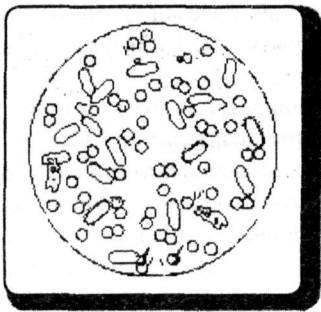




КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ НОЗОКОМИАЛЬНОЙ РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Владивостокский государственный медицинский университет,
г. Владивосток

Ротавирусная инфекция (РВИ) является одной из наиболее частых причин развития нозокомиальных кишечных инфекций у детей в стационаре [1]. Особую значимость эта проблема приобретает в связи с возрастными особенностями данного заболевания: доля ротавирусной инфекции в структуре кишечных дисфункций у детей первых трех лет жизни составляет 70% [2].

Развитие новой, нередко тяжелой, угрожающей жизни больного патологии отягощает основное заболевание, по поводу которого пациент поступил в стационар, удлиняет сроки пребывания в лечебном учреждении и сопровождается существенными экономическими затратами. Кроме того, известно, что внутрибольничные инфекции отличаются от «классических» рядом клинических особенностей, что зачастую не учитывается практическими врачами и приводит к поздней диагностике заболевания, несвоевременной и неадекватной терапии [1].

Целью исследования было изучение особенностей иммунологической реактивности организма и течения ротавирусной инфекции у детей при внутрибольничном инфицировании.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением на базе детского инфекционного отделения городской клинической больницы №2 г. Владивостока в период с 2005 по 2006 г. находилось 197 детей, больных ротавирусной инфекцией. Имели внутрибольничное инфицирование 35 детей, что составило 17,8% от всех больных РВИ, госпитализированных в инфекционный стационар. Все дети с нозокомиальной ротавирусной инфекцией первоначально поступали в стационары г. Владивостока с различными диагнозами: острый отит — 12 больных (34,3%), пневмония — 7 (20%), пиелонефрит — 5 больных (14,3%), гломерулонефрит — 5 (14,3%), лакунарная ангина — 3 (8,6%) и 3 детей (8,6%) с онкологическими заболеваниями. Характерные проявления ротавирусного гастроэнтерита в большинстве случаев (27 детей — 77,1%) развились через 5-8 дн. пребывания больных в стационарах, в 20% случаев (7 больных) — через 9-10 дн., в 11,4% (4 больных) — после 10 дн. заболевания.

У 66 детей, что составило 33,5±3,4% от всех наблюдавшихся нами случаев ротавирусного гастроэнтерита, были диагностированы смешанные кишечные инфекции (табл. 1), причем у больных с внутрибольничным инфицированием удельный вес сочетанного течения инфекционных заболеваний был достоверно выше ($p \leq 0,05$) и составил 54,3±3,6% случаев (при внебольничном инфицировании — 29,0±3,2%).

Резюме

Представлены результаты исследования особенностей клинических проявлений нозокомиальной и внебольничной ротавирусной инфекции у детей. При нозокомиальной ротавирусной инфекции выявлено частое сочетанное течение с бактериальными кишечными инфекциями, постепенное начало заболевания с нарастанием тяжести в динамике, редкое выявление катарального синдрома. Исследование уровней некоторых цитокинов в копрофильtrate показало однонаправленность выявленных изменений у больных с различными механизмами инфицирования, но большую выраженность у детей с нозокомиальной ротавирусной инфекцией.

S.N. Beniova, E.M. Zhidkov

CLINICAL AND PATHOGENETIC FEATURES OF CURRENT NOSOCOMIAL ROTAVIRUS INFECTIONS

Vladivostok State Medical University, Vladivostok

Summary

Results of the studies of nosocomial and community acquired rotoviral infection manifestations in children are presented. Nosocomial rotavirus infections are more often associated with bacterial intestinal infections, gradual onset of the disease with rapid deterioration in dynamics, with rarely revealed catarrhal syndrome. The study of levels of cytokines in stool samples has shown changes in patients of both groups, but they were more clearly marked in children with nosocomial rotavirus infection.

У 27 больных (40,9±3,5%) ротавирусная инфекция протекала в сочетании с кишечными инфекциями, вызванными патогенной флорой, в том числе с шигеллезом — (22,7%), с сальмонеллезом — (18,2%). Микст-ротавирусная инфекция с представителями условно-патогенной флоры наблюдалась в 59,1±6,1% случаев, из них с протеей — в 24,3%, со стафилококками — в 13,6%, с кишечной палочкой — в 10,6%, с клебсиеллами — в 7,6%, у 2 детей (3,0%) ротавирус сочетался с синегнойной палочкой.

Специфическая лабораторная диагностика ротавирусной инфекции была направлена на обнаружение ротавирусного антигена в кале больных с помощью ИФА-анализа, а также на определение иммунологических

Таблица 1

**Сочетанное течение ротавирусной инфекции у детей
при внебольничном и нозокомиальном инфицировании**

Вид возбудителя	Общее количество микст-инфекций, n=66		Внебольничное инфицирование микст-инфекцией, n=47		Внутрибольничное инфицирование микст-инфекцией, n=19		P
	n	%	n	%	n	%	
Патогенные:	27	40,9±3,5	20	42,6±3,5	7	36,8±3,4	≥0,05
- ротавирус + шигеллы	15	22,7±2,9	11	23,4±3,0	4	21,1±2,9	≥0,05
- ротавирус + сальмонеллы	12	18,2±2,8	9	19,2±2,8	3	15,8±2,6	≥0,05
Условно-патогенные:	39	59,1±3,5	27	57,5±3,5	12	63,2±3,4	≥0,05
- ротавирус + стафилококк	9	13,6±3,5	6	12,8±2,4	3	15,8±2,6	≥0,05
- ротавирус + кишечная палочка	7	10,6±2,2	4	8,5±1,9	3	15,8±2,6	≥0,05
- ротавирус + синегнойная палочка	2	3,0±1,2	1	2,1±1,0	1	5,3±1,6	≤0,001
- ротавирус + протей	16	24,3±3,1	12	25,5±3,1	4	21,0±2,9	≥0,05
- ротавирус + клебсиелла	5	7,6±1,9	3	6,4±1,7	2	10,5±2,2	≤0,01

изменений в реакции торможения непрямой гемагглютинации. Для выявления сопутствующей микробной флоры проводили расширенное микробиологическое исследование кала с использованием общепринятых методик. Определение цитокинов в копрофильtrate проводили путем иммуноферментного анализа с использованием реактивов R&D Diagnostics Inc. (USA) согласно прилагаемой инструкции на анализаторе «Multiscan» (Финляндия). Расчеты количества цитокинов проводили путем построения калибровочной кривой с помощью компьютерной программы. Количество выражали в пикограммах на миллилитр (пг/мл).

Анализ уровней цитокинов проводился в первые дни заболевания — на 1-3 день и в динамике — на 7-10 дни заболевания.

Результаты и обсуждение

Удельный вес детей в возрасте до 3 лет был достоверно выше ($p<0,05$) в группе больных с нозокомиальной РВИ и составил $85,7\pm6,7\%$, в сравнении с внебольничным заражением — $78,2\pm2,2\%$. Во многом это объясняется большой частотой госпитализации детей раннего возраста, что повышает риск внутрибольничного инфицирования.

При внебольничном инфицировании ротавирусные гастроэнтериты протекали преимущественно в легких ($28,4\pm6,1\%$) и среднетяжелых ($49,7\pm5,1\%$) формах, тогда как при внутрибольничной РВИ увеличивалось число тяжелых форм болезни ($37,4\pm13,9\%$).

Сравнительный анализ клинических проявлений моно-ротавирусной инфекции у детей с различными механизмами заражения выявил, что при нозокомиальной РВИ заболевание чаще начиналось подостро, с постепенным нарастанием клинической симптоматики и утяжеле-

нием состояния больного к 3 дн. болезни. У больных с внутрибольничной РВИ достоверно ($p<0,05$) чаще регистрировали рвоту, боли в животе.

При внебольничном инфицировании РВИ чаще протекала в форме энтерита или гастроэнтерита ($87,0\pm3,1\%$), симптомы вовлечения толстого кишечника в патологический процесс наблюдали только у 15 больных ($13,0\pm3,1\%$), тогда как при нозокомиальной инфекции признаки колита (патологические примеси в стуле, сигмоидит) выявлялись в $65,0\pm12,5\%$ случаев.

Мы допускаем, что высокая частота поражения толстого кишечника у больных с нозокомиальной моно-ротавирусной инфекцией, возможно, обусловлена недостаточной верификацией сочетанных бактериальных инфекций, так как большинство детей этой группы получали массивную антибактериальную терапию по поводу заболевания, приведшего к первичной госпитализации. Необходимо отметить более редкое выявление катарального синдрома у больных с нозокомиальной РВИ ($25,0\pm10,8\%$, в сравнении с внебольничной РВИ — $72,2\pm4,2\%$; $p<0,05$), что обусловлено приоритетом контактного пути распространения ротавируса при внутрибольничном заражении [3].

Кроме того, доказана возможность двухволнового течения РВИ у детей с преимущественно катаральными явлениями в начале заболевания и последующим развитием кишечного синдрома на 1-2 нед. от начала заболевания [4], что в ряде случаев, особенно при наличии у ребенка хронической ЛОР-патологии, неверно интерпретировалось врачами.

Сходные особенности течения болезни были выявлены нами и при сравнении клинических проявлений микст-ротавирусной инфекции у детей с внебольничным и нозокомиальным инфицированием. Доказано, что эффективная противовирусная защита организма опосредуется преимущественно активацией клеточного иммунитета, зависящего от Th-1 иммунного ответа [5].

Анализ некоторых показателей цитокинового профиля у больных РВИ в острый период болезни выявил достоверное повышение уровня провоспалительного цитокина INF- γ в месте входных ворот инфекции (табл. 2). Известно, что провоспалительные цитокины, синтезирующиеся в очаге воспаления, вызывают активацию и увеличение проницаемости эндотелия, повышение экспрессии адгезионных молекул и усиление прокоагулянтной активности [6].

Выраженность местной воспалительной реакции контролировалась повышением уровня противовоспалительного цитокина IL-10, естественного антагониста INF- γ , причем дисбаланс цитокинов со снижением показателя отношения INF- γ /IL-10 был более выражен у детей с внутрибольничным инфицированием РВИ, т.е. при условии наличия у больных сопутствующего соматического, нередко тяжелого заболевания.

В последние годы получены убедительные данные, свидетельствующие в пользу ключевой роли IL-12 в иммунопатогенезе Th-1 опосредованных заболеваний и инициации эффективной противовирусной защиты [7]. IL-12 представляет собой гетеродимер, состоящий из тяжелой (IL-12p40) и легкой (IL-12p70) цепей, являющихся естественными конкурентами при воздействии на направления дифференцировки Th-0-лимфоцитов на Th-1 и Th-2 [7].

Концентрация цитокинов в копрофильtrate у больных ротавирусной инфекцией

Показатель	Уровень цитокинов в копрофильtrate, пг/мл (M±m)												
	Контроль (n=30)	Внебольничное инфицирование (n=27)						Внутрибольничное инфицирование (n=18)					
		легкая форма (n=8)		ср. тяжелая форма (n=14)		тяжелая форма (n=5)		легкая форма (n=4)		ср. тяжелая форма (n=8)		тяжелая форма (n=6)	
		1-3 дн.	7-10 дн.	1-3 дн.	7-10 дн.	1-3 дн.	7-10 дн.	1-3 дн.	7-10 дн.	1-3 дн.	7-10 дн.	1-3 дн.	7-10 дн.
IFN-γ	46,6 ±1,9	105,0 ±7,7*	58,6 ±2,1*	136,9 ±13,7*	121,6 ±9,4*	143,3 ±16,7*	132,9 ±13,7*	94,5 ±4,2*	97,6 ±9,5*	114,6 ±9,1*	109,5 ±12,9*	107,4 ±8,1*	130,3 ±11,4*
IL-10	36,3 ±3,4	71,9 ±2,6*	42,7 ±2,1	134,3 ±11,3*	110,1 ±4,6*	161,8 ±13,1*	165,0 ±11,9*	75,9 ±4,7*	81,8 ±2,4*	137,6 ±22,1*	145,4 ±10,0*	157,8 ±11,1*	171,8 ±19,0*
IL-12(40)	19,5 ±0,9	44,5 ±5,9*	26,0 ±1,9**	71,7 ±5,8*	61,7 ±4,7*	94,2 ±2,7*	108,7 ±25,4*	47,7 ±10,2*	52,2 ±9,3*	78,9 ±8,8*	81,9 ±6,1*	95,7 ±6,3*	97,4 ±23,6*
IL-12(70)	12,9 ±0,7	44,1 ±4,1*	21,3 ±1,8**	42,2 ±5,8*	32,1 ±5,8*	46,2 ±1,2*	45,9 ±5,7*	26,8 ±4,9*	28,6 ±2,8*	34,8 ±5,6*	32,9 ±4,5*	32,7 ±3,2*	31,6 ±5,8*
IFN-γ/IL-10	1,3	1,5	1,4	1,0	1,1	0,9	0,8	1,2	1,2	0,8	0,8	0,7	0,8
IL-12(40) /IL-12(70)	1,5	1,0	1,2	1,7	1,9	2,0	2,4	1,8	1,8	2,3	2,4	2,9	3,1

Примечания. * — $p < 0,001$; ** — $p < 0,01$ — достоверность различий с показателями с контрольной группой.

При оценке значения уровней субъединиц IL-12 (p40 и p70), в нашем исследовании было выявлено повышение уровней обеих фракций IL-12, однако у детей с внебольничной РВИ, в структуре которой преобладали легкие и среднетяжелые формы болезни, соотношение IL-12p40/IL-12p70 оставалось сбалансированным, тогда как при нозокомиальной РВИ наблюдали приоритет IL-12(p40) — цепи, активирующей Th-2 тип иммунного ответа. Кроме того, достоверно более высокая концентрация биоактивного димера IL-12(p70) в копрофильtrate у больных с внебольничной РВИ способствовала, вероятно, более адекватной иммунореактивности, опосредуя экспансию различных эффекторных клеток в месте входных ворот инфекции, что сопровождалось более легким течением заболевания.

При исследовании уровней цитокинов в динамике болезни на 7-10 дн. болезни у всех больных сохранялись выявленные изменения цитокинового профиля. Вместе с тем у больных с внебольничной РВИ регистрировали тенденцию к снижению повышенных показателей, тогда как у больных с нозокомиальной РВИ иммунопатологические реакции нарастали, что сопровождалось удлинением сроков выздоровления. Так, длительность сохранения симптомов интоксикации у больных с внутрибольничной РВИ составила в среднем $6,4 \pm 0,7$ дн., в сравнении при внебольничной РВИ, — $4,9 \pm 0,3$ дн. ($p < 0,05$), повышение температуры тела наблюдалось в течение $3,7 \pm 0,3$ и $2,9 \pm 0,2$ дн. соответственно ($p < 0,05$), диарея — $6,8 \pm 0,2$ и $5,7 \pm 0,3$ дн. соответственно ($p < 0,05$), боли в животе — $2,9 \pm 0,3$ и $1,9 \pm 0,2$ дн. соответственно ($p < 0,05$).

Таким образом, проведенное исследование позволило выявить следующие клинико-иммунологические особенности нозокомиальной РВИ у детей.

1. Внутрибольничное инфицирование ротавирусной инфекцией у детей в $54,2 \pm 8,5\%$ случаев сопровождается

развитием микст-форм болезни, что достоверно ($p < 0,05$) превышает аналогичный показатель при внебольничном заражении — $29,0 \pm 3,5\%$.

2. Нозокомиальная РВИ характеризуется подострым началом заболевания в $84,2 \pm 8,3\%$ случаев с нарастанием тяжести в динамике болезни; редким выявлением катарального синдрома.

3. Симптомы поражения толстого кишечника наблюдались у $50,0 \pm 12,5\%$ больных нозокомиальной моно-ротавирусной инфекцией (при внебольничном заражении — в $13,0 \pm 3,1\%$; $p < 0,001$). Частота колитов при микст-формах РВИ не зависела от механизма заражения больных.

4. Изменения цитокинового профиля в месте входных ворот инфекции у больных с различными механизмами инфицирования характеризуются однонаправленностью с преимущественной активацией Th-1 иммунного ответа, но имеют большую выраженность и длительность у детей с нозокомиальной РВИ.

Л и т е р а т у р а

1. Боковой А.Г., Иваненок М.А., Ковалев И.В. и др. // Детские инфекции. 2001. №1. С. 28-31.
2. Васильев Б.Я., Васильева Р.И., Лобзин Ю.В. Острые кишечные заболевания. СПб.: Лань, 2000. 271 с.
3. Григорович М.С., Бондаренко А.Л., Зайцева Г.А. и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. 1999. №6. С. 34-38.
4. Боковой А.Г., Карпович Л.Г., Евренкова Е.Э. и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2000. №4. С. 23-26.
5. Ершов Ф.И. // Цитокины и воспаление. 2004. №2. С. 3-6.
6. Фрейдлин И.С. // Тихоокеанский мед. журнал. 1999. №3. С. 13-19.
7. Фрейдлин И.С. // Иммунология. 1999. №4. С. 5-10.

