

ОСТРЫЙ НОРОВИРУСНЫЙ ГАСТРОЭНТЕРИТ У ВЗРОСЛЫХ

Краснова Е. И.^{1,3}, Капустин Д. В.^{1,3}, Хохлова Н. И.^{1,3}, Жираковская Е. В.², Соколов С. Н.^{2,4}, Позднякова Л. Л.³, Кузнецова В. Г.^{1,3}, Куимова И. В.^{1,3}, Панасенко Л. М.¹, Тикунова Н. В.², Патурина Н. Г.¹

¹ ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет

² ФГБУН Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН

³ ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1»

⁴ ФБУН Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора

ACUTE NOROVIRUS GASTROENTERITIS IN ADULTS

Krasnova E. I.^{1,3}, Kapustin D. V.^{1,3}, Khokhlova N. I.^{1,3}, Zhirakovskaia E. V.², Sokolov S. N.^{2,4}, Pozdnyakova L. L.³, Kuznetsova V. G.^{1,3}, Kuimova I. V.^{1,3}, Panasenko L. M.¹, Tikunova N. V.², Paturina N. G.¹

¹ Novosibirsk State Medical University

² Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of the SB RAS

³ City Infectious Clinical Hospital No.1

⁴ State Research Center of Virology and Biotechnology Vector

Краснова Е. И. —заведующий кафедрой инфекционных болезней, д.м.н., профессор

Капустин Д. В. —ассистент кафедры инфекционных болезней

Хохлова Н. И. —доцент кафедры инфекционных болезней, к.м.н.

Жираковская Е. В. —научный сотрудник лаборатории Молекулярной микробиологии, к.б.н.

Соколов С. Н. —отдел «Коллекция микроорганизмов», научный сотрудник

Позднякова Л. Л. —главный врач, к.м.н.

Кузнецова В. Г. —профессор кафедры инфекционных болезней, д.м.н., доцент

Куимова И. В. —профессор кафедры инфекционных болезней, д.м.н., доцент

Панасенко Л. М. —профессор кафедры пропедевтики детских болезней, д.м.н., доцент

Тикунова Н. В. —заведующий лабораторией Молекулярной микробиологии, д.б.н.

Патурина Н. Г. — к.м.н, доцент кафедры инфекционных болезней

Хохлова Наталья Игоревна

Khokhlova Nataliya I.

talitas@bk.ru

Резюме

Цель исследования: определение частоты и клинико-лабораторных особенностей норовирусного острого гастроэнтерита (ОГЭ) у госпитализированных взрослых жителей Новосибирска.

Материалы и методы: Обследованы 1047 больных в возрасте от 15 до 89 лет, без признаков иммуносупрессии, госпитализированных с диагнозом ОГЭ в период с января 2016 г. по апрель 2017 г. Наряду с общепринятыми методами диагностики, также исследовались фекалии методом ПЦР с использованием набора оригинальных специфических праймеров для выявления ротавирусов группы А и группы С, норовирусов второй геногруппы (HNoV GII) и астровирусов.

Результаты: Вирусная этиология была установлена у 20,8% больных ОГЭ. Преобладающими были HNoV GII (13,6%), их доминирование в числе вирусных диарей отмечалось в большинстве месяцев периода исследования. Доля ротавирусов составила 5,3%, астровирусов — 2,0%. При норовирусном ОГЭ установлена большая частота умеренной лихорадки и лимфоцитоза по сравнению с другими острыми гастроэнтеритами.

Заключение: Установленная частота вирусных ОГЭ у взрослых показывает необходимость разработки и внедрения в клиническую практику универсальных тест-систем для диагностики наиболее распространенных вирусных возбудителей. Преобладание HNoV GII в структуре вирусных диарей нацеливает на дальнейшее исследование генетического разнообразия изолятов, циркулирующих в Новосибирской области.

Ключевые слова: острый вирусный гастроэнтерит, норовирусы, ротавирусы, астровирусы, клинические и лабораторные проявления, полимеразная цепная реакция

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017; 145 (9): 25–29

Summary

The aim of this study was to determine the frequency and the clinical and laboratory features of norovirus acute gastroenteritis (AGE) in adult hospitalized patients, the residents of city Novosibirsk.

Materials and methods: A total of 1047 patients aged 15 to 89 years who were hospitalized with AGE from January 2016 to April 2017 with no evidence of immunosuppression were examined. Together with conventional diagnostic methods,

the polymerase chain reaction method with a set of original specific primers was also used to investigate feces for the presence of group A and group C rotaviruses, norovirus genogroup II (HNoV GII) and astroviruses.

Results: Viral etiology was determined in 20.8% of patients with AGE. HNoV GII was the dominant (13.6%), followed by group A rotavirus (5.3%) and astroviruses (2.0%). HNoV GII dominance was observed in most months of the study period. For HNoV GII enteritis, a high incidence ($p < 0.05$) of moderate fever and lymphocytosis is established in comparison with other AGE.

Conclusion: The established frequency of viral AGE in adults shows the need to develop and implement in clinical practice universal test systems for detection of the most common viral pathogens. The predominance of HNoV GII in the structure of viral diarrhea aims further research on the genetic diversity of the isolates circulating in the Novosibirsk region.

Key words: acute viral gastroenteritis, norovirus, rotavirus, astrovirus, clinical and laboratory features, polymerase chain reaction

Ekspperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2017; 145 (9): 25–29

Исследование проводилось по базовому проекту ПФНИ ГАН (№ 55.1.1, 0309–2016–0002) «Биология бактериально-вирусных сообществ»

Введение

Острый гастроэнтерит (ОГЭ) остается актуальной проблемой здравоохранения во многих странах мира, занимая второе место в структуре инфекционных заболеваний [1]. Установлено, что частыми этиологическими агентами ОГЭ являются вирусы, чаще всего ротавирусы, норовирусы (HNoV), саповирусы, астровирусы человека и аденовирусы [2]. Доля вирусных диарей в структуре острых кишечных инфекций (ОКИ) в разных странах колеблется от 20 до 70% [3–5], в РФ в 2015 г. она составила 60% от числа ОКИ с установленной этиологией [6].

В настоящее время HNoV считаются ведущей причиной спорадических случаев и вспышек ОГЭ в мире, обуславливая пятую часть (17–20%) всех случаев диареи, со сходной частотой у детей и взрослых, в различных социальных группах населения [7, 8]. Норовирусный ОГЭ приводит к более 200 тыс. случаям летального исхода в мире ежегодно [8]. Хотя норовирусная инфекция является самоограничивающейся для здоровых взрослых, она может приводить к тяжелым случаям заболевания с неблагоприятным исходом у детей и пожилых, а также у пациентов с иммунодефицитным состоянием [8–10]. В последние годы доказано наличие хронической норовирусной инфекции у пациентов с иммунодефицитом, у которых она проявляется тяжелой энтеропатией, приводящей в атрофии ворсинчатого эпителия кишечника и мальабсорбции [11].

Известна зимняя сезонность норовирусной инфекции, получившей название «зимней рвотной

болезни» [12, 13]. Установлено, что на эпидемический цикл норовирусной инфекции влияют такие факторы окружающей среды, как температура воздуха от $-6,6^{\circ}\text{C}$ до 20°C , относительная влажность от 10% до 66% и дожди от 1 дня до 3 месяцев [13]. Повышенную частоту норовирусной инфекции в холодные месяцы связывают и с большей скученностью населения и длительным пребыванием в помещениях. Активации норовирусной инфекции также способствуют низкий популяционный иммунитет и появление новых генетических вариантов вируса [12].

Заболевания у человека обусловлены HNoV, входящими в состав геногрупп I, II, IV. Геногруппа II (GII) встречается в 10 раз чаще остальных, в ее составе идентифицируют 23 генотипа. HNoV GII.4 являются доминирующими и образуют новые варианты каждые 2–4 года, с которыми связывают большинство эпидемий и вспышек норовирусной инфекции в мире [12], а также более высокие показатели госпитализации и летальности по сравнению с другими генотипами вируса [14].

Данные о частоте норовирусных ОГЭ и их проявлениях у взрослых немногочисленны. В предыдущих исследованиях нами установлено, что преобладающей причиной вирусных ОГЭ у взрослых были HNoV GII [5, 15].

Цель исследования – определить частоту и клинико-лабораторные особенности норовирусного ОГЭ у госпитализированных взрослых жителей Новосибирска в 2016–2017 гг.

Материалы и методы исследования

Проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование 1047 взрослых больных, госпитализированных в ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1» г. Новосибирска в период с января 2016 года по апрель 2017 года с диагнозом ОГЭ. Критериями диагностики ОГЭ были острое начало болезни, наличие диареи, рвоты, лихорадки, болей в животе. В исследование не

включались лица с признаками иммуносупрессии, в том числе ВИЧ-инфицированные пациенты. От каждого больного было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании, с соблюдением добровольности обследования в соответствии с Федеральным законом РФ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

У всех пациентов оценивались выраженность и продолжительность клинических симптомов на фоне проводившейся в стационаре патогенетической терапии (диета, регидратация, энтеросорбенты); определялись показатели гемограммы и копрограммы при поступлении и в динамике заболевания.

Для верификации этиологии заболевания всем больным проводились: бактериологическое исследование фекалий и рвотных масс, серологическое исследование (РНГА с шигеллезными и сальмонеллезными антигенами), копроскопия для выявления простейших и яиц гельминтов. Наряду с общепринятыми методами лабораторной диагностики, также использовался метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) для выявления в фекалиях РНК вирусов, являющихся наиболее частыми этиологическими агентами ОГЭ: ротавирусов групп А и С, HNoV

ГП и астровирусов. ПЦР-исследование проводилось в лаборатории молекулярной микробиологии ИХБФМ СО РАН. РНК вирусов из клинического материала выделяли методом аффинной сорбции на силикагеле, используя набор реагентов «РИБО-сорб» («ИнтерЛабСервис», Россия), в соответствии с инструкцией производителя. Выявление и дифференциацию РНК исследуемых вирусов проводили с использованием набора оригинальных специфических праймеров. Анализ специфических продуктов амплификации проводили методом электрофореза.

Статистический анализ данных проводили с помощью программы Statistica-10. Различия частотных характеристик качественных переменных оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона. Различия средних значений количественных показателей оценивали с помощью критерия Манна-Уитни. Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Среди обследованных 1047 больных ОГЭ было 42,9% мужчин и 57,1% женщин, в том числе 4,1% беременных. Возраст больных варьировал от 15 до 89 лет (средний возраст $30,2 \pm 1,9$ лет). Преобладали пациенты молодого возраста (51,1%): от 15 до 30 лет.

Из числа 1047 больных ОГЭ этиология заболевания была установлена у 396 (36,8%) человек (Рис. 1). Доля больных с верифицированными бактериальными инфекциями была незначительна – 16,4%. Из общего числа пациентов сальмонеллез диагностирован у 7,5%, дизентерия – у 1,4%. Другие уточненные бактериальные инфекции составили 6,7%. Амебиаз кишечника был диагностирован у 0,8% случаев пациентов, у которых при поступлении отмечалась клиника ОГЭ.

С применением метода ПЦР вирусные инфекции были диагностированы у 218 больных, что составило 20,8% от числа больных ОГЭ. Преобладающей была норовирусная инфекция – у 141 пациента (13,6% случаев всех ОГЭ). Реже выявлялись ротавирусная инфекция (5,3%) – у 54 больных, вызванная ротавирусом группы А и в двух случаях – ротавирусом группы С, и астровирусная инфекция – 21 больной (2,0%) (Рис. 1).

Анализ сезонности вирусных диарей показал, что их доля в общей структуре ОГЭ у взрослых в 2016 г. была выше в зимние месяцы, а в 2017 г. – зимние и весенние месяцы (Рис. 2). Интересно отметить, что

преобладание норовирусов в зимнем сезоне 2016 г. сменилось преобладанием ротавирусов в весеннем сезоне, а с августа 2016 г. по апрель 2017 г. сохранялось преобладание норовирусов. Частота выявления астровирусов не зависела от сезона (Рис. 2).

Возраст пациентов с норовирусным ОГЭ варьировал от 15 до 89 лет, средний возраст больных составил $32,7 \pm 1,8$ лет. Преобладали лица молодого возраста (59,3%), доля больных зрелого возраста составила 27,9% и пожилого – 12,8%. Женщин было большинство – 70,1%, в том числе 13 беременных (9,2%). Практически у всех больных (98,4%) была диагностирована среднетяжелая форма болезни, за исключением одного больного с тяжелой формой.

Заболевание у больных норовирусным ОГЭ начиналось с лихорадки, которая была у двух третей больных субфебрильной (67,3%) и у остальных – умеренной. Продолжительность повышения температуры варьировала от 1 до 4 дней (средняя продолжительность – $2,5 \pm 0,29$ дней) (Таб. 1).

У подавляющего большинства пациентов с норовирусным ОГЭ наблюдалась водянистая диарея (за исключением 4,9% больных, у которых заболевание протекало в форме острого гастрита). Частота диареи варьировала от 3 до 17 раз в сутки. Диарея чаще продолжалась 2 или 3 дня (у 30,3% и 40,8% больных соответственно), у 11,8% больных – 1 сутки, у 17,1% – 4 дня. Рвота отмечалась у большинства

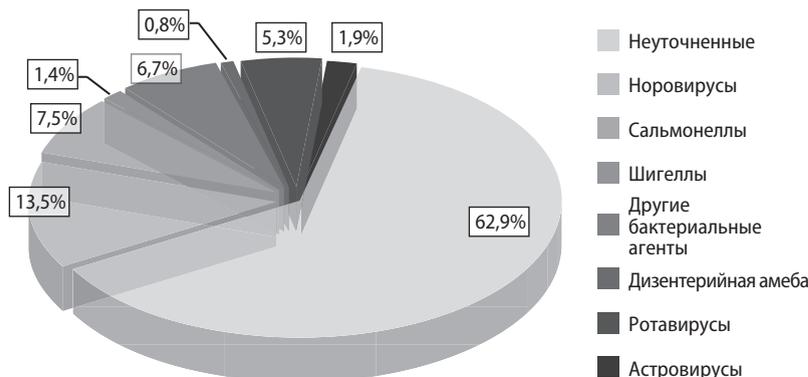


Рисунок 1. Этиологическая структура ОГЭ у госпитализированных взрослых (n=1047)

Рисунок 2.

Доля вирусов в этиологической структуре ОГЭ у госпитализированных взрослых в различные месяцы 2016–2017 гг.

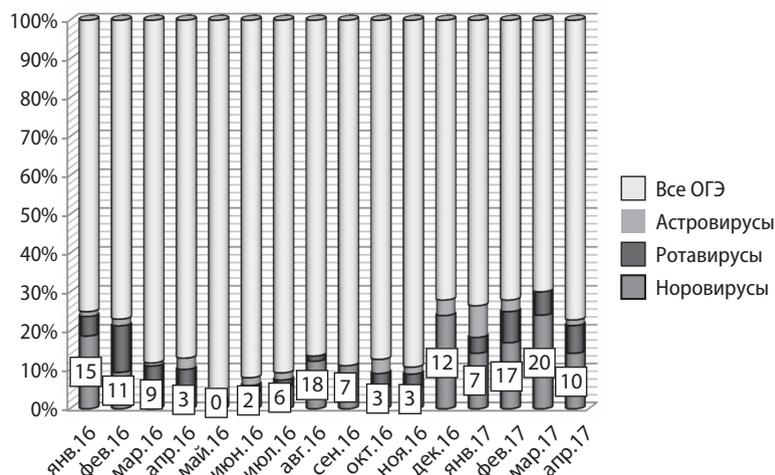


Таблица 1.

Частота клинических проявлений вирусных острых гастроэнтеритов (число и% больных) и продолжительность симптомов (дни, М+m).

Достоверность различий:

* – между норовирусным и ротавирусным, астровирусным ОГЭ;
 ** – между норовирусным и астровирусным ОГЭ;
 * – между норовирусным и ротавирусным ОГЭ;
 p<0,05, критерий χ^2 Пирсона.

Показатели	Острые гастроэнтериты			
	Вирусные (n=218)	Норовирусы (n=141)	Ротавирусы (n=56)	Астровирусы (n=21)
Женский пол	140 (64,2%)	99 (70,1%)	29 (57,1%)	12 (57,1%)
Возраст (лет)	32,8±2,15	32,7±1,8	41,9±2,17	23,6±0,89
Лихорадка	210 (96,3%)	140 (99,3%)	50(89,2%)	21 (100%)
субфебрильная	178 (84,8%)	94 (67,3%)	41 (82,0%)	17 (80,9%)
умеренная	32 (15,2%)	46 (32,7%)*	9 (18,0%)	4 (19,1%)
Длительность	2,5±0,71	2,43±0,29	2,77±0,48	2,32±0,28
Диарея	207 (94,9%)	134(95,1%)	53(94,6%)	19 (90,4%)
Длительность	2,7±0,39	2,4±0,49	2,9±0,25	2,8±0,38
Рвота	174 (79,8%)	102 (72,4%)**	35 (62,8%)	5(23,8%)
Длительность	1,53±0,26	1,6±0,24	2,0±0,32	1,0±0,32
Боли в животе	178 (81,6%)	123 (87,2%)	43 (77,2%)	12 (57,1%)
в эпигастрии	92 (51,7%)	72(58,5%)*	15 (34,9%)	5 (41,6%)
в мезогастррии	78 (43,8%)	46(37,7%)*	26 (60,4%)	6 (50%)
внизу живота	8 (4,5%)	5(3,8%)	2 (4,7%)	1(8,4%)

Таблица 2.

Частота лабораторных проявлений (число и% больных) и средние показатели (М+m) у больных вирусными острыми гастроэнтеритами.

Достоверность различий:

* – между норовирусным и ротавирусным, астровирусным ОГЭ;
 ** – между норовирусным и ротавирусным ОГЭ;
 * – между астровирусным ОГЭ и норовирусным, ротавирусным ОГЭ;
 p<0,05, критерий χ^2 Пирсона.

Показатели	Острые гастроэнтериты			
	Вирусные (n=218)	Норовирусы (n=141)	Ротавирусы (n=56)	Астровирусы (n=21)
Гемограмма				
Лейкоциты (10 ^{*9} /л)	7,32±0,74	7,65±0,84	6,53±0,68	7,8±0,87
Лейкоцитоз	25 (11,4%)	14(9,6%)	8 (14,2%)	3 (14,3%)
Вариабельность лейкоцитоза (10 ^{*9} /л)	9,3–20,5	9,2–20,5	9,8–18,6	9,5–10,7
Лейкопения	8(3,8%)	6(4,2%)	2 (3,6%)	0 (0%)
Лимфоцитоз	54 (24,8%)	49(34,4%)*	3 (5,3%)	2 (9,5%)
Нейтрофилез	24 (11,1%)	6 (4,3%)**	16 (28,6%)	2 (9,5%)
Копрограмма				
Лейкоциты	92 (42,2%)	61 (43,3%)	28 (50%)	3 (14,2%)*
Эритроциты	2 (0,9%)	0 (0%)	2 (3,5%)	0 (0%)
Слизь	11 (5,0%)	4(9,7%)	6 (10,7%)	1 (4,7%)

больных (72,4%), в 60,1% случаев она продолжалась одни сутки, у 29,5% была в течение 2 суток и у 10,4% – 3 суток.

Сравнение клинических показателей у больных ОГЭ различной этиологии показало, что субфебрильная температура отмечалась с одинаковой частотой во всех группах больных, тогда как умеренная лихорадка чаще регистрировалась при норовирусном ОГЭ (Таб. 1). Норовирусный ОГЭ также характеризовался большей частотой рвоты, чем при

астровирусной инфекции, а также большей частотой болей в эпигастрии и меньшей в мезогастррии по сравнению с ротавирусной инфекцией (Таб. 1).

При копроскопии у больных норовирусным ОГЭ в 43,3% случаях выявлены единичные измененные лейкоциты, и это наблюдалось чаще, чем при астровирусном ОГЭ (таб. 1). У 9,7% больных норовирусным ОГЭ в кале обнаружена примесь слизи, в том числе у 2,7% пациентов – в сочетании с большим количеством лейкоцитов, а у 1,2%

больных – в сочетании и с эритроцитами, что указывало на патологический процесс в толстом кишечнике, не характерный для вирусных диарей. Присоединение колита у этих больных может быть объяснимо сочетанной вирусной и бактериальной инфекциями. Хотя последняя не была расшифрована общепринятыми методами диагностики.

В гемограмме у больных норовирусным ОГЭ при поступлении число лейкоцитов было в норме у большинства (86,2%). У 9,6% больных регистрировался

лейкоцитоз, его уровень варьировал от $9,2$ до $20,5 \times 10^9$ /л. Средние показатели лейкоцитов у больных ОГЭ различной этиологии не отличались. Лейкопения выявлена у незначительной части (4,2%) больных норовирусным ОГЭ, тогда как относительный лимфоцитоз – у трети пациентов (34,4%), что было чаще по сравнению с другими ОГЭ. Нейтрофилез при норовирусной инфекции регистрировался у малой части больных и реже чем при ротавирусной инфекции. (Таб. 2).

Обсуждение полученных результатов

Результаты исследования, проведенного у 1047 взрослых больных ОГЭ, жителей г. Новосибирска, госпитализированных в период с января 2016 г. по апрель 2017 г., показали, что вирусные диареи составили пятую часть (20,8%) в структуре ОГЭ. В числе вирусных ОГЭ преобладающей была норовирусная инфекция (13,6%), что согласуется с современными данными о доминировании норовирусов как этиологических агентов ОГЭ в разных странах мира и значительной частоте их регистрации у взрослых [7, 8]. Выявленная в 2016 г. зимняя сезонность норовирусного ОГЭ в Новосибирске является закономерной. Установленная зимне-весенняя сезонность норовирусной инфекции в периоде с декабря 2016 г. по апрель 2017 г. может быть объяснима с позиции формирования нового варианта вируса при отсутствии эффективного популяционного иммунитета к нему у жителей Новосибирска [12].

Анализ клинической картины норовирусного ОГЭ у взрослых пациентов, без выраженной иммуносупрессии, показал, что он в целом имел характерные для вирусных ОГЭ черты и в большинстве случаев протекал в среднетяжелой форме.

Сравнительный анализ выявил ряд клинических и лабораторных особенностей норовирусного ОГЭ, свидетельствующих о более ярком течении болезни по сравнению с ротавирусным и астровирусным ОГЭ. Однако точная верификация вирусной этиологии заболевания возможна лишь с применением специфических молекулярных методов диагностики, что способствовало бы определению правильной тактики патогенетической терапии и позволило бы избежать необоснованного назначения антибактериальных препаратов. Установление вирусной этиологии ОГЭ целесообразно и с эпидемиологической точки зрения, как при вспышках, так и в спорадических случаях. Полученные данные показывают, с одной стороны, необходимость разработки и внедрения в клиническую практику универсальных тест-систем для выявления вирусов, являющихся наиболее распространенными этиологическими агентами острых гастроэнтеритов, а с другой стороны, актуальность дальнейших исследований молекулярно-генетического разнообразия норовирусов, циркулирующих в Новосибирской области.

Литература

1. Desselberger U. Global issues related to enteric viral infections. *Virus disease*. 2014; 25(2): 147–9.
2. Oude Munnink BB, van der Hoek L. Viruses Causing Gastroenteritis: The Known, The New and Those Beyond. *Viruses*. 2016; 8(2): 42.
3. Zhang Z, Lai S, Yu J, et al. Etiology of acute diarrhea in the elderly in China: A six-year observational study. *PLoS One*. 2017; 12(3): e0173881.
4. Bruun T, Salamanca BV, Bekkevold T, et al. Norwegian Enhanced Pediatric Immunisation Surveillance (NorE-PIS) Network. Burden of Rotavirus Disease in Norway: Using National Registries for Public Health Research. *Pediatr Infect Dis J*. 2016; 35(4):396–400.
5. Жираковская Е. В., Тикунов А. Ю., Курильчиков А. М. и соавт. Этиологическая структура острых кишечных инфекций у взрослых в Новосибирске. *Инфекционные болезни*. 2013; 11(2): 31–37.
6. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2015 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2016. – 200 с.
7. Ahmed S. M. Global prevalence of norovirus in cases of gastroenteritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2014; 14(8): 725–730.
8. Lopman B., Steele D., Kirkwood C., Parashar U. The Vast and Varied Global Burden of Norovirus: Prospects for Prevention and Control. *PLoS Med*. 2016; 13(4): e1001999.
9. Hall AJ, Lopman BA, Payne DC, et al. Norovirus disease in the United States. *Emerg Infect Dis*. 2013; 19:1198–1205.
10. Bok K, Green KY. Norovirus gastroenteritis in immunocompromised patients. *N Engl J Med*. 2012; 367:2126–2132.
11. Woodward J., Gkrania-Klotsas E., Kumararatne D. Chronic norovirus infection and common variable immunodeficiency. *Clin Exp Immunol*. 2017; 188(3):363–370.
12. Ahmed S. M., Lopman B. A. and Levy K. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Global Seasonality of Norovirus. *PLoS One*. 2013; 8(10): e75922.
13. Shamkhali Chenar S and Deng Z. Environmental indicators for human norovirus outbreaks. *Int J Environ Health Res*. 2017; 27(1):40–51.
14. Desai R., Hembree C. D., Handel A. et al. Severe outcomes are associated with genogroup2 genotype 4 norovirus outbreaks: a systematic literature review. *Clin Infect Dis*. 2012; 55: 189.
15. Краснова Е. И., Хохлова Н. И., Жираковская Е. В. и соавт. Клинико-лабораторные особенности острых вирусных гастроэнтеритов у взрослых жителей Новосибирска. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016; 9(133):14–18.