

УДК 578.835.1:616.988

В.А. АНОХИН¹, А.М. САБИТОВА¹, И.Э. КРАВЧЕНКО¹, Т.М. МАРТЫНОВА²¹Казанский государственный медицинский университет, 420012 г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49²Республиканская клиническая инфекционная больница имени проф. А.Ф. Агафонова, 420140, г. Казань, пр. Победы, д. 83

Энтеровирусные инфекции: современные особенности

Анохин Владимир Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских инфекций, тел. +7-903-306-33-70, e-mail: anokhin56@mail.ru

Сабитова Альфия Махмутовна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры детских инфекций, тел. +7-906-328-17-43, e-mail: sabitova00@mail.ru¹

Кравченко Ирина Эдуардовна — доктор медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней, тел. +7-906-320-16-86

Мартынова Татьяна Михайловна — заместитель главного врача по эпидемиологии, тел. +7-987-296-49-17, e-mail: mar-.-ta@mail.ru

В статье представлены современные сведения об этиологии, эпидемиологии, клинических проявлениях энтеровирусной инфекции у детей и взрослых. Рассмотрены вопросы дифференциальной диагностики, использования лабораторных методов исследования, лечения и профилактики инфекции.

Ключевые слова: энтеровирусная инфекция, этиология, эпидемиология, клиническая картина, принципы диагностики, лечение.

V.A. ANOKHIN¹, A.M. SABITOVA¹, I.E. KRAVCHENKO¹, T.M. MARTYNOVA²¹Kazan State Medical University, 49 Butlerov St., Kazan, Russian Federation, 420012²Republican Clinical Hospital of Infectious Diseases, 83 Prospekt Pobedy St., Kazan, Russian Federation, 420140

Enterovirus infections: modern features

Anokhin V.A. — D. Med. Sc., Professor, Chief of the Department of Children's Infectious Diseases, tel. +7-906-328-17-43, e-mail: anokhin56@mail.ru

Sabitova A.M. — Cand. Med. Sc., Associate Professor of the Department of Children's Infectious Diseases, tel. +7-906-328-17-43, e-mail: sabitova00@mail.ru

Kravchenko I.E. — D. Med. Sc., Associate Professor of the Department of Infectious Diseases, tel. +7-906-320-16-86,

Martynova T.M. — Deputy Chief Doctor on Epidemiology, tel. +7-987-296-49-17, e-mail: mar-.-ta@mail.ru

The article presents current information about the etiology, epidemiology, and clinical manifestations of enterovirus infection in children and adults. The problems of differential diagnosis, the use of laboratory tests, treatment and prevention of the infection are discussed.

Key words: enterovirus infection, etiology, epidemiology, clinical manifestations, principles of diagnosis, treatment.

В последние годы отмечен значительный рост случаев инфекционных заболеваний, вызванных непOLIМИЕЛИТНЫМИ энтеровирусами. Заболеваемость энтеровирусной инфекцией в России в 2013 г. составила 11,26 на 100 тысяч населения. Только в

РКИБ г. Казани за 9 месяцев 2014 г. госпитализировано 139 больных энтеровирусной инфекцией. Это почти в 3 раза больше, чем в предыдущем году. Большинство из них дети (95%). При такой эпидемиологической ситуации, несомненно, каждый

медработник должен знать критерии диагностики, принципы лечения и профилактики этих инфекций.

По современным представлениям термин «энтеровирусная инфекция» объединяет группу заболеваний, вызываемых многочисленными вирусами рода *Enterovirus* и *Parechovirus* семейства *Picornaviridae*, характеризующихся синдромом интоксикации и полиморфизмом клинических проявлений.

Энтеровирусы (ЭВ) и парэховирусы (ПЭ) являются убиквитарными микроорганизмами, которые передаются от человека к человеку через прямые и косвенные контакты [1-3]. Они вызывают широкий спектр заболеваний у лиц всех возрастов, но чаще всего у детей. Энтеровирусная инфекция (ЭВИ) — типичный антропоноз, источниками инфекции при котором являются больные или вирусоносители. Среди здоровых детей процент вирусовыделителей варьирует от 7,2 до 20,1%, причем в возрасте до 1 года он достигает 32,6% [4]. Относительный вклад клинически выраженных и бессимптомных форм в поддержании циркуляции вируса не известен, но вполне вероятно, что все они важны. Уровень естественного иммунитета с возрастом увеличивается. В некоторых районах свыше 90% детей оказываются иммунными к энтеровирусам уже в возрасте 5 лет. От 30 до 80% взрослых имеют антитела к наиболее распространенным серотипам. Серопозитивность населения выше в регионах с низким социально-гигиеническим уровнем. Поэтому она часто рассматривается как показатель уровня жизни населения и эффективности противоэпидемической защиты в целом.

Традиционная классификация разделяет энтеровирусы на пять групп [5]. Каждая из них содержит переменное количество серотипов.

- Полиовирусы — серотипов 1-3.
- Вирусы Коксаки группы А — серотипов 1-22, 24.
- Вирусы Коксаки группы В — серотипы 1-6.
- Эховирусы (ECHO) — серотипов 1-9, 11-21, 24-27, 29-33.
- Энтеровирусы — серотипы 68-71, 73-91, 93-102, 104-107, 109-111, 113, 114, 116.

Количество новых серотипов энтеровирусов продолжает расти.

Вирусы ECHO 22 и 23, относившиеся ранее к энтеровирусам, выделены в 1999 г. в самостоятельный род *Parechovirus* и получили обозначения HPEV1 и HPEV2 [6]. Парэховирусы имеют общие с энтеровирусами биологические, клинические и эпидемиологические характеристики, но существенно отличаются от них в геномной последовательности. В настоящее время описано уже 11 серотипов парэховирусов.

Согласно последней классификации вирусов (2003 г.), основанной на геномных характери-

сти, неполиомиелитные энтеровирусы человека представлены 4 видами (А, В, С, D) (табл. 1).

Энтеровирусы — РНК-содержащие вирусы. Они устойчивы во внешней среде, но инактивируются при температурах свыше 50°C (при 60°C за 6-8 мин., при 100°C — мгновенно). При температуре 37°C они могут сохраняться в течение 50-65 дней. Вирусы длительно выживают в воде (в водопроводной — 18 дней, в речной — 33 дня, в сточных водах — 65 дней). Они погибают под воздействием ультрафиолетового облучения и при высушивании. Быстро разрушают вирусы растворы йода, 0,3% формальдегида, 0,1 N HCl или хлора в концентрации 0,3-0,5 мг/л [7].

Эпидемиология. Энтеровирусы в природе существуют благодаря двум резервуарам: природному (почва, вода, продукты питания) и организму человека, в которых они могут накапливаться и через которые, соответственно, распространяться. Главная эпидемиологическая особенность инфекции — способность формирования у человека т.н. «здорового вирусоносительства» с длительным, до нескольких недель, выделением возбудителя во внешнюю среду. Этот фактор способствует выживанию вируса в человеческой популяции, несмотря на высокий уровень иммунных лиц. По этой же причине энтеровирусы наряду с вирусами гриппа являются самой частой причиной внутрибольничных вирусных инфекций.

Заражение энтеровирусами и парэховирусами происходит в течение всего года, но значительный подъем заболеваемости ЭВИ в северном полушарии происходит в летние и осенние месяцы. В теплых регионах, эта периодичность отсутствует, в тропиках инфекция регистрируется круглый год [8, 9].

ЭВИ встречается во всех возрастных группах. Однако заболеваемость при ней обратно пропорциональна возрасту. Приблизительно 75% ЭВИ, ежегодно регистрируемых ВОЗ, приходится на детей младше 15 лет. Дети до 1 года болеют в несколько раз чаще, чем старшие дети и взрослые [10]. По неизвестным причинам лица мужского пола имеют больший риск заболевания ЭВИ.

Основной механизм передачи инфекции — фекально-оральный, реализующийся пищевым, водным и контактно-бытовым путями. Реже инфекция передается воздушно-капельным путем и трансплацентарно (от матери плоду). По-видимому, капельный занос вируса в дыхательные пути сопровождается последующей эвакуацией возбудителя в ротоглотку, где уже после заглатывания он попадает в свою экологическую нишу — кишечник с последующим традиционным развитием инфекционного процесса.

Таблица 1.
Таксономические типы энтеровирусов человека

Группы	Число серотипов	Относятся серотипы
Энтеровирус человека А	16	Коксаки А 2-8, 10, 12, 14, 16 Энтеровирус 71, 76, 89-91
Энтеровирус человека В	52	Коксаки А9, Коксаки В 1-6, ECHO 1-7, 9, 11-21, 24-27, 29-33, Энтеровирусы 69, 73-75, 77-88, 95
Энтеровирус человека С	10	Коксаки А 1, 11, 13, 15, 17-21, 24
Энтеровирус человека D	3	Энтеровирусы 68, 70, 94



Прямой контакт с инфицированными фекалиями происходит при пеленании грудных детей. Поэтому младенцы являются наиболее «эффективными» передатчиками инфекции. Косвенная передача осуществляется в плохих санитарных условиях через загрязненную воду, продукты питания и предметы обихода. Важный путь распространения — контакт с инфицированными предметами и руками другого человека с последующей инокуляцией вируса через рот, нос или глаза. Описаны случаи заражения при плавании в загрязненной стоками морской воде. Исследования показывают, что вторичные инфекции встречаются в 50% семейных контактов. Инфицированные лица наиболее заразны в первую неделю болезни.

Каждые 3-4 года отмечаются эпидемические вспышки заболевания, вызванные различными серотипами вирусов. Ежегодно серотипы, инфицирующие человека, существенно меняются. Причины, по которым конкретные серотипы вирусов появляются и исчезают, не известны. Было высказано предположение, что накопление «критической массы» восприимчивых маленьких детей может оказаться необходимым для поддержания эпидемического процесса. Примеры ранее неизвестных серотипов, которые появились, чтобы вызвать вспышки заболеваний, включают:

- Коксаки А6, который стал причиной вспышек атипичной формы энтеровирусной экзантемы у детей в нескольких странах в Европе, на Дальнем Востоке и в Северной Америке.

- Энтеровирус D68, который стал причиной роста числа респираторных заболеваний в Соединенных Штатах и других странах с 2008 г., а в последнее время в штатах Миссури, Иллинойс и ряда других штатов в конце лета / начале осени 2014 года. Редкие случаи полимиелитоподобных заболеваний, связанных с энтеровирусом D68 произошли также в Нью-Гемпшире в 2011 г. и в Калифорнии в 2012-13 годах.

Во время вспышек количество случаев ЭВИ может увеличиться в несколько раз. Нередко в мире отмечаются практически глобальные эпидемии. К примеру, эпидемия, вызванная ECHO 9 в конце 50-х годов или пандемия острого геморрагического конъюнктивита, вызванная энтеровирусом 70 в 1969 г. и ECHO 11 в 1979-80 годы. Энтеровирус 71 стал причиной локальных вспышек ЭВИ с участием небольшого числа пациентов в течение нескольких лет и региональных эпидемий на Дальнем Востоке с вовлечением сотен человек [11].

Патогенез и патоморфология. Входными воротами инфекции являются слизистые оболочки полости рта, кишечника и верхних дыхательных путей. Энтеровирусы, не имеющие наружной белковой оболочки, свободно проходят «желудочный барьер», оседают на клетках слизистой тонкого кишечника. Именно эта природная особенность инфекции и послужила причиной единого таксономического наименования «энтеровирус» этой большой и достаточно различной по своим характеристикам группе вирусов (кстати, вопреки расхожему представлению об их частом и чуть ли не обязательном участии в развитии вирусной диареи!).

В последующем происходит репликация возбудителя в лимфоидной ткани и эпителиальных клетках кишечника, мезентериальных лимфатических узлах. Попадая в кровь, вирус вызывает первичную вирусемию, что соответствует примерно третьему

дню болезни. Наибольший тропизм энтеровирусы проявляют к клеткам ЦНС и мышечной ткани. Однако в процесс вовлекаются и другие органы: сердце, печень, поджелудочная железа, легкие, почки, кишечник; сосуды глаз. Клинические проявления, характер течения, исходы заболевания зависят от биологических свойств вируса, его преимущественного тропизма, состояния клеточного и гуморального иммунитета. В частности вирусы Коксаки А в эксперименте вызывают поражение мышц и вялый паралич у новорожденных мышей, а вирусы Коксаки В — центральные параличи без мышечной патологии. В то же время один и тот же серотип энтеровируса может вызвать различные клинические формы болезни (табл. 2). Но есть и определенная органотропность некоторых серотипов энтеровирусов, что подтверждается однотипностью клинических проявлений во время эпидемических вспышек (с преобладанием миалгий, к примеру, серозных менингитов, поражений сердца, глаз). Во всех пораженных органах выявляются: отек, очаги воспаления и некроза.

У лиц, перенесших ЭВИ, формируется типоспецифический иммунитет, сохраняющийся в течение многих лет, возможно пожизненно.

Клиника

Инкубационный период при ЭВИ продолжается от 2 до 35 дней (чаще 2-3 дня). Уникальная особенность энтеровирусов — способность вызывать «мало предсказуемые варианты» болезни. Один и тот же тип вируса способен вызвать как очень легкие, стертые формы болезни с поражением, к примеру, респираторного тракта или кишечника, так и крайне тяжелые варианты с поражением нервной и сердечно-сосудистой систем. Один тип вируса может быть причиной и больших эпидемий, и единичных заболеваний. В то же время энтеровирусы разных серотипов могут являться причиной одних и тех же клинических синдромов.

Некоторые синдромы чаще встречаются в определенных возрастных группах: так асептический менингит обычно наблюдается у детей грудного возраста, а миалгия и миоперикардит — у подростков и молодых взрослых; герпетическая ангина — у детей в возрасте от 3 месяцев до 16 лет, острый геморрагический конъюнктивит — у пациентов в возрасте от 20 до 50 лет.

Подавляющее большинство случаев ЭВИ (более 80%) протекает бессимптомно, около 13% случаев представляют собой легкие лихорадочные заболевания и только в 2-3% случаев развивается тяжелая форма болезни преимущественно у детей раннего возраста и лиц с нарушениями иммунной системы.

Основные клинические формы приобретенной энтеровирусной инфекции

Герпангина (везикулярный стоматит, болезнь Загорского) чаще вызывается вирусами Коксаки А и В, реже вирусами ECHO. Данная форма ЭВИ преимущественно регистрируется у детей 3-10 лет. Возникает как в виде спорадических случаев, так и эпидемических вспышек; может протекать в изолированной форме, но часто сочетается с менингитом, миалгией, экзантемами. Начало заболевания острое. Синдром интоксикации выражен умеренно, характеризуется снижением аппетита, головной болью, слабостью, вялостью. Температура тела повышается до фебрильных цифр и сохраняется 1-3 дня. Локальные изменения характеризуются гиперемией слизистой оболочки мягкого неба, неб-



Таблица 2.
Клинические проявления энтеровирусной инфекции

Клиническая форма	Энтеровирусы				
	Полиовирусы	Коксаки А	Коксаки В	ЕСНО	Энтеровирусы
Полиомиелит, полиомиелитоподобные заболевания, параличи, парезы	1-3	1-7, 8-10, 21	1-6	1, 2, 4, 6, 9, 11, 14-16, 18, 30	70, 71
Асептический серозный менингит, энцефалит	1-3	1-10, 14, 16, 22	1-6	1-7, 9, 11-21, 25, 27, 29-31	70, 71
Миокардиты или энцефаломиокардиты перикардиты		4, 16, реже 2, 8, 9	1-5	1, 4, 6, 9, 14, 19, 30	
Эпидемическая миалгия			1-6	1, 6, 9	
Герпангина		2-6, 8-11, 16, 21, 22	3,4		
Острые респираторные заболевания, пневмония, бронхит	1-3	1, 2, 5, 7, 9, 10, 16, 21, 24	1-5	1, 4, 9, 11, 19, 20, 25	68, 69, 71
Эпидемическая экзантема		4-6, 9, 16	5	1-9, 11, 12, 14, 16, 18, 19, 25, 30, 32	71
Эпидемический геморрагический конъюнктивит		24	1		70
Энтеровирусный увеит				11,19	
Энтеровирусная лихорадка	1-3	Многие типы	1-6	1, 4, 6, 9, 11, 20, 25 и др.	71, 73
ОКИ		4, 9, 13, 18, 20-22, 24	2-5	11, 14, 18-20, 32	
Гепатит		4, 9, 20, 24	5, 6	3, 4, 6, 9, 11, 20	
Инсулинзависимый сахарный диабет			3, 4	6, 9	

ных дужек и миндалин, язычка и появлением мелких папул размером 1-2 мм с красным венчиком, трансформирующихся в везикулы. Они сохраняются в течение 24-48 ч., затем вскрываются и образуют эрозии с серо-белым налетом. Число везикул обычно коррелирует с тяжестью заболевания. Патологические изменения в зеве исчезают через 6-7 дней. Наблюдается увеличение тонзиллярных и подчелюстных лимфатических узлов. Герпетическую ангину следует дифференцировать с герпетическим стоматитом, вызываемым вирусом простого герпеса (HSV 1-го и 2-го типа). Симптоматика этих процессов очень похожа, но для стоматита характерно преимущественное расположение энантемы на слизистой твердого неба, щек, языка и десен. Поскольку ЭВИ более распространена у детей, чем простой герпес, герпангина, в таких случаях должна рассматриваться как более вероятное заболевание.

Эпидемическая миалгия (плевродиния, болезнь Борнхольма, «дьявольская болезнь»). Миалгию вызывают чаще вирусы Коксаки В (1-6 серотипы), реже — вирусы Коксаки А. Эта форма в большинстве случаев наблюдается у подростков и молодых людей и, по своей сути, является вирусным миозитом. Пальпация пораженной мышцы всегда болезненна, мышца отечна. Боль обычно локализуется вокруг края реберной дуги. Примерно половина пациентов испытывает боль в нижних грудных мышцах на одной или на обеих сторонах, в то время как другая половина — в верхних мышцах живота. У детей боль может локализоваться и ниже, имитируя клинику «острого живота». Характерно внезапное возникновение сильных спастических болей в мышцах, усиливающихся при перемене положения тела, вдохе. Приступ спазма заканчивается так же, как и начинается, — внезапно. Нередко наблюдается поражение мышц конечностей. Приступ продолжается



от 30-40 секунд до 15-30 мин., редко — 1 час. После приступа болей возможен подъем температуры тела до высоких цифр, появление миоглобинурии. Продолжительность заболевания небольшая, от 1 до 6 суток, течение волнообразное, через 1-3 дня может быть повторный подъем температуры тела.

Серозный менингит. Асептический менингит, вызванный энтеровирусами, является наиболее распространенной формой поражения центральной нервной системы (ЦНС) при этой инфекции. Парэховирус (PeV3) следует рассматривать как второй по частоте вирусный возбудитель менингита у детей младшего возраста [12, 13]. Для него характерно острое начало, температура тела повышается до 38-39°C и имеет постоянный характер. Появляются резкая головная боль, рвота, иногда нарушение сознания и судороги. Отмечаются положительные менингеальные симптомы. Лихорадка и менингеальные симптомы обычно сохраняются 3-7 дней, возможна двухволновая температурная кривая. Диагноз подтверждается при исследовании cerebrospinalной жидкости. Ликвор вытекает под давлением, прозрачный или слегка опалесцирующий. Характерен цитоз до 100-500 клеток в 1 мкл. В первые дни болезни цитоз может быть нейтрофильным, в последующем — лимфоцитарным. Количество белка нормальное или повышенное. Содержание сахара и хлоридов в пределах нормы. Нормализация состава ликвора обычно происходит к концу 3-й недели.

У детей грудного возраста выраженным синдром интоксикации, общемозговые симптомы, патологические изменения в cerebrospinalной жидкости могут отмечаться при отсутствии положительных менингеальных знаков («**асимптомный ликвороположительный менингит**»). Данная форма чрезвычайно сложна для клинической диагностики. На практике, асептический менингит часто диагностируется при проведении люмбальной пункции у детей с лихорадкой без видимого очага инфекции. Наличие генетического материала вируса в ликворе (положительный результат ПЦР) — достоверно подтверждает этиологию заболевания.

Энцефалическая форма (стволовая, мозжечковая). Заболевание начинается остро. Повышается температура тела до 39-40°C, отмечаются озноб, рвота. Затем появляются изменение сознания, судороги, очаговые симптомы, могут быть стволые нарушения (расстройство глотания, дыхания и сердечно-сосудистой деятельности). В cerebrospinalной жидкости — незначительный цитоз, высокое содержание белка. Тяжелые случаи поражения нервной системы наблюдались при инфекции, вызванной энтеровирусом 71-го типа (вспышки в Забайкалье и в Китае). Клиническая симптоматика описывалась как ромбэнцефалит (поражения в зоне дна 4 желудочка) с вовлечением в процесс всех центров, расположенных в этой зоне: тяжелый бульбарный синдром с нарушением глотания, фонации и дыхательными расстройствами.

Исход чаще благоприятный с выздоровлением в течение 2-4 нед., как правило, без остаточных явлений. Однако могут сохраняться моно- или гемипарезы. Остаточные явления наблюдаются преимущественно у детей раннего возраста. Характеризуя данный тип патологии, следует указать на преимущественно демиелинизирующий тип изменений в структурах ЦНС по типу острого рассеянного энцефаломиелита (энцефалита, ОРЭМ), что фактически объясняет многие моменты в развитии болезни: особенность симптоматики, прогноз, связь с воз-

можным тяжелым прогрессирующим процессом по типу рассеянного склероза или панэнцефалита.

Паралитическая форма (спинальная) может быть вызвана различными серотипами энтеровирусов, самым важным из которых является энтеровирус 71, единственный серотип, вызывающий вспышки паралитических заболеваний [14]. Крупные вспышки с участием сотен случаев, в основном у детей в возрасте старше шести лет были зарегистрированы в восточной Европе, России, Тайване и Таиланде [15, 16]. Клинически она напоминает спинальную форму полиомиелита с развитием ассиметричных вялых параличей без расстройств чувствительности. Заболевание характерно для детей раннего возраста. Нередко болезнь начинается с симптомов, свойственных другим формам ЭВИ (репираторной, кишечной и др.). Однако чаще парезы развиваются остро, среди полного здоровья появляются нарушение походки (прихрамывание), рекурвация в коленном суставе, ротация стопы, мышечная гипотония. Рефлексы на стороне поражения сохранены или даже повышены. Заболевание протекает благоприятно и заканчивается восстановлением всех функций. В редких случаях возможно сохранение остаточных явлений.

Поперечный миелит — поражение спинного мозга: спастические парезы и параличи рук (реже) и ног (чаще) с дисфункцией тазовых органов (задержкой или недержанием мочи и стула).

Возможно поражение нервной системы в виде **синдрома Гийена — Барре**. Для него характерно острое начало, выраженная интоксикация, повышение температуры тела до фебрильных цифр, быстрое развитие параличей мышц, преимущественно нижних конечностей, шеи, интеркостальных. Быстро нарушаются дыхание, глотание и речь. Смерть в ряде случаев наступает на 2-4-е сутки от начала заболевания.

Энтеровирусная лихорадка («малая болезнь»), трехдневная лихорадка, летний грипп Заболевание вызывают все серотипы вирусов Коксаки А и В, реже ЕСНО. Начало, как правило, острое, возможна умеренная интоксикация, температура тела повышается до 38,5-40°C и нередко имеет двухфазный характер. Возможны боли в животе, миалгии, конъюнктивит, увеличение шейных лимфатических узлов. В некоторых случаях лихорадка является единственным симптомом болезни. Продолжительность заболевания чаще составляет 3-4 дня. Наряду с катаральной формой встречается также достаточно часто и формирует симптомокомплекс легко протекающего заболевания с трехдневной лихорадкой, клинически напоминающего грипп («сухие катары», отсутствие выраженных респираторных проявлений). Встречается преимущественно в летний период, нередко регистрируется в качестве одной из форм болезни во время вспышки в детских коллективах.

Энтеровирусная экзантема (эпидемическая экзантема, Бостонская экзантема, Берлинская экзантема) вызывается вирусами ЕСНО, Коксаки А и В. Она наиболее часто встречается среди детей первых лет жизни. Основной симптом заболевания — пятнисто-папулезная экзантема, умеренно выраженная интоксикация, повышение температуры тела. Сыпь появляется одновременно на неизменном фоне кожи, по морфологии может быть достаточно разнообразной (пятнистой, пятнисто-папулезной, мелкоточечной, геморрагической), сохраняется 1-2 дня и исчезает бесследно.

Одним из наиболее часто встречаемых вариантов энтеровирусной экзантемы является заболевание, протекающее с поражением кожи кистей и стоп, слизистой оболочки полости рта (hand, foot and mouth disease — **HFMD**, в переводе — синдром «рука-нога-рот»), вызываемое вирусами Коксаки А (5-й, 10-й, 16-й серотипы). В отечественной практике оно носило до последнего времени название ящуроподобного синдрома. Это патогномичное для энтеровирусной инфекции заболевание характеризуется умеренно выраженной интоксикацией и повышением температуры тела. Одновременно на пальцах кистей и стоп появляется сыпь — пятна, папулы и везикулы диаметром 1-3 мм, окруженные венчиком гиперемии. Элементы располагаются в межфаланговых сгибах, как с ладонной, так и с тыльной стороны кистей (рис. 1). На стопах расположение элементов аналогичное (рис. 2). Возможны везикулезные высыпания на слизистой оболочке языка и полости рта (чаще на слизистой оболочке щек и небных дужек), быстро превращающиеся в небольшие эрозии (герпангина). Везикулезные высыпания часто располагаются на коже носогубного треугольника (достаточно типичный симптом) и ягодичной области (рис. 3). Проксимальное разделение ногтевой пластины от ногтевого ложа также было связано с HFMD [17]. Сам факт появления симптоматики стоматита, экзантемы напрямую свидетельствует о том, что герпангина, бостонская экзантема, синдром «рука-нога-рот» являются, по сути, вариантами инфекционного процесса с доминированием той или иной топики поражения. Не следует забывать, что описанная форма может сочетаться и с более тяжелыми поражениями головного мозга и сердца.

Кишечная форма (энтеровирусная диарея, гастроэнтеритная) обычно вызывается вирусами Коксаки В (1-6-й серотипы), Коксаки А (2-й, 9-й серотипы), некоторыми серотипами вирусов ЕСНО. Болеют преимущественно дети раннего возраста. Часто регистрируются спорадические заболевания и локальные вспышки преимущественно в весенне-летний период [18]. Начало острое, с повышения температуры тела до 38-39°C. Интоксикация не выражена, состояние нарушается незначительно. Рвота — частый симптом, нередко бывает повторной (2-3 раза), возможны боли в животе, метеоризм; стул учащается до 6-8 раз в сутки, имеет энтеритный характер (жидкий, водянистый).

Рисунок 1.
Энтеровирусная инфекция. Синдром «рука-нога-рот». Везикулезная экзантема на коже кистей рук



Респираторная форма (катаральная). В межэпидемический период по гриппу на эту форму ЭВИ приходится от 2,5 до 11% респираторных инфекций у детей. Чаще болеют дети раннего возраста. Начало острое, характерен синдром интоксикации (слабость, головная боль, недомогание), возможен озноб на фоне повышения температуры тела. Катаральный синдром проявляется ринитом с серозно-слизистыми выделениями, сухим кашлем, гиперемией и зернистостью задней стенки глотки. Достаточно редко в процесс вовлекаются бронхи и легочная ткань. Лихорадка сохраняется 3-5 дней, катаральные явления — около недели. У детей раннего возраста возможно развитие стеноза гортани, вызванного вирусом ЕСНО11. Отсутствие специфи-

Рисунок 2.
Энтеровирусная инфекция. Синдром «рука-нога-рот». Высыпания на коже стоп



Рисунок 3.
Энтеровирусная инфекция. Синдром «рука-нога-рот». Экзантема на коже носогубной области





ческих признаков, принципиально отличающих эту форму от других респираторных вирусных инфекций, затрудняет ее выявление.

Энтеровирусные инфекции сердца (ЭВИС). Наиболее часто встречаются миокардит и энцефаломиокардит новорожденных — крайне тяжелый вариант Коксаки В инфекции (1–5-й серотипы). Источниками заражения являются родильницы или медперсонал. Пути передачи — трансплацентарный и контактно-бытовой. Начало заболевания острое или постепенное, температура тела повышается до фебрильных цифр и может иметь двухволновый характер. Выражен кардиальный синдром: прогрессирует общий цианоз кожи, акроцианоз, границы сердца расширяются, появляется глухость сердечных тонов, возникает систолический шум, возможны отеки. Наблюдается поражение ЦНС: ребенок отказывается от груди, становится вялым, сонливым, не реагирует на окружающих лиц, возникают тонико-клонические судороги, большой родничок выбухает. Возможно развитие комы. У большинства больных имеется увеличение печени, возможно нарушение ее функций. Смерть может наступить в первые часы от начала заболевания или на 2–3-й день от сердечно-сосудистой недостаточности. Тропность вируса к клеткам поперечно-полосатой мускулатуры, как это было показано на примере плевродинии, свидетельствует о возможно более частом, чем это принято считать, поражении сердечной мышцы. И не всегда процесс заканчивается фатально. Миокардит «просматривается», и формы без выраженных проявлений сердечной недостаточности своевременно не диагностируются.

Энтеровирусное поражение глаз (увеит, геморрагический конъюнктивит, болезнь Аполло 11). Заболевание поражает детей первого года жизни с отягощенным преморбидным фоном, часто развивается как внутрибольничная инфекция. Имеет короткий инкубационный период — 3–48 часов. Заболевание начинается остро. Выражены проявления интоксикации: повышение температуры до 38–39°C, беспокойство, инверсия сна, снижение аппетита, срыгивания или рвота. Часто отмечается катаральный синдром. Возможно увеличение лимфатических узлов и печени, появление экзантемы. На 3–4-е сутки развивается воспаление сосудистого тракта глаз с инъекцией глазного яблока, серозным или серозно-фибринозным выпотом в переднюю камеру, область зрачка или сетчатку. При осмотре: выраженная светобоязнь, слезотечение, ощущение наличия в глазу инородного тела, веки отечные, слизистое и слизисто-гнойное отделяемое. Конъюнктивита резко гиперемирована, инфильтрирована, часто видны мелкие фолликулы. Цвет радужной оболочки становится темнее, чем на здоровой стороне, зрачок сужается. Почти всегда поражаются оба глаза (77,2–90,8% с интервалом 4–24 ч.). Инфекция проходит в течение 10 дней без осложнений. В тяжелых случаях кератит может сохраняться в течение нескольких недель, но, как правило, не приводит к необратимым изменениям. Вспышки этого заболевания, вызванные энтеровирусом 70 и Коксаки А24, отмечаются в основном в тропических прибрежных странах.

Иммунодефицитные пациенты переносят ЭВИ тяжело. Тяжелые паралитические формы болезни развиваются у ВИЧ-инфицированных и у больных с дефицитом гуморального звена иммунитета. У детей с X-сцепленной агаммаглобулинемией часто развитие хронического менингоэнцефалита. В то

же время иммунные Т-лимфоциты могут быть ответственны за ряд тяжелых, деструктивных изменений в тканях (поражение миокардиоцитов при ЭВИС, миелиновых оболочек при поражении НС).

Помимо приобретенных форм заболевания, возможно развитие и **врожденной формы Коксаки и ЭСНО-инфекции** с симптоматикой тяжелого миокардита и (или) молниеносного гепатита, нередко в сочетании с энцефалитом. У младенцев в возрасте от 1 недели до 3 месяцев может развиваться синдром, который трудно отличить от тяжелой бактериальной инфекции с полиорганный недостаточностью («вирусный сепсис»). Наиболее часто у таких детей выделяют вирусы Коксаки В, ЕСНО 11 и парэховирусы 3-го серотипа (PeV 3). [19]

Доказана роль энтеровирусов в возникновении патологии почек, развитии аппендицита, гепатита, холецистита, панкреатита, эндокардита, ювенильного ревматоидного артрита. Существует связь ЭВИ с развитием диабета, синдромами Рея и хронической усталости [20].

Прогноз при большинстве форм энтеровирусной инфекции благоприятный. Тем не менее, инфекции ЦНС могут привести к развитию неврологических осложнений, а миоперикардиты у новорожденных и хронический менингоэнцефалит у пациентов с иммунодефицитом часто заканчиваются смертельным исходом. Миокардит у взрослых также может иметь серьезные осложнения.

Диагностика. При наличии типичной клиники диагностика ЭВИ не представляет затруднений, но в РФ требуется обязательное лабораторное подтверждение диагноза [10].

Лабораторная диагностика ЭВИ осуществляется путем выделения и идентификации вируса в клеточной культуре (вирусологический метод), путем выявления РНК энтеровирусов с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) [21]. Каждый метод имеет свои преимущества и недостатки. Следует учитывать проблемы специфичности положительного результата в связи с высокой распространенностью вирусносительства на определенных территориях. Этот момент практически полностью исключает использование серологических тестов.

Для исследования отбираются: спинномозговая жидкость, отделяемое конъюнктивы, мазок отделяемого везикул, кровь, биоптаты органов (стерильные типы клинического материала); мазок (смыв) из ротоглотки/носоглотки, мазок отделяемого язв при герпангине, образцы фекалий, аутопсийный материал (нестерильные типы клинического материала). Взятие определенного вида материала для лабораторных исследований осуществляется с учетом клинической картины заболевания.

Лабораторным подтверждением диагноза ЭВИ является:

- обнаружение энтеровирусов или их РНК в стерильных типах клинического материала;
- выявление энтеровирусов или их РНК в нестерильных типах клинического материала при наличии этиологически расшифрованной вспышки ЭВИ и при наличии у пациента характерной для данной вспышки клинической картины заболевания;
- выявление энтеровирусов или их РНК в нестерильных типах клинического материала при отсутствии вспышки и соответствии их серо- или генотипа специфичной клинической картине заболевания (HFMD, герпангина, острый геморрагический конъюнктивит, увеит и другие);



— выявление энтеровирусов или их РНК в двух пробах нестерильных клинических материалов разных типов.

В случае регистрации вспышки или групповой заболеваемости, диагноз «энтеровирусная инфекция» может быть установлен на основании клинико-эпидемиологических данных.

Особенности клинических форм требуют и специальной лабораторной диагностики, уточняющей топик и характер поражения: при поражениях нервной системы — результаты люмбальной пункции и исследования по нейровизуализации процесса (МРТ, КТ), при поражениях мышечной ткани — повышение активности «мышечных» ферментов (КФК, ЛДГ, ВПР, миоглобин мочи).

Лечение. Этиотропного лечения ЭВИ до настоящего времени нет. Разработанный за рубежом и считавшийся перспективным препарат «Плеконарил» не получил широкого признания и не зарегистрирован на территории России.

Лечение больных сводится к проведению патогенетической и симптоматической терапии в зависимости от формы и степени тяжести заболевания. Болеутоляющие и жаропонижающие препараты включают парацетамол и ибупрофен. Больным с плевродинией показано сухое тепло на пораженные

мышцы. При сильных болях может потребоваться применение неопиоидных анальгетиков (диклофенак, кетопрофен, кеторолак, лорноксикам и др.).

Иммуноглобулиновые препараты используются в качестве средства предупреждения болезни у новорожденных и лиц с агаммаглобулинемией. Учитывая крайне неблагоприятный прогноз, в качестве лечебного средства они показаны у новорожденных и больных миокардитом (2 г/кг), хотя их эффективность не доказана.

Пациентам с миоперикардитами показан длительный постельный режим, купирование сердечной недостаточности и аритмии.

Антибиотики при ЭВИ используются только при присоединении бактериальных осложнений [22].

Профилактика. Активная иммунопрофилактика ЭВИ не разработана (за исключением полиомиелита). Профилактические мероприятия сводятся к соблюдению санитарно-гигиенических норм. В очагах инфекции устанавливается медицинское наблюдение за контактными лицами: 10 дней — при регистрации легких форм ЭВИ (при отсутствии явных признаков поражения нервной системы): энтеровирусная лихорадка, эпидемическая миалгия, герпетическая ангина и другие; 20 дней — при регистрации форм ЭВИ с поражением нервной системы [23].

ЛИТЕРАТУРА

1. Overview of Enterovirus Infections Last full review/revision June 2013 by Mary T. Caserta, MD Content last modified August 2013.
2. Ooi M.H., Wong S.C., Lewthwaite P. et al. Clinical features, diagnosis and management of enterovirus 71 // *Neurol Lancet*. — 2010. — Vol. 9. — P. 1097.
3. Harvala H, Walters KC, Simmonds P. Parechoviruses children: understanding a new infection // *Curr Opin Infect Dis*. — 2010. — Vol. 23. — P. 224.
4. Анкудинова Л.А. Циркуляция энтеровирусов групп Коксаки и ЕСНО среди здоровых детей Кыргызстана (Санкт-Петербург, 15-16 ноября 2001 г.) // Материалы Научной конференции с международным участием «Достижения отечественной эпидемиологии в XX веке. Взгляд в будущее». СПб, 2001. — С. 143.
5. Adams M.J., King A.M.Q. and Carstens E.B. Ratification vote on taxonomic proposals to the International Committee on Taxonomy of Viruses // *Archives of Virology*. — 2013. — Vol. 158. — P. 2023-2030.
6. Stanway G., Joki-Korpela P., Hyytiä T. Human parechoviruses-biology and clinical significance // *Rev. Med. Virol.* — 2000. — Vol. 10. — P. 57-69.
7. Эпидемиологический надзор и профилактика энтеровирусной (неполио) инфекции. Методические указания МУ 3.1.1.2363-08. — 2008.
8. Сабитова А.М., Александрова Т.А. Современные клинико-эпидемиологические особенности энтеровирусной различных клинических форм инфекции // Сборник материалов X Российской конференции «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе», Казань, 26-28 ноября, 2013. — С. 60.
9. Сейбиль В.Б., Малышкина Л.П. Энтеровирусы в XX и XXI веках // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2005. — № 4. — С. 83-89.
10. Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 27 июля 2011 г. N 106 СП 3.1.2950-11 «Профилактика энтеровирусной (неполио) инфекции».
11. Shindarov L.M., Chumakov M.P., Voroshilov M.K. et al. Epidemiological, clinical and pathological characteristics of the polio epidemic, the disease caused by enterovirus 71 // *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol*. — 1979. — Vol. 23. — P. 284.
12. Harvala H., Robertson I., McWilliam Leitch E.C. et al. Epidemiology and clinical associations of human respiratory infections parechovirus // *J Clin Microbiol*. — 2008. — Vol. 46. — P. 3446.

13. Wolthers K.C., Benschop K.S., Schinkel J., Molenkamp R., Bergevoet R.M., Spijkerman I.J., Kraakman H.C., Pajkrt D. Human parechoviruses as an important viral cause of sepsislike illness and meningitis in young children // *Clin Infect Dis*. — 2008. — Vol. 47. — P. 358-363.
14. Huan C.C., CC Liu, YC Chang et al. Neurologic complications in children with enterovirus infection 71 // *N Engl J Med*. — 1999. — Vol. 341. — P. 936.
15. Nad G., Takátsy S., Kucan E. et al. Virology diagnosis of enterovirus infection type 71: the experience gained during an epidemic of acute CNS diseases in Hungary in 1978 // *Arch Virol*. — 1982. — Vol. 71. — P. 217.
16. Ho M., Chen E.R., Hsu K.H. et al. 71 The epidemic of enterovirus infection in Taiwan. Taiwan enterovirus epidemic Working Group // *N Engl J Med*. — 1999. — Vol. 34. — P. 929.
17. Davia J.L., Bel P.H., Ninet V.Z. Onychomadesis outbreak in Valencia, Spain, associated with hand, foot and mouth disease caused by enterovirus // *Pediatr Dermatol*. — 2011. — Vol. 28. — P. 1.
18. Фомина С.Г., Новикова Н.А. Энтеровирусы у детей с гастроэнтеритом (аналитический обзор) // *Медиаль*. — 2014. — № 2 (12). — С. 58-71.
19. Verboon-Macielek M.A., Krediet T.G., Gerards L.J. et al. Severe neonatal infection parechovirus and similarity with enterovirus infection // *Pediatr J Infect Dis*. — 2008. — Vol. 27. — P. 241.
20. Lihan Zhang, John Goudh, David Christmas <http://jcp.bmj.com/content/early/2009/11/26/jcp.2009.072561.abstract> — aff-2 et al. Microbial infections in eight genomic subtypes of Chronic Fatigue Syndrome / Myalgic Encephalomyelitis (CFS/ME) // *J Clin Pathol* doi:10.1136/jcp.2009.072561.
21. Rotbart H.A., Sawyer M.H., Fast S. et al. Diagnosis of enteroviral meningitis by using PCR with a colorimetric microwell detection analysis // *J Clin Microbiol*. — 1994. — Vol. 32. — P. 2590.
22. http://www.medmoon.ru/rebenok/det_bolezni72.html
23. Клиника, диагностика, лечение больных энтеровирусными инфекциями. Организация противоэпидемических мероприятий в очагах энтеровирусных инфекций // Рекомендации утверждены Приказом МЗ Хабаровского края и Территориального управления Роспотребнадзора по Хабаровскому краю 25 июня 2007 г.