



ФБУН  
«Центральный  
научно-  
исследовательский  
институт  
эпидемиологии»  
Роспотребнадзора,  
Москва

# Современные принципы лечения ротавирусной инфекции у детей дошкольного возраста

Д.м.н., проф. А.В. ГОРЕЛОВ, к.м.н. Д.В. УСЕНКО,  
к.м.н. Н.Х. ТХАКУШИНОВА

*В статье приведены современные представления об эпидемиологии, этиологии, патогенезе и принципах лечения ротавирусной инфекции у детей дошкольного возраста. Определена роль лечебного питания как обязательной составляющей терапии кишечных инфекций. Представлены результаты исследований и доказательства эффективного и безопасного применения препаратов группы пробиотиков (Линекс) и иммуномодуляторов при остром ротавирусном гастроэнтерите.*

**П**остоянное совершенствование методов диагностики, профилактики и лечения острых кишечных инфекций (ОКИ) обусловлено их высокой распространенностью. По данным ВОЗ, в мире регистрируется более 4 млрд эпизодов кишечных инфекций в год, при этом заболеваемость у детей значительно превышает таковую у взрослого населения.

## **Этиология и эпидемиология острых кишечных инфекций**

В России заболеваемость ОКИ составляет не менее 600–850 тысяч случаев на 100 тысяч населения, при этом в структуре заболевших преобладают дети. Очевидно, что эти цифры отражают лишь официально зарегистрированные по факту обращения в лечебное учреждение случаи. Поскольку значительное число эпизодов ОКИ протекает в легкой форме,

пациенты, в том числе и родители больных детей, предпочитают заниматься самолечением. Нередко такие пациенты обращаются за врачебной помощью уже на поздних сроках заболевания, когда развились его более тяжелые формы или осложнения.

Социальная значимость проблемы кишечных инфекций в педиатрии базируется на многочисленных научных доказательствах, свидетельствующих о том, что перенесенные в детстве ОКИ являются одним из факторов нарушения нормального развития ребенка, снижения параметров его иммунологической резистентности, повышения аллергизации, формирования в дальнейшем хронической патологии желудочно-кишечного тракта (синдрома раздраженного кишечника, функциональных нарушений билиарного тракта, панкреатитов и др.) [1].

За последние десятилетия этиологическая структура ОКИ у детей претерпела кардинальные изменения. Если в конце прошлого века ведущая роль в возникновении ОКИ принадлежала бактериальным возбудителям, то в начале XXI в. – вирусам, что объясняется повсеместным внедрением в XX в. в клиническую практику антибактериальной терапии. На сегодняшний день 50–80% ОКИ у детского населения как в развитых, так и развивающихся странах мира обусловлены вирусной инвазией.

ОКИ вирусной природы чаще всего вызываются различными штаммами ротавирусов, аденовирусов, калицивирусов, торавирусов, коронавируса, энтеровирусов и др. Согласно данным многочисленных зарубежных исследований, в большинстве случаев диагностируется ротавирусная инфекция (РВИ) и норовирусная инфекция II генотипа. Ротавирус – основной возбудитель тяжелых гастроэнтеритов у детей в возрасте до 5 лет. Этим видом инфекции обусловлено около 25 млн амбулаторных посещений, 2 млн госпитализаций, более 500 тысяч смертей, 29% летальных исходов в мире у детей данной возрастной группы. Наиболее высокая смертность вследствие осложнений ротавирусных гастроэнтеритов отмечена в странах африканского континента (более 300 умерших



на 100 тысяч детского населения). Из 527 тысяч летальных исходов, связанных с ротавирусами в мире, ежегодно 196 тысяч приходится на страны Южной Азии. Только 39% детей в странах с низким уровнем социально-экономического развития получают адекватную терапию при ОКИ, чем и обусловлены высокие показатели летальности в этих странах.

В последние десятилетия среди причин госпитализации детей по поводу острого гастроэнтерита частота ротавирусной инфекции увеличилась с 22% в 1986–1999 гг. до 39% в 2000–2004 гг. в мире [2–4] и в России [5, 6].

Наиболее часто ротавирусный гастроэнтерит наблюдается у детей в возрасте 6–12 месяцев, находящихся на искусственном вскармливании [6, 7]. Зарегистрированы случаи этого заболевания и у новорожденных. Однако у них оно не всегда сопровождается клиническими проявлениями. Возможные объяснения этому – пассивный перенос материнских антител в организм ребенка посредством грудного вскармливания или инфицирование штаммами возбудителя со сниженной вирулентностью [8, 9].

Ротавирусная инфекция обычно проявляется в виде спорадических случаев, локальных групповых заболеваний, вспышек и имеет повсеместное распространение. В отличие от других инфекций, пик заболеваемости которыми приходится на летне-осенний период, наибольшая частота случаев РВИ фиксируется зимой и весной [2, 6, 9]. В европейских странах с умеренным климатом (Испания, Франция, Великобритания, Нидерланды, Финляндия) максимальная заболеваемость РВИ регистрируется зимой. В США РВИ также имеет сезонный максимум: на юго-западе страны он приходится на период с октября по декабрь, на северо-востоке – наблюдается в течение всей зимы [10]. В Москве в последние годы 74,7% случаев ротавирусного гастроэнтерита у детей регистрируется в зимне-весенний период, наиболее часто –

при температуре окружающей среды  $-8^{\circ}\text{C}$  и ниже [6].

### Патогенетические механизмы ротавирусной инфекции

Хотя работы по изучению РВИ ведутся уже более 30 лет, изучены не все составляющие патогенеза данного заболевания. Многие годы патогенез РВИ рассматривался исключительно с точки зрения развития диареи вследствие формирования синдрома мальабсорбции. Поражение эпителиальных клеток слизистой тонкого кишечника, замещение их незрелыми и функционально неполноценными клетками приводит к нарушению расщепления углеводов. Оставшиеся нерасщепленные вещества, обладающие высокой осмотической активностью, вызывают нарушение реабсорбции воды, электролитов и, как следствие, развитие диареи.

Фундаментальные исследования генома ротавируса и роли его структурных (VP1, VP2, VP3, VP4, VP5, VP6 и VP7) и неструктурных (NSP1, NSP2, NSP3, NSP4, NSP5 и NSP6) белков позволили сформировать принципиально новый взгляд на развитие заболевания и начать разработку методов его специфического лечения.

Установлено, что поверхностный слой (оболочка) ротавируса содержит структурные белки VP4 и VP7, которые способствуют адгезии и последующему проникновению вируса в энтероцит [11]. Средний слой представлен белком VP6 – основным вирусным белком. Внутренний слой (ядро) содержит белок VP2, а также внутренний полимеразный комплекс, состоящий из белков VP1 и VP3.

Основной функцией неструктурных белков вируса является участие в его репликации. Так, NSP1-белок подавляет синтез интерферона внутри инфицированной клетки [12], NSP2 участвует в репликации генома [13], NSP3 является регулятором синтеза вирусных протеинов [14], а гликопротеин NSP4 представляет собой энтеротоксин [15]. Функции NSP5- и NSP6-белков до настоящего времени окончательно не определены [13].

На сегодняшний день не вызывает сомнений наличие многокомпонентного сложного механизма развития диареи при РВИ, в котором помимо вторичной мальабсорбции, возникающей в результате деструкции энтероцитов и ишемии ворсин кишечника, участвует и мощный секреторный компонент, обусловленный повышением уровня простагландина E2 [16, 17]. Однако при экспериментальном моделировании РВИ у животных (мышей) наблюдалось отсутствие корреляции между степенью поражения слизистой оболочки кишечника и выраженностью диареи, что обусловило необходимость поиска иных механизмов ее индукции. В связи с этим наибольшее внимание ученых привлек белок NSP4. В эксперименте показано, что сам белок и выделенный его аминокислотный фрагмент, а также синтетический NSP4-пептид оказывают токсиноподобное действие и вызывают развитие диареи у мышей [18, 19]. Благодаря паракринному механизму действия NSP4-белка диарея при РВИ развивается в отсутствие выраженного повреждения эпителия слизистой оболочки. NSP4 специфично связывается с неопознанным клеточным рецептором, вызывая активацию  $\text{Ca}^{2+}$ -транспортных систем и повышая выход кальция из внутриклеточного депо [20, 21]. Внутриклеточная экспрессия NSP4 приводит к нарушению структур межклеточных контактов и увеличивает концентрацию филаментозного актина в слизистой кишечника, что снижает ее барьерную функцию и повышает парацеллюлярную проницаемость [22]. Помимо этого, мишенями для NSP4-белка могут быть и клетки крипт, где он вызывает секрецию хлоридов, взаимодействуя с кальций-зависимыми ионными каналами, что также повышает экскрецию жидкости [23].

Важную роль в развитии диареи при РВИ играет подобное воздействию холерного токсина влиянию NSP4 на энтериную нервную систему [16]. В эксперименте было показано снижение трансмембранной проницаемости энтероцитов

недидиагностика



при ротавирусной диарее у мышей на фоне блокады местными анестетиками (лидокаин) [24].

Долгое время считалось, что РВИ является локальной и избирательно поражает лишь слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. Однако уже с 1978 г. в литературе появились сообщения о внекишечных проявлениях РВИ, в том числе о вызываемых данным возбудителем эритеме, поражениях центральной нервной системы, сердца и печени. Зарегистрированы случаи инвагинаций кишечника, обусловленные действием ротавируса [25].

Доказательством поражения печени при РВИ явилось повышение печеночных ферментов, а также наличие вируса и его активная репликация в тканях печени [26, 27]. Возможность поражения центральной нервной системы при ротавирусном гастроэнтерите была подтверждена обнаружением РНК вируса в спинномозговой жидкости с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) [28]. При этом РНК вируса, выделенного из фекалий и спинномозговой жидкости детей, была идентична РНК штамма, циркулировавшего в то время в популяции [29].

До настоящего времени остается дискуссионным вопрос о роли ротавирусов в возникновении респираторных симптомов. Результаты проведенных исследований достоверно показали более высокую частоту возникновения респираторных симптомов у детей с ротавирусным гастроэнтеритом. При этом у 24% детей с подтвержденной РВИ данные симптомы появлялись раньше гастроинтестинальных [30]. Интересны данные исследования, в ходе которого проводилась детекция ротавируса в трахеобронхиальном секрете у детей с острой пневмонией. В ходе обследования у 16 из 58 (27%) больных был обнаружен ротавирус в дыхательных путях, при этом только у 6 пациентов в анамнезе были случаи кишечной инфекции [31]. На основании результатов подобных исследований ряд авторов делают вывод о том, что ротавирус может передаваться

воздушно-капельным путем. Однако другие исследователи объясняют полученные результаты попаданием вируса в дыхательные пути при рвоте, являющейся одним из основных проявлений ротавирусного гастроэнтерита.

Помимо внекишечных проявлений РВИ, в литературе есть данные об обнаружении ротавируса в тканях миокарда, поджелудочной железы, селезенки, почек и надпочечников у двух из трех детей, погибших от ротавирусной инфекции [32].

Таким образом, можно утверждать, что определение РВИ как локализованного, ограниченного только поражением слизистой оболочки тонкого кишечника заболевания требует пересмотра с учетом доказанной возможности ее генерализованного течения, а также формирования внекишечных форм. Основным доказательством возможной генерализации РВИ является демонстрация виремии у детей с ротавирусным гастроэнтеритом. Так, в 2003 г. впервые было показано, что у 66% детей с ОКИ ротавирусной этиологии в сыворотке крови выявлялся антиген, а у 50% – РНК вируса [33]. Применение ПЦР в режиме реального времени для детекции РНК вируса с последующим секвенированием показало, что по крайней мере два различных G-серотипа (G1 и G4) ротавируса способны вызывать виремию.

В исследовании, проведенном в 2005 г., частота обнаружения антигена ротавируса в сыворотке была достоверно выше в группе детей с ротавирусным гастроэнтеритом, чем в группе больных с ОКИ другой этиологии – 43% и 2% соответственно. При этом была установлена корреляция между высоким уровнем антигена и РНК вируса в сыворотке и степенью тяжести заболевания. Высокие серологические уровни антигена чаще наблюдались при первичном инфицировании, когда титры антиротавирусного IgG были ниже по сравнению с повторными случаями заболевания.

Наиболее убедительные данные, свидетельствующие о развитии

виремии при РВИ, были получены в 2007 г. [34]. В ходе обследования 57 детей было установлено, что у 90% больных с наличием ротавируса в фекалиях развивалась антигенемия. В то же время в группе сравнения (45 детей с ОКИ неротавирусной этиологии) не было ни одного случая обнаружения вируса в фекалиях или его антигена в сыворотке. Дальнейшее наблюдение выявило возможность формирования изолированной антигенемии без обнаружения антигена ротавируса в кале. При этом у двух из пяти детей с антигенемией был отмечен рост титра сывороточных специфических антител не менее чем в 4 раза, что подтверждало факт заражения ротавирусом. В дополнение к полученным данным была выявлена отрицательная корреляция между уровнем вирусной антигенемии и титрами специфического ротавирусного IgA и IgG.

РВИ имеет короткий инкубационный период (менее 48 часов), а входными воротами инфекции являются те же клетки, в которых происходит размножение вируса. Оба этих фактора приводят к тому, что высокоэффективные механизмы иммунной защиты не успевают запуститься, а это, в свою очередь, способствует репликации вируса. Ротавирус экскретируется в высокой концентрации (до 1011 частиц/г фекалий). В одном из исследований регистрировалась экскреция ротавируса с 4-го по 57-й день после начала заболевания. 30% детей выделяли возбудителя между 25-м и 57-м днями от начала диареи, что могло способствовать значительному распространению вируса.

Существует гипотеза, согласно которой высокий уровень мутаций вируса и реассортации его генома способствует «ускользанию» ротавируса от иммунной системы инфицированного больного. Интересно, что более чем у половины пациентов (в основном взрослых) РВИ протекает бессимптомно. Это также доказывает наличие механизмов приспособления ротавирусов к организму человека [35].



### Принципы лечения ротавирусных инфекций

От своевременности и адекватности назначения стартовой терапии при ОКИ зависят длительность течения заболевания и его исход. Построение программы лечения РВИ должно учитывать степень тяжести, фазу и клиническую форму болезни, возраст ребенка и состояние его организма на момент манифестации заболевания.

Основными составляющими комплексного лечения ротавирусного гастроэнтерита являются лечебное питание, этиотропная, патогенетическая и симптоматическая терапия. Необходимо отметить, что основная цель проводимого лечения определяется фазой заболевания: в острую фазу – это борьба с возбудителем и выведение токсических продуктов его жизнедеятельности из организма, купирование интоксикационного синдрома; в периоде репарации и реконвалесценции – восстановление нарушенных функций органов и систем.

Без сомнения, лечебное питание необходимо для обеспечения организма больного ребенка энергией. Оно является не только единственным источником пластического материала и различных экзогенных регуляторов метаболизма (витамины, микроэлементы, аминокислоты, жирные кислоты и углеводы), но и важнейшим компонентом патогенетической терапии ОКИ у детей на всех этапах болезни. Диетотерапия во многом определяет активность воспалительных реакций, особенности иммунного ответа, длительность и тяжесть течения болезни. Правильно организованное рациональное питание является постоянным и ведущим компонентом терапии РВИ на всех этапах болезни.

Основные принципы питания при РВИ те же, что и при ОКИ любой этиологии. Тем не менее необходимо учитывать ряд особенностей лечебного питания при РВИ:

- эффективно применение адаптированных смесей с пробиотиками благодаря положительному влиянию на функциональное состояние и микробиоценоз

кишечника [36, 37]. Их использование способно предотвратить дальнейшее развитие ротавирусной инфекции, снизить риск присоединения вторичной вирусно-бактериальной флоры и повысить резистентность организма к неблагоприятным внешним факторам [38];

- при вирусном гастроэнтерите у детей в возрасте до 1 года, находящихся на искусственном вскармливании, патогенетически обоснованным видом лечебного питания является использование кисломолочных, безлактозных или низколактозных смесей, доказавших свою эффективность в комплексном лечении диареи [12];

- учитывая высокую частоту развития нарушения полостного пищеварения в кишечнике, реактивных изменений поджелудочной железы, а также тяжелое течение РВИ у детей в возрасте до 1 года, в диетотерапию детей этой возрастной группы целесообразно включить смеси, содержащие среднепечочные триглицериды (например, Альфаре, Прегестимил). В острый период болезни смеси следует разводить растворами для регидратации [39];

- детям старшего возраста назначается диета № 4. Набор продуктов по составу и количеству должен соответствовать ферментативным возможностям патологически измененной тонкой кишки. В острый период диареи используется механически протертая пища с исключением пищевых продуктов, усиливающих моторно-эвакуаторную и секреторную функции кишечника [39].

Если при лечении ОКИ, вызванных возбудителями бактериальной природы, применяется специфическая терапия антибиотиками, химиопрепаратами и другими альтернативными средствами, то схемы этиотропной терапии ротавирусной инфекции пока не разработаны. Единственным эффективным с позиции доказательной медицины методом этиотропного лечения вирусных ОКИ можно признать использование энтеросорбентов.

Энтеросорбция – широко известный метод эфферентной терапии, основанный на связывании и выведении из организма через желудочно-кишечный тракт с лечебной или профилактической целью эндогенных и экзогенных веществ, надмолекулярных структур и клеток. При использовании энтеросорбентов в случае вирусного гастроэнтерита происходит фиксация на их поверхности и последующее выведение свободно присутствующих в кишечном содержимом вирусов, снижение концентрации желчных кислот, усиливающих выраженность диарейного синдрома, непереваренных углеводов и образующихся газов.

В острой фазе РВИ патогенетически обосновано назначение пероральной регидратационной терапии. Активное использование с первых часов появления симптомов кишечной дисфункции глюкозо-солевых растворов, рекомендованных ВОЗ для профилактики и лечения обезвоживания организма, способствовало значительному снижению смертности и частоты осложнений, связанных с диареей [40]. Современные комплексные, прежде всего низкоосмолярные (245 и ниже мОсм/л), регидратационные растворы для приема внутрь (ORS-200, Humana Электролит, Супер-ОПС, Гидровит, Гастролит, Регидрон и др.) позволяют добиться высокой эффективности терапии при коррекции дегидратации умеренной степени у детей практически любого возраста [41]. Следует помнить, что регидратационные растворы не уменьшают частоту стула, не укорачивают продолжительность заболевания, но предотвращают тяжелые последствия, обусловленные дегидратацией [42], что особенно актуально у детей первых двух лет жизни в связи с высоким риском развития тяжелого обезвоживания [43].

Не менее значимым мероприятием является своевременная коррекция нарушений состава нормальной микрофлоры кишечника, которые регистрируются у 95–97% больных ОКИ. Для этих целей традиционно используют эубиотики – про-

*регидратация*



и пребиотические препараты. Достоверно доказана эффективность использования препаратов, содержащих *L. acidophilus*, *Lactobacillus GG*, *L. reuteri*, *S. boulandii*, причем их применение сопровождалось значительным увеличением уровня IgA-антител к ротавирусу в сыворотке крови у детей [44–47].

Проведенное в России исследование [48, 49] эффективности различных подходов к лечению острых вирусных инфекций (ротавирусной и норовирусной) у детей показало, что наиболее эффективными являются схемы комплексной терапии, включающие сочетание пероральной регидратации и поликомпонентного пробиотика (Линекс). Сроки купирования симптомов интоксикации (вялость, слабость, снижение аппетита) были статистически достоверно короче на фоне терапии, включающей прием данного пробиотика, чем без него. Существенных различий в сроках исчезновения лихорадки в сравниваемых группах не отмечалось, но тенденция к более ранней нормализации температуры тела наблюдалась у детей, получавших в дополнение к пероральной регидратации пробиотик (Линекс), по сравнению с детьми, получавшими наряду со стандартной терапией энтеросорбенты или антибиотики. Самая высокая продолжительность дисфункции желудочно-кишечного тракта, особенно таких симптомов, как рвота, боли в животе (самостоятельные или при пальпации), метеоризм и диарея, наблюдалась у детей, получавших комплексную терапию с добавлением антибиотиков. В группах больных, получавших пероральную регидратацию и энтеросорбенты или пробиотик Линекс, рвота в большинстве случаев прекращалась уже после 1-го дня лечения, в то время как в группе пациентов, получавших антибиотики, рвота сохранялась вплоть до 3-го дня от начала лечения. Более быстрой была динамика регресса абдоминальных болей и купирования метеоризма у детей, в комплексной терапии которых использовался Линекс.

Наиболее существенные различия между группами терапии наблюдались в отношении параметра динамики нормализации стула. Достоверно раньше диарея прекращалась у детей, в комплексной терапии которых применялся Линекс, в то время как в группе детей, получавших антибиотики, симптомы диареи сохранялись в среднем на 2 дня дольше. Было также отмечено, что у детей, получавших антибиотики, стул оставался патологическим на протяжении более длительного времени.

При комплексной оценке эффективности лечения вирусных диарей установлено, что хороший терапевтический эффект чаще наблюдался в группе детей, получавших наряду с пероральной регидратацией пробиотик Линекс (75%). В 13,7% случаев у детей с ротавирусной или норовирусной инфекцией на фоне терапии с добавлением антибиотиков наблюдалось отсутствие эффективности лечения, что требовало его коррекции.

Результаты исследования позволили сделать вывод о том, что включение пробиотика Линекс в комплексную терапию вирусных диарей у девочек в острый период болезни способствовало профилактике развития у них воспалительных заболеваний наружных половых органов и меньшей выраженности дисбиоза кишечника и гениталий.

Эффективное и безопасное этиотропное лечение острых кишечных инфекций вирусной этиологии у детей представляет собой отдельную проблему педиатрии. Склонность к молниеносной генерализации патологического процесса, быстрому прогрессированию симптомов дегидратации и развитию тяжелых системных осложнений диктуют необходимость разработки и внедрения новых инновационных подходов к лечению, что особенно актуально для амбулаторной практики.

С целью оптимизации лечебных мероприятий авторами разработан алгоритм применения иммунотропного препарата Генферон Лайт в форме суппозитория для неспе-

цифической этиопатогенетической терапии ОКИ вирусной этиологии. Безопасность и эффективность препарата были изучены в рамках открытого сравнительного рандомизированного клинического исследования [50]. Дополнительно было проведено сравнительное исследование терапевтической эффективности Генферона Лайт и Кипферона. Результаты исследования свидетельствуют: с учетом различия дозировок входящего в состав препаратов интерферона альфа-2b человеческого рекомбинантного (125 000 МЕ в Генфероне Лайт и 500 000 МЕ в Кипфероне), сравниваемые лекарственные средства обладают эквивалентной терапевтической эффективностью, выражающейся в одинаковой элиминирующей активности, сопоставимых сроках купирования отдельных симптомов заболевания и отсутствии осложнений. Оба лекарственных средства характеризуются одинаково благоприятным профилем безопасности, а их применение не сопровождается развитием типичных для интерферона побочных эффектов (гриппоподобного синдрома и др.).

## Выводы

Ротавирусная инфекция – одна из наиболее распространенных причин острых гастроэнтеритов. Наиболее часто встречается у детей раннего возраста. Основным методом лечения РВИ является сочетанное использование энтеросорбентов и пероральной регидратации. Назначение пробиотических препаратов, разрешенных к применению у детей (в нашей практике – Линекс), иммунотропных средств и адекватной диетотерапии позволяет сократить длительность заболевания, реконвалесцентного вирусовыделения, а также снизить риск развития осложнений. В заключение отметим, что для снижения частоты заболеваемости РВИ необходимы профилактические мероприятия, в первую очередь рекомендованное экспертами ВОЗ включение вакцинации детей против ротавирусной инфекции в национальные программы иммунизации. \*