

На правах рукописи

Шатурина Тамара Темуровна

**Клинико-эпидемиологические особенности, диагностика и терапия
энтеровирусной инфекции у детей**

3.1.22. Инфекционные болезни

Автореферат диссертации
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва - 2024

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Тхакушинова Нафисет Хусейновна – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

Скрипченко Наталья Викторовна – заслуженный деятель науки Российской Федерации, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе Федерального государственного бюджетного учреждения «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», заведующая кафедрой инфекционных заболеваний у детей факультета переподготовки и дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Михайлова Елена Владимировна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней у детей и поликлинической педиатрии им. Н.Р.Иванова Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «__» _____ 2025 года в ____ час. ____ мин. на заседании диссертационного совета Д 64.1.010.01 в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по адресу: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д.3а. С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека и на сайте института www.crie.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2024 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Николаева Светлана Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Энтеровирусная (неполио) инфекция (ЭВНИ) у детей в настоящее время является одной из значимых медико-социальных проблем 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]. Регулярно 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 [Блохина И. Н., Новикова 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 г. (11,26 на 100 тыс. населения) и 2019 г. (12,63 на 100 тыс. населения). 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 вирусывыделение.

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

В сложившихся условиях, несмотря на большую проводимую организационную работу, необходимо дальнейшее совершенствование диагностики случаев ЭВНИ. Для своевременного реагирования и прогнозирования эпидемиологической ситуации целесообразно проведение молекулярно-генетических исследований для определению типа вируса и, в целом, спектра циркулирующих неполиоэнтеровирусов. Подозрительные на ЭВНИ случаи, в связи с отсутствием в стандартах оказания медицинской помощи больным с клинической симптоматикой ЭВНИ обязательного проведения лабораторных молекулярно-генетических исследований в настоящее время не получают подтверждения этиологии возбудителя болезни, что затрудняет мониторинг за ЭВНИ, способствует циркуляции данной инфекции в популяции и возникновению тяжелых или атипичных форм болезни.

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 дети. 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 sporadicческой 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.

До настоящего времени остаются не решенными вопросы целесообразности проведения и выбора средств противовирусной терапии, а также лечебно-диагностической тактики при ЭВНИ у детей.

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 эпидемические вспышки (Никонов О.С. с соавт., 2017; Трясолобова М.А., 2021; Walker P.J. et al., 2021). В настоящее время известно более ста типов неполиомиелитных энтеровирусов, которые обладают высокой генетической изменчивостью и могут вызывать заболевание с различной клинической картиной, что обуславливает необходимость проведения тщательной дифференциальной диагностики (Ivanova O.E. et al., 2019; Шестопапов Н.В. с соавт., 2019).

В работах Nakata K. A. et al., (2015), Алимова А.В., (2020), Anastasina M. et al., (2017) показано, что несмотря на то, что энтеровирусы тропны преимущественно к нервной ткани и клеткам эпителия, вирус одного серотипа способен вызывать разные клинические синдромы. Типичными клиническими проявлениями ЭВНИ считают экзантему, герпангину, эпидемическую миалгию, асептический серозный менингит, однако, выделяют еще более 10 атипичных форм ЭВНИ, к которым относят респираторную (катаральную) форму, «летний» грипп, в том числе инаппарантную, энцефалитическую, полиомиелитоподобную (спинальную), энцефаломиокардит новорожденных, эпидемический геморрагический конъюнктивит, увеит, нефрит, панкреатит и другие (Genoni A. et al., 2017; Suresh S. et al., 2018).

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

Однако, накопленные данные требуют развития 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 гг.
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, а в 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 январе-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 полимеразной цепной реакции (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 исследования

Установленные в ходе исследования особенности эпидемического процесса, в частности, высокая заболеваемость ЭВНИ в приморских территориях связана с интенсивными миграционными потоками, сезонными особенностями заболеваемости, преобладание в возрастной структуре 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.

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 у 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: выбор направления исследования диссертационной работы, определение методологии и общей концепции диссертационного исследования, анализ современной отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, разработка дизайна исследования, формулировка цели и задач, 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.

Достоверность выводов и рекомендаций

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.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в лечебно-диагностическую работу лечебно-профилактических учреждений 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 Краснодарского края и 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 внедрены в повседневную клиническую работу в форме комплексного алгоритма диагностики ЭВНИ на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Специализированной клинической детской инфекционной больницы» министерства здравоохранения Краснодарского края, государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Инфекционная больница № 2» Министерства Краснодарского края, государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Инфекционная больница № 4» министерства здравоохранения Краснодарского края г. Армавира.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

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» (Республика Беларусь, г. Гомель, 2023 г.).

Апробация работы проведена 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 Минздрава 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 этиологию, патогенез, клинические особенности, подходы к диагностике, лечению и прогноз осложнений и исходов инфекционных болезней у человека, в частности энтеровирусной инфекции у детей.

Публикации

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.

Структура и объем диссертации

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

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

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

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

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 1-14 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, 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 от 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 3Агэ - 47 детей), получавшие умифеновир;

- группа 3В – дети 7-14 лет с энтеровирусным менингитом (группа 3Вм - 33 ребенка) или герпангиной (группа 3Вгэ - 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.

Сравнение между группами проводилось по срокам купирования основных симптомов заболевания, динамике лабораторных данных, длительности госпитализации. Заключение независимого этического комитета № 91 от 2020 г.

При планировании работы, составлении дизайна исследования, расчете необходимой выборки применялись принятые в доказательной медицине правила и приемы [Власов В.В., 1997; Флетчер, 1998]. 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.

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.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

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

1.1 Проявление эпидемического процесса энтеровирусной инфекции (неполио) у детей в Краснодарском крае в период с 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 (Рисунок 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 2013 г. до 1,05 на 100 тыс. населения в 2015 г.), по сравнению с данными по 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. 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% (2018 г.- 9,85 на 100 тысяч населения, 2019 г. - 12,63 на 100 тысяч населения). 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 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 1).

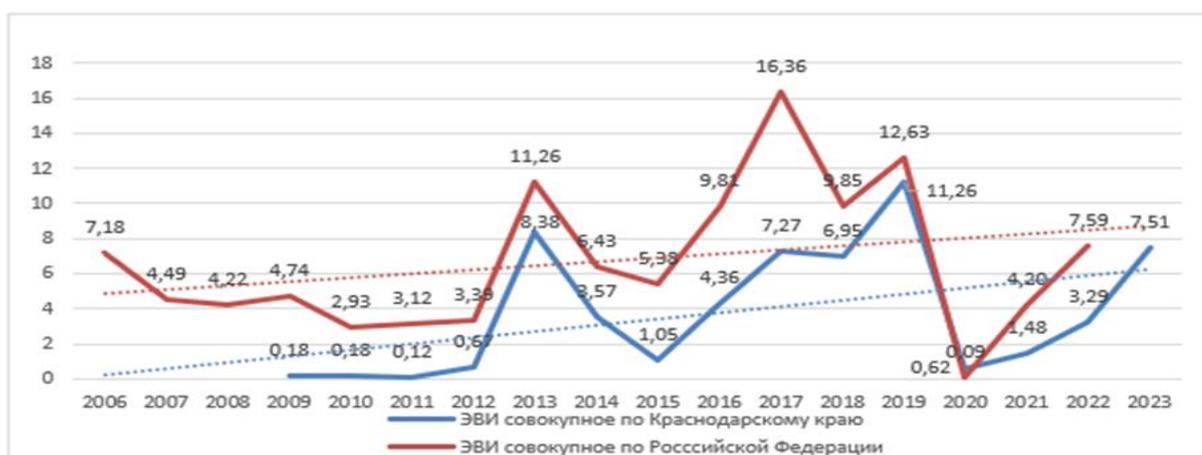


Рисунок 1 – Заболеваемость энтеровирусной неполио инфекцией по РФ и Краснодарскому краю в 2006–2023 гг. (интенсивный показатель на 100 тыс. населения)

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.

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.

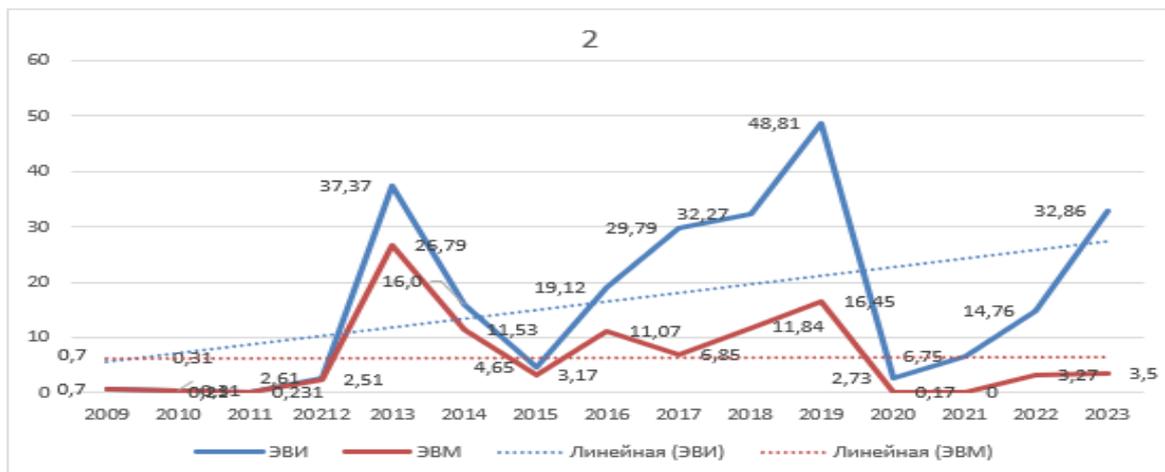


Рисунок 2 – Заболеваемость ЭВНИ и ЭВМ у детей по Краснодарскому краю в 2009 – 2023 гг. (интенсивный показатель на 100 тыс. населения).

детского населения в 2009 г. до 32,86 на 100 тыс. детского населения в 2023г.) (Рисунок 2).

Динамика заболеваемости ЭВМ в регионе характеризовалась стабильной тенденцией, однако уровни заболеваемости за период 2009-2023 гг. выросли в 5 раз и составили в 2023 г. - 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 в 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 гг. в крае было зарегистрировано 2071 случаев ЭВНИ у детей, причем доля случаев в приморских территориях от общего числа составила 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. По гендерному составу преобладали девочки – 56,0% (1159) детей, мальчиков

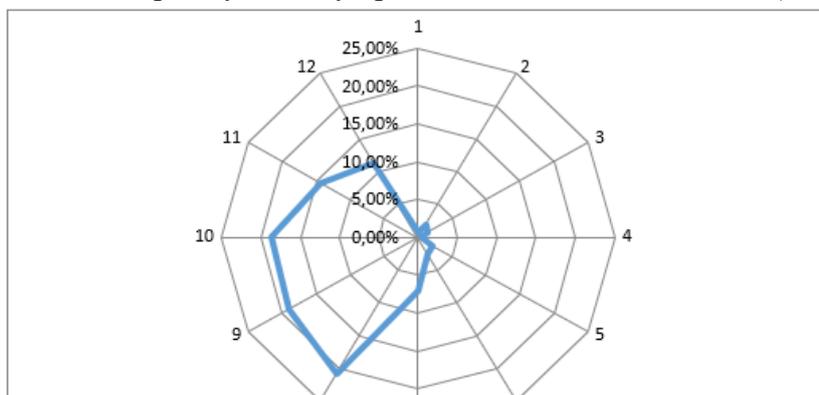


Рисунок 3 – Сезонные колебания заболеваемости ЭВНИ по месяцам (средние многолетние значения).

было 44,0% (912) детей. В 91% случаев дети посещали детские 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. В 50% случаев заболевших ЭВНИ у 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. Представленные данные возрастной структуры заболевших вероятно связаны с изменением спектра циркулирующих серотипов НПЭВ. Анализ сезонности ЭВНИ представлен на рисунке 3. Заболеваемость ЭВНИ 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.

1.2 Структура серотипов непوليوмиелитных энтеровирусов у госпитализированных детей и из объектов окружающей среды.

Эпидемический процесс ЭВНИ в крае поддерживается и имеет тенденцию к нарастанию интенсивности вследствие постоянной циркуляции разнообразных серотипов энтеровирусов и изменения их пейзажа. При исследовании нами 1281 пробы биологического материала от больных детей, госпитализированных в период 2015-2019 гг. и которым клинически был установлен диагноз ЭВНИ, в 207 пробах (16,2%) были идентифицированы различные типы вирусов НПЭВ. При этом лидирующие роли в структуре за анализируемый пятилетний период занимали типы ЕСНО 13 и Коксаки В5 по 20,8% (Рисунок 4)

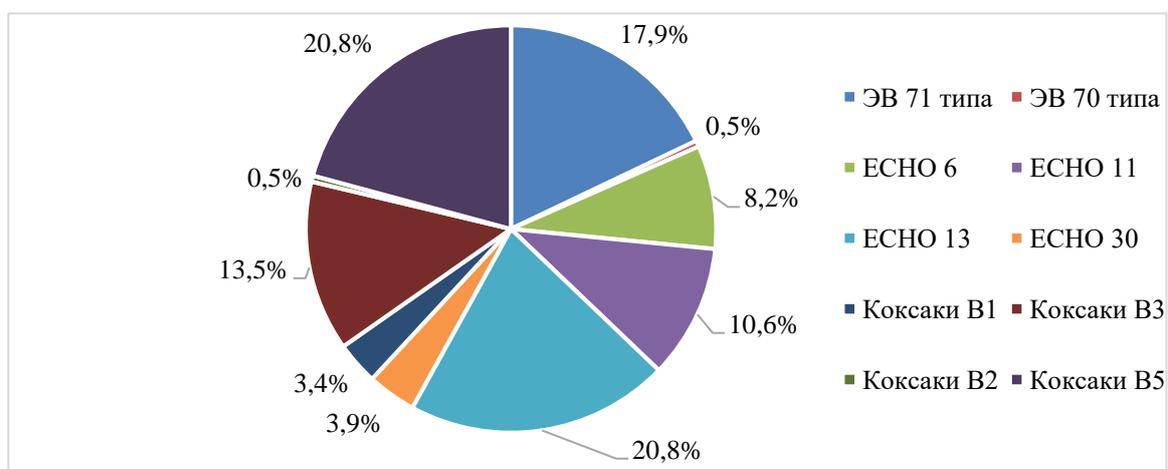


Рисунок 4. Этиологическая структура ЭВНИ за 2015-2019 гг по данным госпитализации (n=207)

При этом можно отметить значительные колебания этиологической структуры ЭВИ по отдельным годам. Так в 2015 и 2019 гг около половины случаев ЭВНИ были вызваны энтеровирусом типа ЕСНО 13, в 2017 году более половины случаев ЭВНИ были вызваны энтеровирусом 71 типа. В то же время НПЭВ ЕСНО 11 обнаруживался с частотой от 6 до 18% во все годы наблюдения (Рисунок 5).

В это же время в объектах окружающей среды, по данным Роспотребнадзора Краснодарского края, выявлялись, главным образом, вирусы Коксаки В и ЭСНО серотипов 6, 11, 30. В частности, в 2018 году из отобранных 342 проб сточной воды в городах Краснодар, Анапа, Сочи, Новороссийск, а также в Красноармейском и Туапсинском районах выделено 63 изолята: полиовируса 3-го типа – 19 (30,1%), полиовирус 1 типа- 3 (4,8%), Коксаки В5 - 23 (36,5%), ЕСНО 6 – 7 (11,1%), ЕСНО 11– 7 (11,1%), ЕСНО13 – 3

(4,8%), ЕСНО30-1 (1,6%).

Анализ показывает, что в том же 2018 г. 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.

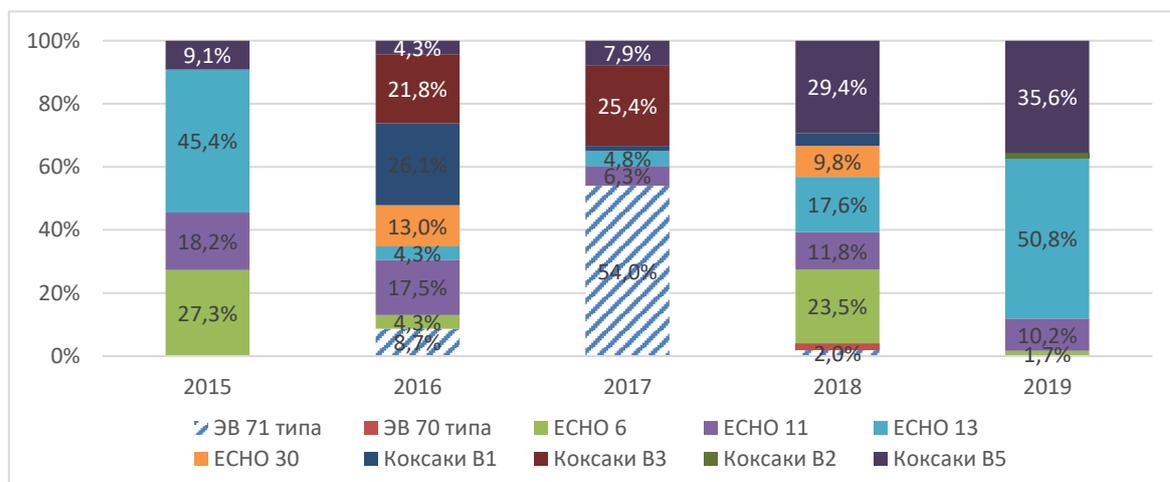


Рисунок 5. Динамика структуры ЭВНИ у детей за 2015-2019 гг по данным госпитализации.

Совпадение в частоте обнаружения тех или иных серотипов (неполио) энтеровирусов в сточных водах и в биологическом материале от больных, указывает на возможность вклада водного и пищевого путей передачи в эпидемический процесс ЭВНИ в Краснодарском крае. Вероятно, спорадические случаи инфекции связаны с заражением контактным путем при прямом или опосредованном контакте с источником инфекции, а эпидемические подъёмы – водным и пищевым путями.

1.3 Особенности проявления энтеровирусной инфекции у детей разных возрастных группах 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 6).

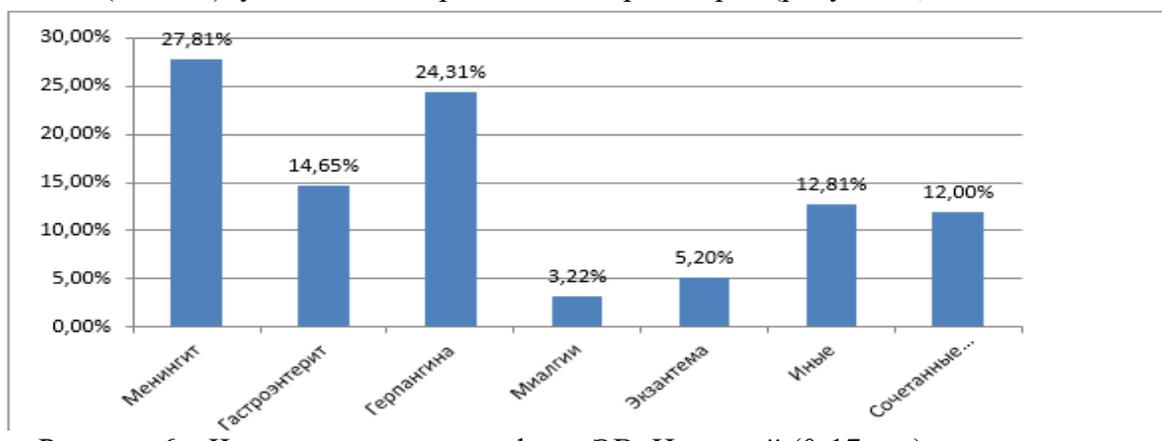


Рисунок 6 – Частота клинических форм ЭВНИ у детей (0-17 лет) по данным госпитализации с 2015 по 2023 гг.

В зависимости от возраста детей ЭВНИ протекала в разных клинических вариантах, представленных в таблице 1.

Таблица 1 – Частота клинических форм ЭВНИ у детей в различных возрастных группах.

Клиническая форма	Возрастные группы			P<0,05
	1-3 г (n=150)	4-6 л (n=146)	7-17 л (n=236)	
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
Гастроэнтерит (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)	-

Примечание: в числителе – доля клинической формы среди всех вариантов течения ЭВНИ в данной возрастной группе, в знаменателе – доля детей данного возраста среди всех с указанной клинической формой

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 3-6 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 2).

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

Таблица 2 – Структура клинических форм ЭВНИ у детей в зависимости от серотипа возбудителя

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%)	-

Ранее в работе показаны ежегодные изменения этиологической структуры ЭВНИ, в частности, в 2015 и 2019 гг. в этиологической структуре отмечалось преобладание 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 7).

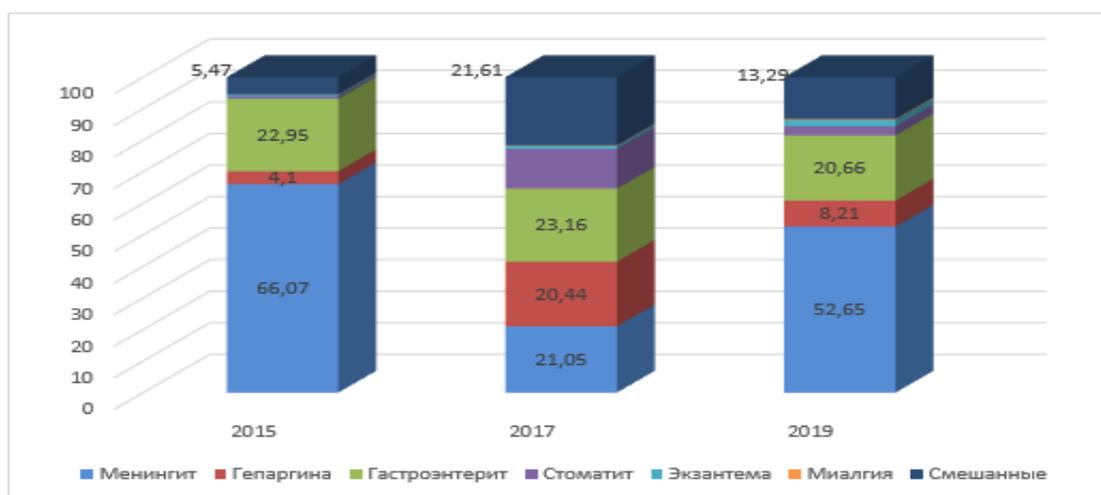


Рисунок 7 – Особенности нозологической структуры ЭВНИ в зависимости от преобладающего в эпидемическом сезоне серотипа энтеровируса.

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%.

Среди 148 пациентов, госпитализированных с ЭВМ, установлено преобладание детей в возрасте 7-17 лет (43,9%). В этиологической структуре ЭВМ почти половину (46,1%) занимала ЭВНИ серотипа ЕСНО 30. Энтеровирус 71 типа, по нашим данным, обусловил каждый пятый случай менингита (20,2%), ЕСНО 13 и Коксаки В5 были выявлены по 16,8% случаев ЭВМ каждый.

Клинико-лабораторными особенностями серозного менингита энтеровирусной этиологии явились острое начало с повышения температуры тела до фебрильных цифр (97,4%), которая сохранялась в течение 2-5 дней, появление резкой головной боли (94,2%), рвоты (85,7%), иногда нарушения сознания и возникновение судорог. Однако, отсроченное (на 2-е, 3-и или даже 4-е сутки) появление менингеальных знаков 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, миалгия, энтеровирусная экзантема. В каждом четвертом случае имело место сочетание двух или даже более форм ЭВНИ.

Энтеровирусная герпангина в 95,6% случаев 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 гиперемиию 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 мелкоочечной (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.

Для эпидемической миалгии (2,8%), регистрировавшейся преимущественно у детей школьного возраста, были характерны повышение температуры тела до фебрильных цифр, наличие симптомов интоксикации, боль приступообразного характера в области живота (эпигастрий, околопупочная, подвздошная) или конечностях, чаще в ногах (85,3%), реже в руках (14,7%). Обычно продолжительность болевого синдрома не превышала 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 наибольший удельный вес в структуре ЭВНИ у детей в Краснодарском крае имел ЭВМ, доля которого колебалась за период наблюдения с 2009 по 2023 гг. от 21,1 до 100%, составляя в среднем 45,4%. 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 выраженная воспалительная реакция, гипертермия, большая частота развития респираторной формы, а также гастроэнтерита и стоматита. Для детей школьного возраста характерно развитие менингита/менингоэнцефалита и герпангины.

2. Совершенствование диагностики и терапии энтеровирусной инфекции у детей

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

Для совершенствования тактики терапии ЭВМ у детей, проведена сравнительная оценка эффективности применения препаратов умифеновир и комплексного препарата технологически обработанных антител к интерферону, гистамину и CD4 в группе 147 больных, стратифицированных в подгруппы 1-3 лет (38 ребенок), 4-6 лет (45 больных) и 7-14 лет (65 детей). Эффективность проводимой этиотропной терапии оценивалась с учетом клинической симптоматики болезни на основании купирования основных клинических симптомов ЭВМ и нормализации лабораторных данных.

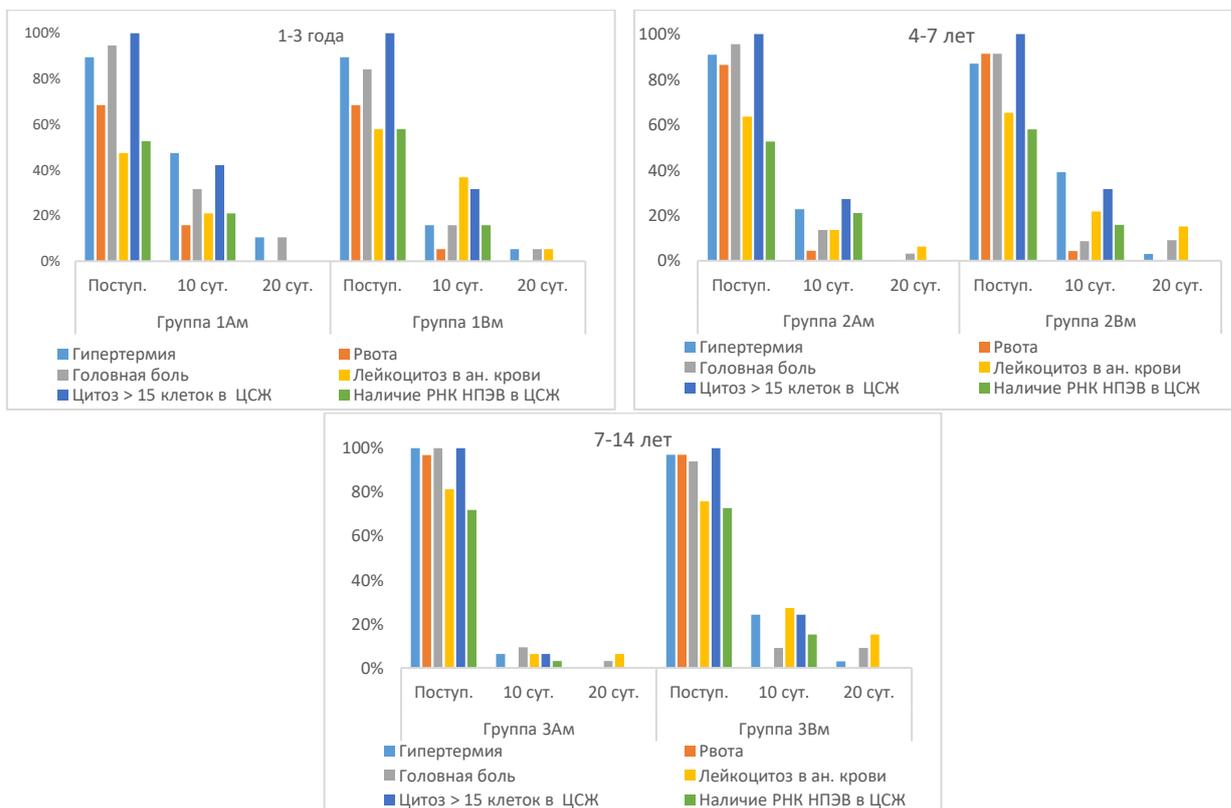


Рисунок 8 – Динамика купирования клинических и лабораторных проявлений ЭВМ у детей разных возрастных группа в зависимости от проводимой противовирусной терапии

Как видно из рисунка 8, у детей раннего возраста наиболее быстрый (к 10 дню терапии) регресс проявлений ЭВМ отмечен при применении в противовирусной терапии препарата комплексного препарата антител к интерферону, гистамину и CD4. Установлено, что продолжительность госпитализации оказалась меньше в этой группе (1Вм) – $21,6 \pm 2,3$ против $27,8 \pm 1,9$ в группе 1Ам ($p < 0,05$).

В подгруппе больных дошкольного возраста к 10 дню лечения с применением препарата умифеновир, отменено купирование большинства симптомов, в частности гипертермии, головной боли. 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 ($p < 0,05$).

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 противовирусную терапию (ПВТ) 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 3)
Таблица 3 – 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)		
	Поступле ние	10-е сутки	20-е сутки	Поступле ние	10-е сутки	20-е сутки
Лихорадка	100%	12,9%	0,9%	96,8%	30,0%*	9,7%*
Рвота	88,0%	0,9%	0	83,9%	9,7%*	0
Головная боль	94,9%	8,5%	3,4%	90,3%	9,7%	9,7%
Лейкоцитоз	69,2%	10,3%	1,8%	75,8%	58,1%*	12,9%*
Цитоз ЦСЖ	100,0%	22,2%	0	100,0%	38,7%*	3,2%
ПЦР ЦСЖ +	54,8%	13,7%	0	54,8%	19,4%	0

Примечание: * - достоверные различия между группами в соответствующие сроки

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

Для энтеровирусного гастроэнтерита характерно острое начало с появления рвоты (56,4%) до 2-4 раз в сутки, через 6-12 часов присоединения жидкого стула (87,8%) детей. Стул был обильный водянистый, желто-коричневого цвета с неперевавшими 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±1,1 дней, симптоматика поражения ЖКТ обычно не превышала 3-5 дней. Сравнение эффективности этиотропной терапии проводилось по скорости купирования основных симптомов (таблица 4)

Таблица 4 – Сравнительный анализ продолжительности симптомов гастроэнтерита энтеровирусной этиологии у детей раннего возраста, получавших препараты А и В (сут.).

Симптом	Группа 1Агэ (n=22)	Группа 1Вгэ (n=21)	P
Гипертермия	3,2±0,4	2,4±0,3	P<0,05
Рвота	1,5±0,2	1,3±0,1	P>0,05
Диарея	4,4±0,5	2,8±0,3	P<0,05
Метеоризм	1,3±0,3	1,4±0,2	P>0,05
Боли в животе	0,5±0,1	0,7±0,2	P>0,05
Продолжительность госпитализации	7,8±0,3	6,1±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).

2.3 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 5)

Таблица 5 – Сравнительный анализ продолжительности симптомов герпангины энтеровирусной этиологии у детей школьного возраста, получавших препараты А и В (сут.).

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

3. Разработка рекомендаций по диагностике и терапии энтеровирусной инфекции у детей.

Полученные в ходе исследования эпидемиологические, клинические и терапевтические аспекты ЭВНИ у детей позволили нам разработать и предложить рекомендации по ее диагностике, лечению и профилактике.

3.1 Диагностика энтеровирусной инфекции.

Диагностика ЭВНИ должна проводиться с учетом многообразия клинических форм, актуальных данных об эпидемиологической ситуации в данной локации, а также в организованном коллективе, который посещает ребенок, этиологической структуры НПЭВ 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 эпидемиологический анамнез, а именно:

1. Контакт с больным с лихорадкой, симптомами интоксикации, явлениями поражения ЦНС, желудочно-кишечного тракта, мышц, слизистой оболочки, кожи в течение последних 2-10 дней;
2. Контакт с вирусоносителем или больным с подтвержденным диагнозом ЭВНИ в течение последних 2-10 дней;
3. Несоблюдение личной гигиены.

Клиническая диагностика требует от врача знания основных клинических форм ЭВИ их семиотики. К признакам, указывающим на наличие возможной ЭВНИ относят острое

начало, лихорадку (до 38-40°C), головную боль, слабость, недомогание, головокружение, тошноту, рвоту, гиперемии зева, зернистость задней стенки глотки, гиперемии лица, шеи, сыпь на лице, туловище, конечностях, энантема на слизистой рта, инъекции сосудов склер.

Из полученных данных следует, что серотипы ЕСНО 13 и 31 манифестируются чаще всего в форме серозного менингита, ЭВ 71 типа - менингита и энцефалита. При серотипе Коксаки В5, заболевание в большинстве случаев протекает с сочетанием нескольких клинических форм. В случае преобладания в этиологии энтеровируса 71 типа в структуре по клиническим формам чаще встречаются герпангина и стоматит, а также сочетанные клинические формы ЭВИ. 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 НПЭВ и информировать об этом практическое здравоохранения. Педиатры и инфекционисты, в свою очередь должны быть осведомлены об ожидаемых клинических проявлениях ЭВНИ в данном сезоне и проявлять настороженность в отношении указанных клинических форм.

При диагностике одной из наиболее тяжелых форм ЭВНИ такой как серозный вирусный менингит, важно знать, что несмотря на острое начало с повышения температуры тела до 38-39°C, резкой головной боли, рвоты, менингеальные знаки чаще появляются на вторые, третьи или даже четвертые сутки заболевания, что затрудняет своевременное начало адекватной терапии.

Герпангина чаще диагностируется у детей 3-12 лет, эпидемическую экзантему в 50% случаев выявляют у детей препубертатного возраста, миалгию - у подростков, энтеральные и катаральные формы – у детей раннего возраста. У детей раннего возраста ЭВНИ достоверно чаще, чем у школьников проявляется респираторными симптомами в виде кашля и насморка.

Нами показано, что для проведения диагностики ЭВИ наиболее оптимальным методом лабораторной диагностики ЭВНИ в любую фазу инфекционного процесса считается ПЦР, поскольку он является высокочувствительным и специфичным и позволяет провести анализ пробы за 4–6 ч. Для проведения диагностики чаще используют фекалии, ЦСЖ, мазок из зева, кал и кровь. Анамнестические, клинические и лабораторные данные должны рассматриваться в комплексе (Рисунок 9).

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

1. Сезонный мониторинг циркулирующих НПЭВ 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. Обобщение полученной информации, составление клинических рекомендаций, оповещение учреждений практического здравоохранения о полученных результатах.

3.2 Терапия энтеровирусной (неполио)инфекции у детей.

Терапию следует начинать с оценки тяжести состояния ребенка и определения целесообразности госпитализации (Рисунок 9). 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.

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

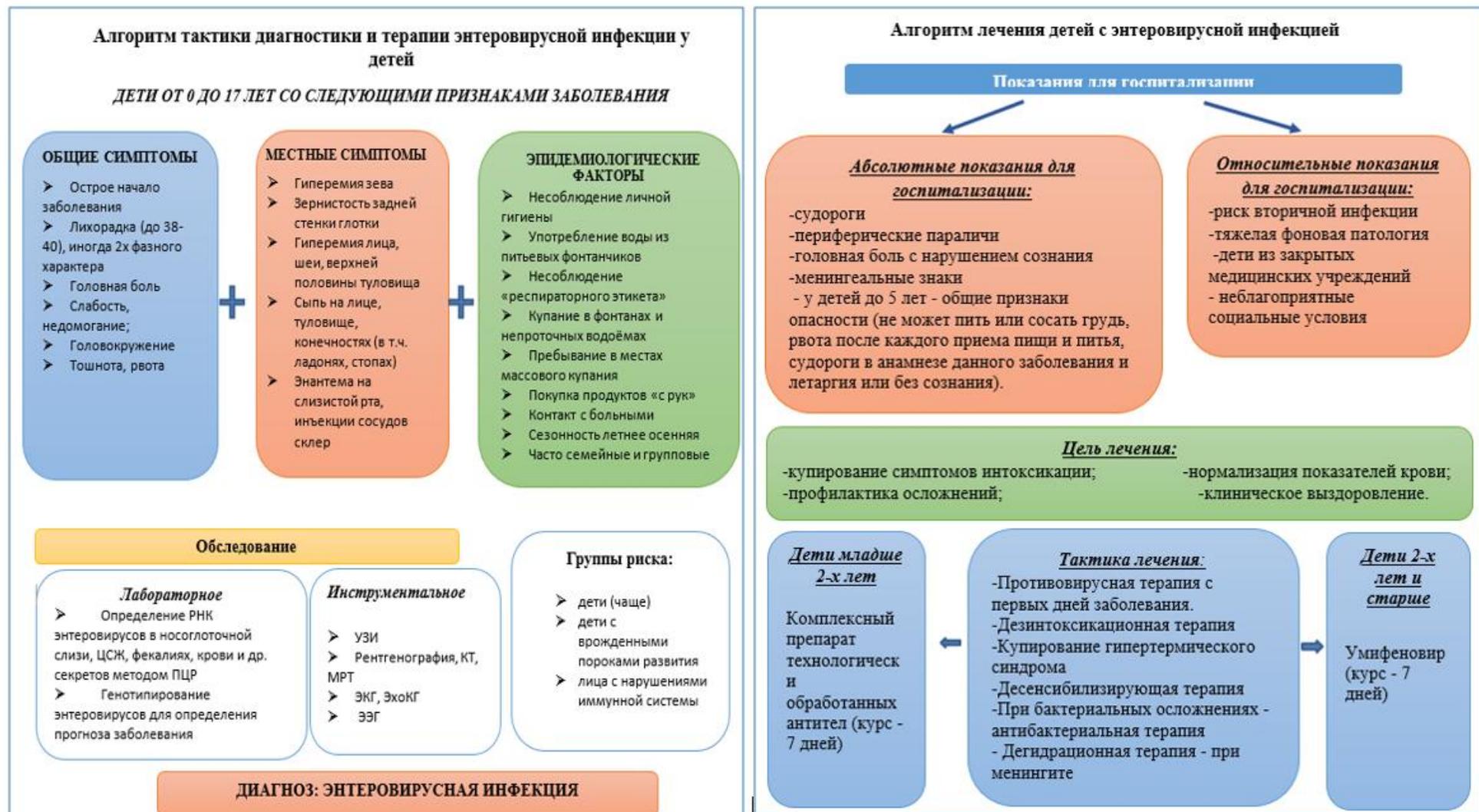


Рисунок 9 - Алгоритм диагностики и лечения энтеровирусной инфекции у детей

Важным элементом эффективной тактики лечения ЭВНИ является проведение противовирусной терапии больных с учетом возрастной группы пациентов и клинической формы заболевания, а также ее начало в максимально ранние сроки заболевания.

Таким образом, в ходе реализации работы проведен комплекс эпидемиологических, вирусологических, биохимических, клинических исследований, позволивших уточнить эпидемиологические особенности ЭВНИ у детей в Краснодарском крае, этиологию, возрастные особенности клинических проявлений заболевания, оценить эффективность противовирусной терапии, в конечном итоге разработать алгоритм диагностики и терапии 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, проживающих 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 2023 г.) Динамика заболеваемости ЭВМ в регионе характеризовалась стабильной тенденцией к росту. Уровни заболеваемости за период 2009-2023 гг. выросли в 5 раз и составили в 2009 г 0,7 на 100 тыс. детского населения, а в 2023 г. - 3,5 на 100 тыс. детского населения.

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 ЕСНО 13 (20,8%), Коксаки В5 (20,8%), энтеровирус 71 (17,9%), Коксаки В3 (13,5%) и ЕСНО 11 (10,6%), с ежегодной сменой преобладающего 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 гг. был вызван циркуляцией серотипа ЕСНО 13, а в 2017 г. - энтеровирус 71. Частота обнаружения в объектах окружающей среды (сточные воды) на приморских территориях Краснодарского края неполиомиелитных энтеровирусов Коксаки В, ЕСНО вирусов 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, 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. Важной остается задача совершенствования методов неспецифической профилактики ЭВНИ, учитывая отсутствие средств вакцинациопрофилактики. Безусловно актуальной является проблема предупреждения и терапии последствий энтеровирусного менингита и других форм поражения ЦНС.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Энтеновирусная инфекция у детей в Краснодарском крае на современном этапе : клиническая и эпидемиологическая характеристика / Т.Т. Шатурина, Н.Х. Тхакушинова, Л.А. Леденко, О.В.Бевзенко // Российский иммунологический журнал. – 2018. – Т.12(21), № 4. – С. 761-763.
2. *Энтеновирусная инфекция у детей в Краснодарском крае, клинико-эпидемиологическая характеристика / Т.Т. Шатурина, Н.Х. Тхакушинова, Л.А. Леденко, О.В. Бевзенко // Инфекционные болезни. – 2020. – Т.18, № 4. – С. 105-108.
3. Шатурина, Т.Т. Клиника энтеровирусных менингитов у детей в Краснодарском крае / Т.Т. Шатурина, Н.Х. Тхакушинова // Журнал инфектологии. – 2021. – Т.13, №4 S1. – С.104
4. * Шатурина, Т.Т. Состояние проблемы энтеровирусных инфекций на современном этапе / Т.Т. Шатурина, Н.Х. Тхакушинова // Инфекционные болезни. – 2022. – Т.20, № 3. – С. 92-97.
5. Шатурина, Т.Т. Эпидемиология энтеровирусной инфекции у детей в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / Т.Т. Шатурина // Детские инфекции – 2022.– Т.21,S 1. – С.99-100.
6. Шатурина, Т.Т. Исследование клинической эффективности этиотропных средств лечения отдельных форм энтеровирусной инфекции у детей / Т.Т. Шатурина, Н.Х. Тхакушинова // XV Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням имени академика В.И.Покровского : Материалы конгресса (27-29 марта 2023г., Москва) – Москва.–2023.– С.246-247
7. Тхакушинова, Н.Х. Особенности течения энтеровирусной инфекции у детей в период пандемии (COVID-19) / Н.Х. Тхакушинова, Т.Т. Шатурина // XV Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням имени академика В.И.Покровского : Материалы конгресса (27-29 марта 2023г., Москва) – Москва.–2023.– С.203.
8. Тхакушинова Н.Х. Сравнительная характеристика энтеровирусной инфекции у детей в Краснодарском крае / Н.Х. Тхакушинова, Т.Т. Шатурина, О.В.Бевзенко // Журнал инфектологии.– 2023.–Т.15, №3.– Приложение 1.– С.147
9. * Шатурина Т.Т. Течение энтеровирусной инфекции у детей в Краснодарском крае на современном этапе / Т.Т. Шатурина, Т.Г. Баум // Вопросы практической педиатрии. – 2024. – Т.19, № 2. – С. 80-86.
10. Энтеновирусные инфекции у детей: методические рекомендации / составитель Т.Т. Шатурина. – Краснодар: ООО «Магри», 2024 – 68 с.: ил.

* поименованы в перечне ВАК Министерства образования и науки РФ

Список сокращений.

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения	ЦНС-центральная нервная система
НПЭВ – неполиомиелитный энтеровирус	УЗИ-ультразвуковое исследование
ПЦР – полимеразная цепная реакция	КТ- компьютерная томография
РНК – рибонуклеиновая кислота	МРТ- магнитно-резонансная томография
РФ – Российская Федерация	ЭЭГ-электроэнцефалограмма
ЭВИ – энтеровирусная инфекция	ЭХО-КГ- эхокардиография
ЭВМ – энтеровирусный менингит	
ЭВНИ – энтеровирусная неполиомиелитная инфекция	