

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ВИРУСНЫХ ДИАРЕЙ У ДЕТЕЙ

ЗАЙЦЕВА ЛЮДМИЛА ЮРЬЕВНА, канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, 305004, Россия, Курск, ул. К. Маркса, 3, тел. 8-920-720-77-01, e-mail: luda201235@yandex.ru

ХМЕЛЕВСКАЯ ИРИНА ГРИГОРЬЕВНА, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой педиатрии, проректор по лечебной работе и взаимодействию с клиническими базами ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, 305004, Россия, Курск, ул. К. Маркса, 3

КАЛУЦКИЙ ПАВЕЛ ВЯЧЕСЛАВОВИЧ, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой микробиологии, проректор по учебной работе и общим вопросам ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, 305004, Россия, Курск, ул. К. Маркса, 3

Реферат. Цель исследования — определение этиологической структуры вирусных диарей у детей и клинико-лабораторных особенностей их течения, выявление изменений со стороны гуморального звена иммунитета у детей при острых кишечных инфекциях, вызванных рота- и норовирусами, в г. Курске. **Материал и методы.** Под нашим наблюдением на стационарном лечении в отделении кишечных инфекций в 2015—2016 гг. находилось 60 детей. Помимо стандартного обследования проводилось обнаружение РНК астро-, норо- и ротавирусов в кале методом полимеразной цепной реакции. Иммунологическое исследование включало определение уровня общих иммуноглобулинов М и G в сыворотке крови и концентрацию IgA в копрофильтратах, определение в сыворотке крови методом иммунно-ферментного анализа содержание интерлейкинов 6 и 10. **Результаты и их обсуждение.** Показаны основные клинико-лабораторные особенности течения вирусных диарей у детей. Выявлено более продолжительное течение заболевания у детей в группе с неуточненной этиологией заболевания. При исследовании цитокинового статуса зафиксировано значительное повышение содержания интерлейкина 6 у пациентов с неустановленным возбудителем кишечной инфекции. При этом выявлены достоверные различия ($p \leq 0,05$) в содержании интерлейкина 6 в данной группе детей и больных норовирусной и ротавирусной инфекциями. **Заключение.** Самой частой причиной кишечной инфекции вирусной этиологии является ротавирус; астровирусной инфекции не зарегистрировано. Наибольшие изменения со стороны иммунологических показателей зарегистрированы среди пациентов в группе с неидентифицированным этиологическим агентом. Вышеописанные клинико-лабораторные признаки, а также невозможность идентификации возбудителя инфекции рутинными методами позволяет предположить высокую вероятность участия анаэробной флоры в развитии патологического процесса в кишечнике.

Ключевые слова: вирусные диареи, дети, ротавирусы, норовирусы, иммуноглобулины, цитокины.

Для ссылки: Зайцева, Л.Ю. Клинико-иммунологические особенности течения вирусных диарей у детей / Л.Ю. Зайцева, И.Г. Хмелевская, П.В. Калуцкий // Вестник современной клинической медицины. — 2017. — Т. 10, вып. 2. — С.30—33. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(2).30-33.

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL FEATURES OF VIRAL DIARRHEA IN CHILDREN

ZAYTSEVA LUDMILA YU., C. Med. Sci, associate professor of the Department of pediatrics Kursk State Medical University, 305004, Russia, Kursk, K. Marks str., 3, e-mail: luda201235@yandex.ru

KHMELEVSKAYA IRINA G., D. Med. Sci, professor, Head of the Department of pediatrics, vice-rector of Kursk State Medical University, 305004, Russia, Kursk, K. Marks str., 3

KALUTSKIY PAVEL V., D. Med. Sci, professor, Head of the Department of microbiology, vice-rector of Kursk State Medical University, 305004, Russia, Kursk, K. Marks str., 3

Abstract. Aim. Determination of the etiological structure, clinical and laboratory features of viral diarrhea and detection of changes in humoral immunity in children with acute intestinal infections caused by Rota- and Noroviruses in Kursk. **Material and methods.** 60 patients of the Department of intestinal infections hospitalized in 2015—2016 were under our observation. In addition to the standard investigation Astro-, Noro- and Rotavirus RNA detection in feces was carried out via polymerase chain reaction. Immunologic study included serum total immunoglobulin M and G level determination as well as serum IgA concentration in coprofiltrates. Interleukins 6 and 10 were determined via immunoenzymatic essay. **Results and discussion.** The main clinical and laboratory features of viral diarrhea course in children were shown. The longer course of the disease in children with unspecified etiology of the disease was identified. The study of cytokine status has showed significant increase in the content of IL-6 in patients with unidentified origin of intestinal infection. At the same time significant differences ($p < 0,05$) in IL-6 content were revealed between this group of children and patients with infections caused by Norovirus and Rotavirus. **Conclusion.** The most common cause of intestinal infection of viral etiology is Rotavirus, while Astroviruses were not detected. Major changes in immunological parameters were recorded in patients with undetected etiological agent. Described clinical and laboratory signs, as well as the impossibility of pathogen identification by routine methods allows to assume high probability of anaerobic flora participation in development of pathological process in intestine.

Key words: viral diarrhea, children, Rotavirus, Norovirus, immunoglobulins, cytokines.

Forreference: Zaytseva LYu, Khmelevskaya IG, Kalutskiy PV. Clinical and immunological features of viral diarrhea in children. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2017; 10 (2): 30—33. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(2).30-33.

Введение. Частота встречаемости острых кишечных инфекций (ОКИ) у детей сохраняется на стабильно высоком уровне. Однако в последние годы произошли значительные изменения в этиологической структуре и распространенности ОКИ [1]. По данным большинства авторов, ведущая роль в заболеваемости кишечными инфекциями принадлежит вирусам. На долю вирусных диарей приходится до 80% всех случаев ОКИ у детей. Считается, что основная роль в развитии гастроэнтеритов вирусной этиологии принадлежит ротавирусам [2]. Реже в качестве причин диарейного заболевания регистрируются норовирусы, астровирусы, аденовирусы, калицивирусы и т.д. Такие клинические особенности вирусных диарей, как их склонность к быстрому распространению, бурное начало с развитием эксикоза, стойкость инфекционного агента в окружающей среде, большое количество бессимптомных носителей инфекции, обращают особое внимание со стороны клиницистов к данной группе заболеваний. Все перечисленные факторы, а также отсутствие специфической клиники заболевания и трудности лабораторной диагностики обуславливают необходимость более детального изучения особенностей течения данной патологии.

Благодаря длительному сохранению жизнеспособности вирусов на контаминированных предметах и низкой инфицирующей дозе норовирусы достаточно контагиозны, что может привести к развитию групповой заболеваемости, особенно в организованных коллективах. Так, например, ежегодно в мире норовирусы являются причиной 64 000 эпизодов диареи, требующих госпитализации, 900 000 посещений клиник детьми в развитых странах и до 200 000 смертельных случаев детей в возрасте до 5 лет в развивающихся странах [3, 4]. В России, по данным разных авторов, в этиологической структуре острых кишечных инфекций на долю норовирусов приходится 5—27% [5, 6]. Норовирусную инфекцию считают одной из ведущих причин в формировании эпидемических очагов с пищевым фактором передачи в Российской Федерации. В последние годы повсеместно в мире наблюдается тенденция к росту заболеваемости норовирусным гастроэнтеритом, что определило возросший интерес к данной инфекции. Вместе с тем не до конца изучено действие рота- и норовирусов на иммунную систему, что может иметь значение для последующего формирования внекишечных проявлений заболевания, хронизации инфекции, ее рецидивов, определения триггера возникновения аутоиммунного поражения желудочно-кишечного тракта. Как правило, все ОКИ независимо от этиологии протекают на фоне местной иммуносупрессии и дефицита IgAs [2], однако изменения гуморального иммунитета и цитокинового статуса более подробно изучены при кишечных инфекциях бактериальной этиологии [7, 8]. Таким образом, **целью исследования** явилось определение этиологической структуры вирусных диарей, выявление изменений со стороны гуморального иммунитета и цитокинового статуса у детей на фоне кишечных инфекций вирусной природы.

Материал и методы. Работа проводилась на базе инфекционного боксированного отделения кишечных инфекций ОБУЗ «Областная клиническая больница им. Н.А. Семашко» г. Курска. Под нашим наблюдением находилось 60 детей в возрасте от 1 до 5 лет, проходивших стационарное лечение в отделении кишечных инфекций в 2015—2016 гг. — 34 мальчика (56,7%) и 26 девочек (43,3%). Критериями исключения из исследования было наличие у ребенка хронической соматической патологии, заболеваний иммунной системы, пищевой и лекарственной аллергии. Нами оценивались следующие клинические критерии: выраженность признаков желудочно-кишечной диспепсии (частота и характер стула, боли в животе и их интенсивность), повышение температуры тела (длительность и характер температурной кривой), длительность заболевания. Все дети проходили общеклиническое обследование: сбор жалоб, анамнез и осмотр в динамике. Лабораторно-инструментальное обследование включало общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, копрологическое исследование с оценкой выраженности воспалительных изменений по наличию слизи и крови в каловых массах, бактериологическое исследование кала на кишечную группу, кампилобактериоз, серологическое исследование (РПГА) с определением титра антител к дизентерийным и комплексному сальмонеллезному диагностикуму, определялась РНК астро-, норо- и ротавирусов в копрофильтратах методом полимеразной цепной реакции, ультразвуковое исследование внутренних органов. Иммунологическое исследование включало определение уровня общих иммуноглобулинов М, G в сыворотке крови по методу Манчини и концентрацию IgAs в копрофильтратах методом радиальной иммунодиффузии. В сыворотке крови больных методом иммуно-ферментного анализа с помощью тест-систем производства «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург, Россия) определяли содержание цитокинов [интерлейкин 6 (ИЛ-6) и интерлейкин 10 (ИЛ-10)].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 6.1 с использованием параметрического t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. После получения результатов обследования все дети были разделены на 3 группы: у 16 пациентов был выделен норовирус, у 28 — ротавирус, у 1 ребенка обнаружена ассоциация ротавируса и норовируса, у 15 детей не удалось идентифицировать инфекционный агент. Астровирусы не были выделены ни у одного ребенка. У всех детей были получены отрицательные результаты бактериологического исследования кала и отсутствие титров антител к шигеллам, сальмонеллам, иерсиниям. Это позволило исключить кишечную инфекцию бактериальной этиологии, вызванную облигатными патогенами у детей в исследуемых группах.

Особенности клинической картины кишечных инфекций у детей в зависимости от этиологического фактора представлены в *табл. 1*.

Клинические особенности течения острых кишечных инфекций в зависимости от этиологии

Диагностические критерии	Норовирусная инфекция (n=16)		Ротавирусная инфекция (n=28)		Острая кишечная инфекция неустановленной этиологии (n=15)		
	Абс.	Отн. (%)	Абс.	Отн. (%)	Абс.	Отн. (%)	
Госпитализация на 1—3-и сут от начала заболевания	16	100	19	67,8	6	40	
Госпитализация на 4—6-е сут от начала заболевания	0	0	9	33,2	9	60	
Рвота	отсутствует	0	0	4	14,3	5	33,3
	1—4 раз в сут	2	12,5	21	75	9	60
	5—10 раз в сут	14	87,5	3	10,7	1	6,7
Жидкий стул	отсутствует	8	50	0	0	0	0
	1—4 раз в сут	8	50	14	50	8	53,3
	5—10 раз в сут	0	0	14	50	7	46,7
Средняя продолжительность пребывания в стационаре, дней	4,2±0,6 ³		5,4±1,2 ³		9,2±1,8 ^{1,2}		

Примечание: ^{1,2,3} — надстрочным индексом указан номер группы, различия с которой достоверны ($p \leq 0,05$).

В группе больных с норовирусной инфекцией регистрировалось бурное начало заболевания (в 100% случаев дети госпитализировались в первые трое суток от начала заболевания), преобладали симптомы желудочной диспепсии (рвота от 5 до 10 раз у 87,5% пациентов). Жидкий стул от 1 до 5 раз регистрировался у 50% больных, а у 50% детей жидкого стула не было вообще. При этом в общем анализе крови значительных отклонений от нормы не наблюдалось. Общее количество лейкоцитов составило $6,8 \pm 1,2 \times 10^9/\text{л}$. Воспалительные изменения при микроскопии кала в виде незначительного количества слизи зарегистрированы у 2 (12,5%) больных. У пациентов с ротавирусной инфекцией также преобладало острое начало заболевания, однако порядка 1/3 детей (9 человек) были госпитализированы позже 3-го дня болезни. У 86% детей в первые дни заболевания регистрировалась повторная рвота (у 73% от 1 до 5 раз, у 13% — более 5 раз), а у 14% рвоты не было. С момента госпитализации основной жалобой пациентов был жидкий стул, у 26% больных в стуле регистрировались патологические примеси в виде слизи. Интенсивность диарейного синдрома была различной; так, у 50% пациентов частота стула в первые дни заболевания была 7 раз и более. У 32% — от 5 до 10 раз в сут, а у 18% — от 1 до 3 раз в сут. У 6 (21%) детей с ротавирусной инфекцией развилось осложнение в виде экзикоза 2-й степени, что потребовало проведения инфузионной терапии. Все случаи осложненного течения ротавирусного гастроэнтерита регистрировались у детей младше 3 лет. Нормализация температуры тела и стула у 78,5% больных (22 пациента) происходила в первые четверо суток от момента госпитализации. В группе детей с неидентифицированным кишечным возбудителем начало заболевания было как острым (60%), так и постепенным (40%). В клинической картине заболевания преобладали симптомы кишечной диспепсии (у 100% детей). У 71% пациентов лихорадка была субфебрильной, а у 29% больных температура тела достигала фебрильных значений. Обращает на себя внимание поздняя нормализация стула; так, у 86% пациентов стул становился нормальным после

5-го дня от начала лечения. Помимо этого, у 53% детей регистрировались патологические примеси в стуле в виде комочков слизи, а у 40% — слизь с примесью крови, что свидетельствует о развитии симптомов колита. Среди пациентов этой группы средние показатели лейкоцитов крови составили $9,8 \pm 2,4 \times 10^9/\text{л}$. В данной группе пациентов, несмотря на отсутствие выделенного возбудителя, заболевание протекало в наиболее выраженной форме с вовлечением в патологический процесс тонкого и толстого кишечника.

Результаты приведенных иммунологических исследований представлены в табл. 2. Концентрации IgM и IgG были незначительно повышены во всех исследуемых группах. Достоверных различий по данным показателям получено не было, однако максимальные значения регистрировались в группе пациентов с неидентифицированным возбудителем. Максимальные значения IgAs зафиксированы у больных ротавирусной инфекцией [$(1,4 \pm 0,4)$ г/л], а минимальные — у детей с неустановленным возбудителем ОКИ [$(0,9 \pm 0,3)$ г/л].

Таблица 2

Изменения иммунологических показателей при острых кишечных инфекциях в зависимости от этиологии

Показатель	Норовирусная инфекция (n=16)	Ротавирусная инфекция (n=28)	Острая кишечная инфекция неустановленной этиологии (n=15)
IgM, г/л	1,8±0,3	2,2±0,4	2,4±0,3
IgG, г/л	9,2±0,4	9,6±0,6	10,4±0,8
IgAs, г/л	1,2±0,3	1,4±0,4	0,9±0,3
ИЛ-6, пкг/мл	10,5±1,1 ³	9,1±1,2 ³	16,2±0,8 ^{1,2}
ИЛ-10, пкг/мл	3,8±1,1	3,4±0,9	3,9±0,9

Примечание: ^{1,2,3} — надстрочным индексом указан номер группы, различия с которой достоверны ($p \leq 0,05$).

При исследовании цитокинового статуса зафиксировано значительное повышение содержания ИЛ-6 у пациентов с неустановленным возбудителем кишечной инфекции. При этом выявлены достоверные различия ($p \leq 0,05$) в содержании ИЛ-6 в данной

группе детей и больных норовирусной и ротавирусной инфекциями.

Выводы. Таким образом, нами был проведен анализ частоты и структуры вирусных диарей у детей в Курской области. Самой частой причиной кишечной инфекции вирусной этиологии является ротавирус, астровирусной инфекции не зарегистрировано. Значительное количество случаев кишечной инфекции так и остается нерасшифрованными. Наибольшие изменения со стороны иммунологических показателей, а именно, минимальные значения секреторного IgAs и максимальные концентрации провоспалительного цитокина (ИЛ-6) были зарегистрированы среди пациентов в группе с неидентифицированным этиологическим агентом. Вышеописанные клинико-лабораторные признаки, а также невозможность идентификации возбудителя инфекции рутинными методами позволяет предположить высокую вероятность участия анаэробной флоры в развитии патологического процесса в кишечнике.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Калущий, П.В. Анализ заболеваемости острыми кишечными инфекциями различных возрастных групп регионов с повышенным и фоновым уровнями напряженности геомагнитного поля / П.В. Калущий, О.А. Медведева, Л.Ю. Зайцева // Бюллетень Оренбургского научного центра УРО РАН. — 2012. — № 3. — С.9.
2. Мазанкова, Л.Н. Цитокиновый статус и эффективность иммунобиологической терапии при ротавирусной инфекции у детей / Л.Н. Мазанкова, Т.А. Чеботарева, И.Д. Майкова [и др.] // Эффективная фармакотерапия. — 2014. — № 24. — С.6—13.
3. A non-foodborne norovirus outbreak among school children during a skiing holiday, Austria, 2007 / H.W. Kuo, D. Schmid, K. Schwarz [et al.] // When. Klin. Wochenschr. — 2009. — Vol. 121, № 3/4. — P.120—124.
4. Mechanisms of GII.4 Norovirus Persistence in Human Populations / L.C. Lindesmith, E.F. Donaldson, A.D. LoBue [et al.] // PLoS Medicine. — 2008. — Vol. 5. — P.269—290.
5. Этиологическая значимость ротавирусов, норовирусов и астровирусов в структуре острых кишечных инфекций у детей раннего возраста Новосибирска в период сезонного подъема заболеваемости / С.А. Боднев, В.В. Малеев, Е.В. Жираковская [и др.] // Инфекционные болезни. — 2008. — Т. 6, № 1. — С.61—64.
6. Горелов, А.В. Клинико-эпидемиологические особенности течения норовирусной инфекции у детей / А.В. Горелов, Е.А. Дорошина, А.Т. Подколзин // Вестник Российской военно-медицинской академии. — 2008. — Прил. 2 (22). — С.554.
7. Зайцева, Л.Ю. Клинико-иммунологические особенности течения острых кишечных инфекций у детей раннего возраста, проживающих на территории Курской магнитной аномалии / Л.Ю. Зайцева, П.В. Калущий // Вестник Уральской медицинской академической науки. — 2006. — № 3-1. — С.66.
8. Калущий, П.В. Состояние прооксидантной системы и содержание цитокинов у детей при острых кишечных инфекциях различной этиологии / П.В. Калущий, Л.Ю. Зайцева, И.Г. Хмелевская // Современные проблемы науки и образования. — 2016. — № 6. — URL: <https://science-education.ru/pdf/2016/6/25470.pdf>

REFERENCES

1. Kaluckij PV, Medvedeva OA, Zajceva LJ. Analiz zaboлеваemosti ostrymi kishhechnymi infekcijami razlichnyh vozrastnyh grupp regionov s povыshennym i fonovym urovnjami naprjazhennosti geomagnitnogo polja [Analysis of the incidence of acute intestinal infections of various age groups of regions with elevated and basic levels of intensity of the geomagnetic field]. Bjulleten' Orenburgskogo nauchnogo centra URO RAN [Bulletin of the Orenburg scientific center, Ural branch, Russian Academy of Sciences]. 2012; 3: 9.
2. Mazankova LN, Chebotareva TA, Majkova ID et al. Citokinovyj status i jeffektivnost' immunobiologicheskoj terapii pri rotavirusnoj infekcii u detej [Cytokine state and the efficacy of immunological therapy for rotavirus infection in children]. Jeffektivnaja farmakoterapija [Effective pharmacotherapy]. 2014; 24: 6-13.
3. Kuo HW, Schmid D, Schwarz K et al. A non-foodborne norovirus outbreak among school children during a skiing holiday, Austria, 2007. When Klin Wochenschr. 2009; 121 (3-4): 120-124.
4. Lindesmith LC, Donaldson EF, LoBue AD et al. Mechanisms of GII 4 Norovirus Persistence in Human Populations. PLoS Medicine. 2008; 5: 269-290.
5. Bodnev SA, Maleev VV, Zhirakovskaja EV et al. Jetiologicheskaja znachimost' rotavirusov, norovirusov i astrovirusov v strukture ostrыh kishhechnыh infekcij u detej rannego vozrasta Novosibirsk v period sezonnogo pod#ema zaboлеваemosti [The etiological role of rotaviruses, noroviruses and astroviruses in the structure of acute intestinal infections in children of early age in Novosibirsk in the period of seasonal rise of morbidity]. Infekcionnye bolezni [Infectious diseases]. 2008; 6 (1): 61-64.
6. Gorelov AV, Doroshina EA, Podkolzin AT. Kliniko-jepidemiologicheskie osobennosti techenija norovirusnoj infekcii u detej [The clinical and epidemiological features of norovirus infection in children]. Vestnik Rossijskoj voenno-meditsinskoj akademii [Bulletin of Russian military medical Academy]. 2008; 2 (22): 554.
7. Zajceva LJ, Kaluckij PV. Kliniko-immunologicheskie osobennosti techenija ostrыh kishhechnыh infekcij u detej rannego vozrasta, prozhivajushih na territorii Kurskoj magnitnoj anomalii [The clinical and immunological features of acute intestinal infections in children of early age living on the territory of the Kursk magnetic anomaly]. Vestnik Ural'skoj medicinskoj akademicheskoi nauki [Bulletin of the Ural medical academic science]. 2006; 3 (1): 66.
8. Kaluckij PV, Zajceva LJ, Hmelevskaja IG. Sostojanie prooksidantnoj sistemy i soderzhanie citokinov u detej pri ostrыh kishhechnыh infekcijah razlichnoj jetiologii [The state of the prooxidant system and the level of cytokines in children with acute intestinal infections of different etiology]. Sovremennye problemy nauki i obrazovanija [Modern problems of science and education]. 2016; 6: <https://science-education.ru/pdf/2016/6/25470.pdf>