КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЭНТЕРОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В ВОРОНЕЖСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА 2021-2023 ГОДЫ

Кунина В.В.¹, Быковский А.С.¹, Золотых А.Е.¹, Красноруцкая О.Н.¹, Филь Г.В.¹

¹ ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко Минздрава России», Воронеж, e-mail: ibki@vrngmu.ru

Целью исследования было изучение клинических и лабораторных особенностей течения энтеровирусной инфекции в Воронежской области. В статье обобщены данные 50 больных энтеровирусной инфекцией, проходивших лечение в 2021–2023 гг. в Воронежской областной клинической инфекционной больнице. Диагноз энтеровирусной инфекции был подтвержден методом полимеразной цепной реакции. Результаты проведенного исследования позволили проанализировать особенности клинического течения, эпидемиологических характеристик и биохимических показателей энтеровирусной инфекции за три года наблюдения. Выявлены различия в заболеваемости по клиническим и биохимическим показателям, а также сезонам, характеристикам по возрасту и полу. Данные исследования подтвердили, что сезонность энтеровирусной инфекции приходится на летне-осенний период. Возрастная структура пациентов подтверждает, что преимущественно поражаются лица молодого возраста (18–45 лет). Анализ биохимических показателей крови выявил несколько интересных особенностей. У ряда пациентов наблюдались повышенные уровни аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, что может свидетельствовать о поражении печени или о развитии осложнений на фоне инфекции. Также значительное повышение уровня креатинина у некоторых пациентов требует более глубокого анализа, так как это может быть связано с нарушением функции почек или обезвоживанием, часто наблюдаемым при энтеровирусных инфекциях. Полученные данные позволяют уточнить клинико-лабораторный профиль энтеровирусной инфекции в регионе, что способствует более точной диагностике и выбору эффективной тактики лечения.

Ключевые слова: энтеровирусная инфекция, эпидемиология, клиника, экзантема, трансаминазы.

CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF ENTEROVIRUS INFECTION IN THE VORONEZH REGION FOR 2021-2023 YEARS

Kunina V.V.¹, Bykovsky A.S.¹, Zolotykh A.E.¹, Krasnorutskaya O.N.¹, Fil G.V.¹

¹Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko of the Ministry of Health of the Russian Federation, Voronezh, e-mail: ibki@vrngmu.ru

The aim of this study was to examine the clinical and laboratory characteristics of enterovirus infection in the Voronezh region. The article summarizes data from 50 patients with enterovirus infection who underwent inpatient treatment at the Regional Clinical Infectious Diseases Hospital in Voronezh between 2021 and 2023. The diagnosis of enterovirus infection was confirmed using the polymerase chain reaction (PCR) method. The results of the study enabled an analysis of the clinical course, epidemiological characteristics, and biochemical parameters of enterovirus infection over three years of observation. Differences in incidence were identified based on clinical and biochemical indicators, as well as by season, age, and gender. The study confirmed that enterovirus infection exhibits seasonality, primarily occurring in the summer-autumn period. The age distribution of the patients showed that the infection predominantly affects young adults (18–45 years). An analysis of biochemical blood parameters revealed several noteworthy findings. Some patients exhibited elevated levels of alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST), which may indicate liver involvement or complications associated with the infection. Additionally, a significant increase in creatinine levels was observed in some patients, requiring further investigation, as it may be associated with impaired kidney function or dehydration, which is frequently seen in enterovirus infections. The obtained data help to refine the clinical and laboratory profile of enteroviral infection in the region, which contributes to more accurate diagnosis and the selection of an effective treatment strategy.

Keywords: enterovirus infection, epidemiology, clinic, exanthema, transaminases.

Введение. Энтеровирусные инфекции (ЭВИ) представляют собой одну из наиболее актуальных проблем современной инфекционной медицины, что обусловлено высокой

заболеваемостью, многообразием клинических проявлений и сложностью диагностики [1; 2]. Возбудители, относящиеся к роду Enterovirus семейства Picornaviridae, включают более 100 серотипов, среди которых наибольшее клиническое значение имеют вирусы Коксаки, ЕСНО, полиовирусы и энтеровирусы 68–71 типов [3; 4]. Широкий спектр патологических состояний, вызванных этими вирусами, охватывает заболевания различной тяжести – от бессимптомного течения до угрожающих жизни состояний, включая серозные менингиты, миокардиты и острые параличи [5-7].

В последние годы значительно возросло число инфекций, вызванных неполиомиелитными энтеровирусами, с тенденцией к увеличению тяжёлых форм [8]. Это требует от клиницистов ранней и точной диагностики для своевременного лечения.

ЭВИ отличаются клиническим полиморфизмом и поражением различных органов и систем: серозный менингит, геморрагический конъюнктивит, увеит, синдром острого вялого паралича (ОВП), заболевания с респираторным синдромом и др. [9]. Наибольшую опасность представляют тяжелые клинические формы с поражением нервной системы [10]. Отсутствие специфических симптомов и выраженный полиморфизм осложняют диагностику, особенно при спорадических случаях, что делает необходимыми тщательный эпидемиологический анамнез и лабораторные исследования [11]. Подтвержденным считается случай ЭВИ при наличии клинических данных и обязательного лабораторного подтверждения любым из существующих методов [12, с. 740].

Современные подходы к диагностике ЭВИ включают молекулярно-биологические методы, в частности полимеразную цепную реакцию (ПЦР), которая позволяет с высокой точностью выявить вирусную РНК в биологических материалах. Однако значимым дополнением к этому является анализ биохимических показателей, таких как билирубин, трансаминазы, креатинин, мочевины и другие. Эти параметры дают возможность не только оценить системное воздействие инфекции, но и определить степень органических нарушений, что имеет принципиальное значение для стратификации риска и выбора тактики лечения [13].

Настоящая работа представляет собой анализ клинических данных Воронежской областной клинической инфекционной больницы (БУЗ ВО «ВОКИБ») за период с 2021 по 2023 год и направлена на изучение клинических, лабораторных данных, а также оценку результатов сбора эпидемиологического анамнеза у пациентов с подтвержденными энтеровирусными инфекциями. Полученные результаты позволят уточнить влияние лабораторных маркеров на течение заболевания и развитие осложнений.

Цель исследования. Изучение клинических, лабораторных и эпидемиологических особенностей течения энтеровирусной инфекции в Воронеже и Воронежской области у пациентов, находящихся на лечении в БУЗ ВО «ВОКИБ» за период с 2021 по 2023 г.

Материалы и методы исследования. Было выполнено ретроспективное когортное исследование, основанное на анализе медицинской документации пациентов, госпитализированных в БУЗ ВО «ВОКИБ» в период с 2021 по 2023 г. с подтвержденной энтеровирусной инфекцией (ЭВИ). Диагноз устанавливался на основании совокупности клинических данных, эпидемиологического анамнеза и лабораторного подтверждения методом ПЦР.

Критерии включения: пациенты всех возрастных групп с подтвержденным диагнозом ЭВИ, наличие полного комплекса биохимических показателей крови (в том числе билирубин, АЛТ, АСТ, креатинин, мочевины, общий белок).

Критерии исключения: наличие иной установленной этиологии заболевания (бактериальная или иная вирусная инфекция), а также неполнота клинических или лабораторных данных.

Все пациенты прошли стандартное общеклиническое обследование в соответствии с клиническими рекомендациями. Основным методом лабораторного подтверждения служил молекулярно-биологический анализ (ПЦР) с использованием сертифицированных коммерческих тест-систем (Human Enterovirus).

Образцы для ПЦР брались из носоглотки, по показаниям дополнительно исследовались образцы кала и спинномозговой жидкости. Проводились биохимические анализы крови: определение уровней общего и прямого билирубина, трансаминаз (АЛТ, АСТ), глюкозы, креатинина, мочевины и общего белка. Все лабораторные исследования выполнялись в соответствии с регламентом и инструкциями производителей реагентов.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием программного обеспечения Microsoft Excel, а также статистической среды R версии 4.2.2. Для описания распределения количественных переменных применялись методы описательной статистики, включая вычисление средних арифметических значений, медианных показателей, а также стандартных отклонений. Сравнительный анализ между исследуемыми группами проводился с использованием различных параметрических и непараметрических критериев, в зависимости от характера распределения данных.

Для проведения сравнительного анализа количественных переменных, обладающих нормальным распределением, использовался параметрический t-критерий Стьюдента. В случаях, когда распределение данных отклонялось от нормального, применялся непараметрический U-критерий Манна – Уитни. Для анализа категориальных переменных и сравнения долей между группами использовался χ^2 -критерий Пирсона. Поскольку исследование охватывало три календарных года и, соответственно, данные представлены по трем независимым временным периодам, при необходимости применялись методы

множественных сравнений с использованием поправки Бонферрони, что позволяло контролировать уровень ошибок первого рода при проведении повторных статистических тестов.

Статистическая значимость устанавливалась на уровне $p < 0,05$. Проверка нормальности распределения осуществлялась с использованием критерия Шапиро – Уилка. В целях обеспечения этических стандартов и защиты конфиденциальной информации все персональные данные пациентов были предварительно обезличены. Проведение исследования получило одобрение локального этического комитета учреждения и соответствовало основополагающим принципам биоэтики, изложенным в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (редакция 2013 года). В исследовании приняли участие 50 пациентов, находившихся на лечении в БУЗ ВО «ВОКИБ» в период с 2021 по 2023 г. Распределение пациентов по годам с подтвержденным диагнозом ЭВИ составило: 2021 г. – 15 человек (30%), 2022 г. – 18 человек (36%), 2023 г. – 17 человек (34%). Все пациенты рандомизированы по полу и возрасту. Различий по возрастным группам между годами наблюдений не выявлено ($p=0,89$ для группы 18–45 лет, $p=0,95$ для группы >45 лет, χ^2 -тест). Преобладание мужчин (64%) над женщинами (36%) не было статистически значимым ($p=0,76$ для мужчин, $p=0,81$ для женщин, χ^2 -тест). Большинство случаев заболевания приходилось на лето (44%) и осень (52%), тогда как весной случаи были единичными (4%), а зимой не регистрировались. Статистически значимых различий по сезонам между годами не обнаружено (χ^2 , $p=0,92$ для лета, $p=0,88$ для осени, $p=0,56$ для весны).

У 14 пациентов (28%) в эпидемиологическом анамнезе отмечены поездки за пределы Воронежской области, в то время как 36 пациентов (72%) не покидали регион в течение месяца до обращения. Наибольшее количество поездок зарегистрировано в 2022 г. – 9 случаев.

Результаты исследования и их обсуждение

В стационар больные поступали на 1–3-й день заболевания, и находились на стационарном лечении в течение 7–13 дней. Всем госпитализированным пациентам диагноз устанавливался на основании клинических проявлений и результатов лабораторных исследований, включая ПЦР-диагностику. Основными симптомами, проявляющимися у всех пациентов, стали слабость, недомогание и ломота в мышцах. Ведущим клиническим синдромом была экзантема: у 12 пациентов (24%) локализация сыпи отмечалась на туловище, у 18 пациентов (36%) сыпь локализовалась преимущественно на конечностях ($p=0,35$), генерализованная форма сыпи, включающая туловище, конечности и лицо, наблюдалась у 20 (40%). Сыпь в 70% случаев была пятнистая, в 30% - имела пятнисто-папулезный характер. Генерализованная экзантема отмечалась у 55% больных, госпитализированных в 2022 г.

($p=0,03$). Разжиженный стул и боли в животе регистрировались у двух пациентов (3,6%), а гепатомегалия, подтвержденная при физикальном осмотре и ультразвуковом исследовании - у 7 больных (12,7%). В 94,4% случаев заболевание начиналось остро, подострое начало наблюдалось лишь у двоих пациентов (3,6%). Число пациентов в анализе отдельных симптомов варьируется, так как не все проявления регистрировались у каждого обследуемого.

Лихорадка у всех пациентов была первым признаком заболевания. У 30 больных (60%) наблюдалась фебрильная температура (38,1-39,0 °С), у 13 пациентов (26%) – высокий субфебрилитет (37,5-38,0 °С), а у 7 больных (14%) температура превышала 39,1 °С ($p=0,21$).

Средняя продолжительность лихорадки составила $2,8 \pm 1,2$ дня (от 1 до 4 дней). Различий в длительности лихорадки между мужчинами и женщинами не выявлено ($p=0,21$, U-критерий Манна - Уитни), однако у пациентов с генерализованной экзантемой лихорадка длилась дольше ($3,2 \pm 0,9$ дня) по сравнению с локализованной ($2,4 \pm 1,1$ дня), $p=0,03$ (критерий Стьюдента). Выраженная интоксикация наблюдалась у 16 пациентов (32%), умеренная – у 22 человек (44%), незначительная – у 12 пациентов (24%). Частота генерализованной экзантемы была выше у пациентов с выраженной интоксикацией (78% и 45%, $p=0,02$, χ^2 -тест). Наибольшее число случаев выраженной интоксикации зарегистрировано в 2022 г. (10 из 16 пациентов), $p=0,02$ (χ^2 -тест).

Генерализованная сыпь отмечалась в 78% случаев у пациентов с выраженной интоксикацией.

Симптомы поражения верхних дыхательных путей (сухой кашель, заложенность носа, фарингит) наблюдались у 8 пациентов (16%) ($p=0,78$), признаки миалгий, не сопровождающихся функциональными ограничениями, были выявлены у 5 больных (10%), $p=0,64$.

Средняя длительность пребывания в стационаре составила $9,7 \pm 2,1$ дня. Пациенты с выраженной интоксикацией и генерализованной формой экзантемы находились в стационаре дольше (в среднем $11,2 \pm 1,4$ дня), чем пациенты с менее тяжелыми проявлениями ($8,1 \pm 0,9$ дня).

У 7 пациентов (14%) были выявлены умеренные изменения в биохимическом анализе крови (повышение уровня АЛТ и АСТ до 1,5–2 нормы).

Положительный результат ПЦР на энтеровирус выявлен у всех пациентов, что подчеркивает высокую диагностическую значимость метода. Отрицательные результаты ПЦР могут быть связаны с рядом факторов, включая поздний забор биологического материала, что приводит к снижению вирусной нагрузки в образце, а также с возможной низкой вирусной концентрацией на момент тестирования.

Тем не менее в случае сомнительных ПЦР-результатов, с учетом клинико-эпидемиологических данных, можно поставить диагноз энтеровирусной инфекции

Изменения гемограммы больных были следующими: у одних пациентов показатели менялись в сторону повышения, у других – снижались, в некоторых случаях – соответствовали норме. Так, в 16,2% случаев регистрировался лейкоцитоз в среднем $11,8 \pm 0,7 \times 10^9/\text{л}$, в 13,7% – лейкопения $3,7 \pm 0,2 \times 10^9/\text{л}$. У 45,2% пациентов отмечался лимфоцитоз в среднем $47,5 \pm 3,2\%$, у 8,7% – лимфопения $10,6 \pm 0,7\%$, у 47,8% – повышение СОЭ до $22,7 \pm 2,1$ мм/ч. Однако следует отметить, что средние показатели лейкоцитов ($6,4 \pm 0,3 \times 10^9/\text{л}$), лимфоцитов ($21,1 \pm 1,4\%$), моноцитов ($7,6 \pm 0,4\%$), СОЭ ($13,3 \pm 1,4$ мм/ч) в группе обследуемых нами пациентов соответствовали норме, за исключением количества палочкоядерных лейкоцитов, среднее значение которых было повышенным и составило $8,2 \pm 0,7\%$.

Результаты биохимических исследований: билирубин (мкмоль/л): медиана 5,0 мкмоль/л (1,1–16,0 мкмоль/л). Различий между годами не выявлено ($p=0,18$, U-критерий Манна - Уитни). АЛТ (Ед/л): медиана 22 (5–167 Ед/л). Повышенный уровень АЛТ (>100 Ед/л) зафиксирован чаще у пациентов 2022 г. по сравнению с 2021 г. ($p=0,04$, χ^2 -тест). АСТ (Ед/л): медиана 25 (13–105 Ед/л). Уровень АСТ был выше у мужчин ($p=0,02$, критерий Стьюдента), что может указывать на различия в тяжести поражения печени. Креатинин (мкмоль/л): медиана 78 (44–143 мкмоль/л). В 2022 г. отмечены более высокие значения по сравнению с 2021 г. ($p=0,03$, U-критерий Манна - Уитни). Глюкоза (ммоль/л): медиана 5,0 (4,0–6,8 ммоль/л). Повышенные значения глюкозы (>6 ммоль/л) чаще фиксировались в 2023 г. (30% пациентов) по сравнению с 2021–2022 гг. (12%), $p=0,04$ (χ^2 -тест). Это может быть связано с особенностями течения инфекции или предшествующими метаболическими нарушениями у пациентов. Общий белок (г/л): медиана составила 72 г/л, диапазон – от 38 до 84 г/л. Значительное снижение (<60 г/л) наблюдалось в единичных случаях. Амилаза (Ед/л) - данные представлены неравномерно: максимальные значения наблюдались в 2022 г. (2014 Ед/л у одного пациента), что может быть связано с острыми воспалительными процессами.

Анализ биохимических показателей крови выявил у ряда пациентов повышенные уровни АЛТ, АСТ и креатинина, так же как в 2022 и 2023 гг., что свидетельствует о поражении печени и почек при энтеровирусной инфекции [14; 15].

Повышение уровня амилазы в отдельных случаях, особенно в 2022 г., указывает на вовлечение поджелудочной железы в патологический процесс. Это согласуется с литературными данными, где описываются редкие осложнения ЭВИ в виде вирусного панкреатита.

Данные исследования подтвердили сезонность ЭВИ, с пиком заболеваемости в летне-осенний период, в то время как в зимний период заболеваемость отсутствовала.

Таким образом, обнаруженные у части пациентов повышения отдельных биохимических показателей требуют дополнительного анализа возможных осложнений или

наличия скрытых сопутствующих заболеваний, поскольку они могут свидетельствовать о формирующихся осложнениях основного заболевания либо указывать на наличие скрытых сопутствующих патологий, ранее не выявленных в рамках стандартного обследования.

Заключение. Исследование позволило выявить ряд характерных особенностей клинического течения, лабораторных параметров, а также эпидемиологических характеристик энтеровирусной инфекции у пациентов с лабораторно подтвержденным диагнозом. Установлены различия в клинических проявлениях, включая выраженность и продолжительность симптоматики. Анализ биохимических показателей продемонстрировал варьирование лабораторных данных, что позволяет рассматривать их в качестве возможных маркеров тяжести заболевания. Кроме того, эпидемиологический анамнез пациентов позволил установить существенные различия в путях и условиях заражения, что подчеркивает необходимость учёта эпиданамнеза при постановке диагноза и формировании профилактических мероприятий. Полученные данные имеют важное значение для повышения эффективности диагностики и профилактики ЭВИ. Особого внимания заслуживает высокая частота положительных результатов полимеразной цепной реакции, что показывает необходимость широкого внедрения молекулярно-биологических методов с серотипированием вируса.

Список литературы

1. Фельдблюм И.В., Акимкин В.Г., Алимов А.В., Питерский М.В., Захарова Ю.А., Михайленко Ю.А., Маркович Н.И., Захаров А.А. Новые подходы к оценке и прогнозу заболеваемости энтеровирусной (неполио) инфекцией в Российской Федерации с использованием математических моделей // Анализ риска здоровью. 2021. № 3. С. 108-117. DOI: 10.21668/health.risk/2021.3.10.
2. Новоселова М.В., Албаут Е.В., Брусина Е.Б. Эпидемиологический мониторинг энтеровирусной (неполио) инфекции: обоснование мер его совершенствования // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2024. № 4. С. 55-62. DOI: 10.31631/2073-3046-2024-23-4-55-62.
3. Jiang H., Zhang Z., Rao Q., Wang X., Wang M., Du T., Tang J., Long S., Zhang J., Luo J., Pan Y., Chen J., Ma J., Liu X., Fan M., Zhang T., Sun Q. The epidemiological characteristics of enterovirus infection before and after the use of enterovirus 71 inactivated vaccine in Kunming, China // Emerging Microbes & Infections. 2021. Vol. 10. Is. 1. P. 619–628. DOI: 10.1080/22221751.2021.1899772.

4. Moreni G., van Eijk H., Koen G., Johannesson N., Calitz C., Benschop K., Cremer J., Pajkrt D., Sridhar A., Wolthers K. Non-Polio Enterovirus C Replicate in Both Airway and Intestine Organotypic Cultures // *Viruses*. 2023. Vol. 15. Is. 9. P. 1823. DOI: 10.3390/v15091823.
5. Алимов А.В., Фельдблюм И.В., Акимкин В.Г., Захарова Ю.А., Сергеев А.Г., Питерский М.В., Устюжанин А.В. Эпидемиологический надзор и контроль энтеровирусной (неполио) инфекции: актуальные проблемы и пути решения. Екатеринбург: ИД ЮНИКА, 2021. 181 с. ISBN: 978-5-6045184-4-1. EDN: LYWIQC.
6. Zhang X., Zhang Y., Li H., Liu L. Hand-Foot-and-Mouth Disease-Associated Enterovirus and the Development of Multivalent HFMD Vaccines // *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. Vol. 24. Is. 1. P. 169. DOI: 10.3390/ijms24010169.
7. Kobayashi K., Koike S. Adaptation and Virulence of Enterovirus-A71 // *Viruses*. 2021. Vol. 13. Is. 8. P. 1661. DOI: 10.3390/v13081661.
8. Huang L., Yue J. The interplay of autophagy and enterovirus // *Seminars in Cell & Developmental Biology*. 2020. Vol. 101. P. 12–19. DOI: 10.1016/j.semcd.2019.08.001.
9. Xie Z., Khamrin P., Maneekarn N., Kumthip K. Epidemiology of Enterovirus Genotypes in Association with Human Diseases // *Viruses*. 2024. Vol. 16. Is. 7. P. 1165. DOI: 10.3390/v16071165.
10. Wei Y., Liu H., Hu D., He Q., Yao C., Li H., Hu K., Wang J. Recent Advances in Enterovirus A71 Infection and Antiviral Agents // *Laboratory Investigation*. 2024. Vol. 104. Is. 2. P. 100298. DOI: 10.1016/j.labinv.2023.100298.
11. Козловская О.В., Катанахова Л.Л., Камка Н.Н., Евсеева А.Н. Эпидемиологические, клинические и диагностические особенности энтеровирусной инфекции у детей и взрослых // *Вестник СурГУ. Медицина*. 2018. № 2 (36). С. 56-60. URL: <https://www.surgumed.ru/jour/article/view/140/141> (дата обращения: 06.04.2025).
12. Ющука Н.Д., Венгерова Ю.Я. Инфекционные болезни: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 1104 с. ISBN 978-5-9704-6122-8. DOI: 10.33029/9704-6122-8-INB-2021-1-1104.
13. Романенкова Н.И., Розаева Н.Р., Бичурина М.А., Канаева О.И., Чхинджерия И.Г., Шишкина Л.В., Мадоян А.Г., Валдайцева Н.В. Эпидемиологические аспекты энтеровирусной инфекции в Российской Федерации за период 2018–2019 гг. // *Журнал инфектологии*. 2021. Т. 13. № 1. С. 108–116. DOI: 10.22625/2072-6732-2021-13-1-108-116.
14. Thapa J., Koirala P., Gupta T. N. Coxsackie B Virus Infection as a rare cause of Acute Renal Failure and Hepatitis // *Kathmandu Univ. Med. J. (KUMJ)*. 2018. Vol. 16. Is. 61. P. 100–102. URL: https://www.researchgate.net/publication/330545241_Coxsackie_B_Virus_Infection_as_a_rare_cause_of_Acute_Renal_Failure_and_Hepatitis (дата обращения: 06.04.2025).

15. Xu Y., Wu Y. F., Luo H. H., Zhang D. D., Wu Y., Hu P. Acute Kidney Injury Secondary to Severe Hand, Foot and Mouth Disease Caused by Enterovirus A71: Hypertension Is a Common // J. Trop. Pediatr. 2019. Vol. 65. Is. 5. P. 510–513. DOI: 10.1093/tropej/fmy070.