

Е.В. Михайлова<sup>1</sup>, А.Н. Данилов<sup>2</sup>, Д.Ю. Левин<sup>1</sup>, А.П. Кошкин<sup>1</sup>, С.А. Каральский<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Российская Федерация

<sup>2</sup> Министерство здравоохранения Саратовской области, Российская Федерация

## Ротавирусная инфекция у детей: клиническая картина, оценка эффективности противовирусной терапии

### Контактная информация:

Михайлова Елена Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского, главный детский инфекционист МЗ Саратовской области

Адрес: 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112, тел.: (8452) 95-16-24, e-mail: evm808@mail.ru

Статья поступила: 20.11.2012 г., принята к печати: 06.12.2012 г.

В статье анализируются клинико-лабораторные особенности ротавирусной инфекции у детей, характеризуются симптомы, отражающие степень тяжести заболевания. Дано клинико-лабораторное обоснование необходимости применения противовирусных препаратов у детей в возрасте 3–7 лет при среднетяжелой и тяжелой формах ротавирусной диареи. Приведены данные по эффективности исследуемого противовирусного средства при ротавирусной инфекции у детей.

**Ключевые слова:** дети, ротавирусная инфекция, клинические проявления, противовирусное средство.

(Вопросы современной педиатрии. 2012; 11 (6): 98–102)

### ВВЕДЕНИЕ

Острые кишечные инфекции занимают одно из ведущих мест в структуре инфекционной заболеваемости. 60–65% всех случаев острых кишечных инфекций регистрируют у детей. При этом особенно высока заболеваемость среди детей раннего возраста (до 70%) [1].

В последние годы существенно возросла роль ротавирусной инфекции в возникновении патологии детского возраста. Во всем мире ежегодно около 3 млн детей умирают от диареи, при этом 600–800 тыс. смертельных случаев приходится на долю ротавирусной инфекции. По данным зарубежных авторов, около 6% всех эпизодов диареи и 20% смертельных случаев, связанных с диареей, ассоциированы с ротавирусами [2].

В России частота ротавирусного гастроэнтерита среди острых кишечных инфекций составляет 7–35%, а среди детей до 3 лет превышает 60% [3]. Следует отметить появившуюся в последние годы тенденцию к росту числа детей, заболевших ротавирусной инфекцией. Периодически происходят вспышки нозокомиальной ротавирусной инфекции.

Вопросы терапии вирусных диарей по-прежнему остаются актуальными. В отличие от острых кишечных инфекций, вызванных бактериальными патогенами, при которых имеется возможность использования специфической антибиотикотерапии, химиопрепаратов и других альтернативных средств, при вирусных диареях эффективное этиотропное лечение пока еще остается проблемой.

E.V. Mikhailova<sup>1</sup>, A.N. Danilov<sup>2</sup>, D.Yu. Levin<sup>1</sup>, A.P. Koshkin<sup>1</sup>, S.A. Karal'skii<sup>1</sup>

<sup>1</sup> V.I. Razumovskii Saratov State Medical University, Russian Federation

<sup>2</sup> The Ministry of Health of Saratov region, Russian Federation

## Rotaviral infection in children: clinical presentation and assessment of antiviral treatment efficacy

In this article the clinical and laboratory symptoms of rotaviral infection in children are analyzed and the symptoms which reflect the severity of disease are characterized. The authors give clinical and laboratory basis for antiviral drugs usage in children at the age of 3–7 years old with moderate and severe forms of rotaviral diarrhea. The data on efficacy of the studied antiviral immunostimulating agent in rotaviral infection in children are represented in this article.

**Key words:** children, rotaviral infection, clinical presentation, antiviral immunostimulating agent.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2012; 11 (6): 98–102)

Учитывая накопленные данные о персистенции ротавируса после перенесенной ротавирусной инфекции в катамнезе [4–6], необходим поиск препаратов, которые могут повысить эффективность элиминации ротавирусов.

В связи с этим несомненный интерес представляет использование противовирусных препаратов, таких как, например, Арбидол (производства компании «Фармстандарт»). Ряд исследований, проведенных в ведущих медицинских учреждениях Российской Федерации, демонстрирует положительный эффект при использовании данного препарата в терапии вирусных диарей у детей [7].

**Цель исследования:** изучить клинико-лабораторные особенности ротавирусной инфекции и оценить эффективность применения исследуемого препарата у детей в возрасте 3–7 лет.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

### Участники исследования

Было проведено комплексное клинико-лабораторное наблюдение за 70 детьми в возрасте 3–7 лет, находившимися на стационарном лечении в Областной детской инфекционной клинической больнице г. Саратова с диагнозом: «Кишечная инфекция ротавирусной этиологии». У всех больных диагноз был подтвержден методом иммуноферментного анализа: в кале обнаружены антигены ротавируса. 3-кратно выполняли бактериологическое исследование фекалий, серологическое исследование для исключения других этиологических факторов кишечных инфекций.

Все обследованные дети поступали в стационар на 1–2-й день заболевания с клинической картиной гастроэнтерита. Исследование проводилось в зимнее время года (ноябрь–февраль).

40 детей (1-я группа) в составе терапии получали исследуемый препарат в комбинации с базовым лечением (регидратация и энтеросорбенты). Группа сравнения (30 детей) получали только базовую терапию. Сравнимые группы были сопоставимы по полу, возрасту и степени тяжести заболевания.

Препарат назначали в дозировке 50 мг 4 раза в день в течение 5 дней.

### Методы исследования

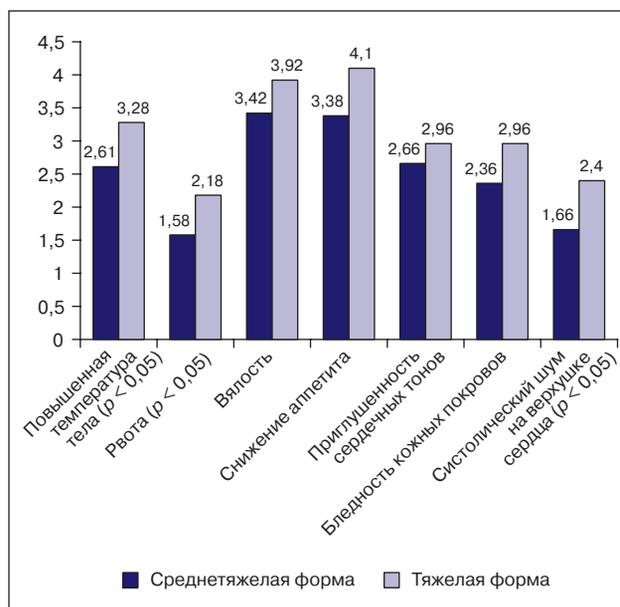
Всем больным проводилось клинико-лабораторное и инструментальное обследование при поступлении и в период лечения. Лабораторную диагностику ротавирусной кишечной инфекции, а также оценку элиминации ротавирусов на фоне проводимой терапии выполняли посредством детекции антигенов ротавируса методом иммуноферментного анализа в остром периоде и во время лечения. Для детекции был использован набор «Ротавирус-антиген-ИФА-БЕСТ» (Вектор-Бест, Россия).

В качестве универсального показателя степени выраженности воспалительного процесса оценивали содержание С-реактивного белка в сыворотке крови. Для оценки выраженности токсикоза использовали определение содержания молекул средней массы (МСМ) в моче.

### Статистическая обработка данных

Статистический анализ результатов выполняли на персональном компьютере при помощи пакета программ для обработки статистических данных StatPlus 2005 v.3.5 и программы MS Excel, входящей в пакет MS Office 2007.

**Рис. 1.** Продолжительность симптомов интоксикации (в днях) при среднетяжелой и тяжелой формах ротавирусной инфекции



При обработке полученных данных производили расчет средней величины  $M$  и  $m$  — стандартной ошибки среднего значения.

Перед проведением анализа производили проверку распределения на нормальность. В зависимости от характера распределения выборки применяли параметрические либо непараметрические критерии оценки.

Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

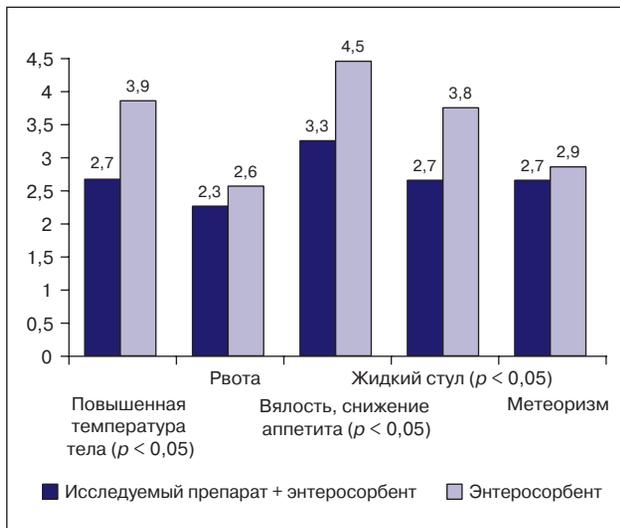
У всех наблюдаемых детей ротавирусное заболевание начиналось остро, с сочетания симптомов жидкого стула, рвоты и повышенной температуры тела, описанного в зарубежной литературе как DFV-синдром (диарея, лихорадка, рвота). Наибольшее число заболевших было зарегистрировано в период с ноября по февраль (в холодное время года). Преобладали среднетяжелые формы заболевания — до 60% общего числа заболевших детей в возрасте 3–7 лет. Тяжесть состояния в острый период ротавирусной инфекции определялась симптомами эксикоза, интоксикацией.

Анализ основных симптомов ротавирусной инфекции показал, что при среднетяжелой и тяжелой формах заболевания доминировал синдром гастроэнтерита (96%). Другие клинические синдромы встречались примерно с одинаковой частотой.

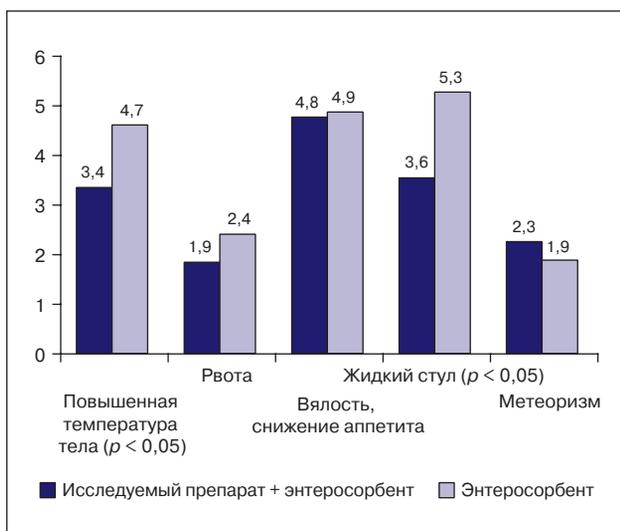
Синдром интоксикации у больных с различной степенью тяжести ротавирусной инфекции имел характерные отличия как по продолжительности симптомов заболевания в острый период, так и в лабораторных показателях, характеризующих выраженность токсикоза (рис. 1).

Повышенная температура тела при среднетяжелой форме ротавирусной инфекции была зарегистрирована в 94,3% случаев, тогда как при тяжелой форме этот симптом имел место у 100% детей. Продолжительность гипертермии при тяжелой форме болезни была достоверно больше (на 0,5–0,6 сут), чем при среднетяжелом течении.

**Рис. 2.** Продолжительность симптомов (в днях) при среднетяжелой форме ротавирусной инфекции в сравниваемых группах



**Рис. 3.** Продолжительность симптомов (в днях) при тяжелой форме ротавирусной инфекции в сравниваемых группах



нии ( $p < 0,05$ ). Температуру выше  $39^{\circ}\text{C}$  в 2 раза чаще фиксировали у детей с тяжелой формой ротавирусной диареи (26–32%), при среднетяжелой — только в 12–14% случаев. Рвота наблюдалась у 86–89% пациентов. У детей с тяжелой формой инфекции практически в 50% случаев отмечалась повторная рвота (более 5 раз за сут), тогда как у больных со среднетяжелой формой в 82,8% случаев рвота была эпизодической. Продолжительность ее была достоверно выше при тяжелом течении ротавирусной инфекции ( $p < 0,05$ ).

Вялость и снижение аппетита зарегистрированы у 100% больных, продолжительность симптомов была достоверно больше при тяжелой форме ротавирусной инфекции ( $p < 0,05$ ).

Отмечался симптом вздутия и урчания в животе (при среднетяжелой форме — в 57–63%, при тяжелой — в 45–59% случаев). При тяжелой форме ротавирусной инфекции продолжительность симптома была несколько больше, но этот показатель был недостоверен ( $p > 0,05$ ).

Частота встречаемости таких симптомов, как болезненность при пальпации живота и боли в животе, была приблизительно одинаковой (15–25%). У всех наблюдаемых больных с ротавирусной диареей продолжительность данных симптомов не имела достоверных различий. Ацетонемический синдром диагностировали у 20,9% больных со среднетяжелой формой и у 34,2% детей с тяжелой формой заболевания.

Продолжительность диарейного синдрома при тяжелой форме ротавирусной инфекции была достоверно выше (на 1,5 сут), чем при среднетяжелой ( $p < 0,05$ ).

Содержание МСМ имело достоверные различия в зависимости от степени тяжести заболевания ( $p < 0,05$ ). При среднетяжелой форме ротавирусной инфекции их уровень в моче составил  $0,42 \pm 0,004$  опт. ед., при тяжелой —  $0,467 \pm 0,008$  опт. ед.

Нами была проведена клинико-лабораторная оценка эффективности противовирусной терапии исследуемым препаратом при среднетяжелых и тяжелых формах ротавирусной инфекции.

Установлено, что при среднетяжелой форме заболевания клинический эффект препарата проявлялся уменьшением длительности диарейного синдрома на 1,1 сут по отношению к группе сравнения ( $p < 0,05$ ). Лекарственное средство также повлияло на длительность интоксикации: повышенная температура тела у детей, его получавших, оказалась на 1,2 сут меньше, чем в группе сравнения ( $p < 0,05$ ). Также в этой группе на 1,2 сут уменьшилась продолжительность симптомов вялости и снижения аппетита ( $p < 0,05$ ) (рис. 2).

Уровень МСМ в моче был достоверно ниже при использовании исследуемого препарата у больных со среднетяжелой формой заболевания (у детей, получавших препарат, —  $0,396 \pm 0,009$  опт. ед., в группе сравнения —  $0,436 \pm 0,013$  опт. ед.;  $p < 0,05$ ).

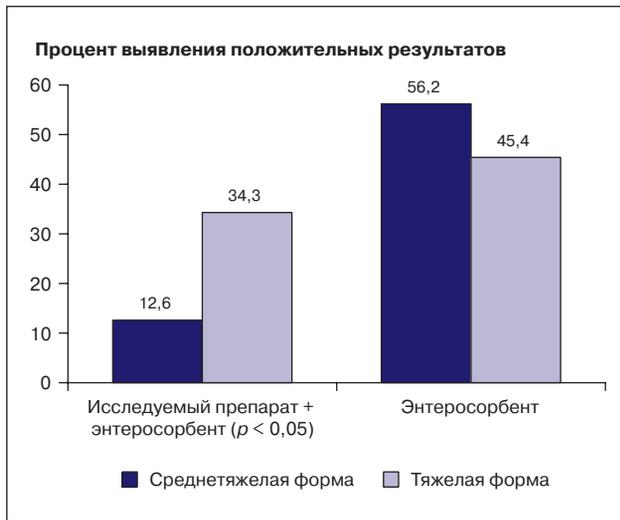
При определении концентрации С-реактивного белка в сыворотке крови в начале заболевания и на фоне лечения при среднетяжелой форме ротавирусной инфекции обнаружили, что у детей, получавших противовирусную терапию, процент положительных результатов был в 2 раза ниже, чем в группе сравнения ( $p < 0,05$ ).

Применение Арбидола при тяжелой форме заболевания продемонстрировало его влияние на продолжительность гипертермии тела: она была достоверно меньше (на 1,3 сут;  $p < 0,05$ ), как и диарейный синдром (на 1,7 сут;  $p < 0,05$ ) (рис. 3).

При определении сывороточного содержания С-реактивного белка в начале заболевания и на фоне лечения было установлено, что у детей, получавших противовирусную терапию, процент положительных результатов при тяжелой форме заболевания был ниже в 1,7 раза (у детей, получавших исследуемый препарат — 56%, в группе сравнения — 95%). У больных с тяжелой формой ротавирусной инфекции содержание МСМ в моче не имело достоверных различий в обеих группах ( $p > 0,05$ ).

Помимо положительного влияния на клиническое течение заболевания и лабораторные показатели воспаления, применение исследуемого лекарственного средства способствовало снижению длительности персистенции ротавирусов. Так, установлено, что при среднетяжелой форме ротавирусной инфекции на фоне применения противовирусного препарата процент положительных результатов детекции антигенов вируса по окончании терапии снижался в 3 раза ( $p < 0,05$ ), при тяжелой форме

**Рис. 4.** Обнаружение ротавирусов в копрофильtrate методом иммуноферментного анализа на 5-й день при среднетяжелой и тяжелой формах ротавирусной инфекции в группах с различными методами лечения



также была отмечена положительная динамика элиминации ротавирусов (рис. 4).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ротавирусная инфекция всегда начинается остро, с сочетания повышенной температуры тела, рвоты и жидкого стула. В 96% случаев заболевание протекает с развитием синдрома гастроэнтерита.

Тяжесть состояния в острый период ротавирусной инфекции определяется симптомами эксикоза и токсикоза, продолжительность которых достоверно зависит от форм заболевания. Ацетонемический синдром выявляют у 23–34% больных со среднетяжелой формой и у 56–62% детей с тяжелой формой болезни.

Включение в комплексную терапию препарата Арбидол способствует интенсификации лечения кишечных инфекций ротавирусной этиологии у детей: более быстрому регрессу симптомов интоксикации, достоверному уменьшению продолжительности диарейного синдрома, уменьшению длительности персистенции ротавируса (при среднетяжелой форме — в 3 раза, при тяжелой форме — в 1,3 раза).

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Васильев Б. Я., Васильева В. И., Лобзин Ю. В. Острые кишечные заболевания: ротавирусы и ротавирусная инфекция. С.-Пб.: Лань. 2000. 272 с.
2. Parashar U. D. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerging infectious diseases*. 2003; 9: 565–572.
3. Тихомирова О. В., Сергеева Н. В., Сироткин А. К. Вирусные диареи у детей: особенности клинического течения и тактика терапии. *Детские инфекции*. 2003; 3: 7–11.
4. Григорович М. С. Клинико-иммунологическая характеристика ротавирусной инфекции у детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 1998. 20 с.
5. Учайкин В. Ф., Талалаев А. Г., Новикова А. В. Роль ротавирусов в хронической гастроэнтерологической патологии у детей. *Детские инфекции*. 2003; 1: 10–12.
6. Conner M. E., Ramig R. F. Viral enteric diseases. In: *Viral Pathogenesis*. N. Nathanson (ed.). N.-Y.: Lippincott-Raven. 1997. P. 713–743.
7. Малышев В. В., Семена А. В., Петухов В. С., Мясников И. О. Опыт применения Арбидола в эпидемическом очаге ротавирусной инфекции. *Журнал инфектологии*. 2009; 1 (4): 44–48.

## Из истории медицины



Ваксман

### Стрептомицин в борьбе с туберкулезом

В 40-е годы XX столетия наконец удалось добиться существенных результатов в борьбе со страшной болезнью — туберкулезом. Огромный вклад в эту победу внесло новое оружие врачей — стрептомицин, который открыл американский микробиолог Ваксман.

Изучая микробиологию почвы в сельскохозяйственном колледже в Рутгерсе, Ваксман вспоминал: «Рядом с землей я решил искать ответы на многочисленные вопросы о цикличности жизни в природе». Советы доктора Я. Липмана, возглавлявшего кафедру бактериологии, и общение с другими профессорами колледжа помогли молодому ученому серьезно заняться изучением микроскопических популяций в почве, их роли в почвенных процессах и биохимической активности микроорганизмов.

В ходе экспериментов Ваксман обнаружил многочисленные колонии организмов, с одной стороны, похожих на колонии бактерий, с другой — больше напоминавших грибы, что и навело на мысль: эти бактерии, образующие ветвящиеся клетки и напоминающие грибки, — актиномицеты — играют важную роль в жизни почв.

Совмещая работу микробиологом на Нью-Джерсийской экспериментальной станции и в промышленных лабораториях, Ваксман стал изучать гумус: его природу, возникновение, распад и роль микробов в этих процессах. Результаты исследований он изложил в многочисленных статьях и книгах (одна из них — «Библия микробиологии почв», 1927).

Возможно, так до конца жизни ученый и занимался бы исследованием почв, если бы к нему не обратилась

Американская национальная ассоциация по борьбе с туберкулезом. Просьбу не назовешь обычной: изучить процесс разрушения палочки Коха в почве.

Сначала Ваксман, который в жизни не имел дела ни с одним возбудителем болезни и не помышлял об открытии средства против туберкулеза, решил проверить, действительно ли туберкулезные бактерии погибают в земле? Первая же лабораторная проверка подтвердила предположение. Покрытые землей культуры коховских палочек очень скоро исчезли — рассосались, как будто их и не было в лаборатории. Земля уничтожила их. Но Ваксман отлично знал — не сама земля, а микробы, которые в ней находились. Вопрос — какие именно? Десять тысяч разных микроорганизмов почвы исследовал Ваксман с сотрудниками в поисках того единственного, который находился в комке земли, покрывавшем туберкулезную культуру в первом опыте! Только спустя годы было найдено неядовитое вещество, названное «стрептомицином», которое отлично справлялось с бактериями Коха. Антибиотик испытали на морских свинках, зараженных полновесной дозой туберкулеза, от которой ни одна свинка не могла бы выжить, но ни одна из них даже не заболела.

В 1952 году Ваксману была присуждена Нобелевская премия по физиологии и медицине.