

Снижение количества тромбоцитов стало отмечаться на 3 день болезни до 85 тыс. и на 6 день болезни достигло 10 тысяч. С 1 дня болезни отмечались признаки гиперкоагуляции: время свертывания составляло 2-3 минуты. С 4 дня — гипокоагуляция: время свертывания 9 минут. В общем анализе мочи на 6-7 дни болезни определялись белок, лейкоциты, эритроциты.

Таким образом, согласно «Стандартов в области медицинской деятельности по определению случаев особо опасных инфекций человека при их учете и регистра-

ции» первый случай расценивается как подтвержденный случай ККГЛ. В отношении 5 последних случаев диагноз нужно расценить, как «Вероятный случай Крымской-Конго геморрагической лихорадки», так как у данных больных было острое тяжелое заболевание, сопровождавшееся высокой лихорадкой с геморрагическим синдромом и имелся соответствующий эпидемиологический анамнез, т.е. укусы клеща, контакт с кровью больного ККГЛ, проживание на территории природно-очага ККГЛ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аристова В.А., Колобухина Л.В., Шелканов М.Ю., Львов Д.К. Экология вируса Крымской-Конго геморрагической лихорадки и особенности ее клиники на территории России и сопредельных стран. // Вопр. вирусол. — 2001. — № 4. — С. 7-15.

2. Дурумбетов Е.Е. Эпидемиологическая характеристика Крымской-Конго геморрагической лихорадки в Республике Казахстан и разработка основ эпидемиологического надзора за ней: Автореф. дис. канд. мед. наук. — Алматы, 2001.

3. Онищенко Г.Г., Москвитина Э.А., Водяницкая С.Ю. Крымская геморрагическая лихорадка: эпидемиологические типы заболеваемости. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. — 2005. — №4 (прил.). — С. 17-23.

4. Приказ Минздрава Республики Казахстан №623 от 15.12.2006. «Стандарты в области медицинской деятельности по определению случаев особо опасных инфекций человека при их учете и регистрации».

Адрес для переписки: Егембердиева Равиля Айтмагамбетовна, к.м.н., доцент, докторант кафедры инфекционных и тропических болезней Казахского Национального медицинского университета Телефон: 8(727) 384-89-79; e-mail: regemberdieva@rambler.ru

© ТИКУНОВ А.Ю., ЖИРАКОВСКАЯ Е.В., БОДНЕВ С.А., ЮН Т.Э., КЛЕМШЕВА В.В., НИКИФОРОВА Н.А., КОРСАКОВА Т.Г., ТИКУНОВА Н.В. — 2008

## ИССЛЕДОВАНИЕ АСТРОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА В Г. НОВОСИБИРСКЕ В 2006 ГОДУ

А.Ю. Тикуннов, Е.В. Жираковская, С.А. Боднев, Т.Э. Юн, В.В. Клемешева,  
Н.А. Никифорова, Т.Г. Корсакова, Н.В. Тикуннова

(ФГУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора, п. Кольцово, Новосибирская область; Новосибирский государственный университет; Детская городская клиническая больница №3, г. Новосибирск)

**Резюме.** В период с января по декабрь 2006 г. на присутствие астровирусов было исследовано 1007 образцов фекалий детей раннего возраста с диагнозом острая кишечная инфекция, госпитализированных в Детскую городскую клиническую больницу №3 г. Новосибирска. Показано, что астровирусы выявлялись в 8% (81/1007) образцов, причем в виде моноинфекции лишь менее чем в 40% (31/81) случаев всех астровирусных инфекций. В остальных пробах астровирусы встречались в сочетании с ротавирусами, норовирусами, аденовирусами и энтеропатогенными бактериями. Астровирусы регистрировались в течение всего года, однако сезонности этой инфекции выявить не удалось. В основном случаи астровирусной инфекции были выявлены у детей до 18 месяцев (98%).

**Ключевые слова:** астровирусная инфекция, дети, Новосибирск.

## RESEARCH OF ASTROVIRAL INFECTION AMONG CHILDREN OF EARLY AGE IN NOVOSIBIRSK, 2006

A. Y. Tikunov, E. V. Zhirakovskaya, S. A. Bodnev, T. E. Yun, V. V. Klemesheva, N. A. Nikiforova, T. G. Korsakova, N. V. Tikunova  
(FSRI SRC VB "VECTOR", Koltsovo, Novosibirsk region; Novosibirsk State University, Municipal Children's Clinical Hospital №3, Novosibirsk, Russia)

**Summary.** In the period from January to December 2006, 1007 samples were tested for the presence of Astroviruses in stool from children of early age with acute enteric infection, hospitalized to Municipal Children's Clinical Hospital №3 of Novosibirsk city. It was shown, that Astroviruses were detected in 8% (81/1007) of stool samples, and less than 40% of them were found as mono-infection. All other Astroviruses were detected in mixture with Rotaviruses, Noroviruses, Adenoviruses and enteric bacteria pathogens. Astroviruses were detected all year round, but no seasonality for this infection was found. The majority of astroviral infection cases were found in infants under 18 months old (98%).

**Key words:** astroviral infection, children, Novosibirsk.

Острые кишечные инфекции (ОКИ) являются одной из важных проблем здравоохранения как в развивающихся, так и в развитых странах. ОКИ могут быть вызваны патогенными и условно-патогенными бактериями, простейшими и вирусами. Особое значение ОКИ имеют у детей раннего возраста, у которых в связи с незрелостью системы гомеостаза наиболее часто возникают состояния, угрожающие жизни. По данным ВОЗ в мире регистрируется ежегодно около 700 миллионов случаев ОКИ и ежегодно смертность, ассоциированная с гастроэнтеритами, составляет более 3-х млн. [1]. Астровирусы по данным зарубежных исследователей являются второй по значимости причиной вспышек ОКИ в таких регионах, как Юго-Восточная Азия, Северная и Латинская Америка. Определенный вклад они вносят и в спорадическую заболеваемость [2, 3].

Семейство *Astroviridae* включает два рода. В род *Mamastrovirus* входят все астровирусы млекопитающих: в частности, астровирусы человека восьми серотипов (НАastV-1 — НАastV-8), род *Avastroviruses* содержит все известные астровирусы птиц. Астровирусы у млекопитающих являются причиной острого гастроэнтерита, в то время как у птиц они вызывают широкий спектр заболеваний, включая энтериты, нефриты, гепатиты [4].

Астровирусы представляют собой мелкие икосаэдрические вирусы, 28-30 нм в диаметре, имеющие характерную звездчатую поверхность, видимую при электронной микроскопии. Геном астровирусов представлен одноцепочечной (+) РНК, размером от 6800 до 7200 нуклеотидов. Геномная РНК полиаденилована, содержит три открытые рамки трансляции: ORF1a и ORF1b кодируют неструктурные белки [5], ORF 2 кодирует предше-

ственик капсидного белка [3, 5]. В инфицированных клетках обнаружена субгеномная РНК размером 2,8 кб, которая содержит ORF2 и полиадениловый хвост.

Современные методы детекции и повышенное внимание к астровирусным инфекциям позволили охарактеризовать эпидемиологию этого заболевания. К настоящему времени в GenBank имеются полные нуклеотидные последовательности геномов первого, второго, четвертого и восьмого серотипов. В нашей стране молекулярно-эпидемиологические исследования астровирусов начаты лишь недавно [6]. В Новосибирске такие исследования начаты во ФГУН ГНЦ ВБ «Вектор» совместно с сотрудниками МУЗ Детская городская клиническая больница №3 г. Новосибирска с 2005 года и включают исследование этиологической значимости астровирусов в структуре ОКИ у детей раннего возраста и особенности астровирусной инфекции.

**Цель** данной работы — исследование этиологической значимости астровирусов в структуре ОКИ у детей раннего возраста в г. Новосибирске в 2006 г.

### Материалы и методы

Материалом исследования служили пробы фекалий детей раннего возраста, находившихся на стационарном лечении в 3-ем инфекционном отделении МУЗ Детская городская клиническая больница №3 г. Новосибирска, с диагнозом острая кишечная инфекция (ОКИ). Образцы фекалий собирали сотрудники 3-го инфекционного отделения в одноразовые стерильные пластиковые контейнеры объемом 20–30 мл при поступлении пациентов в стационар и хранили при  $-20^{\circ}\text{C}$ . Длительное хранение материала осуществляли при  $-70^{\circ}\text{C}$ . Врачи отделения заполняли медицинские карты, данные из которых переносились в специально разработанную нами базу данных для дальнейшей статистической обработки.

Выделение РНК вирусов производили из фекалий, осветленных ФСБР-глицериновым буфером, методом аффинной сорбции с использованием набора для выделения «Рибосорб» («Интерлабсервис», Россия). Реакцию обратной транскрипции проводили с использованием набора реагентов «Реверта» («Интерлабсервис», Россия), со случайными гексамерными праймерами. Тестирование на наличие в пробах астровирусов проводили в одностадийной ПЦР с использованием набора реагентов «Амплиценс» («Интерлабсервис», Россия) на амплификаторе «Терцик» (НПО «ДНК-Технология»), согласно инструкции производителя.

Для анализа продуктов ПЦР использовали метод геле-электрофореза. Электрофорез проводили в 1,5% горизонтальном агарозном геле в буфере TBE (89 мМ Трис-НСI; 2мМ ЭДТА рН 8,0; 89мМ  $\text{H}_3\text{BO}_3$ ). Для визуализации ДНК использовали бромистый этидий, который добавляли непосредственно в гель и в буфер в процессе их приготовления до конечной концентрации 0,5 мкг/мл.

### Результаты и обсуждение

Исследование встречаемости астровирусов проводили на базе 3-го инфекционного отделения МУЗ Детская городская клиническая больница №3 г. Новосибирска. Группу обследованных составляли практически все дети до 3-х лет, госпитализированные с диагнозом ОКИ в третье инфекционное отделение этой больницы. Данное исследование было одобрено Этическим комитетом ФГУН ГНЦ ВБ «Вектор» (IRB0001360).

Всего с января 2006 г. по декабрь 2006 г. включительно была собрана коллекция из 1007 образцов. Астровирусы были обнаружены в 81 пробе, что составило около 8% от общего числа образцов. Этот результат в целом согласуется с данными, полученными исследователями в других регионах мира [2, 3, 7].

Все собранные пробы параллельно исследовались с помощью ОТ-ПЦР на наличие ротавирусов и норовирусов, и методом ПЦР — на присутствие аденовирусов, и энтеропатогенных бактерий (*Shigella spp.*, *Salmonella*

*spp.*, *Campilobacter*) (рис. 1). В целом, основными этиологическими агентами ОКИ у детей раннего возраста являлись ротавирусы и норовирусы. Вклад астровирусов в этиологию спорадических случаев заболеваний ОКИ в наблюдаемый период был не очень значителен.

Поскольку каждый образец тестировался на присутствие всех вышеперечисленных патогенов, мы смогли



Рис. 1. Этиологическая структура острых кишечных инфекций в г. Новосибирске в 2006 г.

оценить встречаемость астровирусов в виде моноинфекций и инфекций сочетанной этиологии (так называемые, микст-инфекции). В 2006 г. в виде моноинфекции астровирусы встречались лишь чуть более, чем в 38% случаев (31/81); менее чем в 62% астровирусы были зарегистрированы в инфекциях сочетанной этиологии, при этом микст-инфекции с другими вирусами, вызывающими диарею, составили более 55,5% (45/81) от всех выявленных случаев астровирусов, микст-инфекции с бактериальными патогенами составили всего около 1% (1/81), почти в 5% (4/81) случаев встречались пробы, в которых обнаружались астровирусы в сочетании, как с другими вирусами, так и с бактериями, вызывающими ОКИ (рис. 2).



Рис. 2. Встречаемость астровирусов в сочетании с другими патогенами, вызывающими острые кишечные инфекции в г. Новосибирске в 2006 г.

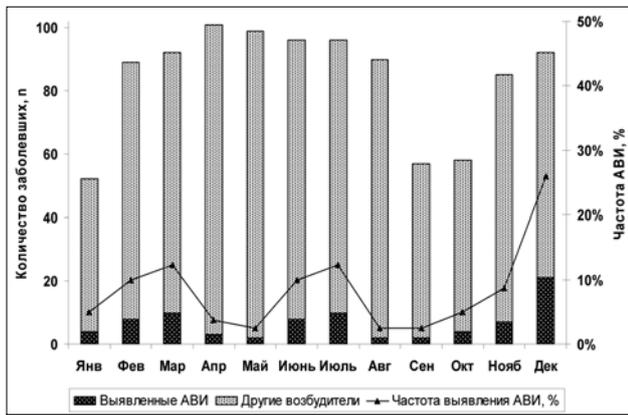


Рис. 3. Распределение случаев астровирусной инфекции (на гистограмме) и частота ее выявления (в %; график) у детей раннего возраста в г. Новосибирске в течение 2006 г.

Таким образом, за наблюдаемый период более, чем в 60% случаев астровирусы выявлялись в составе инфекции сочетанной этиологии. В исследованиях других авторов, при одновременной детекции астровирусов с рядом других энтеропатогенов, также отмечалось, что астровирусы как единственный энтеропатоген обнаруживались лишь в половине и менее случаев от подтвержденной астровирусной инфекции [2]. Вопрос о степени вклада каждого из агентов в течение и симптоматику болезни остаётся до конца невыясненным и требует дополнительных исследований.

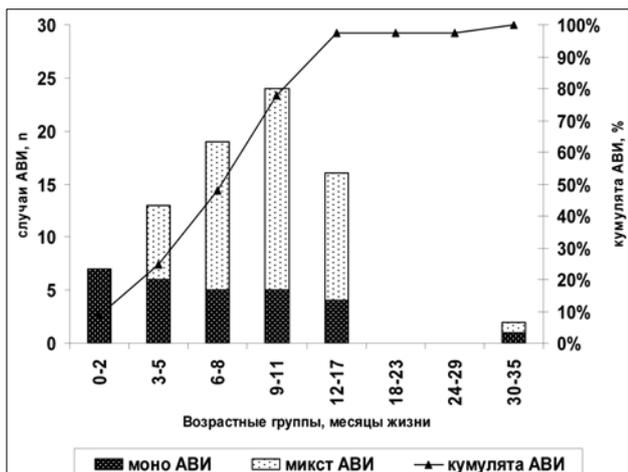


Рис. 4. Распределение пациентов по возрастным группам (месяцы жизни) с диагнозом ОКИ (число случаев; гистограмма) и накопленная частота выявления астровирусной инфекции (АВИ) у детей раннего возраста (в %; график) в 2006 г.

Исследование сезонности встречаемости астровирусов в пробах от больных детей показало, что астровирусы выявлялись в течение всего периода исследования (рис. 3). Полученные данные свидетельствуют о том, что в заболеваемости астровирусной инфекцией периодически наблюдались незначительные подъемы и спады,

с периодом 3-4 месяца. Исключение составил декабрь 2006 г., когда астровирусы были выявлены в 23% образцов, выйдя на второе место по встречаемости после норовирусов.

Следует отметить, что зимний сезон 2006-2007 гг. существенно отличался в плане этиологии ОКИ у детей раннего возраста в г. Новосибирске. Обычно основной причиной спорадических случаев острых диарей является ротавирус А (от 30 до 40%), вторыми по встречаемости являются норовирусы, преимущественно 2 генотипа [8]. Астровирусы по встречаемости в различные периоды обычно находятся на 3-5 местах. Зимой 2006—2007 гг. на первое место по встречаемости вышли норовирусы 2 генотипа, а астровирусы являлись второй этиологической причиной острых гастроэнтеритов у детей раннего возраста в г. Новосибирске. Возможным объяснением такому наблюдению является необычно теплая зима 2006-2007 гг.

Анализ возрастного распределения больных с астровирусной инфекцией показал, что большинство случаев этой инфекции выявлено у детей первого года жизни — 78%, при этом дети от 6 до 12 месяцев составили около 75% от всех детей с выявленной астровирусной инфекцией. У детей старше года встречаемость астровирусов была существенно ниже: в возрасте от года до 2-х лет — 20%, от 2-х до 3-х лет — всего 2,4%. Доля детей в возрасте до 3-х месяцев жизни среди детей с выявленной астровирусной инфекцией была также невысока — всего 8,6% (рис. 4).

Таким образом, число заболевших астровирусами постепенно растёт среди детей в возрасте до года, а затем падает. У детей старше 1,5 лет астровирусная инфекция встречается очень редко. Видимо, рост числа заболевших связан с тем, что примерно до 6 месяцев ребёнок находится под иммунной защитой материнских антител, а затем становится уязвимым для инфекции. Уменьшение числа заболевших детей старше полутора лет, вероятно связано с тем, что к этому возрасту почти все дети успевают переболеть астровирусной инфекцией и приобрести иммунитет. Характерно то, что число заболевших, у которых выявляются астровирусы, растёт за счет смешанных инфекций, в то время как моноинфекции, встречаются с такой же регулярностью, что по видимому связано с тем, что у нас циркулируют не столь вирулентные штаммы по сравнению с другими регионами.

Таким образом, из 1007 клинических проб от детей, госпитализированных в 3-е отделение Детской городской клинической больницы №3 с диагнозом острая кишечная инфекция с января по декабрь 2006 года, в 81 пробе (8,04%) были выявлены астровирусы. В 31-ой пробе (38%) астровирусы были выявлены в виде моноинфекции, в 50-ти пробах астровирусы были обнаружены в сочетании: с ротавирусами — 25 (31%), норовирусами — 9 (11%), аденовирусами — 2 (2%), бактериями (n = 1; 1%), а также, более чем с одним патогеном — 13 (16%). Сезонной зависимости встречаемости астровирусной инфекции в 2006 г. обнаружено не было. Основной возрастной группой, у которой выявлялись астровирусы, были дети первого года жизни — около 78% всех выявленных случаев астровирусной инфекции.

**Работа была поддержана Международным научно-техническим центром, проект ITSC #2935p.**

## ЛИТЕРАТУРА

1. Боднев С.А., Малеев В.В., Жираковская Е.В. и др. Этиологическая значимость ротавирусов, норовирусов и астровирусов в структуре острых кишечных инфекций у детей раннего возраста Новосибирска в период сезонного подъема заболеваемости // Инфекционные болезни. — 2008. — Т. 6, №1. — С. 61-64.
2. Подколзин А.Т., Мухина А.А., Шипулин Г.А. Изучение этиологии острых кишечных инфекций у детей, госпитализированных в инфекционные отделения стационаров Москвы // Инфекционные болезни. — 2004. — Т. 2, №4. — С. 85-91.
3. Bennet R., Hedlund K.O., Ehrnst A., Eriksson M. Nosocomial gastroenteritis in two infant wards over 26 months // Acta Paediatr. — 1995. — V. 84. — P. 667-671.
4. Bhattacharya R., Sahoo G.C., Nayak M.K., et al. Molecular epidemiology of human astrovirus infections in Kolkata, India // Infection, Genetics and Evolution. — 2006. V.6. — P 425-435.
5. Matsui S., Greenberg H. Astroviruses. // Knipe D. M., Howley P.M., et al. (Eds.), Fields Virology. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia. — 2001. — P. 875-893.
6. Naficy A.B., Rao M.R., Holmes J.L., et al. Astrovirus diarrheal Egyptian children // J Infect Dis. — 2000. — V. 182. — P. 685-690.
7. Willcocks M.M., Brown T.D.K., Madeley C.R., Carter M.J. The complete sequence of a human astrovirus // J Gen Virol, 1994. — V. 75. — P. 1785-1788.
8. Wilhelmi L., Roman E., Sanchez-Fauquier A. Viruses causing gastroenteritis. // Clin. Microbiol. Infect. 2003. V. 9. — P. 247-262.

Адрес для переписки: Тикунова Нина Викторовна — д.б.н., зав. лабораторией разработки средств экстренной профилактики ФГУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора (630559 Новосибирская область, пос. Кольцово). Телефон (383) 336-58-95 E-mail: tikunova@vector.nsc.ru