

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

©Н. Х. ТХАКУШИНОВА, 2012

УДК 616.98:578.823.91]-053.2

Н. Х. Тхакушинова

РОТАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ

ГБУЗ Специализированная клиническая детская инфекционная больница, 350012, Краснодар, ул. Красных Партизан, 6/5

В данном обзоре литературы представлены современные данные по эпидемиологии, патогенезу, особенностях клинических проявлений и терапии ротавирусной инфекции у детей, необходимые для фокусирования внимания руководителей здравоохранения и практических врачей на этой проблеме, инициации разработки новых подходов к диагностике, терапии, профилактике, уточнения патогенеза заболевания.

Ключевые слова: ротавирусная инфекция, дети, эпидемиология, клиника, лечение

P. Kh. Tkhakushinova

ROTAVIRAL INFECTION IN CHILDREN

Specialized Children's Clinical Hospital of Infectious Diseases, Krasnodar, 6/5, ul. Krasnykh Partizan, Krasnodar 350012

This literature review presents recent data on the epidemiology, pathogenesis, clinical features and treatment of the manifestations of rotavirus infection in children, needed to focus the attention of directors and practitioners on this issue, initiate the development of new approaches to diagnosis, therapy, prevention, clarify the pathogenesis of the disease.

Keywords: rotavirus infection, children, epidemiology, clinical features, treatment

Вирусные кишечные инфекции относятся к “вновь возникающим инфекционным болезням”, значение которых в последние годы постоянно возрастает. Начиная с 1972 г. были открыты основные известные на сегодняшний день вирусные возбудители острых кишечных инфекций (ОКИ) – норо-, рота-, астро-, сапо- и аденовирусы гр F, доказана их роль в возникновении кишечных инфекций у людей, разработаны высокочувствительные и специфичные методы диагностики [10].

Актуальность проблемы кишечных инфекций вирусной этиологии определяется их повсеместным распространением, высокой заболеваемостью и значительным социально-экономическим ущербом. Вирусы вызывают от 60 до 90% верифицированных кишечных инфекций у детей раннего возраста [6, 7, 10]. Основными возбудителями диарейных заболеваний у детей являются ротавирусы [1].

Ротавирусы относятся к семейству Reoviridae, роду орбивирусов. Полная инфекционная частица имеет тройную оболочку и представляет собой колесо с широкой ступицей, короткими спицами и четко очерченным ободом. Это отражено в названии вируса: “rota” – колесо. Диаметр вирусных частиц от 65 до 75 нм. В вирионе выявляется электронно-плотный центр диаметром 38–40 нм (сердцевина) и две белковые оболочки – наружный и внутренний капсиды. Сердцевина содержит внутренние белки и генетический материал, представленный двунитча-

той фрагментированной РНК [4, 6, 8, 13]. В составе ротавирусов обнаружены четыре антигена, основной из них – групповой антиген, обусловленный белком внутреннего капсида. С учетом группоспецифических антигенов все ротавирусы делятся на 5 групп: А, В, С, D, Е. Большинство ротавирусов человека и животных относится к группе А. Внутри группы А существуют подгруппы и серотипы [4, 6, 8, 13]. Гетерогенность ротавирусов объясняет повторные заболевания данной инфекцией. Вероятность повторного заражения на первом году жизни составляет ~30%. К двум годам почти 70% детей заболеют дважды, 40% – трижды, а 20% детей – 4 раза. Тем не менее те, кто уже перенес болезнь, последующие заражения переносят легче [3, 4, 6, 8–10, 13]. Ротавирусы устойчивы к факторам внешней среды, выдерживают действие эфира, хлороформа, ультразвука; их не разрушает многократное замораживание. Дезинфектантом для них в клинике является 95% этанол, более эффективный, чем хлорамин, формальдегид и др. [15]. Вирус утрачивает инфекционность при кипячении, обработке сильными кислотами и щелочами [8].

Основной механизм передачи ротавирусов – фекально-оральный при бытовых контактах [1–9, 12, 13, 15]. Нередко заражение происходит при употреблении инфицированной воды и пищи [1–3, 8, 13]. Для развивающихся стран типичны инфицирование контактами инфицированной водой и вспышечный характер заболевания [1, 2, 12, 13, 15]. В некоторых исследованиях обсуждается вопрос о возможности воздушно-капельного механизма инфицирования ротавирусами [1, 2, 4, 6, 10–13, 15]. Авторы указывают на наличие катаральных явлений у 50–75% детей в начале рота-

Для корреспонденции: Тхакушинова Нафисет Хусейновна, канд. мед. наук, гл. врач ГБУЗ Специализированная клиническая детская инфекционная больница, e-mail: detinf@kubannet.ru

вирусного гастроэнтерита, отмечая, что не всегда это объясняется сопутствующей острой респираторной вирусной инфекцией [4–6, 8, 15]. Более чем у 20% детей, больных ротавирусной инфекцией (РВИ) в сроки от 2 до 7 дней до начала заболевания выявляются контакты только с больными острыми респираторными вирусными инфекциями. Косвенным подтверждением возможности воздушно-капельного инфицирования ротавирусом является выделение метода ПЦР РНК ротавируса в слюне больных ротавирусным гастроэнтеритом с 1-го по 10-й день болезни [1, 4, 6, 8, 12]. Контагиозность РВИ колеблется в широких пределах. При контакте с больным инфицирование происходит в 8–50% случаев [8, 11, 13]. РВИ имеет выраженную сезонность с подъемом заболеваемости в осенний период и ее дальнейшим нарастанием в зимнее время года [1, 4, 6–13]. Спорадические случаи РВИ отмечаются и летом, но, как правило, во время похолодания [1, 6, 8, 10]. Предполагается, что летом циркулируют штаммы, отличные от зимних [8]. Обнаружение различных серотипов вирусов зависит и от географического месторасположения [1, 4, 6, 8, 10, 12, 13]. Главный источник РВИ – больной гастроэнтеритом, выделяющий с фекалиями значительное количество вирусных частиц. Инфицирующая доза ротавирусов, вызывающая симптомы гастроэнтерита, составляет $4,6 \cdot 10^4$ вирусных частиц в 1 г фекалий. Вирус обнаруживается в копрофильtrate за 48 ч до первых клинических симптомов, максимум его выделения отмечается в первые 3–6 дней болезни, а уровень экскреции определяется как 104–108 вирусных частиц в 1 г фекалий [4, 6, 12, 13]. У большинства (70%) детей экскреция ротавирусов продолжается с 4-го по 20-й день от начала клинических проявлений заболевания, однако описаны случаи выделения вируса (на фоне иммунодефицита) свыше 30 дней, а также случаи обнаружения ротавируса у детей на фоне длительной слабовыраженной диареи в течение 66–450 дней [4, 6, 8, 12, 13, 15]. Здоровые вирусоносители также представляют опасность в эпидемиологическом отношении. Уровень вирусоносительства у детей раннего возраста колеблется от 1,5 до 9%, из них 71% составляют новорожденные [4, 6, 8, 9, 12, 13, 15].

В 1-е сутки заболевания ротавирус находят в эпителиоцитах двенадцатиперстной кишки и в верхнем отделе тонкой кишки. Проникновение ротавирусов в эпителиоциты ворсинок зависит от ряда причин: состояния кислотности желудочно-кишечного тракта (высокая кислотность губительно действует на ротавирус), наличия ингибитора трипсина (для активности репродукции ротавирусов необходим трипсин), количества функционально незрелых эпителиоцитов (у них отсутствуют рецепторы для прикрепления ротавирусов). Проникновение ротавирусов обуславливает повреждение эпителиоцитов и их отторжение от ворсинок. В это время находят “оголенные” верхушки ворсинок. В настоящий момент важное значение придают ключевым факторам, воздействующим на эпителиоциты, – структурным (контролирующим внедрение вирусов) и неструктурным белкам вируса из них NSP 4 действует подобно энтеротоксинам

бактерий, вызывает секреторную диарею, NSP 3 влияет на репродукцию вируса, а NSP 1 – на синтез интерферонрегулирующих факторов [6, 13, 15]. Все это приводит к ускорению продвижения эпителиоцитов от основания ворсинок к верхушке. Ускоренная митотическая активность приводит к тому, что клетки не успевают дифференцироваться и поступают структурно и функционально незрелыми. Утрата эпителиоцитов и появление функционально незрелых клеток обуславливают ферментативную недостаточность, вследствие чего страдает расщепление дисахаридов в тонкой кишке. Возникновение дисахаридазной недостаточности, главным образом лактазной, ведет к накоплению нерасщепленных дисахаридов, имеющих высокую осмотическую активность. В просвет кишки поступает избыточное количество жидкости и электролитов как вследствие нарушенного всасывания, так и по причине гиперосмолярности. Водянистая диарея вызывает обезвоживание организма, при больших потерях приводя к эксикозу II–III степени [1–6, 8, 13]. Прекращение диареи и выздоровление связывают с полной заменой зрелых эпителиоцитов на функционально незрелые эпителиоциты, к которым не происходит прикрепление ротавирусов [1, 2, 5, 6, 13]. Имеется ряд наблюдений, свидетельствующих о том, что уровень АМФ и цАМФ в эпителиальных клетках кишечника не изменяется, а показатели активности щелочной фосфатазы снижены [8]. В патогенезе заболевания, по-видимому, определенное значение имеет вирусемия, возможно также поражение других органов и систем [6, 8, 15]. Этот вопрос в настоящее время активно изучается. Существует мнение о связи персистирующей РВИ с формированием хронической лактазной недостаточности, о возможной этиологической роли ротавирусов в развитии хронических заболеваний кишечника (болезнь Крона и др.) [1, 5, 6, 8] и сахарного диабета 1-го типа [17]. В свете новых данных о довольно длительном обнаружении РНК ротавируса в слюне изучается значение ротавируса в этиологии респираторных заболеваний. Защита организма от РВИ осуществляется взаимодействием активного и пассивного, общего и местного иммунитета в сочетании с влиянием факторов неспецифической резистентности. Однако механизмы противовирусного иммунитета изучены не полностью. Противоротавирусные иммуноглобулины G ребенок получает трансплацентарно. Но в активной защите против ротавируса имеет значение сочетанное влияние секреторного иммуноглобулина А и неспецифического фактора – ингибитора трипсина, передаваемых матерью при естественном вскармливании. Инфекционная активность возрастает при добавлении протеолитических ферментов – трипсина, панкреатина, эластазы [4, 9, 13].

Клинические формы РВИ. РВИ может протекать в различных клинических формах и наиболее часто (у 65–70% больных) проявляется как ротавирусный гастроэнтерит. Его клинический симптомокомплекс достаточно широко представлен в исследованиях различных авторов [1, 4, 6, 8–10, 12, 13]. Заболевание начинается с повышения температуры, интоксика-

кации, диареи и повторной рвоты. Указанные симптомы отмечаются у 90% заболевших детей и возникают почти одновременно, чаще в 1-й день болезни. Лишь у 10% больных диарея и рвота возникают на 2–3-й день болезни. Метеоризм наблюдается у 60% больных, боли в животе – у 35%. Катаральные явления на слизистых оболочках верхних дыхательных путей, ротоглотки и конъюнктив также отмечаются с 1-го дня болезни у 70% детей. Синдром интоксикации характеризуется ухудшением самочувствия, изменением настроения, вялостью, снижением аппетита, развитием бледности кожных покровов, появлением “мраморного” рисунка кожи у детей первого года жизни, приглушением сердечных тонов, систолическим шумом в сердце. Продолжительность интоксикации у 70% детей не превышает трех дней, а у 30% больных может составлять 7 дней и более. Рвота чаще бывает повторной и многократной (85% больных), хотя длительность ее у большинства больных (до 90%) не превышает трех дней от начала заболевания. Температура тела у 65% детей не повышается более 38°C, у 35% колеблется от 38,2 до 39,8°C. Температурная реакция бывает кратковременной (у 60% детей до трех дней) и более продолжительной (до семи дней у 40% больных). Повышение температуры тела не всегда отмечается при ротавирусном гастроэнтерите, особенно у взрослых. У некоторых больных может быть озноб без повышения температуры. В то же время нередко в разгар заболевания выраженность лихорадочной реакции варьирует (от субфебрильных цифр до 38–39°C как у детей, так и у взрослых). Синдром гастроэнтерита характеризуется развитием диареи, снижением аппетита, появлением урчания и болей в животе, тошноты и рвоты. Наиболее типичен для ротавирусного гастроэнтерита обильный водянистый пенистый стул желтого или желто-зеленого цвета. У больных с легким течением заболевания стул может быть кашицеобразным. Как правило, патологические примеси в стуле отсутствуют. Боль локализуется преимущественно в верхней половине живота или может быть диффузной, разной интенсивности. Почти всегда она сопровождается громким урчанием в животе [1, 3, 4, 6, 8]. У половины детей частота стула увеличивается до 5 раз в сутки, у 40% – до 10 раз и у 10% – более 10 раз в сутки. Стул носит преимущественно энтеритический (у 80% больных) или энтероколитический (у 20% детей) характер. Примесь зелени и слизи в кале при энтероколитическом синдроме, выявляемом при сочетанном течении РВИ, появляется обычно не ранее 2–3-го дня от начала диареи [1, 8, 13]. В разгар болезни отмечается изменение функционального состояния сердечно-сосудистой системы, чаще у пациентов с более тяжелым течением и при наличии сопутствующих заболеваний органов кровообращения. У большинства пациентов наблюдаются тенденция к артериальной гипотензии, тахикардия, глухость сердечных тонов при аускультации. У больных с тяжелым течением заболевания, как правило, возникают обмороки и коллапсы из-за выраженных расстройств гемодинамики, в генезе которых наряду с токсиче-

скими воздействиями существенное значение имеет гиповолемия. Потери жидкости и электролитов вследствие рвоты и диареи могут быть значительными и приводят к развитию дегидратации. Клинические проявления дегидратации, как и при других ОКИ, зависят от ее степени выраженности [3, 8]. В связи с возможностью развития осложнений, главным образом циркуляторных расстройств, острой сердечно-сосудистой недостаточности, нарушений гомеостаза, при ротавирусном гастроэнтерите выделяют группы больных повышенного риска, в которые включают новорожденных, детей младшего возраста, лиц пожилого возраста, а также больных с тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Описанные в литературе случаи ротавирусного заболевания с летальным исходом относятся именно к этим группам [8]. Катаральные явления на слизистых оболочках конъюнктив, верхних дыхательных путей и ротоглотки отмечаются почти у 70% больных, причем, как правило, с 1–2-го дня заболевания. У трети этих детей они могут предшествовать развитию кишечных расстройств. Чаще катаральные явления выражены незначительно или умеренно и представлены сочетанием таких симптомов, как гиперемия слизистой оболочки твердого и мягкого неба, небных дужек, миндалин, разрыхленность задней стенки глотки, ринит, конъюнктивит, незначительный суховатый кашель. В литературе имеются сведения о возможности развития отитов у детей раннего возраста из-за способности ротавируса репродуцироваться в эпителиальных клетках барабанной перепонки [1, 6, 8, 13, 15, 16]. У 35% больных детей, переносящих ротавирусный гастроэнтерит, кишечные расстройства могут возникнуть в конце 1-й и на 2-й неделе от начала заболевания. При этом выраженность гипертермии, интоксикации и катаральных явлений к концу 1-й недели может значительно уменьшиться, а появление диареи обычно сопровождается повторным нарастанием температуры тела и интоксикации. Можно полагать, что РВИ у этих детей протекает в виде двух волн – респираторной и кишечной [3, 4, 6]. Гастритическая форма РВИ выявляется у 3–5% детей, преимущественно старше трех лет. При этом отмечаются все основные признаки заболевания, за исключением диареи. Выделение ротавирусного антигена в кале и диагностические титры антител к ротавирусному антигену в сыворотке крови в динамике с нарастанием в 2–4 раза подтверждают диагноз. В редких случаях резкое и значительное (выше 38°C) повышение температуры тела, интоксикация и повторная рвота не исключают возможности диагноза менингита [6, 8, 15] и ротавирусного менингоэнцефалита [17]. Предполагается существование респираторных форм РВИ (около 3% детей), характеризующихся незначительным (до 38°C) повышением температуры тела и вышеописанными катаральными явлениями на слизистых конъюнктив и носоглотки. Как правило, это легкие формы болезни, имеющие, однако, большое эпидемиологическое значение [8, 15]. У 10–15% всех детей с РВИ диагностируют сочетание ротавирусного гастроэнтерита с

острой респираторной вирусной инфекцией (грипп, парагрипп, РС-инфекция и т. п.) [1, 2, 4, 6, 8, 10, 16].

В настоящее время диагностические приемы при РВИ направлены на обнаружение цельных вирионов, вирусного антигена, вирусоспецифической РНК в копрофильтратах, а также специфической сероконверсии. На практике лабораторное подтверждение чаще всего основывается на обнаружении вирусного антигена в копрофильтратах с помощью реакции латекс-агглютинации, реакции пассивной гемагглютинации и иммуноферментного анализа, молекулярно-генетических методов (полимеразной цепной реакции). Обнаружение специфических антител и нарастание их титра в сыворотке крови больных и переболевших ротавирусным гастроэнтеритом при помощи серологических реакций с целью текущей диагностики не получило широкого распространения в практике и используется в основном для ретроспективного анализа различных эпидемиологических ситуаций [3, 8, 10].

В течение последних пяти лет в Краснодарском крае возросла доля РВИ, изменилось соотношение ее к бактериальным острым кишечным инфекциям в возрастной группе от 0 до 14 лет (от 1:10 в 2001 г. до 1:2,5 – в 2010 г.), что прежде всего объясняется улучшением вирусной диагностики [14].

Терапия ротавирусной инфекции строится в основном по патогенетическому принципу на основе патофизиологических представлений о механизме развития диареи, при этом в качестве препаратов неспецифической этиотропной и патогенетической терапии и используются энтеросорбенты, пробиотики, а также препараты, обладающие противовирусным и иммунокорректирующим действием (α_2 -интерфероны и др.) [3, 6–9, 12, 13, 15, 16]. В мире довольно широко внедрена специфическая профилактика РВИ (вакцинация). Применяют пероральные моно-, поликомпонентные вакцины Ротарикс или РотаТек и др. с 3-месячного возраста 2–3-кратно [6].

Таким образом, ротавирусы – одна из наиболее частых в мире и нашей стране причин острых гастроэнтеритов у детей, особенно раннего возраста и их внутрибольничного инфицирования, что диктует необходимость не только фокусирования внимания руководителей здравоохранения и практических врачей на этой проблеме, но и инициации разработки новых подходов к диагностике, терапии, профилактике, уточнения патогенеза заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Битиева Р. Л.* Оценка новых подходов к диагностике и терапии ротавирусной инфекции у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2007.
2. *Воробьев А. А., Пак С. Г.* Дисбактериозы у детей: Учеб.-метод. пособие. – М., 1998. – С. 34–35.
3. *Горелов А. В., Милютин Л. К., Воротынцев Н. В.* и др. Изучение острых кишечных инфекций у детей // Эпидемиол. и инфекц. бол. – 1999. – № 2. – С. 41–45.
4. *Горелов А. В., Милютин Л. Н., Усенко Д. В.* Клинические рекомендации по диагностике и лечению ОКИ у детей. – М., 2006.
5. *Горелов А. В.* Энтеросорбенты в лечении ротавирусной инфекции у детей // Рос. мед. журн. – 2007. – Т. 15, № 1. – С. 48–49.
6. *Горелов А. В., Усенко Д. В.* Ротавирусная инфекция у детей (обзор литературы) // Вопр. соврем. педиатр. – 2008. – Т. 7, № 6. – С. 78–84.
7. *Горелов А. В., Феклисова Л. В., Плоскирева А. А.* и др. Комплексная терапия вирусной диареи у детей: первые результаты открытого сравнительного рандомизированного клинического исследования эффективности препаратов интерферона // Педиатр. фармакол. – 2011. – Т. 8, № 4. – С. 106–111.
8. *Зайцева И. А., Цека Ю. С., Дорогойкин Д. Л.* Этиотропная терапия острых кишечных инфекций у детей: Учеб.-метод. пособие. – Саратов, 2001.
9. *Куррина Н. П.* и др. Ротавирусная инфекция у детей раннего возраста // Материалы второго Конгресса педиатров-инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей». – М., 2003. – С. 101.
10. *Подколзин А. Т., Мухина А. А., Шипулин Г. А.* и др. Изучение этиологии ОКИ у детей, госпитализированных в инфекционные отделения стационаров Москвы // Инфекц. бол. – 2004. – № 4. – С. 85–91.
11. *Римарчук Г. В.* Оздоровление детей в районах экологического неблагополучия // Рус. мед. журн. – 1999. – Т. 7, № 11. – С. 17–23.
12. *Савицкая К. И.* Нарушения микроэкологии желудочно-кишечного тракта и хронические болезни кишечника // Terra Medica. – 1998. – № 2. – С. 13–15.
13. *Тихомирова О. В.* Вирусные диареи у детей: особенности клинического течения и тактика терапии // Дет. инфекции. – 2003. – № 3. – С. 7–10.
14. *Тхакушинова Н. Х., Соболева Н. Г.* Подходы к терапии ротавирусной инфекции у детей в Краснодарском крае // Практ. мед. – 2011. – № 6 (54). – С. 196–199.
15. *Учайкин В. Ф.* Руководство по инфекционным болезням у детей. – М., 2001. – С. 46.
16. *Martyushev-Poklad A. V., Uchaikin V. F., Drinevsky V. P.* et al. Anaféron – a novel antiviral agent: controlled trials of efficacy in pediatric upper respiratory infections // 22nd Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases: Book of Abstracts. – Tampere, 2004. – P. 11.
17. *Martyushev-Poklad A. V., Uchaikin V. F., Drinevsky V. P.* et al. Prophylaxis of pediatric upper respiratory infections with anaféron: a controlled clinical trial // 22nd Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases: Book of Abstracts. – Tampere, 2004. – P. 11.