

УДК 616.98:578.835.1 [-036.2]

DOI: 10.22141/2312-413x.7.4.2019.178882

Матіевская Н.В.¹ , Совкич А.Л.¹ , Амвросьева Т.В.² , Шилова Ю.А.² ¹ УО «Гродненский государственный медицинский университет», г. Гродно, Беларусь² Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии, г. Минск, Беларусь

Семейные очаги энтеровирусной инфекции (клинические случаи)

For citation: Aktual'naâ Infektologiâ. 2019;7(4):211-216. doi: 10.22141/2312-413x.7.4.2019.178882

Резюме. В статье описаны два внутрисемейных очага энтеровирусной инфекции (ЭВИ), вызванной вирусами ЕСНО-3 и ЕСНО-6. В первой группе выявлено 6 детей в возрасте от 3 месяцев до 4 лет (средний возраст — $18,0 \pm 4,3$ месяца), из них 3 мальчика (50 %) и 3 девочки (50 %), с различными клиническими проявлениями ЭВИ, связанными между собой эпидемиологически (сисбы одной семьи, употреблявшие воду из колодца и имевшие тесный бытовой контакт). По результатам проведенной лабораторной диагностики, в клиническом материале обследованных детей обнаружен вирус ЕСНО-3. Второй очаг — у двоих детей из одной семьи, в 2017 году одновременно перенесших серозный менингит. Ликвор обоих детей обследован методом ОТ-ПЦР (РНПЦ эпидемиологии и микробиологии, г. Минск), в обоих образцах выявлена РНК энтеровирусов (ЭВ). После проведенного секвенирования РНК выявлен ЕСНО-6 в обоих образцах. Верификация в обоих случаях выполнялась различными клинико-лабораторными методами (общеклиническими методами, ИФА крови с выявлением антител к ЭВ и антигенов ЭВ в кале, ОТ-ПЦР с последующим секвенированием РНК ЭВ и определением серотипа вируса). В двух случаях заболевания диагноз ЭВИ был установлен эпидемиологически, без лабораторного выявления РНК ЭВ. Наибольшую результативность показал ПЦР-метод с определением РНК ЭВ в фекалиях и ликворе. В описанных вспышках РНК ЭВ в крови не было выявлено ни в одном образце.

Ключевые слова: энтеровирусная инфекция; неполиомиелитные энтеровирусы; внутрисемейный очаг инфекции; ЕСНО-3; ЕСНО-6; ПЦР-диагностика

Введение

Неполиомиелитные энтеровирусы (НПЭВ) являются одними из наиболее распространенных вирусов в мире. Наиболее уязвимые группы пациентов по развитию тяжелых форм энтеровирусных инфекций (ЭВИ) — это люди с тяжелым преморбидным фоном, беременные женщины, новорожденные и недоношенные дети, а также пациенты, находящиеся в плохих социально-бытовых условиях (страдающие зависимостью от алкоголя и др.) [1–3]. НПЭВ — это повсеместно распространенные РНК-вирусы, которые могут вызывать широкий спектр клинических симптомов — от неспецифических лихорадочных, респираторных заболеваний, сыпи, геморрагического конъюнктивита

до тяжелого миокардита и перикардита, миелита, менингита и энцефалита [4–6].

По данным информационно-аналитического бюллетеня «Эпидемиологическая ситуация по энтеровирусным инфекциям в Республике Беларусь за 2018 год», заболеваемость ЭВИ в Республике Беларусь с 2009 г. имеет умеренную тенденцию к росту со средним темпом +4,31 %. В течение 2018 г. зарегистрировано 1780 случаев ЭВИ, показатель заболеваемости составил 18,81 на 100 тыс. населения. При этом имело место выраженное типовое разнообразие циркулирующих возбудителей инфекции, включающее 18 различных серотипов с доминированием Коксаки-В5 (37 %), ЕСНО-30 (16 %), ЕСНО-6 (13 %). В разрезе

© «Актуальна інфектологія» / «Актуальная инфектология» / «Actual Infectology» («Aktual'naâ infektologiâ»), 2019

© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2019

Для корреспонденции: Матіевская Наталья Васильевна, доктор медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней, Гродненский государственный медицинский университет, ул. Горького, 80, г. Гродно, 230009, Республика Беларусь; факс: (0152) 44-68-12; e-mail: natamati@mail.com; контактный тел.: +375 (29) 580-42-08.

For correspondence: Natallia Matsiyuskaya, MD, Associate Professor at the Department of Infectious Diseases, Grodno State Medical University, Gorkogo st., 80, Grodno, 230009, Republic of Belarus; fax: (152) 44-68-12; e-mail: natamati@mail.com; phone +375 (29) 580-42-08.

Full list of author information is available at the end of the article.

регионов в 2018 г. максимальная частота выявления маркеров НПЭВ в клиническом материале зарегистрирована в Минской, Витебской, Гродненской областях и г. Минске, где ее показатели колебались в пределах 28,41–19,99 %. Заболеваемость ЭВИ по территории Республики Беларусь в 2018 г. распределялась неравномерно. Превышающие республиканский уровень показатели заболеваемости зарегистрированы на территории г. Минска, Гомельской и Брестской областей. Начиная с 2013 г. в структуре клинических форм ЭВИ лидирующая роль принадлежала энтеровирусным фарингитам, доля которых последовательно увеличивалась и достигла максимального значения (45 %) в 2015 г. По итогам 2018 г. отмечено снижение заболеваемости: энтеровирусными гастроэнтеритами — на 23,64 %, фарингитами — на 35,2 %, прочими формами ЭВИ — в 1,8 раза. Заболеваемость тяжелыми формами ЭВИ — энцефалитами и менингитами — в 2018 г. хотя и незначительно, но увеличилась по сравнению с 2017 г. (с 3,75 до 5,79 случая на 100 тыс. населения). В последние годы во всем мире отмечается тенденция к увеличению частоты регистрации тяжелых форм энтеровирусных нейроинфекций [2, 4].

Цель работы: представить лабораторно верифицированные внутрисемейные очаги ЭВИ в Гродненской области Республики Беларусь.

Материалы и методы

Обследованы пациенты детского возраста из двух внутрисемейных очагов ЭВИ. В первом из них (очаг 1) ЭВИ была верифицирована на основании эпидемиологических и клинико-лабораторных данных у 6 детей, во втором (очаг 2) ЭВИ была установлена у 2 детей. Лабораторная диагностика инфекции осуществлялась методом ПЦР в режиме реального времени с помощью коммерческой тест-системы «ЭВ-ПЦР» (Беларусь). В качестве исследуемого материала использовали фекалии, кровь и спинномозговую жидкость. Молекулярное типирование проводили по фрагменту гена VP1 капсидного белка энтеровирусов.

Результаты

Очаг 1. В группу наблюдения вошли 6 детей в возрасте от 3 месяцев до 4 лет (средний возраст — $18,0 \pm 4,3$ месяца), из них 3 мальчика (50 %) и 3 девочки (50 %), находящиеся в тесных семейных контактах (совместное проживание у бабушки в деревне, совместные игры и т.д.) в сентябре — октябре 2017 г. Согласно данным эпидемиологического исследования, для питья и бытовых нужд они использовали воду из местного колодца. По результатам проведенной лабораторной диагностики в клиническом материале обследованных детей обнаружен вирус ЕСНО-3. Представляем характеристику пациентов, вовлеченных во внутрисемейную вспышку.

Пациент 1. Девочка П., 8 мес. Находилась на лечении в УЗ «ГОИКБ» в октябре 2017 года. Со слов матери, заболела 15.10.2017 г., когда появились 2-кратная рвота, 3-кратный жидкий стул, выраженная вялость. Мать обратилась за медпомощью в

участковую больницу, девочка с диагнозом «острый гастроэнтерит, среднетяжелое течение» была госпитализирована в отделение анестезиологии и реанимации (ОАиР) районной ЦРБ. Уже через сутки (16.10.2017 г.) пациентка переводится в профильное инфекционное отделение в связи с положительной динамикой (ребенок стал активный, рвоты не было, стул кашицеобразный 2-кратный желто-зеленого цвета с примесью слизи, температура тела повышалась до $38,8$ °С). Однако 17.10.2017 г. состояние ухудшилось, девочка стала заторможенной, на осмотр не реагировала, отмечены судорожные подергивания конечностей и судороги, переведена срочно в отделение ОАиР. Установлен диагноз: «Гнойный менингоэнцефалит, тяжелое течение? Судорожный синдром». Затем в связи с тяжестью заболевания переведена для дальнейшего лечения в областную инфекционную больницу г. Гродно.

Из анамнеза жизни установлено, что девочка от 2-й беременности, 2-х срочных родов в сроке гестации 40 недель родилась с массой тела 3280 г, рост 50 см. Прибавка массы тела, рост, нервно-психическое и физическое развитие соответствовали возрасту. Из перенесенных заболеваний мать отмечала однократно острый ринит. Аллергологический анамнез не отягощен. Из эпиданамнеза установлено, что в семье у старшего брата накануне наблюдались признаки неverified респираторной инфекции (лабораторно не обследовался).

В ОАиР ГОИКБ у девочки появился и длительно сохранялся стойкий судорожный синдром с частыми генерализованными приступами, в связи с чем проводилась медицинская седация раствором диазепама (внутривенно) и депакином (перорально). Установлен клинический диагноз «гнойный менингоэнцефалит (этиология уточняется), тяжелое течение. Судорожный синдром. Гнейс волосяной части головы. Атопический дерматит. Анемия легкой степени тяжести». По данным МРТ от 17.10.2017 г. наблюдается картина диффузного цитотоксического отека на уровне больших полушарий головного мозга, вероятно, как проявление воспалительного процесса, участков цитотоксического отека в подкорковых структурах и мозжечке. Дисметаболические изменения?

На фоне проводимого лечения состояние медленно улучшалось. Повторная МРТ головного мозга выполнена 24.10.2017 г. Заключение: по сравнению с МР-данными от 17.10.2017 г. интенсивность сигнала на DW-сканах билатерально от подкорковых ядер, белого вещества, больших полушарий, кортикальных отделов лобных и теменно-затылочных долей, гемисфер мозжечка уменьшилась. Желудочковая система мозга не расширена. Конвекситальные борозды дифференцируются обычно. Субарахноидальное пространство расширено на уровне лобно-теменных областей до 4 мм. Имеются признаки нормального ликворотока по силвиеву водопроводу. Акцентирована большая цистерна до 19×6 мм.

При поступлении по результатам исследования

ликвора (17.10.2017 г.) отмечался нейтрофильный плеоцитоз (89 клеток, в пересчете на 100 клеток: нейтрофилы — 72 клетки, лимфоциты — 28 клеток), показатели уровня белка и глюкозы нормальные. В контрольной пункции (после курса лечения) патологических изменений в анализе ликвора не получено.

Существенных изменений в ОАК, БАК, ОАМ, коагулограмме выявлено не было. В результате посева ликвора на бактериальную флору (нативный ликвор при первичном пунктировании в ЦРБ от 17.10.2017 г.) выделен *St. aureus* (не типирован). По результатам проведенной диагностики на предмет детекции маркеров ЭВИ в кале пациентки обнаружены РНК и АГ энтеровирусов. Пробы крови и ликвора были отрицательными. Исследования ликвора на наличие ДНК вирусов простого герпеса 1-го, 2-го типов (ВПГ 1, 2), вируса герпеса человека 6-го типа (ВГЧ 6), цитомегаловируса (ЦМВ), вируса Эпштейна — Барр (ВЭБ) и определение в нем антител к ВИЧ, клещевому энцефалиту и Лайм-боррелиозу также дали отрицательный результат.

На основании клинической картины наблюдаемой инфекции и ее динамики, а также результатов обследования установлен окончательный клинический диагноз: «менингоэнцефалит смешанной вирусно-бактериальной этиологии (*St. aureus* + энтеровирусный) с судорожным синдромом».

После проведенного комплексного лечения (ацикловир 15 мг/кг 3 раза в день (4 дня до получения отрицательного обследования ликвора на ВПГ 1, 2), триксоцеф 100 мг/кг в два введения, ванкомицин в среднетерапевтической дозе, сироп депакин планово после диазепам, маннит, фуросемид, октагам, дексаметазон, диазепам для купирования судорожного синдрома, глюкозо-солевые растворы, витамины группы В, глицин, симптоматическая терапия по показаниям) ребенок поправился. В настоящее время находится на плановом диспансерном учете у невролога, получает поддерживающую терапию.

Пациент 2. Ребенок Е., 1 год (двоюродная сестра девочки П.), находился в близком контакте. Одновременно с первой пациенткой эта девочка перенесла острую респираторную инфекцию. Из клинических симптомов наблюдались: повышение температуры до фебрильных цифр, боль в горле, снижение аппетита в течение 5 дней. Диагноз: ОРВИ. Отмечено полное выздоровление на фоне симптоматического лечения в домашних условиях. В кале ребенка методом ОТ-ПЦР выявлена РНК вируса ЕСНО-3.

Пациент 3. Ребенок А., 4 года (двоюродный брат девочки П.), находился в близком контакте с двумя первыми детьми. Одновременно с первой пациенткой перенес острый энтерит, лечение получал амбулаторно. Из клинических симптомов наблюдались: повышение температуры, жидкий нечастый (до 4 раз в день) стул в течение 2 дней. Проводилось симптоматическое лечение. Отмечено полное выздоровление. В кале ребенка методом ОТ-ПЦР выявлена РНК вируса ЕСНО-3.

Пациент 4. Ребенок Ан., 2 года 1 месяц (двоюродная сестра девочки П.), находился в близком контакте с указанными выше детьми. Перенесла не тяжелое заболевание амбулаторно, которое закончилось полным выздоровлением в течение 3 дней. Из клинических симптомов отмечались: повышение температуры до субфебрильных цифр, снижение аппетита в течение 3 дней. Получала симптоматическое лечение. В кале ребенка методом ОТ-ПЦР выявлена РНК вируса ЕСНО-3.

Пациент 5. Ребенок Кр., 1 год 2 мес. (двоюродный брат девочки П.), в течение указанного периода находился в близком контакте с другими детьми из очага. Перенес легкую форму острого энтерита. Из клинических симптомов наблюдались: повышение температуры, жидкий нечастый (до 3 раз в день) стул в течение 3 дней. Проводилось симптоматическое лечение. Выздоровление полное. В кале ребенка методом ПЦР выявлена энтеровирусная РНК.

Пациент 6. Ребенок Кл., 3 месяца (двоюродная сестра девочки П.), находилась в близком контакте. Из клинических симптомов наблюдались: повышение температуры до субфебрильных цифр в течение 2 дней. Проводилось симптоматическое лечение. Выздоровление полное. В кале ребенка методом ОТ-ПЦР выявлена энтеровирусная РНК.

Осуществить идентификацию обнаруженного энтеровируса у первого, пятого и шестого ребенка из очага не представилось технически возможным вследствие его низкой концентрации в клиническом материале.

Внутрисемейный очаг 2 выявлен нами у двоих детей из одной семьи, которые одновременно в 2017 г. перенесли серозный менингит энтеровирусной этиологии.

Пациент 1. Мальчик Д., 12 лет (старший брат), поступил в стационар с клиникой серозного менингита (рвота, головная боль, температура до 37,7 °С). По результатам анализа ликвора подтверждено наличие серозного менингита: цитоз — 78 кл/мкл, белок — 0,32 г/л, глюкоза — 3,2 ммоль/л. В крови ребенка были выявлены IgM к энтеровирусам методом ИФА. Антигены энтеровирусов в кале были отрицательными. Диагноз: «ЭВИ, менингит средней тяжести».

Пациент 2. Девочка М., 1 год (младшая сестра мальчика Д.), поступила в стационар через сутки после брата с жалобами на 4-кратную рвоту, 3-кратный жидкий стул, повышение температуры до 38 °С. Спустя сутки состояние ухудшилось, выполнена люмбальная пункция (цитоз — 44 кл/мкл; белок — 0,39 г/л; глюкоза — 3,55 ммоль/л), диагностирован серозный менингит. Клинически и эпидемиологически установлен диагноз «ЭВИ, менингит средней тяжести» (ИФА крови — IgM к ЭВИ отрицательные, антигены энтеровирусов кала отрицательные).

Ликвор обоих детей обследован методом ОТ-ПЦР (РНПЦ эпидемиологии и микробиологии, г. Минск), в обоих образцах выявлена РНК энтеровирусов. Выполнено секвенирование РНК, что позволило типировать ЭВИ — ЕСНО-6 в обоих образцах.

Обсуждение

Повсеместная циркуляция энтеровирусов среди населения обусловлена рядом факторов, среди которых следует отметить высокую восприимчивость людей, возможность длительного вирусоносительства при отсутствии видимых проявлений, способность вирусов долго сохраняться в объектах окружающей среды (водоемах, сточной воде) [7]. В большинстве случаев ЭВИ клинически никак не проявляется, однако у некоторых пациентов может наблюдаться широкий спектр симптомов. Различные энтеровирусы способны обусловить развитие одних и тех же симптомов, вместе с тем один и тот же энтеровирус может быть причиной заболевания с разной клинической картиной [4, 5, 7]. Частота носительства энтеровирусов у здоровых детей зависит от возраста: чем младше ребенок, тем чаще он бывает носителем. С возрастом прослойка детей, имеющих антитела к циркулирующим на данной территории штаммам энтеровирусов увеличивается. Так, к первому году жизни порядка 50 % детей серопозитивны к наиболее распространенным серотипам энтеровирусов [6, 7]. В первые дни инфицирования возбудитель в большом количестве выделяется из слизистых оболочек зева пациента, обнаруживается в крови, моче, носоглотке и фекалиях за несколько дней до появления клинических симптомов. Выделение с фекалиями может продолжаться от нескольких недель до двух месяцев, когда вирус уже не обнаруживается ни в крови, ни в смывах из зева. Длительность выделения зависит от штамма вируса и состояния иммунной системы индивидуума. Основным резервуаром энтеровирусов во внешней среде являются хозяйственно-бытовые сточные воды, загрязненные фекалиями. Энтеровирусы устойчивы к различным физическим и биологическим воздействиям, кроме того, в сточных водах содержится большое количество белковых компонентов, стабилизирующих структуру вируса и замедляющих их разрушение, хотя некоторые компоненты промышленных стоков могут, наоборот, инактивировать вирус. Загрязненные сточные воды могут попадать в открытые водоемы, используемые для забора питьевой воды и для купания населения, и обуславливать заболеваемость ЭВИ. Нередко из образцов воды, взятой из этих водоемов и системы центрального водоснабжения, обнаруживаются энтеровирусы тех же серотипов, которые вызвали вспышку [8, 9].

В представленных семейных вспышках с лабораторно верифицированной ЭВИ выявлена РНК вирусов ЕСНО-3 и ЕСНО-6. При этом одни и те же типы энтеровирусов были идентифицированы у детей, находящихся в тесных внутрисемейных контактах (совместное проживание, питание, игры). По результатам проведенного эпиданализа, в случае первой вспышки не исключена роль колодезной воды как фактора передачи вируса, поскольку именно вода из колодца использовалась как для питья, так и для хозяйственных нужд. Во втором случае высока вероятность контактно-бытового и воздушно-капельного путей передачи вируса.

В обоих представленных случаях были вовлечены пациенты детского возраста, находящиеся в тесном внутрисемейном контакте. Взрослые родственники не предъявляли жалоб и клинических симптомов, лабораторно обследованы не были. Тщательно собранный эпидемиологический анамнез позволил нам объединить представленные случаи в два единичных внутрисемейных очага ЭВИ. Обращает на себя внимание, что в первом очаге доминировали легкие клинические случаи заболевания, несмотря на небольшой возраст детей — $18,0 \pm 4,3$ месяца. В большинстве случаев (5 из 6 — 83,3 %) заболевание проявилось легкими формами респираторных и кишечных инфекций, вызванных ЕСНО-3. Это указывает на полноценный иммунный ответ у данных детей, позволивший локализовать инфекцию в месте первичного внедрения возбудителя (верхние дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт). В случае развития тяжелого менингоэнцефалита (девочка П., 8 мес.) в начале заболевания также были отмечены симптомы кишечной инфекции, что подтверждается первичным диагнозом, поставленным специалистами ЦРБ: «острый гастроэнтерит, среднетяжелое течение». Однако, несмотря на проведенное лечение (компенсация электролитных нарушений, эксикоза, дезинтоксикационная терапия), заболевание прогрессировало и проявилось вовлечением в процесс ЦНС с формированием тяжелого менингоэнцефалита с судорожным синдромом. В данном случае было выявлено смешанное инфицирование ребенка (по информации районного ЦГЭ, при посеве ликвора был получен рост *St. aureus*, результат не подтвержден далее на областном уровне). Хотя, по данным анализа, ликвор был типичным для энтеровирусного менингоэнцефалита: невысокий цитоз — 86 кл/мкл, нейтрофилы — 72 %, что типично для нейроинфекций энтеровирусной этиологии в первые дни заболевания. Клинические проявления заболевания — стойкий судорожный синдром, наличие очаговых изменений в головном мозге на МРТ — позволили установить диагноз менингоэнцефалита.

Во втором очаге ЭВИ проявилась в форме серозных менингоэнцефалитов энтеровирусной этиологии у обоих детей в семье.

Как известно, энтеровирусы обладают тропизмом к нервной ткани, мышцам и эпителиальным клеткам. Вирусы ЕСНО могут вызывать различные симптомы: от насморка и лихорадки до асептического менингита и острогеморрагического конъюнктивита. Наиболее частым проявлением энтеровирусной инфекции, требующим госпитализации, является серозный (асептический) менингит — энтеровирусный менингит (ЭВМ). Заболевание протекает доброкачественно и, как правило, заканчивается полным выздоровлением без остаточных явлений. Серозные менингиты распространены повсеместно как в форме спорадической заболеваемости, так и в форме вспышек, нередко весьма масштабных [10–12].

Представленные нами случаи демонстрируют интересную особенность одного и того же НПЭВ —

вызывать различные поражения и клинические симптомы у сибсов одной семьи (от легких клинических проявлений до тяжелого поражения ЦНС со стойким судорожным синдромом). В наших исследованиях не обнаружена связь между тяжестью клинических проявлений ЭВИ и возрастом, полом с преморбидным фоном детей (все дети младшего возраста, не имели хронических, наследственных и других заболеваний, которые бы усугубили тяжесть инфекции).

Для лабораторной диагностики ЭВИ в зависимости от особенностей клинической картины заболевания используют различные типы клинического материала: спинномозговая жидкость, смыв из ротоглотки/носоглотки; отделяемое конъюнктивы, везикул, язв при герпангине, образцы фекалий. В ряде случаев может быть исследован аутопсийный материал: ткани головного, спинного, продолговатого мозга, печени, легких, миокарда, лимфоузлы, содержимое кишечника и ткань кишечной стенки (в зависимости от особенностей имевшей место клинической картины заболеваний). Лабораторную диагностику проводят как путем классических вирусологических методов, так и (в последнее время) с помощью молекулярно-биологических методов [11, 13, 14].

В нашем исследовании в первом очаге ЭВИ была верифицирована на основании выявления энтеровирусной РНК в фекалиях всех включенных в обследование детей. Во втором очаге ЭВИ удалось верифицировать на базе Гродненской инфекционной больницы на основании обнаружения IgM к энтеровирусам методом ИФА у первого ребенка (старший брат) и на основании клинико-эпидемиологических и лабораторных данных у младшей сестры. В то же время на уровне референс-лаборатории РНПЦ эпидемиологии и микробиологии в тех же образцах ликвора (замороженных и доставленных для исследования) удалось детектировать и типировать РНК ЕСНО-6 у обоих детей, что окончательно подтвердило установленные ранее клинические диагнозы. Таким образом, очевидна проблема оперативного установления этиологии ЭВИ на уровне областных и районных центров, которые в силу различных причин не проводят ПЦР-исследования клинического материала. Исходя из этого можно предположить, что значительная часть ЭВИ не верифицируется на уровне клинических учреждений, что ведет к искажению картины реальной заболеваемости данной инфекцией в целом по стране.

Важным аспектом дифференциальной диагностики приведенных случаев ЭВИ явилось то, что все пробы клинического материала (ликвор, кровь, фекалии) детей с нейроинфекциями были отрицательными при их исследовании на маркеры вирусов простого герпеса, вируса герпеса человека 6-го типа, вируса Эпштейна — Барр, цитомегаловируса, вируса иммунодефицита человека.

Выводы

Энтеровирусная инфекция наиболее часто поражает детское население. Один и тот же серотип вируса

может вызвать разнообразную клиническую картину заболевания, что представлено у детей в первом семейном очаге ЭВИ (от легкого недомогания до тяжелого поражения ЦНС со стойким судорожным синдромом). Имеет место проблема этиологической верификации ЭВИ на уровне клинических учреждений, что требует скорейшего решения данной проблемы с целью повышения качества и результативности работы лабораторной службы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности при подготовке данной статьи.

Вклад авторов: *Матиевская Н.В.* — концепция дизайна исследования, обзор публикаций по теме; *Совквич А.Л.* — обработка полученных результатов, написание текста рукописи; *Амвросьева Т.В.* — коррекция финальной версии статьи; *Шилова Ю.А.* — лабораторные исследования и сбор полученных данных.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

References

1. Turner P.C., Brayley J., Downing H.C., Homfray G.J., Doolan G., Paul S.P. Screening for enteroviral meningitis in infants and children - is it useful in clinical practice? *J Med Virol.* 2019 Jun 10. DOI:10.1002/jmv.25512.
2. Maruo Y., Nakanishi M., Suzuki Y. et al. Outbreak of aseptic meningitis caused by echovirus 30 in Kushiro, Japan in 2017. *J Clin Virol.* 2019 Jul;116:34-38 DOI:10.1016/j.jcv.2019.05.001.
3. Pu X., Qian Y., Yu .Y., Shen H. Echovirus plays a major role in natural recombination in the coxsackievirus B group. *Arch Virol.* 2019 Mar;164(3):853-860. DOI:10.1007/s00705-018-4114-1.
4. Hasbun R., Wootton S.H., Rosenthal N. et al. Epidemiology of Meningitis and Encephalitis in Infants and Children in the United States, 2011-2014. *Pediatr Infect Dis J.* 2019 Jan;38(1):37-41. DOI: 10.1097/INF.0000000000002081.
5. Park S.E., Shin K., Song D. et al. Comparison of Cerebrospinal Fluid Cytokine Levels in Children of Enteroviral Meningitis With Versus Without Pleocytosis. *J Interferon Cytokine Res.* 2018 Aug;38(8):348-355. DOI: 10.1089/jir.2018.0002.
6. Song J.Y., Nam S.O., Kim Y.A. et al. Cerebrospinal fluid non-pleocytosis in pediatric enteroviral meningitis: Large-scale review. *Pediatr Int.* 2018 Sep;60(9):855-861. DOI: 10.1111/ped.13658.
7. Harvala H., Broberg E., Benschop K. et al. Recommendations for enterovirus diagnostics and characterisation within and beyond Europe. *J. Clin. Virol.* 2018. № 101. P. 11–17. doi: 10.1016/j.jcv.2018.01.008. Epub 2018 Feb 6.
8. Shukla B, Aguilera EA, Salazar L, Wootton SH, Kaewpoowat Q, Hasbun R. Aseptic meningitis in adults and children: Diagnostic and management challenges. *J Clin Virol.*

2017 Sep;94:110-114. DOI:10.1016/j.jcv.2017.07.016.

9. Messacar K, Breazeale G, Robinson CC, Dominguez SR. Potential clinical impact of the film array meningitis encephalitis panel in children with suspected central nervous system infections. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2016 Sep;86(1):118-20. DOI:10.1016/j.diagmicrobio.2016.05.020.

10. Anahita I, Ali Akbar R, Yousef M, Sayed Yousef M. Prevalence of Enterovirus Meningitis in Children: Report from a Tertiary Center Maedica (Buchar). 2018 Sep;13(3):213-216. doi: 10.26574.

11. Hepnar D1, Adam P2, Žáková H1 et al. Recommendations for cerebrospinal fluid analysis. *Folia Microbiol (Praha)*. 2019 May;64(3):443-452. doi: 10.1007/s12223-018-0663-7. Epub 2018 Dec 14.

12. C.C. Kembal, M.Alirezaei, J.L.Whitton Type B coxsackieviruses and their interactions with the innate and adaptive immune systems . *Future Microbiol*. 2010 Sep;5(9):1329-47. doi: 10.2217/fmb.10.101.

13. Kanayeva O. I. Enterovirus infection: a variety of pathogens and clinical forms. *Infection and immunity*.2014. Vol. 4 (No. 1). P. 27-36.

14. Lobzin Yu. V. Skripchenko N. V., Murina E. A. Enterovirus infections. Manual for doctors. St. Petersburg. 2012. 432 p.

Получено/Received 02.07.2019

Рецензоровано/Revised 15.07.2019

Прийнято в печать/Accepted 19.07.2019 ■

Information about authors

N.V. Matsiyevskaya, MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Infectious Diseases, Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus, e-mail: natamati@mail.com; ORCID: 0000-0001-8492-6377

A.L. Sovkich, Assistant Lecture at the Department of Infectious Diseases, Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus, e-mail: a.sovkich@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4149-4716.

T.V. Amvroseva, MD, PhD, Sc.D., Head of Laboratory of Natural Reservoir Infections, The Republican Research and Practical Center for Epidemiology and Microbiology, Minsk, Republic of Belarus, e-mail: amvrosieva@gmail.com; ORCID 0000-0001-7309-152X.

Yu.A. Shilova, Junior Research Scientist of Laboratory of Natural Reservoir Infections The Republican Research and Practical Center for Epidemiology & Microbiology, Minsk, Republic of Belarus, e-mail: labsanvir@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4521-6599.

Матієвська Н.В.¹, Совкіч А.Л.¹, Амвросьєва Т.В.², Шилова Ю.А.²

¹ ЗО «Гродненський державний медичний університет», м. Гродно, Білорусь

² Республіканський науково-практичний центр епідеміології та мікробіології, м. Мінськ, Білорусь

Родинні вогнища ентеровірусної інфекції (клінічні випадки)

Резюме. У статті описано два внутрішньосімейних вогнища ентеровірусної інфекції (ЕВІ), викликані вірусами ЕCHO-3 і ЕCHO-6. У першій групі виявлено 6 дітей віком від 3 місяців до 4 років (середній вік — 18,0 + 4,3 місяця), серед них 3 хлопчики (50 %) і 3 дівчинки (50 %), з різними клінічними проявами ЕВІ, пов'язаними між собою епідеміологічно (сібси однієї родини, які вживали воду з колодязя і мали тісний побутовий контакт). За результатами проведеної лабораторної діагностики, в клінічному матеріалі обстежених дітей виявлено вірус ЕCHO-3. Друге вогнище — у двох дітей з однієї родини, які одночасно в 2017 році перенесли серозний менінгіт. Ліквор обох дітей обстежений методом ЗТ-ПЛР (РНПЦ епідеміології та мікробіології, м. Мінськ), в обох зразках виявлено РНК ентерові-

русів (ЕВ). Після проведеного секвенування РНК виявлено ЕCHO-6 в обох зразках. Верифікація в обох випадках виконувалася за різними клініко-лабораторними методами (загальноклінічними методами, ІФА крові з виявленням антитіл до ЕВ і антигенів ЕВ у калі, ЗТ-ПЛР із подальшим секвенуванням РНК ЕВ та визначенням серотипу вірусу). У двох випадках захворювання діагноз ЕВ був встановлений епідеміологічно без лабораторного виявлення РНК ЕВ. Найбільшу результативність показав ПЛР-метод із визначенням РНК ЕВ у фекаліях і лікворі. В описаних вогнищах РНК ЕВ у крові не було виявлено в жодному зразку. **Ключові слова:** ентеровірусна інфекція; неполіомієлітні ентеровіруси; внутрішньосімейне вогнище інфекції; ЕCHO-3; ЕCHO-6; ПЛР-діагностика

N.V. Matsiyevskaya¹, A.L. Sovkich¹, T.V. Amvroseva², Yu.A. Shilova²

¹ Grodno Medical State University, Grodno, Republic of Belarus

² The Republican Research and Practical Center for Epidemiology & Microbiology, Minsk, Republic of Belarus

Family foci of enterovirus infection (clinical cases)

Abstract. The article describes two intrafamilial foci of enterovirus infection (EVI), caused by ECHO-3 and ECHO-6 viruses. In the first group, 6 children aged from 3 months to 4 years were found (average age — 18.0 ± 4.3 months), 3 boys (50 %) and 3 girls (50 %) with various clinical manifestations of EVI associated between themselves epidemiologically (siblings of one family, who used water from one draw-well and had close household contact). ECHO-3 virus was detected in the clinical material of the examined children. The second outbreak involved two children from the same family, who simultaneously suffered from aseptic meningitis in 2017. Cerebrospinal fluid of both children was examined by reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) (Republican Research and Practical Center for Epidemiology and Microbiology, Minsk), RNA EV was detected in both

samples. After RNA sequencing, ECHO 6 was detected in both samples. The verification in both cases was performed by various clinical and laboratory methods (general clinical methods, enzyme-linked immunosorbent assay with detection of antibodies to EV and antigens of EV in feces, RT-PCR with subsequent EV RNA sequencing and determination of virus serotype). In two cases of the disease, the diagnosis of EVI was made epidemiologically without laboratory detection of RNA EV. PCR with the determination of EV RNA in feces and cerebrospinal fluid showed the greatest effectiveness. In the described outbreaks, RNA of enteroviruses was not detected in the blood in any sample.

Keywords: enterovirus infection; non-polio enteroviruses; intrafamilial focus of infection; ECHO-3; ECHO-6; polymerase chain reaction