



УДК 616.31-002-053:616-092

НЕЗГОДА І.І., НАУМЕНКО О.М., БУК Я., КНЯЗЕВА В.І.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ РОТАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ

Резюме. У статті наведені результати обстеження 86 дітей із діагнозом ротавірусної інфекції. Досліджено та проаналізовано структуру ротавірусної інфекції. Встановлено, що у 62,5 % обстежених дітей ротавірусна інфекція перебігає в асоційованій формі. Серед асоціантів вірусної природи найчастіше зустрічаються норо- та астровіруси, що становлять 2,3 та 3,5 % відповідно. Як бактеріальні агенти найбільш часто реєструють: *S.aureus* (37,3 %), *Citr.freundi* (21,6 %), *Pr.vulgaris* (14,2 %), *Clostridium difficile* зустрічається у 19,6 % хворих на ротавірусну інфекцію.

Ключові слова: ротавірусна інфекція, мікст-інфекція, діти.

Вступ

Гострі кишкові інфекції (ГКІ) є важливою проблемою охорони здоров'я, незважаючи на досягнуті успіхи в удосконаленні діагностики та лікувальної тактики [1].

В останні роки відзначається чітка тенденція до зміни етіологічної значимості патогенів, які спричиняють ГКІ у дітей. Не викликає сумніву той факт, що у світі провідна роль серед них тепер належить вірусам, які обумовлюють 50–80 % ГКІ у дітей [1, 2].

Вірусні діареї — це група інфекційних захворювань, на яку хворіють переважно діти раннього віку. Діареї викликають тропні до епітелію шлунково-кишкового тракту віруси, клінічний перебіг за типом ентериту та гастроентериту.

Припущення про роль вірусів в етіології діарейних захворювань були висловлені ще в 30-ті роки минулого століття. Тоді були описані епідемічні спалахи діарейних захворювань, при яких ретельне лабораторне дослідження виключало роль бактерій, найпростіших, відомих на той час збудників ГКІ. У подальшому, починаючи з 50–70-х років, із розвитком та вдосконаленням методів вірусологічної діагностики, з'явилися поодинокі публікації, що підтверджували вірусну природу діарейних захворювань. Проте складність виділення чистої культури вірусу, дорога вартість досліджень вели до пошуку та впровадження нових методів лабораторної діагностики вірусних діарей [9].

Починаючи з 1972 року були відкриті основні відомі натеper віруси, які є збудниками гострих кишкових інфекцій — рота-, норо-, астро-, сапо-,

аденовіруси, доведена їх роль у виникненні ГКІ, розроблені високочутливі та специфічні методи діагностики [4].

Актуальність проблеми вірусних ГКІ обумовлена їх поширеністю, високою захворюваністю та значними соціально-економічними витратами.

На сьогодні віруси викликають 60–90 % верифікованих кишкових інфекцій у дітей раннього віку [1, 4, 7]. Основними етіологічними агентами ГКІ у дітей є ротавіруси [13].

Ротавірусна інфекція (РВІ) є найбільш поширеною причиною тяжкої дегідратуючої діареї [15, 17]. У країнах, що розвиваються, ротавіруси викликають більше ніж 850 000 випадків смертей щорічно [15–17]. В усьому світі ротавіруси становлять понад 25 % асоційованих із діареєю смертей і 6 % усіх випадків смерті у дітей, молодших за 5 років [8]. Вивчення ротавірусної інфекції в Україні розпочалося у 90-х роках, на той час рівень захворюваності становив 0,94 на 100 тис. населення. З часом, завдяки появі сучасних методів діагностики, частота виявлення збудника зросла і на сьогодні РВІ становлять від 35 до 75 % усіх випадків гострих кишкових інфекцій [1, 3, 8]. Таке зростання показників захворюваності зумовлене насамперед появою доступних методів діагностики. Однак вітчизняні дослідники зазначають, що реальна захворюваність на ротавірусні гастроентерити значно перевищує ці показники внаслідок

© Незгода І.І., Науменко О.М., Бук Я., Князева В.І., 2014

© «Здоров'я дитини», 2014

© Заславський О.Ю., 2014

обмежень використання сучасної вірусологічної діагностики. Окрім цього, слід визнати, що при проведенні ідентифікації етіологічного чинника змішаних вірусно-бактеріальних інфекцій зазвичай обмежуються визначенням лише бактеріального збудника [1, 8].

Сучасною особливістю перебігу ротавірусної інфекції у дітей є поєднання її з іншими інфекціями за типом коінфекції та суперінфекції. Частіше в літературних джерелах є повідомлення про асоціації «вірус + вірус», «вірус + бактерія», «вірус + вірус + бактерія» та інші. Перебіг таких ГКІ має свої особливості й потребує диференційованого підходу до діагностики та лікування [8, 10, 11].

За даними А.Т. Подколзина, коінфекція та суперінфекція ротавірусу з іншими вірусами виявляються у 81 % обстежених дітей. Суперінфікуванню сприяє неадекватність і недосконалість імунологічних механізмів, з одного боку, та стійкість вірусу в зовнішньому середовищі — з іншого [11].

Так, F. Von і співавт., які вивчали епідеміологію вірусних інфекцій у 414 дітей, госпіталізованих з приводу діареї, у 16,7 % випадків встановили змішану етіологію ГКІ, в структурі якої 94 % становили вірусно-вірусні асоціації. При цьому статистично значимих розбіжностей у клінічній картині змішаних та моновірусних інфекцій цими авторами виявлено не було [14].

Згідно з даними О.А. Коннова, питома вага коінфекцій, зумовлених поєднанням ротавірусу з іншими збудниками (переважно вірусної природи), зростає. Так, у 2010 році ротавірусні мікст-інфекції виявлялись у 18,8 % випадків, а в 2011 році вони становили 26,6 % [8, 9].

Отже, проблема вірусних діарей, і особливо ротавірусної інфекції (як моно-, так і асоційованих форм), є актуальною.

Метою нашого дослідження було вивчення ролі асоціантів у структурі ротавірусної інфекції в дітей за допомогою сучасних методів діагностики.

Матеріал і методи дослідження

Дослідження проводилось на базі Обласної клінічної дитячої інфекційної лікарні м. Вінниці на кафедрі дитячих інфекційних хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова. З грудня 2012 року по березень 2013 року під спостереженням перебувало 123 хворі із діагнозом ГКІ віком від 3 місяців до 5 років.

За допомогою імунохроматографічного СІТО-тесту («Фармаско») ротавірусну інфекцію було діагностовано у 86 дітей (69,9 %), які увійшли до досліджуваної групи.

У дослідженні брали участь 45 хлопчиків та 41 дівчинка, що становило 52,4 та 47,6 % відповідно.

Віковий розподіл хворих наведений на рис. 1.

Як видно з діаграми (рис. 1), найбільшу кількість (30 дітей — 34,9 %) становили хворі віком від 1 до 2 років, найменшою була частка дітей віком до 1 року — 9 хворих, що становило 10,5 %.

Критерієм включення в дослідження був позитивний СІТО-тест на ротавірус, в основу якого покладений імунохроматографічний аналіз.

Усім дітям проводився комплекс загальнолабораторних досліджень. Для встановлення етіологічного чинника використовували бактеріологічне дослідження випорожнень на наявність *Salmonella*, *Shigella*, *E.coli* та умовно-патогенної мікрофлори (*Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Enterobacter*, *Citrobacter* spp.), крім того, всі хворі з метою виключення холери були обстежені за ф-30.

З одного і того ж зразка випорожнень за допомогою імуноферментного аналізу проводили індикацію рота-, норо-, астро-, аденовірусів, *Clostridium difficile* tox A/B та *Clostridium difficile* GDH за допомогою тест-систем фірми R-Biopharm (Німеччина). Всі дослідження проводились у перший день надходження хворих до стаціонару.

Імунохроматографічний аналіз (СІТО-тест) як метод діагностики зручний та простий у використанні для практичної медицини, але для проведення наукових досліджень обов'язковим є підтвердження етіологічного чинника із застосуванням більш точних методів діагностики, таких як імуноферментний аналіз та полімеразна ланцюгова реакція.

За допомогою імуноферментної тест-системи RI-DASCREEN (R-Biopharm, Німеччина), що ґрунтується на принципі сандвіч-методу, було підтверджено ротавірусну інфекцію у всіх 86 хворих, тобто у 100 % випадків.

З огляду на те, що кожен зразок випорожнень одночасно тестувався на наявність у ньому антигенів рота-, норо-, астро-, аденовірусів та *Clostridium difficile*, стало можливим вивчення питомої ваги асоціантів у структурі ротавірусної інфекції в дітей, а через те, що роботи такого плану в Україні не проводились, це дослідження набуло наукової новизни.

Результати дослідження та їх обговорення

У процесі наукового дослідження встановлено, що ротавірусна моноінфекція мала місце у 32 хворих (37,5 %), у 62,5 % випадків вона перебігала у вигляді асоційованих форм.

За асоціантів були віруси та бактерії. Серед таких зустрічались норо- та астровіруси. Так, норовірус був виявлений у 2 дітей — 2,3 % (рис. 2).

На перший погляд, це невеликий відсоток, але всі відомі дослідження щодо епідеміології норові-

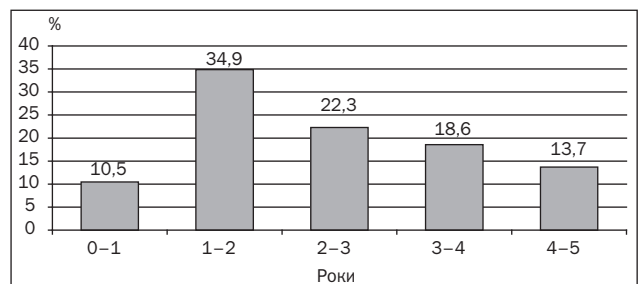


Рисунок 1. Віковий розподіл хворих на ротавірусну інфекцію

русної інфекції стосуються етіологічної структури ГКІ в цілому, а в нашому випадку вивчалась їх роль як асоціантів при ротавірусній інфекції. Якщо говорити про епідеміологію норовірусів у цілому, то при обстеженні 232 пацієнтів із ГКІ А.С. Vittucci зі співавт. [18] встановили, що питома вага норовірусної інфекції у дітей становить 4,6 %, хоча російські дослідники, зокрема С.О. Боднев та О.О. Дорошина [2], вказують на набагато вищі показники поширеності даної інфекції: обстеживши 997 дітей віком від 1 місяця до 14 років, вони встановили, що норовірусна інфекція зустрічається у 16,8 % хворих на ГКІ.

Іншим асоціантом при ротавірусній інфекції можуть бути астровіруси. За нашими даними, астровіруси ідентифіковані в 3 дітей, що становило 3,5 % (рис. 2). За даними А. Vittucci, D. Valentini, як самостійна інфекція в структурі ГКІ астровірусна діарія становить 7,5 % випадків [18]. Дослідивши 1007 зразків випорожнень дітей переважно раннього віку, А.Ю. Тикунов ідентифікував астровіруси у 81 пробі (8,2 %), причому зазначив, що у майже 30 % випадків ця інфекція перебігала в асоціації з ротавірусом [12].

У жодної обстеженої нами дитини у зразках випорожнень не було виявлено аденовірусів, хоча, за даними Г.О. Козиної [6], аденовірус має місце у структурі ротавірусної мікст-інфекції у близько 36 % випадків. Такі розбіжності в отриманих результатах наштовхують на роздуми про причину даної проблеми. Зважаючи на те, що в нашому дослідженні брали участь діти раннього віку (від 3 міс. до 5 років), можна припустити, що дана інфекція має більшу поширеність серед дітей старшого віку. Так, дослідження з вивчення ролі аденовірусної інфекції при ГКІ, що проводились у Європі, передбачали обстеження дітей віком до 16 років [18]. Інша причина таких розбіжностей, на наш погляд, у діагностичних тест-системах, що засновані на ідентифікації різних сероварів аденовірусів.

При проведенні бактеріологічних досліджень з'ясувалось, що у 32 (37,1 %) хворих із кишечника

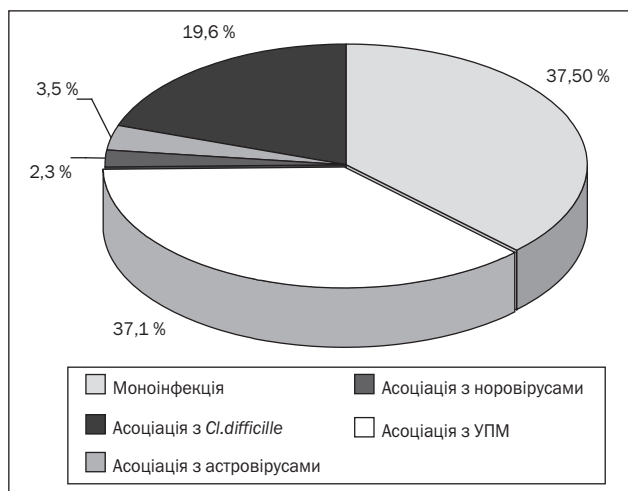


Рисунок 2. Розподіл хворих на ротавірусну інфекцію залежно від моно- та асоційованих форм

виділялись, крім ротавірусу, і умовно-патогенні бактерії, тобто мала місце мікст-інфекція у вигляді комбінації «вірус + бактерія».

Серед умовно-патогенних бактерій (УПБ) переважали *S.aureus* (37,3 %), *Citrobacter freundii* (21,6 %), *Proteus vulgaris* (14,2 %), *Enterobacter cloacae* (11,8 %), *Citrobacter intermedius* (11,8 %), рідше зустрічались *Enterobacter aerogenes* (7,9 %), *Citrobacter divers* (5,5 %), *EPE 018* (5,9 %) та інші.

Т.А. Кирсановій при обстеженні 52 дітей із ротавірусною інфекцією вдалось встановити, що у 43 хворих (82,7 %) спостерігався перебіг у вигляді мікст-інфекції, при цьому у 32 дітей (74,4 %) він був обумовлений поєднанням з УПБ (*K.pneumoniae*, *P.mirabilis* u *P.vulgaris*); а у 10 хворих (25,6 %) — із патогенною мікрофлорою (*Salmonella*, *Shigella*, *E.coli*) [5].

Дослідження, проведені Х.Ш. Мехтієвим у Республіці Азербайджан, показали, що згідно з результатами мікробіологічних та вірусологічних досліджень фекалій дітей із ГКІ, з 235 проб фекалій антиген ротавірусу був виявлений у 56 (23,8 %), із них у 85,7 % випадків в асоціації з представниками умовно-патогенної мікрофлори. Найчастіше зустрічались *S.aureus* (54,2 %), гриби роду *Candida* (41,6 %) та *Proteus* (33,3 %). Крім того, Ю.Б. Белан та Н.А. Полянська, проаналізувавши 1444 історії хвороб пацієнтів із ротавірусною інфекцією, показали, що у 22 % випадків ця інфекція перебігала в асоціації з патогенними бактеріями та УПБ, що підтверджує сучасні особливості перебігу РВІ [10].

В останні роки зростає роль *Clostridium difficile* у розвитку ГКІ в дітей, проте мало досліджень, особливо в нашій країні, присвячено цьому збуднику, тому ми вивчили частоту зустрічальності *Clostridium difficile* при ротавірусній інфекції у дітей. Отримані нами дані свідчать, що у 19,6 % хворих *Clostridium difficile* є асоціантом при ротавірусній інфекції у дітей, причому у 3 хворих була виділена *Clostridium difficile* з наявністю токсину А та В, а в 9 дітей у зразках випорожнень був присутній фермент глутамат-дегідрогеназа, тобто вони є носіями цього збудника, який за будь-яких сприятливих умов (соматична патологія, застосування антибіотиків широкого спектра дії) може набувати токсикогенних властивостей і викликати розвиток антибіотикасоційованої діареї та псевдомембранозного коліту, що обов'язково ускладнює перебіг основного захворювання.

Особливістю цього мікст-варіанта є те, що виникає ця асоціація переважно у дітей раннього віку ($18,0 \pm 1,2$ міс.). Ще однією характерною рисою асоціації «ротавірус + *Clostridium difficile*» є те, що дана мікст-інфекція у дітей викликає більш тяжкий перебіг основного захворювання та потребує тривалого стаціонарного лікування.

Подібні дослідження були проведені італійськими вченими [18]. Згідно з їхніми дослідженнями, цей відсоток дещо вищий і має місце у 63 % дітей, що пояснює необхідність глибокого вивчення проблеми діагностики асоційованих форм ротавірусної інфекції.

Таким чином, отримані нами дані відображують питому вагу асоціантів у структурі ротавірусної інфекції у дітей і віддзеркалюють загальносвітову тенденцію щодо зростання поширеності вірусних діарей, особливо ротавірусної інфекції, у дітей та вивчення ролі асоціантів при даній патології.

Висновки

1. На сьогодні в етіологічній структурі ГКІ переважають віруси, їх питома вага становить 60–90 % усіх верифікованих кишкових інфекцій, найбільш поширеною серед них є ротавірусна інфекція.

2. Сучасною особливістю ротавірусної інфекції у дітей є її перебіг у вигляді асоційованих форм — у 62,5 % хворих, а в 37,5 % реєструється моноінфекція.

3. Серед асоціантів вірусної природи зустрічаються норо- та астровіруси, що становлять 2,3 та 3,5 % відповідно. За бактеріальних агентів найчастіше виявляють *S.aureus* (37,3 %), *Citr.freundi* (21,6 %), *Pr.vulgaris* (14,2 %).

4. На особливу увагу заслуговує такий мікроорганізм, як *Clostridium difficile*, що зустрічається у значної кількості хворих на ротавірусну інфекцію (19,6 %) і частіше має місце у дітей із тяжким перебігом захворювання, які потребують тривалого стаціонарного лікування.

5. Діагностика ротавірусної інфекції на сучасному етапі вимагає застосування новітніх методів діагностики, а саме: імунохроматографічного та імуноферментного аналізу, полімеразної ланцюгової реакції.

Список літератури

1. Абатуров А.Е. Подходы к лечению ротавирусной инфекции у детей / А.Е. Абатуров, Ю.Ю. Степанова, О.Л. Кривуша, О.М. Герасименко // Современная педиатрия. — 2013. — № 1(49). — С. 1-4.
2. Боднев С.А. Молекулярно-эпидемиологическое исследование норовирусной инфекции у детей раннего возраста [Текст]: Автореф. дис... канд. мед. наук: спец. 03.00.06. «вирусология» / С.А. Боднев. — Кольцово, 2009. — 21 с.
3. Васильев Б.Я., Васильева Р.И. Острые кишечные заболевания. Ротавирусы и ротавирусная инфекция. — СПб.: Лань, 2000. — 272 с.

4. Гирін В.М., Дзюблик І.В. Ротавірусний гастроентерит // Укр. мед. часопис. — 1998. — № 2. — С. 146-150.
5. Кирсанова Т.А. Клинико-лабораторные критерии диагностики ротавирусной моно- и микст-инфекции у детей / Т.А. Кирсанова // Медицина сегодня и завтра. — 2006. — № 3(4). — С. 18-22.
6. Козина Г.А. Клинико-эпидемиологические особенности и вопросы терапии острых кишечных инфекций аденовирусной этиологии (F 40/41) у детей [Текст]: Автореф. дис... канд. мед. наук: спец. 14.01.09. «инфекционные болезни» / Г.А. Козина. — М., 2010. — 18 с.
7. Крамарев С.А. Ротавирусная инфекция: эпидемиология и профилактика / С.А. Крамарев, Л.В. Закардонцев // Здоровье ребенка. — 2011. — № 1(28). — С. 53-55.
8. Мазанкова Л.Н. Современные аспекты диагностики и лечения острых кишечных инфекций у детей / Л.Н. Мазанкова, Н.О. Ильина // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. — 2007. — № 2. — С. 4-10.
9. Малый В.П. Вирусные диареи / В.П. Малый, О.В. Волобуева // Международный медицинский журнал. — 2006. — № 4. — С. 69-75.
10. Мехтиев Х.Ш. Характеристика острых кишечных инфекций смешанной вирусно-бактериальной этиологии у детей раннего возраста / Х.Ш. Мехтиев, Э.К. Мурадова, А.Н. Ахыева и др. // Детские инфекции. — 2010. — № 4. — С. 69-70.
11. Подколзин А.Т. Изучение этиологии острых кишечных инфекций у детей, госпитализированных в инфекционные отделения стационаров Москвы / А.Т. Подколзин, А.А. Мухина, Г.А. Шипулин // Инфекционные болезни. — 2004. — № 2(4). — С. 85-91.
12. Тикунов А.Ю. Исследования астровирусной инфекции у детей раннего возраста в г. Новосибирске в 2006 году / А.Ю. Тикунов, Е.В. Жираковская, С.А. Боднев // Сибирский медицинский журнал. — 2008. — № 7. — С. 133-135.
13. Чернишова Л.И. Проблема ротавирусной диареи у детей / Л.И. Чернишова, Ю.П. Харченко, І.В. Юрченко, О.О. Юхименко та ін. // Современная педиатрия. — 2011. — № 1(35). — С. 31-33.
14. Bon F. Prevalence of group A Rotavirus, Human Calicivirus, Astrovirus and Adenovirus type 40 and 41 infections among children with acute gastroenteritis in Dijon, France // F. Bon, M. Dauvergne. — J. Clin. Microbiology. — 1999. — Vol. 37. — P. 3055-3058.
15. Cunliffe N.A., Kilgore P.E., Bresee J.S. et al. Epidemiology of rotavirus diarrhoea in Africa: a review to assess the need for rotavirus immunization // Bull. WHO. — 1998. — 76. — P. 525-37.
16. Parashar U.D., Gibson C.J., Bresee J.S., Glass R.I. Rotavirus and Severe Childhood Diarrhea // Emerging Infectious Diseases. — 2006. — Vol. 12, № 2. — P. 30.
17. Parashar U.D., Bresee J.S., Gentsch J.R. et al. Rotavirus disease in children // Emerging Infectious Diseases. — 1998. — № 4. — P. 562-570.
18. Valentini D. Coinfection in acute gastroenteritis predicts a more severe clinical course in children / D. Valentini, A. Vitucci // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. — 2013. — Vol. 1007. — P. 1825-1829.

Отримано 24.03.14

Незгода І.І., Науменко О.Н., Бук Я., Князева В.І.
Винницький національний медичний університет
ім. Н.І. Пирогова

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

Резюме. В статье приведены результаты обследования 86 детей с диагнозом ротавирусной инфекции. Исследована и проанализирована структура ротавирусной инфекции. Установлено, что у 62,5 % обследованных детей ротавирусная инфекция протекает в ассоциированной форме. Среди ассоциантов вирусной природы чаще встречаются норо- и астровирусы, составляющие 2,3 и 3,5 % соответственно. В качестве бактериальных агентов наиболее часто выступают *S.aureus* (37,3 %), *Citr.freundi* (21,6 %), *Pr.vulgaris* (14,2 %), *Clostridium difficile* встречается у 19,6 % больных ротавирусной инфекцией.

Ключевые слова: ротавирусная инфекция, микст-инфекция, дети.

Nezgoda I.I., Naumenko O.M., Buk Ya., Knyazeva V.I.
Vinnytsya National Medical University named after M.I.
Pyrogov, Vinnytsya, Ukraine

MODERN APPROACHES TO THE DIAGNOSIS OF ROTAVIRUS INFECTION IN CHILDREN

Summary. The article presents the results of examining 86 children with a diagnosis of rotavirus infection. We studied and analyzed the structure of rotavirus. It is found that 62.5 % of surveyed children rotavirus infection occurs in associated form. Among associates of viral origin, noro- and astroviruses are more common, representing 2.3 and 3.5 %, respectively. As bacterial agents most often appear: *S.aureus* (37.3 %), *Citr.freundii* (21.6 %), *Pr.vulgaris* (14.2 %), *Clostridium difficile* is found in 19.6 % of patients with rotavirus infection.

Key words: rotavirus infection, mixed infection, children.