

# Клинико-лабораторная характеристика инфекции, вызванной энтеровирусом-71

Э. Н. СИМОВАНЬЯН, В. Б. ДЕНИСЕНКО, Л. Ф. БОВТАЛО, Л. В. БЕЛУГИНА, М. А. КИМ, Ю. С. КУХОЛЬ

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону

Неблагоприятное течение энтеровирусной-71 инфекции (ЭВИ-71) у детей, частое развитие патологии нервной системы, определяют необходимость своевременной диагностики заболевания. Обследованы 139 детей в возрасте от 6 месяцев до 13 лет. Современными особенностями ЭВИ-71 являются частое поражение детей в возрасте от 3 до 7 лет, посещающих организованные коллективы, преимущественное развитие комбинированных среднетяжелых форм без патологии нервной системы. ЭВИ-71 характеризуется циклическим течением, появлением в первые два дня болезни лихорадки, ящуроподобного, катарального, лимфопролиферативного синдромов, конъюнктивита, головной боли. Второй этап заболевания (3—6 дни болезни) у 37,9% детей сопровождается присоединением симптоматики менингита и менингоэнцефалита (общемозгового, менингеального и энцефалического синдромов, изменений в спинномозговой жидкости). При диагностике ЭВИ-71 необходимо учитывать данные эпидемиологического анамнеза, клиническую картину, лабораторные показатели, выделение ЭВ-71, его РНК из кала, слизи ротоглотки и спинномозговой жидкости. Больные ЭВИ-71 нуждаются в проведении комбинированного лечения, включающего средства этиотропной и патогенетической терапии.

**Ключевые слова:** энтеровирусная инфекция, дети, патология нервной системы

## Clinical and Laboratory Characteristics of the Infection Caused by Enterovirus-71

E. N. Simovanyan, V. B. Denisenko, L. F. Bovtalo, L. V. Belugina, M. A. Kim, Yu. S. Kuhol

Rostov State Medical University Russian Ministry of Health, Rostov on Don

Adverse course of enterovirus-71 infection (EVI-71) in children, frequent development of the nervous system pathology determine the need for early disease diagnosis. The study included 139 children aged 6 months to 13 years. Modern EVI-71 features is a frequent defeat of children aged from 3 to 7 years, attending organized groups, the priority development of combined moderate severity forms without nervous system pathology. EVI-71 is characterized by cyclical course, appearance in the first two disease days fever, murrain-like, catarrhal, lymphoproliferative syndromes, conjunctivitis, headaches. The second stage of the disease (3—6 days) in 37.9% children accompanied by attaching of meningitis and meningoencephalitis symptoms (common cerebral, meningeal and encephalic syndromes, changes in cerebrospinal fluid). In the EVI-71 diagnosis must be observed epidemiological history, clinical and laboratory parameters, detection of enterovirus-71 and its RNA from feces, oropharyngeal mucus and cerebrospinal fluid. Patients with EVI-71 need for combined treatment, including causal agents and pathogenetic therapy.

**Keywords:** enterovirus infection, children, pathology of the nervous system

**Контактная информация:** Симованьян Эмма Никитична — д.м.н., проф., зав. каф. детских инфекционных болезней Ростовского государственного медицинского университета; 344022, Ростов-на-Дону, Нахичеванский, 29; т. 8(863)232-73-58, (Simovanyan Emma Nikitichna, Professor, Head of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Rostov on Don State Medical University, 344022, Rostov-on-Don, Nakhichevansky 29); e-mail: definfrostov@gmail.com УДК 616.022:578.835.1-07

Проблема инфекции, вызванной энтеровирусом 71 типа (ЭВИ-71), приобрела в последнее время особую актуальность. Энтеровирус 71 типа (ЭВ-71) был впервые выделен и идентифицирован как отдельный серотип в 1970 г. во время вспышки серозного менингита в Калифорнии (США) [1, 2]. В настоящее время ЭВ-71 считают одним из наиболее патогенных серотипов энтеровирусов [3, 4]. Зарегистрировано три эпидемических волны ЭВИ-71: в 1969—1978 гг. (США, Австралия, Япония, Швеция, Болгария, Венгрия); в 1985—1991 гг. (Гонконг, США, Бразилия, Тайвань) и в 1996—2013 гг. (Малайзия, Сингапур, Тайвань, Канада, Австралия, Корея, Китай, Вьетнам, Япония) [4—6].

В настоящее время установлены клинико-эпидемиологические особенности ЭВИ-71, в том числе развитие эпидемических вспышек, захватывающих большие группы населения, преимущественное поражение детей раннего возраста, своеобразная цикличность клинического течения, которая характеризуется первоначальным появлением ящуроподобного синдрома «рука — нога — рот» с последующим развитием у части пациентов патологии ЦНС — менингита, энцефалита с поражением мозжечка и вещества мозга на дне ромбовидной ямки (ромбэнцефалита) [1, 5, 7—9].

Что касается нашей страны, то заболеваемость ЭВИ-71 зарегистрирована в ряде регионов Российской Федерации (Хабаровский, Ставропольский край) [1]. Летом 2013 г. в Ростовской области возникла вспышка ЭВИ-71. Первоначально в эпидемический процесс были вовлечены дети, посещавшие детские дошкольные учреждения, однако в дальнейшем отмечены заболевания у контактных лиц. С учетом высокой устойчивости ЭВ-71 во внешней среде, возможности формирования носительства можно прогнозировать рост заболеваемости ЭВИ-71 на территории различных регионов нашей страны в летне-осенний период. В связи с этим важное значение приобретает своевременная диагностика ЭВИ-71 с учетом современных клинико-лабораторных особенностей заболевания.

**Цель исследования** — охарактеризовать клинико-лабораторные показатели при ЭВИ-71 у детей.

### Материалы и методы исследования

Обследованы 139 пациентов в возрасте от 6 месяцев до 13 лет с ЭВИ-71, госпитализированных в инфекционное боксированное отделение № 6 для детей МБУЗ «Городская больница № 1 им. Н. А. Семашко» г. Ростов-на-Дону (главный врач д. м. н., профессор Д. В. Сизякин). Проводили клиническое обследование

**Таблица 1.** Анамнестические данные больных энтеровирусной инфекцией-71 с учетом формы заболевания

Показатели	Форма без поражения ЦНС, n = 87		Форма с поражением ЦНС, n = 52		Все больные, n = 139	
	n	%	n	%	n	%
Отягощенный преморбидный фон	59	67,8	42	80,8	101	72,7
Группы риска в антенатальном периоде	36	41,4	37	71,1*	73	52,5
Гестоз	13	14,9	11	21,2	24	17,3
Угроза прерывания беременности	9	10,3	13	25*	22	15,8
Внутриутробная гипоксия плода	7	8	6	11,5	13	9,3
Фетоплацентарная недостаточность	5	5,7	11	21,2*	16	11,5
Анемия во время беременности	3	3,4	3	5,8	6	4,3
Активные формы ГВИ	20	23	12	23,1	32	23
Группы риска в периоде новорожденности	18	20,7	21	40,4*	37	26,6
Недоношенность	1	1,1	2	3,8	3	2,2
Врожденные пороки развития	5	5,7	6	11,5	11	7,9
Перинатальное поражение ЦНС	12	13,8	17	32,7*	29	20,9
Внутриутробные инфекции	2	2,3	3	5,8	5	3,6
Группы риска в возрасте старше одного месяца	41	47,1	37	71,1*	78	56,1
Частые ОРИ	18	20,7	19	36,5*	37	26,6
Бронхит	3	3,4	3	5,8	6	4,3
Пневмония	1	1,1	3	5,8	4	2,9
Острые кишечные инфекции	2	2,3	3	5,8	5	3,6
Активные формы ГВИ	27	31	31	59,6*	58	41,7
Соматическая патология	5	5,7	6	11,5	11	7,9

\* — достоверность различий показателей ( $p < 0,05$ )

больных, включавшее изучение жалоб, анамнеза заболевания, анамнеза жизни, эпидемического анамнеза, клинический осмотр ребенка. Всем пациентам назначали общеклинические методы исследования — общий анализ крови, мочи. По показаниям исследовали биохимический анализ крови, ликворограмму, применяли инструментальные методы (ультразвуковое исследование внутренних органов, электрокардиографию, рентгенографию органов грудной клетки, параназальных синусов, магнитно-резонансную томографию головного мозга), осуществляли консультацию специалистов (ЛОР-врача, окулиста, невролога и др.).

Лабораторное подтверждение диагноза ЭВИ-71 осуществляли с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) и вирусологическим методом с использованием культуры клеток RD. Детекцию вирусной РНК проводили вариантом FRT (Fluorescence Real-Time) ПЦР с использованием наборов реагентов «АмплиСенс Enterovirus-FL» и «АмплиСенс Enterovirus 71-FL» (Россия).

У всех детей, согласно классификации В. Ф. Учайкина и соавт. [10], диагностирована комбинированная форма ЭВИ-71, в том числе без поражения ЦНС — у 87 человек (62,6%), с поражением ЦНС — у 52 детей (37,9%). Патология ЦНС была представлена менингитом у 42 больных (30,2%), менингоэнцефалитом — у 10 пациентов (7,2%).

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью компьютерной программы «R». Поскольку большинство рядов абсолютных показателей не соответствовали закону нормального распределения

( $p < 0,05$  по критерию Шапиро-Уилка), для их характеристики использовали показатели медианы (Me) и интерквартильного интервала (ИКИ). Достоверность различий между относительными показателями оценивали с помощью двустороннего варианта точного теста Фишера. Достоверными считали различия показателей при  $p < 0,05$ .

## Результаты и их обсуждение

При клиническом обследовании пациентов установлено, что в возрастной структуре преобладали дети в возрасте от трех до семи лет (66,2%), тогда как численность возрастных групп младше одного года (4,3%), от одного до трех лет (24,5%) и старше семи лет (5%) была достоверно меньшей ( $p < 0,05$ ). Что касается распределения по полу, то заболевание с более высокой частотой регистрировалось у мальчиков (62,6%) по сравнению с девочками (37,4%;  $p < 0,05$ ).

При анализе эпидемического анамнеза установлено, что большинство детей (71,9%) посещали детские дошкольные учреждения. Остальные 28,1% пациентов имели контакт с больными ЭВИ-71.

Изучение анамнестических данных показало, что у большинства пациентов (72,7%) ЭВИ-71 развивалась на отягощенном преморбидном фоне (табл. 1). У более половины пациентов (52,5%) имели место группы риска в антенатальном периоде, в том числе гестоз (17,3%), угроза прерывания беременности (15,8%), хроническая внутриутробная гипоксия плода (9,3%), фетоплацентарная недостаточность (11,5%), анемия (4,3%), реактива-

Таблица 2. Клиника энтеровирусной инфекции-71 с учетом формы заболевания

Показатели	Форма без поражения ЦНС, n = 87		Форма с поражением ЦНС, n = 52		Все больные, n = 139	
	n	%	n	%	n	%
Лихорадка:	82	94,3	51	98,1	133	95,7
субфебрильная	31	35,6	14	26,9	45	32,4
фебрильная	51	58,6	37	71,1	88	63,3
Интоксикация:	81	93,1	52	100	133	95,7
умеренная	32	36,8	14	26,9	46	33,1
выраженная	50	57,5	38	73,1	88	63,3
Катаральный с-м	86	98,9	52	100	138	99,3
Ринофарингит	86	98,9	52	100	138	99,3
Ларинготрахеит	0	0	2	3,8	2	1,4
С-м экзантемы, сыпь	68	78,2	48	92,3*	116	83,5
По характеру:						
пятнисто-папулезно-везикулезная	5	5,7	5	9,6	10	7,2
пятнисто-папулезная	39	44,8	36	69,2*	75	53,9
эритематозная	10	11,5	5	9,6	15	10,8
точечная	11	12,6	5	9,6	16	11,5
петехиальная	12	13,8	7	13,5	19	13,7
По локализации:						
ящуроподобный с-м, в том числе:	63	72,4	48	92,3*	111	79,9
локализация на ладонях	19	21,8	4	7,7*	23	16,5
локализация на стопах	6	6,9	3	5,7	9	6,5
локализация на ладонях и стопах	38	43,7	41	78,8*	79	56,8
Атипичная локализация	19	21,8	17	32,7	36	25,9
С-м энантемы:	41	47,1	23	44,2	64	46
афты	23	26,4	22	42,3*	45	32,4
герпангина	24	27,6	15	28,8	36	25,9
Конъюнктивит	14	16,1	16	30,8*	30	21,6
Лимфопролиферативный с-м	51	58,6	42	80,8*	93	66,9
Лимфаденопатия	46	52,9	27	51,9	73	52,5
Гепатомегалия	17	19,5	27	51,9*	44	31,7
Спленомегалия	0	0	1	1,9	1	0,7
Миалгический с-м	3	3,4	3	5,8	6	4,3
Общемозговой с-м:	38	43,7	51	98,1*	89	64
головная боль	30	34,5	51	98,1*	81	58,3
рвота	23	26,4	18	34,8	41	29,5
нарушение сознания	0	0	6	11,5	6	4,3
Менингеальный с-м:	18	20,7	52	100*	70	50,4
развернутый	2	2,3	22	42,3*	24	17,3
неполный	9	10,3	19	36,5*	28	20,1
сомнительный	7	8	11	21,1*	18	12,9
Энцефалитический с-м	3	3,4	12	23,1*	15	10,8

\* — достоверность различий показателей ( $p < 0,05$ )

ция герпесвирусных инфекций (ГВИ) во время беременности у матери (23%). У 26,6% детей диагностирована патология периода новорожденности — недоношенность (2,2%), врожденные пороки развития (7,9%), перинатальное поражение ЦНС (20,9%), внутриутробные инфекции (3,6%). В возрасте старше одного месяца жизни более, чем у половины детей (56,1%) диагностирована различная инфекционная и неинфекционная патология. Указания в анамнезе на острые респираторные инфекции (ОРИ) с частотой четыре и более раз в год имели

26,6% пациентов, на перенесенный острый бронхит — 4,3%, пневмонию — 2,9%, острые кишечные инфекции — 3,6%. Различной соматической патологией (хроническим гастритом, гастроудоденитом, дискинезией желчевыводящих путей, атопическим дерматитом) страдали 7,9% пациентов.

При изучении жалоб и анамнестических показателей установлено, что у подавляющего большинства детей (94,9%) ЭВИ-71 характеризовалась острым началом и сопровождалась повышением температуры тела (94,2%).



**Рисунок 1.** Больной М., 3 года, диагноз: ЭВИ-71, комбинированная (ринофарингит, экзантема) среднетяжелая форма, гладкое течение. Пятнистая, папулезная сыпь на ладони.



**Рисунок 2.** Больной М., 3 года, диагноз: ЭВИ-71, комбинированная (ринофарингит, экзантема) среднетяжелая форма, гладкое течение. Пятнистая, папулезная и везикулезная сыпь на кистях и стопах.



**Рисунок 3.** Больной И., 5 лет, диагноз: ЭВИ-71, комбинированная (ринофарингит, герпангина, конъюнктивит, экзантема) среднетяжелая форма, гладкое течение. Везикулезная сыпь на слизистой ротовой полости.



**Рисунок 4.** Больной А., 4 года, диагноз: ЭВИ-71, комбинированная (ринофарингит, экзантема) среднетяжелая форма, гладкое течение. Папулезная сыпь на ягодицах.

Жалобы на насморк и кашель предъявляли 62,6% больных, на головную боль — 44,6%, на рвоту — 25,9%, боль в животе — 11,5%, миалгию — 4,3%.

Клиническое обследование пациентов показало, что у всех детей имели место проявления общеинфекционного синдрома (табл. 2). Лихорадка регистрировалась у 95,7% больных. Температура тела чаще повышалась до фебрильных цифр (у 63,3%), реже лихорадка имела субфебрильный характер (32,4%). Выраженные симптомы интоксикации отмечены у 63,3% пациентов, умеренные — у 33,1%.

У подавляющего большинства детей (99,3%) регистрировались катаральные симптомы по типу острого ринофарингита, которые характеризовались заложенностью носа, першением, болью в горле, гиперемией и зернистостью задней стенки глотки. Лишь у двух пациентов (1,4%) наблюдалось присоединение симптоматики острого ларинготрахеита (осиплости голоса, лающего кашля).

К ведущим клиническим проявлениям ЭВИ-71 относился синдром экзантемы, который обнаружен у 83,5% детей. Наиболее часто, более, чем у половины пациентов

(53,9%) сыпь имела пятнисто-папулезный характер. Реже встречались пятнисто-папулезно-везикулезные (7,2%), эритематозные (10,8%), точечные (11,5%) и петехиальные элементы (13,7%). Что касается ее локализации, то характерной особенностью ЭВИ-71 являлся ящуроподобный синдром, выявленный у 79,9% пациентов. Этот симптомокомплекс включал высыпания на коже ладоней, подошв и слизистой ротовой полости (синдром «рука — нога — рот»). Причем, элементы сыпи концентрировались на боковых поверхностях пальцев, кистей, стоп, создавая тем самым своеобразный «симптом рамки» (рис. 1 и 2). У более половины детей (56,8%) сыпь локализовалась одновременно на кистях и стопах, у 16,5% — только на ладонях, у 6,5% — только на стопах.

У 46% детей имел место полный ящуроподобный синдром — сочетание высыпаний на кистях и стопах с экзантемой. Последняя была представлена афтозными элементами на слизистой оболочке ротовой полости (32,4%) и/или герпангиной (25,9%) — везикулезными высыпаниями на мягком небе и передних дужках миндалин (рис. 3). У трети детей (33,9%) ящуроподобный синдром имел неполный характер — имели место только

**Таблица 3.** Сроки появления симптомов энтеровирусной инфекции-71 у детей (в днях)

Первая фаза		Вторая фаза	
Симптомы	Сроки появления, Ме (ИКИ)	Симптомы	Сроки появления, Ме (ИКИ)
Лихорадка	1 (1–1)	Рвота	3 (1–4)
Катаральные с-мы	1 (1–2)	Миалгический с-м	3 (1,5–5)
Головная боль	1 (1–3)	Гепатомегалия	3 (2–4)
Экзантема	2 (1–3)	Менингеальный с-м	3 (2–5)
Энантема	2 (1–3)	Нарушение сознания	4 (2–6)
Лимфаденопатия	2 (1–3)	Энцефалитический с-м	5,5 (3–7)

высыпания на коже кистей и/или стоп. Кроме того, у четверти пациентов (25,9%) сыпь имела атипичную локализацию — на лице, туловище, конечностях, ягодицах (рис. 4).

У 21,6% детей при объективном обследовании обнаружен конъюнктивит (рис. 6). У 66,9% пациентов выявлен лимфопролиферативный синдром, который включал генерализованную лимфаденопатию — у 66,9% детей, гепатомегалию — у 31,7%, спленомегалию — у одного пациента (0,7%).

Следует отметить, что более, чем у половины пациентов (64%) имела место общемозговая симптоматика, в том числе головная боль — у 58,3%, рвота — у 29,5%, нарушение сознания — у 4,3% пациентов. У 50,4% общемозговая симптоматика сочеталась с менингеальным синдромом. При объективном исследовании развернутый менингеальный синдром выявлен лишь у 17,3%, у 20,1% детей он был неполным, у 12,9% — сомнительным. Клиника энцефалитического синдрома развилась у 10,8% детей и включала нистагм — у 3,6%, анизорефлексию — у 2,2%, шаткость походки — у 1,4%, судороги — у 1,4%, нарушение координации — у 0,7%, страбизм — у 0,7%.

Анализ динамики симптомов ЭВИ-71 показал, что заболевание характеризовалось двухфазным течением. В первую фазу ведущим являлся ящуроподобный синдром. Медиана сроков появления симптомов этой фа-

зы, в том числе лихорадки, интоксикации, катаральных симптомов, головной боли, экзантемы, энантемы, конъюнктивита, лимфаденопатии составляла 1–2 дня (табл. 3). Особенностью второй фазы являлось присоединение симптоматики поражения ЦНС (рвоты, нарушения сознания, менингеального, энцефалитического синдромов) и ряда других симптомов (гепатомегалии, миалгии). Медиана сроков присоединения симптоматики второй фазы колебалась от 3 до 5,5 дней.

При оценке лабораторных показателей установлено, что у детей с ЭВИ-71 с практически одинаковой частотой регистрировалось повышенное (48,9%) и нормальное содержание лейкоцитов в гемограмме (45,3%) (табл. 4). Гораздо реже отмечена лейкопения (5,8%). Что касается лейкоцитарной формулы, то у половины пациентов обнаружен нейтрофилез (51,8%), у 61,2% — палочкоядерный сдвиг влево, у 42,4% — нейтропения, у 5,8% — нормальное содержание нейтрофилов. Показатель СОЭ у 46,7% детей оставался в пределах возрастной нормы, у 43,9% был повышен, у 9,3% — снижен.

Лабораторное подтверждение диагноза осуществляли путем выделения ЭВ-71 с помощью вирусологического метода и ОТ-ПЦР из различных биологических материалов. Наиболее часто вирус детектировали в кале (76,3%) и слизи из ротоглотки (66,9%), реже — в ликворе (5,8%).



**Рисунок 5.** Больной Т., 3,5 лет, диагноз: ЭВИ-71, комбинированная (ринофарингит, экзантема, менингоэнцефалит) тяжелая форма, гладкое течение. Очаг воспаления в области дна ромбовидной ямки (ромбэнцефалит).



**Рисунок 6.** Больной П., 3 года, диагноз: ЭВИ-71, комбинированная (ринофарингит, афтозный стоматит, экзантема, менингоэнцефалит) тяжелая форма, гладкое течение. Множественные мелкие очаги воспаления в области мозжечка.

**Таблица 4.** Лабораторные показатели при энтеровирусной инфекции-71 с учетом формы заболевания

Показатели	Форма без поражения ЦНС, n = 87		Форма с поражением ЦНС, n = 52		Все больные, n = 139	
	n	%	n	%	n	%
<b>Гемограмма</b>						
<b>Содержание лейкоцитов:</b>						
нормальное	40	46	23	44,2	63	45,3
повышено	39	44,8	29	55,8	68	48,9
снижено	8	9,2	0	0	8	5,8
<b>Содержание нейтрофилов:</b>						
нормальное	39	44,4	20	34,5	59	42,4
повышено	40	46	32	61,5*	72	51,8
снижено	8	9,2	0	0	8	5,8
Палочкоядерный сдвиг влево	44	50,6	41	78,8*	85	61,2
<b>Скорость оседания эритроцитов:</b>						
нормальная	42	48,3	23	44,2	65	46,7
повышена	32	36,8	29	55,8*	61	43,9
снижена	13	14,9	0	0	13	9,3
<b>Обнаружение РНК ЭВ-71:</b>						
в кале	64	73,6	42	80,8	106	76,3
в слизи ротоглотки	56	64,4	37	71,2	93	66,9
в ликворе	2	2,2	6	11,5	8	5,8

\* — достоверность различий показателей ( $P < 0,05$ )

У большинства пациентов ЭВИ-71 протекала в среднетяжелой форме (67,6%). Легкие и тяжелые формы встречались достоверно реже (у 20,2 и 12,2% детей, соответственно,  $p < 0,05$ ). Преобладало гладкое течение заболевания — у 92,1% больных. Реже (у 7,9% детей,  $p < 0,05$ ) наблюдалось негладкое течение инфекционного процесса, которое сопровождалось развитием осложнений — отека головного мозга (5%), отита (1,4%), синусита (1,4%), бронхита (1,4%).

Поскольку ЭВИ-71 характеризовалась двухфазным течением, при котором сначала развивался ящуроподобный синдром, а затем у части пациентов формировались менингит и менингоэнцефалит, представляло интерес сопоставление клинико-anamnestических данных у больных без патологии ЦНС и при ее наличии. Установлено, что у больных менингитами и менингоэнцефалитами в анамнезе с более высокой частотой встречались указания на угрозу прерывания и фетоплацентарную недостаточность во время беременности у матери, перинатальное поражение ЦНС, частые ОРВИ, активные формы ГВИ у ребенка (табл. 1). Особенности первой фазы ЭВИ-71 у этих детей являлись частые жалобы на головную боль и наличие полного ящуроподобного синдрома с одновременным появлением сыпи на ладонях и подошвах, афтозных элементов на слизистой ротовой полости, конъюнктивита (табл. 2).

Вторая фаза ЭВИ-71 у детей с патологией ЦНС характеризовалась появлением общемозгового (у 98,1%), менингеального (у 100%) и энцефалитического синдромов (у 23,1%). У больных этой группы с более высокой частотой выявляли гепатомегалию. Вместе с тем, у почти половины пациентов с комбинированной формой ЭВИ-71 без патологии ЦНС (43,7%) также имели место общемозго-

вые симптомы, у 20,7% — менингеальный синдром различной степени выраженности, у 3,4% — энцефалитические знаки. В связи с этим окончательное суждение о диагнозе было возможным только по результатам ликворограммы.

Следует отметить, что особенностью симптоматики менингоэнцефалита (10 чел.) по сравнению с менингитом (42 чел.) являлась более высокая частота рвоты (70 и 26,2%, соответственно  $p < 0,05$ ), нарушения сознания (60 и 0% соответственно;  $p < 0,05$ ), энцефалитического синдрома (100 и 4,8% соответственно;  $p < 0,05$ ). При магнитно-резонансной томографии у больных менингоэнцефалитом выявлены множественные мелкие очаги в области ромбовидной ямки (ромбэнцефалит) или мозжечка (рис. 5 и 6), которые у 9 детей исчезли в течение месяца.

Со стороны лабораторных показателей у больных с поражением ЦНС чаще обнаруживали нейтрофилез, сдвиг лейкоцитарной формулы влево и повышение СОЭ (табл. 4). При исследовании ликворограммы у всех пациентов этой группы (52 чел.) выявлен плеоцитоз, чаще более 100 кл/мкл (53,8%). У более половины детей плеоцитоз имел лимфоцитарный характер (55,8%). Содержание белка в ликворе у большинства больных было повышенным (71,2%). У пациентов с менингоэнцефалитом чаще, чем при менингите, уровень плеоцитоза превышал 100 кл/мкл (100 и 42, % соответственно;  $p < 0,05$ ).

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что ЭВИ-71 может вызывать вспышки заболевания у детей раннего возраста, посещающих организованные коллективы. Несмотря на то, что у большинства пациентов ЭВИ-71 протекала в среднетяжелой гладкой форме, у трети пациентов развива-

лась патология ЦНС (менингит, менингоэнцефалит). В связи с этим необходима своевременная клиническая диагностика ЭВИ-71 с обязательной лабораторной верификацией диагноза.

Клиническая диагностика ЭВИ-71 должна основываться на данных эпидемиологического анамнеза (посещение организованного коллектива, в котором зарегистрирована вспышка заболевания, контакт с больным и др.) и клинической симптоматики заболевания. Период разгара ЭВИ-71 включает две фазы. Опорным клиническим синдромом для диагностики ЭВИ-71 в первую фазу, которая продолжается 1–2 дня, является ящуроподобный синдром (синдром «рука — нога — рот»). Для него типичны пятнисто-папулезно-везикулезные высыпания на боковых поверхностях ладоней, подошв (симптом «рамки») в сочетании с афтозными и/или везикулезными элементами на слизистой оболочке ротовой полости. Вместе с тем, следует учитывать, что у части пациентов сыпь может иметь эритематозный, мелкоочечный, петехиальный характер, а также атипичную локализацию на лице, туловище, конечностях. В синдромальную модель первой фазы, помимо ящуроподобного синдрома, входят лихорадка, симптомы интоксикации, головная боль, катаральные симптомы (чаще по типу ринофарингита), конъюнктивит, лимфаденопатия.

С третьего дня болезни у более половины пациентов развивается вторая фаза ЭВИ-71. К уже имеющейся симптоматике присоединяется клиника поражения ЦНС в виде общемозговых проявлений (рвоты, нарушения сознания), менингеальных симптомов различной степени выраженности и энцефалитических знаков. Следует учитывать, что лишь у трети детей они отражают формирование менингита или менингоэнцефалита, в то время как у остальных пациентов являются проявлением менингизма. В связи с этим следует обращать внимание на факторы риска формирования патологии ЦНС у детей с ЭВИ-71. К ним относятся, по нашим данным, ряд анамнестических данных — указания на угрозу прерывания и фетоплацентарную недостаточность во время беременности у матери, перинатальное поражение ЦНС, частые ОРВИ, активные формы ГВИ у ребенка, особенности клиники первой фазы — появление головной боли, полного ящуроподобного синдрома, конъюнктивита. При этом в пользу формирования менингоэнцефалита свидетельствуют сочетание рвоты, нарушения сознания и энцефалитического синдрома.

Для подтверждения диагноза ЭВИ-71 следует использовать комплекс лабораторно-инструментальных методов. В гемограмме чаще выявляют нейтрофилез, палочкоядерный сдвиг влево, в ликворограмме у пациентов с патологией ЦНС — лимфоцитарный плеоцитоз более 100 кл/мкл, повышение содержания белка. Для окончательной верификации диагноза необходимо выделение ЭВ-71 или его РНК с помощью вирусологического метода и ОТ-ПЦР из различных биологических материалов — кала, слизи из ротоглотки и ликвора.

С учетом неблагоприятного течения ЭВИ-71, частого развития патологии ЦНС (менингита, менингоэнцефали-

та), пациенты нуждаются в проведении комплексной терапии с использованием препаратов рекомбинантного интерферона- $\alpha 2b$  (виферона, генферона-лайт, кипферона, реаферона-ЕС-липинт), которые при тяжелых формах заболевания и при поражении ЦНС необходимо сочетать с инозином пранобекс (изопринозином, гроприносином). В программу лечения ЭВИ-71 входит патогенетическая терапия, включающая дезинтоксикацию, назначение пробиотиков, энтеросорбентов, витаминно-минеральных комплексов, метаболических средств, по показаниям — иммуномодуляторов, нестероидных противовоспалительных препаратов, глюкокортикоидов, ноотропов, церебро- и ангиопротекторов, мочегонных препаратов. Своевременная диагностика ЭВИ-71 и назначение комплексной терапии будут, несомненно, способствовать снижению частоты патологии со стороны ЦНС, осложнений, неблагоприятных исходов, а также предотвращению распространения вируса в среди населения.

### Выводы

1. К современным особенностям ЭВИ-71 относятся более частое развитие у детей в возрасте от 3 до 7 лет, посещающих организованные коллективы, преобладание форм без поражения ЦНС, среднетяжелое течение.

2. ЭВИ-71 характеризуется циклическим течением, появлением в первые два дня болезни лихорадки, ящуроподобного, катарального, лимфопролиферативного синдромов, конъюнктивита, головной боли.

3. Второй этап заболевания (3–6 дни болезни) у трети пациентов сопровождается присоединением симптоматики менингита и менингоэнцефалита (общемозгового, менингеального и энцефалитического синдромов, изменений в ликворограмме).

4. При диагностике ЭВИ-71 необходимо учитывать данные эпидемиологического анамнеза, клиническую картину, лабораторные показатели, выделение ЭВ-71, его РНК из кала, слизи ротоглотки и ликвора.

5. Больные ЭВИ-71 нуждаются в проведении комплексного лечения, включающего средства этиотропной и патогенетической терапии.

### Литература:

1. Лобзин Ю.В. Энтеровирусные инфекции / Ю.В. Лобзин, Н.В. Скрипченко, Е.А. Мурина. — СПб., 2012. — 432 с.
2. Pallanesh M.A., Oberste M.S. Enterovirus 71 encephalitis: a new vaccine on the horizon? // *Lancet*. — 2013. — V. 381. — N 9871. — P. 976–977.
3. Энтеровирусные заболевания: клиника, лабораторная диагностика, эпидемиология, профилактика: Метод. указания МУ 3.1.1.2130–06 / А.А. Ясинский и др. — М., 2006. — 43 с.
4. Энтеровирус 71: существует ли угроза пандемии / В.К. Слободенюк и др. // *Здоровье населения и среда обитания*. — 2010. — № 7. — С. 29–32.
5. Энтеровирусная инфекция у детей (эпидемиология, этиология, диагностика, клиника, терапия, профилактика) / Под ред. Н.В. Скрипченко. — СПб., 2009. — 96 с.
6. Muir P. Enteroviruses: what's new? // *Medicine*. — 2014. — V. 42. — N 1. — P. 57–59.
7. Kapse A. Clinical metamorphosis of hand, foot and mouth disease // *Pediatric Infectious Disease*. — 2013. — V. 5. — N 3. — P. 158–162.

8. Abzug M. The enteroviruses: Problems in need of treatment // *Journal of Infection*. — 2014. — V. 68, Suppl. 1. — P. 108—114.
  9. Энцефаломиелит, вызванный энтеровирусом типа 71 у детей / Г.А. Королева и др. // *Вопросы вирусологии*. — 2010. — № 6. — С. 4—10.
  10. Руководство по инфекционным болезням у детей / Под ред. В. Ф. Учайкина. — М.: Геотар-Медицина, 2002. — 824 с.
- References:**
1. Lobzin Yu.V. *Enterovirusnyie infektsii* [Enterovirus infections] / Yu.V. Lobzin, N.V. Skripchenko, E.A. Murina. — St. Petersburg, 2012. — 432 s. (In Russ.)
  2. Pallanesch M.A., Oberste M.S. Enterovirus 71 encephalitis: a new vaccine on the horizon // *Lancet*. — 2013. — V. 381, № 9871. — P. 976—977.
  3. Enterovirusnyie zabolevaniya: klinika, laboratornaya diagnostika, epidemiologiya, profilaktika. Metodicheskie ukazaniya MU 3.1.1.2130-06 [Enteroviral diseases: clinical features, laboratory diagnosis, epidemiology, prevention. Guidelines MU 3.1.1.2130-06] / A.A. Yasinskiy et al. — Moscow, 2006. — 43 s. (In Russ.)
  4. [Enterovirus 71: Is there a threat of a pandemic] / V.K. Slobodenyuk et al. // *Zdorove Naseleniya i Sreda Obitaniya*. — 2010. — №7. — S. 29—32. (In Russ.)
  5. *Enterovirusnaya infektsiya u detey (epidemiologiya, etiologiya, diagnostika, klinika, terapiya, profilaktika)* [Enterovirus infection in children (epidemiology, etiology, diagnosis, clinical features, treatment, prevention)] / Ed. by N.V. Skripchenko. — St. Petersburg, 2009. — 96 s. (In Russ.)
  6. Muir P. Enteroviruses: what's new? // *Medicine*. — 2014. — V. 42, № 1. — P. 57—59.
  7. Kapse A. Clinical metamorphosis of hand, foot and mouth disease // *Pediatric Infectious Disease*. — 2013. — V. 5, № 3. — P. 158—162.
  8. Abzug M. The enteroviruses: Problems in need of treatment // *Journal of Infection*. — 2014. — V. 68, Suppl. 1. — P. 108—114.
  9. [Encephalomyelitis caused by enterovirus type 71 in children] / G.A. Koroleva et al. // *Voprosy Virusologii*. — 2010. — №6. — P. 4—10. (In Russ.)
  10. *Rukovodstvo po infektsionnyim boleznyam u detey* [Manual on infectious diseases in children] / Ed. by V.F. Uchaykin. — Moscow: Geotar-Medicine, 2002. — 824 s. (In Russ.)

## Особенности течения инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6 типа, у детей раннего возраста на фоне острой респираторной вирусной инфекции

Н. В. ОКОЛЫШЕВА<sup>1</sup>, Р. Р. КЛИМОВА<sup>1</sup>, Е. В. ЧИЧЕВ<sup>1</sup>, Л. Б. КИСТЕНЕВА<sup>1</sup>, Н. А. МАЛЫШЕВ<sup>2</sup>, А. А. КУЩ<sup>1</sup>

ФГБУ НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского Минздрава России, Москва<sup>1</sup>, ГБУЗ ИКБ № 1 ДЗМ, Москва<sup>2</sup>

Обследовано 95 детей в возрасте от 5 месяцев до 3-х лет (средний возраст  $1,7 \pm 1,1$  года), поступавших в детское инфекционное отделение КИБ № 1 с диагнозом ОРВИ в разгаре заболевания. Изучены антигены острых респираторных вирусов методом ИФА, маркеры ВГЧ-6 типа, а также цитомегаловируса человека (ЦМВ) и вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ) методами ИФА и ПЦР-рв. У госпитализированных детей в 46,3% случаев обнаружены респираторные вирусы, из них статистически значимо чаще выявлен парагрипп (32,6%) по сравнению с гриппом (9,5%) и респираторно-синцициальным вирусом (4,2%),  $p < 0,05$ . Маркеры ГВИ выявлены у 73,7% детей. При смешанной инфекции у подавляющего большинства детей (79,4%) обнаружены маркеры ВГЧ-6 в сочетании с тем или иным представителем *Herpesviridae*, чаще — с ЦМВ (16,8%),  $p < 0,05$ . ДНК ВГЧ-6 статистически значимо чаще (41%) и с большей вирусной нагрузкой (53 400 копий/мл) выявлена в слюне по сравнению с кровью и мочой. ДНК ВГЧ-6 в слюне чаще определяется у детей, посещающих детские учреждения, чем у неорганизованных детей (72% против 40,4%,  $p = 0,0001$ ), что свидетельствует о горизонтальной передаче инфекции. Установлено, что маркеры ВГЧ-6 выявляются чаще у детей в возрасте от 7 до 12 месяцев (50%) и у детей старше 1 года (49,2%) по сравнению с детьми в возрасте от 0 до 6 месяцев (10%),  $p < 0,05$ . Показано, что у детей раннего возраста экзантема при ВГЧ-6-инфекции ассоциирована с присутствием ДНК ВГЧ-6 с высокой концентрацией (более 1000 копий/10<sup>6</sup>) в крови.

**Ключевые слова:** дети раннего возраста, острые респираторные вирусные инфекции, герпесвирусные инфекции, вирус герпеса человека 6 типа

### Features of a Course of the Infection Caused by a Virus of Herpes of the 6th Type among Children of Early Age in the Setting of a Acute Respiratory Viral Infection

N. V. Okolysheva<sup>1</sup>, R. R. Klimova<sup>1</sup>, E. V. Chichev<sup>1</sup>, L. B. Kisteneva<sup>1</sup>, N. A. Malishev<sup>2</sup>, A. A. Kushch<sup>1</sup>

Research Institute of Virology named after D.I. Ivanovsky, Moscow, Russia<sup>1</sup>, Clinical Infections Hospital №1, Moscow<sup>2</sup>

We examined 95 children aged from 5 months till 3 years (middle age  $1,7 \pm 1,1$ ), who were admitted in children's infectious department of the Clinical Infections Hospital №1 by diagnosis acute respiratory virus infection in the height of disease. Anti-genes of sharp respiratory viruses by the IF method, markers of HHV-6 type, and also a cytomegalovirus of the person (CMV) and Epstein-Barre's virus the ELISA methods and PISr-rv are studied.

Respiratory viruses are found among the hospitalized children in 46,3% of cases, from them parafflu (32,6%) in comparison with flu (9,5%) and a respiratornos-intitsialny virus (4,2%),  $p < 0,05$  statistically significantly is more often revealed. Markers of HHV are revealed at 73,7% of children. During the mixed infection HHV-6 markers are found in the vast majority of children (79,4%) in combination with this or that representative of *Herpesviridae*, is statistically significantly more often with CMV(16,8%),  $p < 0,05$ . DNA of HHV-6 is statistically significantly more often (41%) and with more viral load (53 400 copies/ml) is revealed in a saliva in comparison with blood and urine. DNA of HHV-6 in a saliva statistically significantly is defined among the children visiting child care centers more often, than at unorganized children (72% against 40,4%,  $p = 0,0001$ ) that testifies about a horizontal transmission of infection.

It is observed that markers of HHV-6 are defined statistically significantly more often among children aged from 7 till 12 months (50%) and among children older by 1 year (49,2%) in comparison with children aged from 0 till 6 months (10%),  $p < 0,05$ . It is shown that among children of an early age the exanthema at