / .L.Li.J. Victoria, A. Kapoor, A. Naeem [et. al.] // *Emerg. Infect. Dis.*– 2009.– Vol. 15(2).– P. 288-291.
87. Hober, D. Enteroviruses and type 1 diabetes / D. Hober, F. Sane / *BMJ.*– 2011.– Vol. 342.– P. 391.
88. Hogle, J.M. Three-dimensional structure of poliovirus at 2.9 Å resolution / J.M. Hogle, M. Chow, D.J. Filman // *Science.*– 1985.– Vol. 229(4720).– P. 1358-1365.
89. Human picornaviruses associated with neurological diseases and their neutralization by antibodies / M. Anastasina, A. Domanska, K. Palm, S. Butcher // *Journal of General Virology.*– 2017 – Vol. 98, №6.– P. 1145-1158.
90. Identification and Manipulation of the Molecular Determinants Influencing Poliovirus Recombination // C. Runckel, O. Westesson, R. Andino, J.L. DeRisi // *PLoS Pathogens.* – 2013.- Vol. 9, № 2.– P. e1003164.
91. International Committee on Taxonomy of Viruses : [сайт]: URL: <https://talk.ictvonline.org/taxonomy>

92. Isolation of an intertypic poliovirus capsid recombinant from a child with vaccine-associated paralytic poliomyelitis / J. Martin, E. Samoilovich, G. Dunn [et al.] // J. Virol. – 2002. – Vol.76, №21. – P. 10921-10928.
93. Kew, O.M. Evolution of the oral poliovaccine strains in humans occurs by both mutation and intramolecular recombination / O.M. Kew // Modern Approaches to Vaccines. – 1984. – P. 357- 367.
94. Khetrapal, A. What is human Parechovirus? : URL : <https://www.news-medical.net/health/What-is-Human-Parechovirus.aspx>
95. Khetrapal, A What is Human Parechovirus? / A Khetrapal – URL: 2021<https://www.news-medical.net/health/What-is-Human-Parechovirus.aspx>.
96. Kim, T.H. Protocols // T.H. Kim, J. Dekker Cold Spring Harbor, 2018 : URL .: <https://www.sciencegate.app/source/57129>
97. Klein, M.H. EV71 vaccines: a first step towards multivalent hand, foot and mouth disease vaccines / M.H. Klein // Expert Rev. Vaccines.– 2015.– Vol.14, №3.– P. 337-340.
98. Laboratory diagnosis and genetic analysis of a family clustering outbreak of aseptic meningitis due to echovirus 30 / S. Zheng, H. Ye, J. Yan [et al.] // Pathog. Glob. Health. – 2016.– Vol. 110, №6.– P. 233-237.
99. Large-scale genomic analysis reveals recurrent patterns of intertypic recombination in human enteroviruses / M. Nikolaidis, K. Mimouli, Z. Kyriakopoulou [et. al.] // Virology.– 2019.- Vol. 526.– P. 72-80.
100. Lei, X. Innate Immunity Evasion by Enteroviruses: Insights into Virus-Host Interaction / X. Lei, X. Xiao, J. Wang // Viruses. – 2016.– Vol. 8, № 1.– P. 22.
101. Lugo, D. Enteroviruses in the early 21st century: new manifestations and challenges / D. Lugo, P. Krogstad // Current opinion in pediatrics.– 2016.– Vol. 28, № 1.– P. 107-113.
102. Lukashev, A.N. Molecular evolution of types in non-polio enteroviruses / A.N. Lukashev, Y.A. Vakulenko // Journal of General Virology.– 2017.– Vol. 98, №. 12.– P. 2968-2981.

103. Mantri, S. Enterovirus causes rapidly progressive dementia in a 28-year-old immunosuppressed woman / S. Mantri, B.B. Shah // *Journal of NeuroVirology*.– 2016.– Vol. 22, № 4.– P. 538-540.
104. Marjomäki, V. Infectious Entry Pathway of Enterovirus B Species / V. Marjomäki, P. Turkki, M. Huttunen // *Viruses*.– 2015.– Vol. 7, №. 12.– P. 6387-6399.
105. Molecular epidemiology of human enterovirus 71 at the origin of an epidemic of fatal hand, foot and mouth disease cases in Cambodia / V. Duong, C. Mey, M. Eloit [et al.] // *Emerg Microbes Infect.* – 2016. – №5(9). – P. e104.
106. Navarro, E. / E. Navarro, G. Serrano-Heras, M.J. Castaño, J. Solera// *ClinicaChimicaActa*.- 2015.- Vol. 439.- P. 231- 250.
107. Nix, W.A. Sensitive seminested PCR amplification of VP1 sequences for direct identification of all enterovirus serotypes from original clinical specimens / W.A. Nix, M.S. Oberste, M.A. Pallansch // *Clin. Microbiol.* – 2006. – Vol. 44, №8.– P. 2698-2704.
108. Non-Polio Enterovirus. Clinikal Overview of. Enterovirus D68 : URL : <http://www.cdc.gov/non-polio-enterovirus/about/EV-D68.html>.
109. Parechovirus: an important emerging infection in young infants / P.N. Britton, C.A. Jones, K.Macartney, A.C. Cheng // *MJA*.– 2018.–№ 208(8).– P. 365-369.
110. Paul, D. Architecture and biogenesis of plus-strand RNA virus replication factories / D. Paul, R. Bartenschlager // *World J. Virol.* – 2013.– Vol. 2, №. 2.– P. 32-48.
111. Picornavirus Home: [сайт] : URL: <https://www.picornaviridae.com>
112. Polio Global Eradication Initiative : [сайт] URL: <https://polioeradication.org/>
113. Polio laboratory manual. – Geneva (Switzerland): World Health Organization, 2004. – 157 p.
114. Poliovirus RNA synthesis utilizes an RNP complex formed around the 5'-end of viral RNA / R. Andino, G.E. Rieckhof, P.L. Achacoso. D. Baltimore // *The EMBO Journal*. – 1993. – Vol. 12, № 9. – P. 3587-3598.
115. Probiotics supplement in children in children with severe hand, foot, and mouth disease. A systemic review and meta-analysis protocol / H.M.D. Zhang, M.M. Lei Zhang, M.M.J. Jiadong [et al.] // *Medicine*. – 2019. – Vol. 98, №45.– P. e17939.

116. Public health response to the silent reintroduction of wild poliovirus to Israel, 2013-2014 / J. Moran-Gilad, E. Kaliner, M. Gdalevich, I. Grotto // Clin Microbiol Infect. – 2016.– Vol. 22.– P. 140-145.
117. Ratification vote on taxonomic proposals to the International Committee on Taxonomy of Viruses / M.J. Adams, E.J. Lefkowitz, A.M.Q. King, E.B. Carstens // Archives of Virology.– 2014.– №158(9).– P. 2831-2841.
118. Ratification vote on taxonomic proposals to the International Committee on Taxonomy of Viruses / M.J. Adams, E.J. Lefkowitz, A.M.Q. King [et al.] // Archives of Virology.– 2015.–№ 160(7).– P. 1837-1850.
119. Ratification vote on taxonomic proposals to the International Committee on Taxonomy of Viruses / M.J. Adams, E.J. Lefkowitz, A.M.Q. King [et al.] // Archives of Virology.–2016.–№ 161.– P. 2921-2949.
120. Ray, C.G. Enteroviruses / C.G. Ray, K.J. Ryan // Sherris Medical Microbiology, 2004.– P. 531-541.
121. Recent developments in antiviral agents against enterovirus 71 infection / C.W. Tan, J.K. Lai, I.C. Sam, Y.F. Chan // J Biomed Sci. – 2014 – Vol. 21, №1. – P.14.
122. Recombination among human non-polio enteroviruses: implications for epidemiology and evolution / Z. Kyriakopoulou, V. Pliaka, G.D. Amoutzias, P. Markoulatos // Virus Genes.– 2015.– Vol. 50, № 2.- P. 177-188.
123. Recombination in enteroviruses is a biphasic replicative process involving the generation of greater-than genome length “imprecise” intermediates / K. Lowry, A. Woodman, J. Cook, D. Evans // PLoSPathog.– 2014.– Vol. 10, №. 6.– P. e1004191.
124. Recommendations for enterovirus diagnostics and characterisation within and beyond Europe / H. Harvala, E. Broberg, K. Benschop [et. al.] // Journal of Clinical Virology.– 2018.– Vol. 101. – P. 11-17.
125. Revealing enterovirus infection in chronic human disorders: An integrated diagnostic approach / A. Genoni, F. Canducci, A. Rossi [et. al.] // Scientific reports.– 2017.– Vol. 7, № 1.– P. 5013.
126. Review of Enterovirus 71 Vaccines / P. Chong, C.C. Liu, Y.H. Chow [et al.] //Clin. Infect Dis. – 2015.– №60(5).– P. 797-803.

127. Rhodanine resistance and dependence of echovirus 12: a possible consequence of capsid flexibility / W. Kraus, H. Zimmermann, H.J. Eggers, B. Nelsen-Salz // *Journal of virology*.– 1997.– Vol. 71, № 2.– P. 1697-1702.
128. Rossmann, M.G. Picornavirus–receptor interactions / M.G. Rossmann, Y. He, R.J. Kuhn // *Trends in Microbiology*. – 2002.- Vol. 10, №7. – P. 324-331.
129. Schönhofer-Merl, S. RNA interference to treat enteroviral disease: current status and clinical perspectives / S. Schönhofer-Merl, R. Wessely // *Curr. Mol. Med.* – 2010.– Vol. 10, №6.– P. 550-564.
130. Selective inhibitors of picornavirus replication / A.M. De Palma, I. Vliegen, E. De Clercq, J. Neyts // *Med. Res. Rev.*– 2008.– №28(6).– P. 823-884.
131. Severe dystrophic cardiomyopathy caused by the enteroviral protease 2A-mediated C-terminal dystrophin cleavage fragment / M.S. Barnabei, F.V. Sjaastad, D. Townsend [et al.] // *Science Translational Medicine*.– 2015.– Vol. 7, № 294.– P. 294.
132. Sinclair, W. Enterovirus / Sinclair W., Omar M. – StatPearls, 2023 : URL : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562330/#_article-21161_s15_.
133. Species-specific RT-PCR amplification of human enteroviruses: a tool for rapid species identification of uncharacterized enteroviruses / M.S. Oberste, K. Maher, A.J. Williams [et. al.] // *Journal of General Virology*. – 2006. – Vol. 87, №. 1. – P. 119-128.
134. Suresh, S. Non-polio Enterovirus detection with acute flaccid paralysis: A systematic review / S. Suresh, S. Forgie, J. Robinson / *J. Med. Virol.* – 2018.– Vol. 90, № 1. – P. 3-7.
135. Surveillance and laboratory detection for non-polio enteroviruses in the European Union / European Economic Area, 2016 / H. Harvala, A. Jasir, P. Penttinen [et. al.] // *European communicable disease bulletin*.– 2017.– Vol. 22, № 45. – P. 308.
136. The coxsackievirus B 3C protease cleaves MAVS and TRIF to attenuate host type I interferon and apoptotic signaling / A. Mukherjee, S.A. Morosky, E. Delorme-Axford [et al.] // *PLoS Pathog.* – 2011.– Vol. 7, №3.– P. e1001311.
137. The Epidemiology of Hand, Foot and Mouth Disease in Asia: A Systematic Review and Analysis / W.M. Koh, T. Bogich, K. Siegel [et. al.] // *J. Pediatr. Infect. Dis.* – 2016.– Vol. 35, №. 10. – P. e285–e300.

138. The importance of Enterovirus surveillance in a Post-polio world / C.C. Holm-Hansen, S.E. Midgley, S. Schjørring, T.K. Fischer // Clin. Microbiol. Infect.– 2017.– Vol. 23, № 6.– P. 352-354.
139. The life cycle of non-polio enteroviruses and how to target it / J. Baggen, H.J. Thibaut, J.R.P.M. Strating, F.J.M. Kuppeveld // Nature reviews. Microbiology. – 2018.– Vol. 16, № 6.– P. 368-381.
140. The role of enterovirus infections in type 1 diabetes in Tunisia/ I. Boussaid, A. Boumiza, R. Zemni [et al.] // Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism.– 2017.– Vol. 30, №12.– P. 1245-1250.
141. The seasonality of nonpolio enteroviruses in the United States: Patterns and drivers / M. Pons-Salort, M.S. Oberste, M.A. Pallansch [et. al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.– 2018.– Vol. 115, № 12.– P. 3078-3083.
142. Usefulness of nested PCR and sequence analysis in a nosocomial outbreak of neonatal enterovirus infection / T. Takami, H. Kawashima, Y. Takei [et. al.] // J. Clin. Virol. – 1998.– Vol. 11, №. 1.– P. 67-75.
143. Van Regenmortel, M.H.V. Solving the species problem in viral taxonomy: recommendations on non-Latinized binomial species names and on abandoning attempts to assign metagenomic viral sequences to species -taxa/ M.H.V. Van Regenmortel // Arch Virol. – 2019.– Vol. 164, №9. – P. 2223-2229.
144. ViralZone. Picornaviridae : [сайт] : URL : https://viralzone.expasy.org/33?outline=all_by_species
145. Wilson, C.W. A concurrent epidemic of respiratory syncytial virus and echovirus 7 infections in an intensive care nursery / C.W. Wilson, D.K. Stevenson, A.M. Arvin // J. Pediatr. Infect. Dis. – 1989.– Vol. 8, № 1. – P. 24-29.
146. World Health Organization. Hand, Foot, and Mouth Disease : [сайт]: URL : http://www.wpro.who.int/emerging_diseases/HFMD/en/.