

# ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ЭНТЕРОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ БЕЗ ПОРАЖЕНИЯ ЦНС

Эргашева М.Я.

Эргашева Муниса Якубовна – соискатель,  
Научно-исследовательский институт вирусологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан,  
Самаркандский государственный медицинский институт,  
г. Самарканд, Республика Узбекистан

**Аннотация:** исследованы 79 больных с диагнозом ОРИ и катаральная ангина, проведена полимеразная цепная реакция с сывороткой крови и фекалиями больных для выявления энтеровирусов. Метод ПЦР-диагностики представлял особую ценность с позиции раннего этиологического подтверждения диагноза ЭВИ, с целью наиболее полного выявления форм без поражения ЦНС. Основными формами ОРИ подобных энтеровирусных заболеваний по клинике так напоминающей «малые формы» энтеровирусных инфекций являлась «малая лихорадка» или «летний грипп», при этом типичная форма ЭВИ – герпангина встречалась с наименьшей частотой, но имела наиболее тяжелое течение.

**Ключевые слова:** энтеровирусные инфекции без поражения ЦНС, острая респираторная инфекция, катаральная ангина, полимеразная цепная реакция, «малые формы» энтеровирусной инфекции.

**Актуальность проблемы.** На современном этапе наметилась четкая тенденция активизации ЭВИ в мире, и нет признаков снижения ее активности. Постоянно регистрируемые в разных странах эпидемиологические подъемы заболеваемости и вспышки, свидетельствуют об этом [2]. Многолетние исследования во всем мире показали, что наиболее частым проявлением ЭВИ является энтеровирусный менингит, который распространен повсеместно как в виде спорадических заболеваний, так и в виде вспышек [4]. Следует отметить, что при преобладании форм ЭВИ, протекающих без поражения нервной системы, выделить ведущую форму не представляется возможным. В большинстве случаев (около 85%) ЭВИ протекает бессимптомно. При этом около 12–14% случаев диагностируются как лихорадочные заболевания легкой или средней степени тяжести [6]. Многообразие клинических респиратороподобных форм при отсутствии каких-то специфических симптомов затрудняет своевременную регистрацию ЭВИ. Практические врачи недостаточно осведомлены о способах клинической диагностики данных заболеваний, в связи с этим энтеровирусные инфекции часто диагностируются как грипп, пневмония и др. Вследствие этого, в очагах инфекции не проводятся соответствующие противоэпидемические мероприятия, что способствует дальнейшему распространению инфекции. Это определяет актуальность проблемы и необходимость изучения закономерностей регионарной эпидемиологии, и клинических особенностей энтеровирусных инфекций без поражения ЦНС, а также совершенствование методов диагностики.

**Цель исследования:** определить частоту обнаружения энтеровирусной инфекции в качестве возбудителя у больных с ОРИ и катаральной ангиной с характеристикой видового распределения и особенностями клинико-лабораторного течения непوليوмиелитных энтеровирусов.

**Материал и методы:** было обследовано 79 больных различного возраста с ОРИ и катаральной ангиной, находившихся на стационарном лечении в Областной клинической инфекционной больнице г. Самарканда, а также амбулаторно наблюдавшихся в семейных поликлиниках г. Карши. Диагноз ОРИ и катаральная ангина основывался на совокупности жалоб, данных анамнеза, клинической картины заболевания, обследования ЛОР органов и лабораторных исследований. Для подтверждения наличия энтеровирусной инфекции у больных с ОРИ и катаральной ангиной, был применен метод исследования сыворотки крови и фекалий при помощи ПЦР, с последующим культуральным исследованием и реакцией нейтрализации для определения видового распределения энтеровирусов. Выделение энтеровирусов из фекалий больных проводили в вирусологическом отделе на питательной среде «Игла DMEM с L-глутамином».

Молекулярно-биологический метод исследования (ПЦР) проводился в референс лаборатории научно-исследовательского института вирусологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан. Анализ проводился на вышеперечисленном материале с помощью тест-системы «Ампли-сенс *Enterovirus*» (РФ, Москва).

**Результаты исследования:** показали, что частота положительных случаев ПЦР на выявление геномных частичек РНК энтеровирусной инфекции в сыворотке крови составила 11 случаев -34,4%, и в образцах фекалий 11 случаев, что составило 23,4%. Общая частота положительного результата на ЭВ у больных с ОРИ и катаральной ангиной составил 27,8% как детского, так и взрослого населения. При определении возрастного фактора было выявлено, что в выборке больных с положительным результатом на ЭВИ дети от 1 до 3х лет составили - 2(9,1±6,1%), от 4 до 6 лет - 4 детей (18,2±8,2%), от 7 до 18 лет - 9 случаев (40,9±10,5%), а взрослых - 7 случаев (31,8±9,9%). При определении полового различия в группе с положительным результатом ЭВ было выявлено, что наибольшее число случаев составили представительницы женского пола 12 (54,5±10,6%), против 10 (45,5±10,6%) больных мужского пола.

В эпидемиологическом анамнезе у всех больных с положительным результатом на ЭВ (100,0 %) отмечено наличие контакта с больными острой вирусной инфекцией, при этом родители больных детей и взрослые пациенты отмечали появление симптомов заболевания после нахождения в общественных местах

в скученности населения ( $p < 0,001$  по отношению к группе ЭВ«-»). При анализе места жительства было выявлено, что у больных с ОРИ и положительным результатом ПЦР на ЭВИ, число городских жителей составило 11 случаев ( $50,0 \pm 10,7\%$ ) в г. Карши, и 4 случая ( $18,2 \pm 8,2\%$ ) жителей г. Самарканда. При выявлении сезонности заболевания выявлено, что больные с ОРИ и катаральной ангиной и положительным результатом на ЭВ поступали преимущественно в летне-осенний период, при этом наибольшее количество больных пришлось на июнь месяц – 11 случаев ( $50,0 \pm 10,7\%$ ), затем июль – 4 ( $18,2 \pm 8,2\%$ ), август, сентябрь, октябрь по 2 случая ( $9,1 \pm 6,1\%$ ) и один в ноябре ( $4,5 \pm 4,4\%$ ).

Таким образом ОРИ и катаральная ангина с положительным результатом на ЭВ характеризовалась исключительно летне-осенней сезонностью (22 случая;  $100,0 \pm 0,0$ ;  $p < 0,002$ ). Следующим этапом нашей работы было определение серотипов ЭВ в группах больных с ОРИ и катаральной ангиной, и положительным результатом ПЦР. Результаты нашей работы показали, что основным возбудителями ЭВИ являлся серотип ЕСНО 7. Полученные нами данные не нашли подтверждения у наших зарубежных коллег, где ЕСНО 7 являлся бы возбудителем герпангины или энтеровирусной лихорадки. На сегодняшний момент только Скачков М.В., 2011 [5], в своих исследованиях указывает на ЕСНО 7 как на возбудителя «малых форм» ЭВИ. Это возможно говорит о характерных особенностях нашего региона в отношении возбудителей «малых форм» ЭВИ, что подтверждается исследованиями отечественных ученых [3], где данный серотип был обнаружен у населения нашего региона в качестве постоянного носительства, и которое могло вызвать ЭВИ в виде спорадических заболеваний. Разнообразие клинических проявлений ЭВИ в первую очередь касается в значительной частоте встречаемости заболеваний имеющих клиническую картину острой респираторной вирусной инфекции со всеми ее клиническими проявлениями. В связи с этим нам представило интерес сравнительно изучить клиническую картину и течение заболевания у 22 пациентов поступивших с диагнозом ОРИ и катаральная ангина и положительным результатом ПЦР на ЭВИ.

Следует отметить, что при анализе сроков поступления в группу с положительным результатом на ЭВ отмечалось острое начало со сроками обращения или поступления в первые 2 дня заболевания, при этом основная группа обратилась за медицинской помощью в 1 день заболевания - 18 случаев ( $81,8 \pm 8,2\%$ ), что было достоверно больше по сравнению с группой сравнения ( $p < 0,001$ ), где основная масса больных обратилась на 2 (17 случаев  $29,8 \pm 6,1\%$ ;  $p > 0,2$ ) и 3 день от начала заболевания (17 случаев  $29,8 \pm 6,1\%$ ;  $p < 0,05$  по отношению в группе с ЭВ«+»), что говорит о постепенном, подостром развитии заболевания в данной группе.

При анализе клинической картины всего контингента больных с острыми респираторными вирусными инфекциями и положительным результатом ПЦР, выявлено, что умеренно выраженный синдром интоксикации проявлялся у основного контингента больных (19 случаев;  $86,4 \pm 7,3\%$ ;  $p < 0,001$ ), у остального контингента наблюдалось тяжелое состояние (3 случая;  $13,6 \pm 7,3\%$ ), что послужило причиной поступления данных пациентов в стационар. У больных с отрицательным результатом на ЭВ, отмечалось равномерное распределение больных по степени тяжести заболевания, встречались как легкое, так и тяжелое течение заболевания.

Температурная реакция у большей половины пациентов (12) с положительным результатом ПЦР находилась в пределах от  $38,5,0^{\circ}\text{C}$  до  $40,5^{\circ}\text{C}$ , т.е. имела фебрильный характер ( $54,5 \pm 10,6\%$ ;  $p < 0,05$ ), у 1/3 пациентов температура находилась в пределах субфебрилитета ( $27,3 \pm 9,5\%$ ), у остальных пациентов температурная реакция имела нормальные значения (4 случая,  $18,2 \pm 8,2\%$ ). Следует отметить, что у 1/2 больных температура имела двухволновый характер ( $50,0 \pm 10,7\%$ ;  $p < 0,02$ ), т.е. на 3-5 сутки болезни после снижения температуры, отмечалось повторное ее повышение.

У больных с отрицательным результатом ПЦР, температура имела преимущественно субфебрильный характер (25 случаев;  $43,9 \pm 6,6\%$ ), при этом двухволновая лихорадка наблюдалась всего у 13 ( $22,8 \pm 5,6\%$ ) больных.

Симптомы интоксикации в виде головной боли статистически достоверно больше встречались в группе больных с ЭВ«+» 15 случаев ( $68,2 \pm 9,9\%$ ;  $p < 0,01$ ) против 21 случая в группе с ЭВ«-» ( $36,8 \pm 6,4\%$ ). Снижение аппетита или анорексия также преобладали в группе с положительным результатом ПЦР, но разница не имела достоверных границ. Такие общие симптомы как резкая слабость, вялость отмечались в почти абсолютном большинстве случаев (21) в группе больных с ЭВ«+» ( $95,5 \pm 4,4\%$ ). Основным и ведущим симптомом любого острого респираторного заболевания является боль в горле и кашель, так данные симптомы наблюдались у 11 и 7 больных с положительным результатом на ЭВИ ( $50,0 \pm 10,7\%$  и  $31,8 \pm 9,9\%$ ). В группе сравнения данные показатели имели большие результаты по сравнению с группой сравнения 37 и 38 случаев ( $64,9 \pm 6,3\%$ ;  $p > 0,2$  и  $66,7 \pm 6,2\%$ ;  $p < 0,01$ ).

В группе больных с отрицательным результатом на ЭВ гиперемия слизистой оболочки мягкого неба, небных дужек, язычка, задней стенки глотки достоверно не отличалась от результатов в группе с положительным результатом на ЭВ (49 случаев;  $86,0 \pm 4,6\%$ ; против 19 случаев;  $86,4 \pm 7,3\%$ ). Тогда как такой признак как наличие папул и эрозий на небных дужках, язычке, и мягком небе статистически достоверно являлся признаком ЭВИ (7 случаев;  $31,8 \pm 9,9\%$ ;  $p < 0,05$  против 3 случаев;  $5,3 \pm 3,0\%$ ).

Симптомы ринита с серозно-слизистыми отделяемыми, а также фарингита преобладали в группе с отрицательным результатом ПЦР на ЭВИ (38 случая;  $66,7 \pm 6,2\%$ ;  $p < 0,01$  и 49 случаев;  $86,0 \pm 4,6\%$ ;  $p < 0,02$ ), тогда как в группе с положительным результатом ПЦР на ЭВ достоверно чаще встречались признаки

регионального лимфаденита (8 случаев;  $36,4 \pm 10,3\%$ ;  $p < 0,05$ ) и инъекции сосудов склер (15 случаев;  $68,2 \pm 9,9\%$ ;  $p < 0,001$ ).

Общий анализ крови у больных с положительным результатом ПЦР характеризовался наличием случаев анемии 1-2 степени у 8 больных ( $36,4 \pm 10,3\%$ ), при этом гемоглобин составил в среднем  $103,00 \pm 2,70$  г/л, что не отличалось от показателей группы сравнения ( $103,50 \pm 2,00$  г/л,  $p > 0,1$ ). Лейкоцитарная формула показала наличие случаев лейкопении и лимфоцитоза у 11 ( $50,0 \pm 10,7\%$ ) больных, или случаев лейкопении и моноцитоза у 8 ( $36,4 \pm 10,3\%$ ) больных, у 3 ( $13,6 \pm 7,3\%$ ) больных лейкоцитарная формула были в пределах нормы. Данные показатели отличались от показателей больных с ОРИ и катаральной ангиной у которых лимфоцитоз и моноцитоз наблюдался с достоверно меньшей частотой ( $24,6 \pm 5,7$  и  $14,0 \pm 4,6$  соответственно;  $p < 0,05$  и  $p < 0,05$  при сравнении с группой с положительным результатом ПЦР). В 19 случаях ( $86,4 \pm 7,3\%$ ) СОЭ была умеренно повышена, и составило в среднем  $13,50 \pm 0,57$  мм/час. Средний уровень лейкоцитов составил  $4,40 \pm 0,37 \cdot 10^{12}$ /л, лимфоцитов  $37,00 \pm 1,26$ , моноцитов  $6,55 \pm 1,00$ . В группе сравнения с отрицательным результатом ПЦР на ЭВИ наблюдался достоверно более низкий уровень СОЭ ( $10,43 \pm 0,47$ ;  $p < 0,0001$ ), при более низкой частоте встречаемости наблюдения случаев повышенный СОЭ (24 случая,  $42,1 \pm 6,5\%$ ;  $p < 0,001$ ). Тогда как уровень лейкоцитов достоверно превышал показатели группы сравнения хоть и находился в пределах нормы ( $6,24 \pm 0,37 \cdot 10^{12}$ /л;  $p < 0,0001$ ), при отсутствии различия в уровне лимфоцитов ( $34,77 \pm 0,79$ ;  $p > 0,1$ ) и моноцитов ( $5,14 \pm 0,47$ ;  $p > 0,2$ ). Анализируя клиническую картину больных с ОРИ, катаральной ангиной и положительным результатом ПЦР ее можно разделить на 3 группы, укладывающиеся в одну из форм энтеровирусной инфекции согласно классификации [1] – герпангина, малая болезнь (летний грипп) и катаральная (респираторная форма). Типичная и основная форму ЭВИ – герпангина была диагностирована у 6 больных ( $27,2\%$ ). Характеризуя общее течение заболевания выявлено, что общее состояние у половины больных было охарактеризовано, как состояние средней тяжести ( $50,0 \pm 20,4\%$ ). При этом у остальных больных наблюдалось тяжелое состояние, что сопровождалось фебрильной температурной реакцией у абсолютного числа больных ( $100,0\%$ ). Продолжительность температурной реакции у больных данной группы продолжалась  $5,08 \pm 0,30$  дней, при этом у всех больных температурная реакция имела вторую волну, которая продолжалась  $2,42 \pm 0,20$  день. Основными жалобами данного контингента больных являлись боль в горле умеренного характера, которая была у абсолютного числа больных ( $100,0\%$ ), продолжительность боли в горле составила  $4,42 \pm 0,30$  дня.

Также у всей категории больных ( $100,0\%$ ) наблюдалась гиперемия зева, а именно слизистой мягкого неба, небных дужек, язычка, задней стенки глотки, и с наличием эрозий. Было выявлено, что в течение 24–48 ч появилось от 5–6 до 20–30 мелких папул серовато-белого цвета диаметром 1–2 мм, которые встречались группами или отдельно, в дальнейшая папулы в среднем на  $2,47 \pm 0,20$  день превратились в пузырьки-эрозии, при этом вокруг эрозий образовывался венчик гиперемии. Эрозии зажили на  $4,77 \pm 0,38$  день без дефектов слизистой оболочки.

Следует отметить, что данное заболевание при поступлении было расценено как ОРИ острый фарингит или катаральная ангина, больным в  $100\%$  случаев был назначен антибиотик, в 4 больным дополнительно назначен препарат интерферона. Выздоровление наступило на  $5,92 \pm 0,24$  день. У 4 больных ( $66,7 \pm 19,2\%$ ) отмечался повторный рецидив заболевания.

Клиническая картина 9 ( $40,9\%$ ) больных укладывалась в клинику малой болезни, а именно основным симптомом данной формы являлась кратковременное повышение температуры (в среднем  $2,89 \pm 0,20$  дней), которая сопровождалась рвотой у 8 больных ( $88,9 \pm 10,5\%$ ) и болями в животе у 6 больных ( $66,7 \pm 15,7\%$ ), что потребовало консультации хирурга. Почти у всех больных наблюдалась небольшая гиперемия зева (7 больных,  $77,8 \pm 13,9\%$ ) и наблюдался единичный кашель. Общее состояние больных, с «малой болезнью» было расценено как состояние средней тяжести (9 случаев,  $100,0 \pm 0,0$ ). Особенностью данной выборки больных являлось наличие случаев миалгии у 6 больных ( $66,7 \pm 15,7\%$ ). Выздоровление в среднем наступило на  $4,11 \pm 0,18$  день.

У 7 ( $31,8\%$ ) больных клиническая картина была схожей с катаральной формой энтеровирусной инфекции. Клиническая картина у данной выборки больных в первую очередь характеризовалась умеренным катаром верхних дыхательных путей. В первую очередь был характерен ринит с серозно-слизистыми выделениями у всей выборки больных ( $100,0\%$ ), а также проявления фарингита ( $100,0\%$ ), который у 6 ( $85,7 \pm 13,2\%$ ) больных сопровождался симптомами регионального лимфаденита, т.е. ведущим симптомом было наличие назофарингита. Гиперемия и зернистость зева а также сухой кашель встречалась у  $85,7 \pm 13,2\%$  больных в изучаемой выборке. Общая лихорадочная реакция имела показатели в пределах  $37 - 37,5^{\circ}\text{C}$ , а продолжительность температурной реакции составила  $4,62 \pm 0,47$  дней. Выздоровление в среднем наступило на  $6,42 \pm 0,42$  день от начала заболевания. Таким образом, вероятно, что первыми и ранними источниками инфекции являются больные с так называемыми «малыми формами энтеровирусных заболеваний», ранняя диагностика которых в начальном периоде подъема заболеваемости энтеровирусными инфекциями затруднена ввиду схожести симптоматики с острыми респираторными вирусными инфекциями. Это в свою очередь способствует распространению инфекции вследствие отсутствия профилактических мероприятий.

**Выводы:** метод ПЦР-диагностики представляет особую ценность с позиции раннего этиологического подтверждения диагноза ЭВИ. При этом больным с ОРИ и катаральной ангиной в летне-осенний сезон, рекомендуется проводить ПЦР диагностику на ЭВ, с целью наиболее полного выявления всех форм ЭВИ.

Выявление серотипа ЭВИ - ЕСНО 7, подтверждают наличие циркуляции данного серотипа в среде нашего региона с развитием спорадических заболеваний малых форм ЭВИ. Основными формами ОРИ подобных энтеровирусных заболеваний по клинике так напоминающей «малые формы» энтеровирусных инфекций явилась «малая лихорадка» или «летний грипп», при этом типичная форма ЭВИ – герпангина встречалась с наименьшей частотой, но имела наиболее тяжелое течение.

#### *Список литературы*

1. Инфекционные болезни: национальное руководство / Под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 1040 с.
2. Лукашев А.Н., Иванова О.Е., Худякова Л.В. Социально-экономическая значимость энтеровирусной инфекции и ее роль в структуре инфекционной патологии в мире // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии, 2010. № 5. С. 113-120.
3. Максумов С.С. Вирусологическое и серологическое изучение энтеровирусов в Узбекистане./ Максумов С.С., Запрометова Л.В. // Медицинский журнал Узбекистана, 1973. № 2. С. 54-68.
4. Романенкова Н.И. Вирусы Коксаки В1–6 как этиологический фактор энтеровирусной инфекции / Романенкова Н.И., Бичурина М.А., Розаева Н.Р., Канаева О.И., Шишко Л.А., Черкасская И.В., Кириллова Л.П. // Журнал инфектологии, 2016. № 2 (том 8). С. 65-71.
5. Скачков М.В. Энтеровирусные заболевания у детей г. Оренбурга на этапе подъема заболеваемости / Скачков М.В., Денисюк Н.Б. // Медицинский альманах, 2011. № 6 (19). С. 173-177.
6. Фомина С.Г. Энтеровирусы у детей с гастроэнтеритом / Фомина С.Г., Новикова Н.А. // Медиаль, 2014. № 2 (12). С. 58-71.