

РОТАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ И ЕЕ СОЧЕТАННЫЕ ФОРМЫ*

Плоскирева А. А.

ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора

ROTAVIRUS INFECTION IN CHILDREN AND ITS COMBINED FORMS

Ploskireva A. A.

Federal Budget Institution of Science "Central Research Institute of Epidemiology" of The Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance

**Плоскирева
Антонина Александровна**
Ploskireva Antonina A.
antonina@ploskireva.com

Плоскирева Антонина Александровна, к.м.н., доцент, старший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии

Ploskireva Antonina Aleksandrovna, PhD, associate Professor, senior researcher, clinical Department of infectious pathology

Резюме

* Иллюстрации к статье –
на цветной вклейке.

Острые кишечные инфекции (ОКИ) сохраняют свою значимость для клинической практики. Как в нашей стране, так и за рубежом показано изменение этиологической структуры ОКИ у детей, заключающееся в доминировании возбудителей вирусной этиологии и, в первую очередь, ротавирусной инфекции, однако в последние годы возросла значимость сочетанных форм вирусных ОКИ, что требует установления особенностей их клинических проявлений. В статье подробно изложены результаты собственных многолетних наблюдений, показывающие особенности клинических проявлений ротавирусной инфекции и ее сочетанных форм (с норовирусной инфекцией, сальмонеллезом и антибиотик-ассоциированной диареей) у детей.

Проведенное исследование показало, что для четверти пациентов ротавирусная инфекция может носить характеризуется клиническими проявлениями обеих возбудителей. При этом для сочетанных форм ротавирусной инфекции с сальмонеллезом характерно доминирование клинических симптомов сальмонеллеза, а для сочетанных с норовирусной инфекцией — доминирование проявлений ротавирусной инфекции. Развитие гастроэнтероколита при ротавирусной инфекции требует исключения сочетанного течения данной инфекции с антибиотик-ассоциированной диареей.

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017; 142 (6): 26–30

Summary

Acute intestinal infections (All) are important for clinical practice. Many experts shows that there are the change in the etiological structure of All in children. There is a dominance of pathogens of viral etiology, primarily rotavirus. However, in recent years there is growing importance of combined forms of viral All. This requires the establishment of the characteristics of their clinical manifestations. In the article there are results of own long-term observations, showing the peculiarities of the clinical appearances of rotavirus infection and its combined form (with a norovirus infection, salmonellosis and antibiotic-associated diarrhea) in children.

Key words: acute intestinal infections, children, the rotavirus infection

Ekspierimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2017; 142 (6): 26–30

Острые кишечные инфекции (ОКИ) были и остаются одной из важнейших проблем как отечественной, так и зарубежной педиатрии [1,2]. Экономическая значимость ОКИ была подчеркнута в Государственном докладе «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2014 году», где было показано, что ущерб от острых кишечных инфекций, вызванных неустановленными инфекционными возбудителями и пищевых токсикоинфекций неустановленной этиологии составил 12815798,5 тысяч рублей в год, а для ОКИ установленной этиологии – 5864616,1 тысяч рублей в год [3].

Важным аспектом эпидемиологии ОКИ у детей является смена доминирующих возбудителей:

в настоящее время лидирующие позиции занимают вирусные агенты, среди которых наиболее значимыми являются ротавирусы [4–6]. Ротавирусные инфекции (РВИ) на сегодняшний день представляет одну из самых серьезных проблем для педиатров во всем мире, обуславливая не только высокую заболеваемость, но и летальность у детей. В постановлении Главного государственного санитарного врача Российской Федерации Г.Г. Онищенко от 19.03.2010 № 21 «О профилактике острых кишечных инфекций» сказано: «Рост в последние годы показателей заболеваемости ОКИ, вызванных установленными бактериальными и вирусными возбудителями в Российской Федерации, обусловлен, в основном, ротавирусной инфекцией, уровни заболеваемости

которой за период 1999–2009 г.г. выросли практически в 7 раз. Удельный вес указанной нозологии в структуре ОКИ увеличился с 1,4 % до 7,0 %. Наиболее поражаемым контингентом при ротавирусной инфекции являются дети до 14-ти лет, составляющие около 90 % в структуре патологии» [7].

Отличительной особенностью современной этиологической структуры ОКИ является также

увеличение доли сочетанных форм [2,4], при этом отмечаются как вирусно-бактериальные (среди которых одной из значимых является сочетание РВИ и сальмонеллеза [8], так и вирусно-вирусные сочетанные формы ОКИ.

Целью настоящего исследования было изучение клинических проявлений сочетанных форм ротавирусной инфекции у детей.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на базе клинического отдела инфекционной патологии ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (руководитель д.м.н., профессор А.В. Горелов) в период с 2008 по 2015 г.г. Для установления места сочетанных форм в этиологии первичных ОКИ было обследовано 1259 пациентов, больных острыми кишечными инфекциями. Оценка клинических особенностей сочетанных ОКИ у детей проводилась в дизайне наблюдательного сравнительного исследования методом «случай-контроль» сочетанных форм на основании анализа данных 413 пациентов: РВИ 271 чел. (65,6 %), норовирусная инфекция (НВИ) 44 чел. (10,7 %), сочетанные РВИ+НВИ 33 чел. (8 %), сальмонеллез 65 чел. (15,7 %)). Все дети поступали в стационар в течение первых 3-е суток от начала заболевания. Диагноз первичной инфекции подтверждался лабораторным обследованием, при котором биологический материал (рвотные массы, фекалии, кровь) забирали в приемном отделении, до поступления в лечебные отделения. Этиологическая диагностика ОКИ осуществлялась путем проведения исследований бактериологическим методом (посев фекалий, промывных вод желудка (при наличии показаний) на селективные питательные среды), серологическим методом (РПГА с коммерческими сальмонеллезным, шигеллезным и иерсиниозным диагностикумами) (зав. бактериологической лабораторией ГКУЗ ДИБ № 5 Е.П. Гулид), методом иммуноферментного анализа (диагностика РВИ с применением тест-системы «Рота-анализ» ЗАО «Биоиммуноген», Москва) (ГКУЗ ДИБ № 5,

врач – вирусолог А.И. Косоротикова), методом ПЦР для установления вирусной этиологии ОКИ (РВИ, НВИ, АсВИ, АднВИ) с использованием диагностических тест-систем «АмплиСенс» (Россия) на базе лаборатории молекулярной диагностики и эпидемиологии кишечных инфекций ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора» (зав. – д.м.н. А.Т. Подколзин).

Статистическую обработку полученных данных проводили на основании ГОСТ Р 50779.21–96 с помощью методов вариационной статистики на компьютере с использованием лицензионных программ средств Microsoft Excel. Статистический анализ включал в себя анализ количественных и порядковых данных с расчетом значений среднего арифметического (М), стандартного отклонения (SD), ошибки среднего (m), медианы (Me), 95 % доверительного интервала (ДИ). Оценка качественных переменных проводилась путем расчета значений выборочной доли (W), ее стандартной ошибки (SE). Корреляционный анализ проводился с помощью расчета коэффициента корреляции Пирсона и его ошибки. Сравнение достоверности различий количественных и порядковых переменных между группами проводили после проверки допущений для применения параметрического многофакторного одномерного дисперсионного анализа с последующим расчетом достигнутых уровней значимости по t-критериям для связанных и несвязанных выборок или непараметрическими критериями. Различия считались достоверными при $p < 0,05$, высоко достоверными – при $p < 0,01$ и $p < 0,001$ [9].

Результаты и обсуждение

В ходе исследования было установлено, что среди возбудителей острых вирусных диарей у детей всех возрастных групп лидирующие позиции при первичном инфицировании занимала РВИ (64,9±1,8 % в общей структуре и 87,6±1,4 % в структуре моноэтиологических вирусных ОКИ). Сочетанные инфекции, вызванные несколькими возбудителями ОКИ, наблюдалось у четверти пациентов – 26,0±1,6 %. При этом сочетанная РВИ и сальмонеллез была наиболее частой формой. Это объясняется доминированием в этиологической структуре вирусных ОКИ РВИ, а бактериальных – сальмонеллеза. Несколько реже регистрировались сочетанная РВИ и НВИ – 18,5±2,9 %, а так же РВИ и эшерихиозы – 19,0±2,9 % в структуре сочетанных ОКИ (рисунок 1).

Следует отметить, что не было выявлено при первичном инфицировании сочетанных форм сальмонеллеза и НВИ, астровирусной инфекции (АстВИ) и аденовирусной инфекции (АднВИ). Так же не было зарегистрировано одновременного инфицирования НВИ и АднВИ, АстВИ и АднВИ инфекциями. Последнее можно объяснить незначительным местом АстВИ и аденовирусных инфекций в общей структуре острых кишечных инфекций. Отсутствие выявленных сочетанных форм сальмонеллеза и НВИ связано, вероятно, с различием путей передачи инфекции.

Наиболее точно отражает вероятность обнаружения сочетанной формы инфекции предложенный математический расчет индекса сочетанных форм:

$$ИС = \frac{n_{comb(i)}}{N_i}$$

где ИС – индекс сочетанных форм, N_i – количество пациентов с i -той моноинфекцией, $n_{comb(i)}$ – количество пациентов с сочетанными формами i -той инфекции. Данный показатель позволяет прогнозировать вероятность обнаружения других возбудителей при установлении диагноза i -той инфекции. Чем индекс сочетанных форм меньше, тем вероятность сочетанной инфекции меньше и наоборот. Например, прогноз сочетанных форм для РВИ (коэффициент сочетанных форм=0,3) говорит о том, что на каждые 10 пациентов с РВИ будет приходиться 3 больных с сочетанными формами РВИ.

Клинические проявления ОКИ у детей характеризуются наличием ведущих и одновременно наиболее объективных симптомов: лихорадка, диарея и рвота, что нашло отражение в зарубежной литературе как DFV-синдром, что может затруднять клиническую диагностику [10]. Сравнительный анализ клинических проявлений моноэтиологических инфекций и их сочетанных форм показал наличие значимых клинических отличий.

Сочетанная форма сальмонеллеза и РВИ характеризуется доминированием клинических проявлений, свойственных сальмонеллезу, но характеризуется большей кратностью рвоты и большей длительностью основных симптомов болезни [11].

Для РВИ и сочетанной РВИ и НВИ, в отличие от НВИ, характерны большая частота диареи и лихорадки при меньшей частоте рвоты, в то время как для НВИ характерной чертой является большая частота рвоты при меньшей выраженности диарейного синдрома и лихорадочной реакции (рисунки 2, 3, 4).

Данный подход позволяет проводить клинически дифференциальную диагностику между РВИ и НВИ инфекциями и наглядно демонстрирует, что клинические проявления сочетанной РВИ+НВИ характеризуются доминированием симптомов РВИ.

Аналогичная закономерность была получена при анализе данных эхографических исследований. РВИ характеризовалась гепатомегалией ($46,7 \pm 9,1$ %), гепатоспленомегалией ($33,3 \pm 8,6$ %) и реактивными изменениями паренхимы печени ($46,7 \pm 9,1$ %) достоверно чаще умеренного характера ($p < 0,01$), в то время как при НВИ выраженность гепато- и гепатоспленомегалии была незначительной. При сочетанных формах РВИ эхографическая выраженность поражений печени и селезенки была аналогичной таковой при РВИ. Следует подчеркнуть, что развитие гепатомегалии было ассоциировано именно с РВИ, что оспаривается некоторыми авторами, так как в дебюте заболевания данный симптом встречался менее чем у 1 % больных.

Отличительной особенностью при НВИ было поражение поджелудочной железы: увеличение ее размеров (у $70,0 \pm 8,4$ % пациентов), реактивные изменения ее паренхимы ($66,7 \pm 8,6$ % больных), а также у пациентов с НВИ достоверно чаще регистрировался стаз желчи в желчном пузыре ($43,3 \pm 9,0$ % больных), чем при РВИ ($6,7 \pm 4,6$ % детей) ($p < 0,01$). Полученные данные позволяют рекомендовать в плане курации пациента с НВИ предусмотреть

проведение УЗИ органов брюшной полости с целью раннего выявления поражения органов гепато-билиарной системы и поджелудочной железы.

Для сочетанной РВИ и НВИ были характерны промежуточные позиции по частоте поражения поджелудочной железы (увеличение размеров и реактивные изменения паренхимы в $33,3 \pm 8,6$ % случаев) и желчевыводящих путей (стаз желчи в $6,7 \pm 4,6$ %) ($p < 0,05$, $p < 0,01$ соотв.) по сравнению с моноинфекциями – РВИ и НВИ.

Среди нетипичных сочетанных форм РВИ в ходе исследования были выявлены пациенты, у которых наблюдалось поражение толстой кишки, что не характерно для РВИ [12]. В ходе исследования у пациентов с подтвержденной моноэтиологической РВИ в $2,6 \pm 0,7$ % (12 детей) случаев клиническая картина заболевания характеризовалась развитием острого инфекционного гастроэнтероколита (ОИГЭК), а у 1 одного пациента ($0,2 \pm 0,2$ %) был зарегистрирован гемоколит. Заболевание сопровождалось появлением боли в животе, преимущественно в левой подвздошной области, наличием выраженных симптомов интоксикации, патологических примесей в стуле (слизь, «зелень», гной, кровь) и увеличение числа лейкоцитов в копрофильтратах более 10 в поле зрения. В научной медицинской литературе такие случаи описаны как в нашей стране, так и за рубежом [13–15]. Однако вопрос патогенеза развития синдрома колита при РВИ носит дискуссионный характер и оспаривается некоторыми учеными.

Были проанализированы данные пациентов двух групп: основная – дети, больные РВИ, проявляющейся синдромом ОИГЭК/гемоколита (12 пациентов); сравнения – дети, больные РВИ типичного течения (105 детей). У всех пациентов как в основной группе, так и в группе сравнения был выявлен единственный возбудитель – ротавирус – других возбудителей ОКИ установлено не было.

Оценка преморбидного фона по наличию аллергических заболеваний, анемий, частых респираторных инфекций, заболеваний ЖКТ в группах пациентов с ротавирусной инфекцией, проявляющейся разными клиническими синдромами (ОИГЭК и типичная РВИ) достоверных различий между группами не выявила.

Наиболее значимым фактором для пациентов у которых РВИ характеризовалась развитием ОИГЭК/гемоколита было поведение антибактериальной терапии на догоспитальном этапе, что отмечалось достоверно чаще – более чем в 5 раз – в основной группе, чем в групп сравнения.

Расчет прогностической значимости, показателей риска, чувствительности и специфичности для каждого из анализируемых факторов показал, что проведение антибактериальной терапии, предшествующее заболеванию ОКИ, является самым значимым фактором риска развития поражения толстого кишечника – в 16,7 раз увеличивает риск развития поражения толстой кишки при РВИ. При этом данный фактор характеризуется высокой специфичностью и чувствительностью применительно

	Антибактериальная терапия	Пробиотики	Старше 3 лет	Зимне-весенний период	Позднее поступление	Частые ОРЗ
Разность рисков (RD)	0,35	0,02	0,3	0,1	0,2	0,1
Относительный риск (RR)	16,6	1,1	1,64	0,3	5,1	2,4
Отношение шансов (odds ratio)	25,8	1,0	3,25	0,3	6,8	2,8
Абсолютный риск в основной группе (EER)	0,3	0,1	0,7	0,08	0,3	0,2
Абсолютный риск в контрольной группе (CER)	0,02	0,1	0,4	0,2	0,05	0,09
Стандартная ошибка относительного риска (S)	0,7	0,7	0,1	0,5	0,5	0,7
Нижняя граница 95 % ДИ (CI)	3,9	0,3	1,3	0,1	1,8	0,6
Верхняя граница 95 % ДИ (CI)	71,5	4,9	2,1	1,1	14,8	9,3
Снижение относительного риска (RRR)	15,7	0,2	0,6	0,6	4,1	1,4
Чувствительность (Se)	0,8	0,2	0,3	0,7	0,6	0,2
Специфичность (Sp)	0,8	0,8	0,9	0,1	0,8	0,9

Таблица 1.
Оценка факторов риска развития ОИГЭК при РВИ.

к наличию причинно-следственной связи с развитием поражения толстого кишечника (таблица 1).

Проведенный ROC – анализ показал, что наличие в анамнезе антибактериальной терапии является высоко специфичным для развития колита при ротавирусной инфекции (AUC ROC-кривой для пациентов основной группы (ОИГЭК) составляет 0,85).

Исходя из этого можно говорить, что ключевым в патогенезе развития поражения толстого кишечника при РВИ является развитие заболевания на фоне антибиотик-ассоциированной диареи (ААД): четкая связь начала диареи с приемом антибактериальных лекарственных средств, наличие постепенного начала заболевания с поражения толстого кишечника, меньшая выраженность симптомов обезвоживания, болевой синдром, в т.ч. в проекции толстого кишечника, наличие более выраженного интоксикационного синдрома. При этом в этиологии собственно ААД наличие клостридиальной инфекции не является обязательным (по данным

литературы *C. Difficile* инфекция регистрируется у 20 % пациентов с ААД), а ключевым звеном в патогенезе данной патологии является развитие дестабилизации в системе микробиоценоза ЖКТ. Проведенный анализ позволяет утверждать, что патогенез развития поражения толстого кишечника при РВИ обусловлен сочетанным течением с антибиотик-ассоциированной диареей.

Таким образом, проведенное исследование показало, что у четверти пациентов ротавирусная инфекция может сочетаться с другими возбудителями, из которых наиболее частыми являются *S. enteritidis* и норовирус. При этом для сочетанных форм ротавирусной инфекции с сальмонеллезом характерно доминирование клинических симптомов сальмонеллеза, а для сочетанных с норовирусной инфекцией – доминирование проявлений ротавирусной инфекции. Развитие гастроэнтероколита при ротавирусной инфекции требует исключения сочетанного течения данной инфекции с антибиотик-ассоциированной диареей.

Литература

1. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь-декабрь 2015 года (по данным формы № 1 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях») [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.rosпотребнадзор.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=5525 – (дата обращения 10.02.2016).
2. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Acute diarrhea in adults and children: a global perspective – February 2012 – URL: <http://www.worldgastroenterology.org/> -Date of access: 24.08.2016.
3. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2014 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – 2015. – 206 с.
4. Подколзин А. Т. Эпидемиологическая и клиническая характеристика острых кишечных инфекций вирусной этиологии в российской федерации / Подколзин Александр Тихонович / Автореферат дисс. на соиск. уч. ст.д.м.н. Москва – 2015 г. – 46 с.

5. Rosefeldt V. Viral etiology and incidence of acute gastroenteritis in young children attending day-care centres / Rosefeldt V., Vescari T., Pang X. L. // *Pediatrics Infection Diseases* // 2005, Vol. 24. – p. 962–965.
6. Radlović N. Acute Diarrhea in Children. / Radlović N, Leković Z, Vuletić B, Radlović V, Simić D. // *Srp Arh Celok Lek*. 2015 Nov-Dec;143(11–12):755–62. Review.
7. Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 19 марта 2010 г. № 21 «О профилактике острых кишечных инфекций» // *Российская газета*. – 2010 (30 апреля). – С. 21.
8. Милютина, Л. Н. Актуальные проблемы современных кишечных микст-инфекций у детей / Л. Н. Милютина, А. О. Голубев // *Сборник докладов научной конференции «Инновационные технологии в области образования и медицины»*. Арад (Израиль), 2012. – С. 139–147.
9. Петри, А. Наглядная медицинская статистика / А. Петри, К. Сэбин. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2010. – 169 с.
10. Staat M.A. Clinical presentations of rotavirus infection among hospitalized children / M.A. Staat, P.H. Azimi, T. Berke et al. // *Pediatr Infect Dis J*. – 2002. – Vol. 21(3). – P. 221–227.
11. Голубев А. О. Клинико-иммунологические особенности сочетанных сальмонеллезов у детей и иммунотерапия постинфекционного бактерионосительства: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. – 2013. 22 с.
12. Sanderson C. Global review of rotavirus morbidity and mortality data by age and region / Sanderson C., Clark A., Taylor D., Bolanos B. // http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2012/april/Sanderson_et_al_SAGE_April_rotavirus.pdf -Date of access: 24.08.2016.
13. Анохин, В. А. Ротавирусная инфекция у детей: современные аспекты диагностики и лечения / В. А. Анохин, С. В. Халиуллина, О. И. Биккинина, К. В. Сушников // *Практическая медицина*. – 2009. – № 7 (39). – С. 41–45.
14. Гречуха, М. Г. Галицкая, А. Г. Гайворонская, Л. С. Намазова-Баранова. Ротавирусная инфекция. Как действительно защитить детей от тяжелых гастроэнтеритов? // *Педиатрическая фармакология*. 2013; 10 (5): 14–17.
15. Hashavya S. Rotavirus-associated colitis in a six-month-old baby / Hashavya S, Wilschanski M, Averbuch D, Arbell D, Pappo O, Shteyer E. // *Pediatr Int*. 2010 Aug;52(4).

К статье

Ротавирусная инфекция у детей и ее сочетанные формы (стр. 26–30)

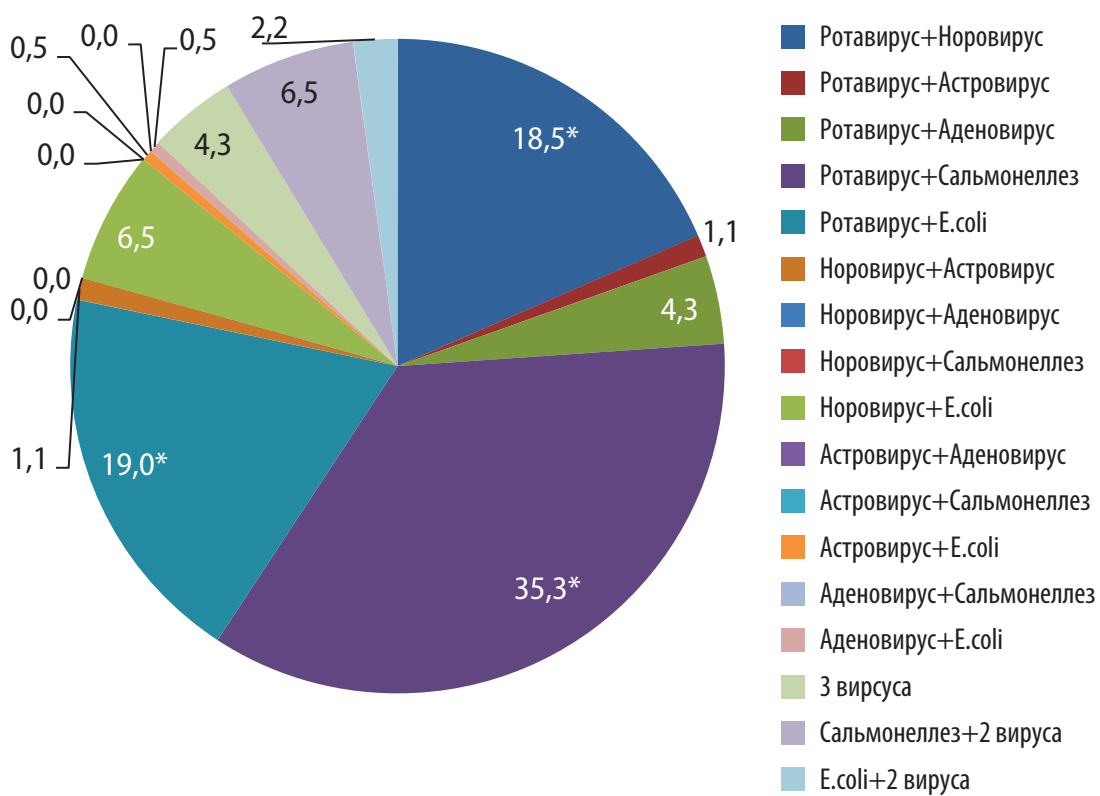


Рисунок 1.
Структура сочетанных форм
полиэтиологических ОКИ
вирусной этиологии при
первичном инфицировании,
в% (* $p<0,01$).

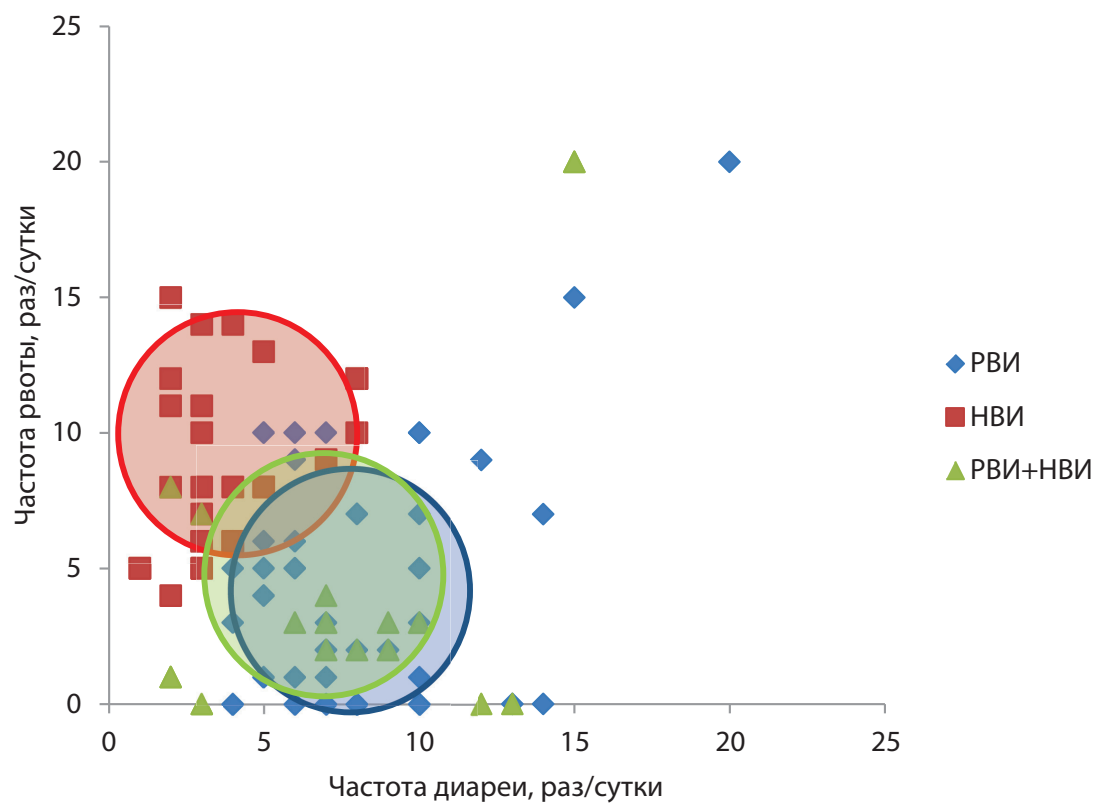


Рисунок 2.
Зависимость частоты диареи
от частоты рвоты при
разных вирусных ОКИ, раз/
сутки.

Рисунок 3.
Зависимость частоты диареи (раз/сутки) от выраженности лихорадочной реакции (°С) при разных вирусных ОКИ.

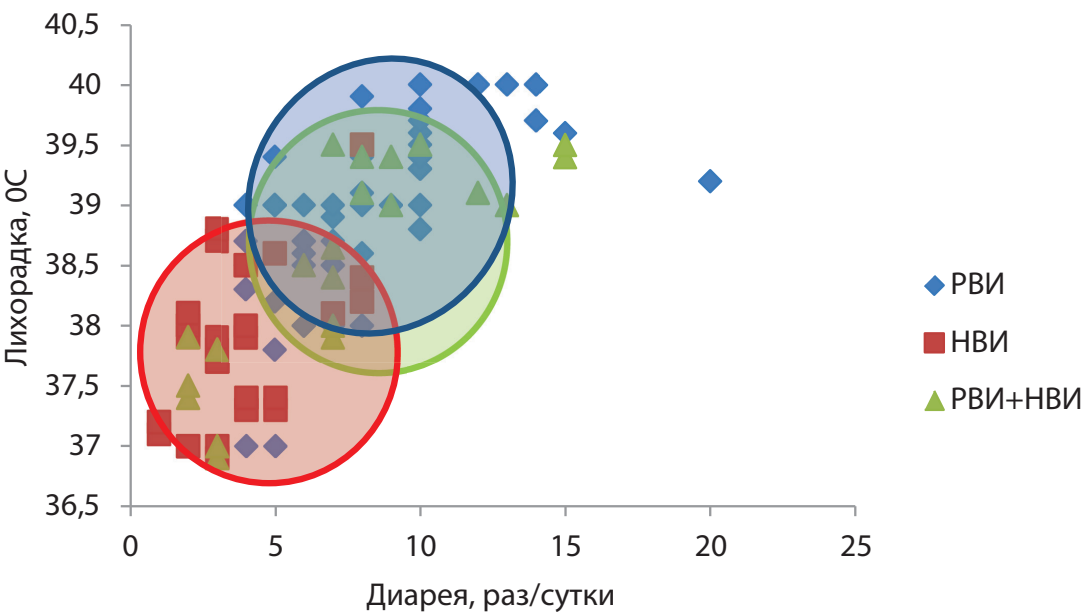


Рисунок 4.
Зависимость частоты рвоты (раз/сутки) от выраженности лихорадочной реакции (°С) при разных вирусных ОКИ.

