

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Капустин Дмитрий Вячеславович

**КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ И
МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСТРЫХ
КИШЕЧНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ВЗРОСЛЫХ В
НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТИ**

14.01.09 – инфекционные болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Краснова Елена Игоревна
Научный консультант:
доктор биологических наук
Тикунова Нина Викторовна

Новосибирск – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	5
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.	14
1.1 Этиология, клинико-эпидемиологическая характеристика норовирусной инфекции, диагностика и лечение.	14
1.2 Этиология, механизмы генетической изменчивости ротавирусов, эпидемиологические особенности ротавирусной инфекции, клиника, лабораторная диагностика, лечение.	27
1.3 Астровирусная инфекция. Этиология, патогенез, клиника, осложнения	39
РЕЗЮМЕ.	43
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	44
2.1 Дизайн и протокол исследования.	44
2.2 Характеристика лабораторных методов исследования.	52
2.3 Статистическая обработка результатов исследования.	54
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ. ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ВЗРОСЛЫХ В НОВОСИБИРСКЕ.	56
3.1 Общая этиологическая структура острых кишечных инфекций.	56
3.2 Характеристика больных вирусными острыми кишечными инфекциями по полу и возрасту.	58
3.3 Этиологическая структура микст-инфекций.	59
3.4 Эпидемиологическая характеристика острых кишечных инфекций.	61
3.4.1 Анализ путей передачи острых кишечных инфекций.	61
3.4.2 Сезонность острых кишечных инфекций.	62
ГЛАВА 4 МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИИ ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ.	65
4.1 Молекулярно-генетическое разнообразие выявленных изолятов норовирусов.	65

4.2 Молекулярно-генетическое разнообразие выявленных изолятов ротавирусов.	67
4.3 Молекулярно-генетическое разнообразие выявленных изолятов астровирусов.	69
ГЛАВА 5 КЛИНИЧЕСКАЯ И ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ У ВЗРОСЛЫХ.	73
5.1 Особенности проявлений лихорадочного периода у больных с острыми кишечными инфекциями.	74
5.2 Особенности диспепсических проявлений у обследованных больных. .	77
5.3 Изменения в общем анализе крови и копрограмме у больных с вирусными острыми кишечными инфекциями.	80
5.4 Особенности проявлений синдрома дегидратации у больных вирусными острыми кишечными инфекциями.	82
5.4.1 Характеристика клинических проявлений тяжелого (III–IV степеней) синдрома дегидратации у больных с острыми кишечными инфекциями вирусной этиологии.	83
5.5 Сравнительный анализ ведущих клинических синдромов у больных с моноинфекцией (сальмонеллез) и микст-инфекцией (сальмонеллез + норовирусная инфекция)	87
ГЛАВА 6 ХАРАКТЕРИСТИКА НОРОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У БЕРЕМЕННЫХ. ОПЫТ ВКЛЮЧЕНИЯ В ЛЕЧЕБНОЕ ПИТАНИЕ СИНБИОТИКА.	92
6.1 Этиологическая и эпидемиологическая характеристика острых кишечных инфекций у беременных женщин.	92
6.2 Характеристика клинической картины норовирусной острой кишечной инфекции у беременных.	94
6.3 Эффективность модификации лечебного питания в лечении беременных, больных вирусными острыми кишечными инфекциями	98
ГЛАВА 7 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.	102

ВЫВОДЫ.	119
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	121
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.	122
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	124
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.	148

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

В современном мире сохраняется широкая распространенность острых кишечных инфекций (ОКИ), которые занимают второе место в структуре инфекционной заболеваемости [9; 94; 95]. Актуальность проблемы ОКИ обусловлена риском развития осложнений, летальных исходов, большими расходами на лечение [128; 157]. ОКИ – группа заболеваний со сходными эпидемиологическими и клиническими проявлениями, но с разнообразной этиологией. В большом числе случаев ОКИ вызываются вирусами (ротавирусы, норовирусы, астровирусы и др.), их доля в этиологической структуре ОКИ в исследованиях вариабельна – от 20 до 70 % [2; 40; 42; 46; 118; 163; 166]. Лабораторная диагностика ОКИ во многих регионах Российской Федерации (РФ) находится на низком уровне, этиологически нерасшифрованными остаются 88,5 % случаев, что не позволяет контролировать частоту вирусной этиологии ОКИ. В частности, в Новосибирской области (НСО) нерасшифрованными остаются 68,5 % ОКИ [36].

Клинико-эпидемиологические особенности вирусных ОКИ изучены, преимущественно, у детей. Существует необходимость уточнения клинических и лабораторных характеристик ОКИ вирусной этиологии у взрослых для оптимизации диагностики и лечебной тактики, что, в конечном итоге, является показателем качества медицинской помощи населению.

Степень разработанности темы диссертации

Основанием для проведения диссертационного исследования послужила актуальность улучшения верификации вирусных ОКИ. Ротавирусы – наиболее частая причина ОКИ у детей во всем мире. По результатам отечественных исследователей, преобладающей причиной вирусных ОКИ у взрослых являются норовирусы геногруппы II (GII) [19; 38; 58]. Активации рота- и норовирусной инфекций способствуют сезонное увеличение числа эпидемических очагов,

низкий коллективный иммунитет и появление новых генетических вариантов вирусов [6; 42]. У детей, больных норовирусной инфекцией, заболевание характеризуется более легким течением, чем при ротавирусной инфекции [4; 51]. Клинико-эпидемиологические данные по норо- и ротавирусной ОКИ у взрослых единичны. Частота обнаружения астровирусов при ОКИ в мире варьирует от 1,2 % до 38,6 % [80], в РФ – от 2,6 % до 7 % [6; 31; 58]. Астровирусы чаще вызывают среднетяжелый гастроэнтерит [164; 172]. Уровень заболеваемости астровирусной ОКИ среди взрослого населения не определен [100]. Спектр генотипов вирусных агентов ОКИ различается в климато-географических регионах. Систематические исследования этиологической значимости норо- и рота и астровирусов, вызывающих ОКИ у взрослых, а также их генотипическая характеристика в Новосибирской области не проводились. В литературе отсутствуют данные о частоте, этиологической структуре, особенностях течения и возможностях терапии вирусных ОКИ у беременных. Это определило необходимость настоящего исследования.

Цель исследования

Установить частоту острых кишечных вирусных инфекций у взрослых в Новосибирской области, их клинико-эпидемиологические особенности и молекулярно-генетическое разнообразие для обоснования рациональных подходов к диагностике и лечению.

Задачи исследования

1. Изучить этиологическую структуру острых кишечных инфекций у госпитализированных взрослых больных в Новосибирской области.
2. Определить частоту выявления рибонуклеиновой кислоты (РНК) норо-, рота-, астровирусов в образцах фекалий взрослых больных с острыми кишечными инфекциями вирусной этиологии.
3. Оценить молекулярно-генетическое разнообразие норо-, рота-, астровирусов, выявленных в образцах фекалий обследуемых пациентов.

4. Определить клинико-эпидемиологические и лабораторные особенности острых кишечных инфекций норо-, рота-, астровирусной этиологии.

5. Оценить этиологическую значимость норо- и ротавирусов и их молекулярно-генетическое разнообразие при острых кишечных инфекциях у беременных.

6. Провести анализ эпидемиологических и клинико-лабораторных особенностей норовирусной инфекции у беременных и эффективность терапии с включением в лечебное питание синбиотика.

Научная новизна

Впервые получены данные о частоте норо-, рота, астровирусной кишечных инфекций у взрослых госпитализированных больных в Новосибирской области в 2016–2018 гг. Установлено, что в структуре вирусных диарей доминировала норовирусная инфекция (60 %), на втором месте – ротавирусная (32 %), астровирусная составила 8 %.

Впервые проведено сравнительное изучение клинико-эпидемиологических и лабораторных особенностей вирусных кишечных инфекций различной этиологии у госпитализированных взрослых в Новосибирской области. Установлено, что норовирусная ОКИ в большинстве случаев протекала в среднетяжелой форме (86,4 %) с большей частотой фебрильной лихорадки, по сравнению с ротавирусной и астровирусной, рвоты, по сравнению с астровирусной, болей в эпигастрии, по сравнению с ротавирусной инфекцией и лимфоцитоза в анализе крови. Среди заболевших астровирусной инфекцией преобладали лица моложе 30 лет, употребление в пищу морепродуктов выявлено у 48 % больных, частота заболевания не зависела от сезона года.

Впервые представлена генетическая характеристика вирусных возбудителей острых кишечных инфекций у взрослых в НСО. Определены превалирующие в периоде выполнения работы субтипы норовирусов (GII.P17/GII.17 – 34,6 %), а также новые рекомбинантные штаммы, у которых GII.P16 – полимеразы сочеталась с GII.2 (31,9 %); GII.4_Sydney (10,5 %); GII.3 (3,1 %); GII.13 (2,1 %);

субтипы ротавирусов группы А (G9[P]8 – 35,8 %; G2[P]4 – 30,5 %; G4[P]8 – 16,8 %); астровирусов человека HАstV-4 (48 %); HАstV-1 (44,5 %) и HАstV-8 (7,5 %). Установлено, что тяжелая степень дегидратации регистрировалась чаще при норовирусной инфекции (13,6 %), по сравнению с ротавирусной (4,7 %) и астровирусной (3,7 %); ($p < 0,05$). При норовирусной инфекции у 96,3 % больных с тяжелой дегидратацией выявлены рекомбинантные штаммы, ранее не встречавшиеся в НСО.

Впервые у беременных женщин, госпитализированных с острой кишечной инфекцией в НСО, установлена высокая частота вирусной этиологии заболевания (53,3 %) с существенным преобладанием норовирусной инфекции (51,4 %) над ротавирусной (1,9 %). Астровирусная инфекция не регистрировалась. У беременных выявлены норовирусы новых генотипов GII.P17/GII.17 и GII.P16/GII.2, и наиболее часто встречающийся в НСО ротавирус генотипа G9P8. При включении в лечебное питание беременным с кишечной инфекцией норовирусной и неуточненной этиологии синбиотика, содержащего лиофилизированные штаммы *Lactobacillus acidophilus* (La-5), *Bifidobacterium lactis* (Bb12), фруктоолигосахарид рафтилозу, отмечено более раннее купирование диареи, по сравнению с больными, получавшими стандартную диету ($p < 0,05$).

Теоретическая и практическая значимость работы

Проведенные комплексные клиничко-лабораторные исследования позволили усовершенствовать диагностику ОКИ вирусной этиологии у взрослых пациентов НСО. Выявление РНК норо-, рота-, астровирусов в фекалиях повысило уровень этиологической расшифровки ОКИ, регистрируемых у взрослых в НСО на 10 %. Показана значимость норовирусов в заболеваемости ОКИ у взрослых и, особенно, у беременных, у которых они оказались доминирующими этиологическими агентами.

Определение маркеров норо-, рота-, астровирусов у взрослых с ОКИ при поступлении в стационар имеет большое практическое значение для совершенствования диагностики вирусных кишечных инфекций, повышения

эффективности терапии и предупреждения неблагоприятных последствий от необоснованного применения антибактериальных средств. Выявление рекомбинантных штаммов норовирусов, ранее не встречавшихся в НСО, важно как с эпидемиологической точки зрения, так и для прогнозирования риска развития тяжелых форм.

Модифицирование диетотерапии беременных с ОКИ с включением синбиотика, содержащего лиофилизированные штаммы *Lactobacillus acidophilus* (La-5), *Bifidobacterium lactis* (Bb12) и фруктоолигосахарозу, позволяет уменьшить продолжительность диарейного синдрома.

Результаты исследовательской работы могут быть использованы в учебно-методическом процессе на сертификационных циклах переподготовки и повышения квалификации врачей-инфекционистов.

Методология и методы диссертационного исследования

Проведено клиническое исследование с использованием клинко-эпидемиологических, лабораторных, бактериологических, серологических, молекулярно-генетических и статистических методов. Применены методы описательной, сравнительной и аналитической статистики.

Положения, выносимые на защиту

1. В Новосибирской области в 2016–2018 гг. в структуре ОКИ, среди госпитализированных взрослых больных, вирусная этиология установлена у 22,1 %, бактериальная – у 15,9 %. Микст-инфекции, вызванные вирусами плюс бактериями, верифицированы у 2,2 % пациентов. Среди вирусных ОКИ преобладала норовирусная, составив 60 %, ротавирусная инфекция верифицирована у 32 %, астровирусная – у 8 % больных.

2. Норовирусная инфекция регистрировалась круглогодично. Установлено генетическое различие циркулирующих в НСО изолятов норовирусов: доминировала геногруппа GII (91,5 %), представленная генотипами GII.17 и GII.2. Ротавирусная инфекция верифицирована, преимущественно, в зимне-весеннем

сезоне. Спектр идентифицированных ротавирусов G[P]-типов включал семь комбинаций: G9P[8] (35,8 %); G2P[4] (30,5 %); G4P[8] (16,8 %); G1P[8] (9,5 %); G3P[8] (3,2 %); G12P[8] (3,2 %) и G3P[6] (1,1 %). Заболеваемость астровирусной инфекцией не зависела от сезона года, у 48 % лиц связана с употреблением в пищу морепродуктов. Со-циркулировали классические астровирусы трех генотипов: HAstV-4 (48 %); HAstV-1 (44,5 %) и HAstV-8 (7,5 %).

3. Норовирусная инфекция у большинства протекала в среднетяжелой форме (86,4 %) с большей частотой фебрильной лихорадки и ее продолжительности, по сравнению с ротавирусной и астровирусной. При норовирусной инфекции отмечалась большая частота и длительность рвоты, по сравнению с астровирусной, болей в эпигастрии, по сравнению с ротавирусной инфекцией и лимфоцитоза в анализе крови. Тяжелая степень дегидратации регистрировалась у 9,9 % больных вирусными диареями, чаще при норовирусной инфекции (13,6 %), по сравнению с ротавирусной (4,7 %) и астровирусной (3,7 %). Генотипирование норовирусов выявило у 96,3 % больных с тяжелой дегидратацией рекомбинантные штаммы, ранее не встречавшиеся в НСО.

4. У беременных с кишечной инфекцией установлены более высокая частота вирусной этиологии (53,3 %), по сравнению с общей группой взрослых пациентов (22,1 %) и преобладание норовирусной инфекции (51,4 %) над ротавирусной (1,9 %), астровирусная инфекция не регистрировалась. У беременных преобладали норовирусы новых генотипов GII.P17/GII.17 и GII.P16/GII.2, наиболее часто встречающийся в НСО ротавирус генотипа G9P8. При включении в лечебное питание беременных с ОКИ синбиотики отмечено более раннее купирование диареи, по сравнению с беременными, получавшими стандартную диетотерапию.

Степень достоверности

Степень достоверности результатов, полученных при выполнении диссертационного исследования, определяется анализом репрезентативной выборки больных ОКИ (всего 1603 пациентов). Лабораторные исследования

биологических материалов от больных выполнены в лаборатории молекулярной микробиологии (зав. лабораторией доктор биологических наук Н. В. Тикунова) Научно-исследовательского института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, г. Новосибирск. В работе использованы статистические методы, адекватные поставленной цели и задачам исследования. Сформулированные выводы логически вытекают из анализа полученных результатов.

Апробация работы

В завершенном виде материалы диссертации доложены и обсуждены на: итоговых ежегодных конференциях научного общества молодых ученых и студентов НГМУ (Новосибирск, 2016, 2017, 2018); заседаниях научно-практического общества инфекционистов Новосибирска и Новосибирской области (2016, 2017, 2019); 5-м Евро-Азиатском конгрессе по инфекционным болезням с Международным участием (Новосибирск, 2018); Юбилейной конференции, посвященной 60-летию кафедры инфекционных болезней Алтайского государственного медицинского университета (Барнаул, 2019).

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии «Актуальные проблемы диагностики и терапии инфекционных заболеваний» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, 2019).

Диссертация выполнена в соответствии с утвержденным направлением научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России по теме: «Клинико-морфологические и молекулярно-биологические основы диагностики и лечения заболеваний внутренних органов и коморбидных состояний у детей и взрослых», номер государственной регистрации AAAA-A15-115120910171-1 (2015–2020).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования используются в учебном процессе на кафедре инфекционных болезней ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России а также в работе ГБУЗ «Городская инфекционная клиническая больница № 1» (ГИКБ № 1); ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 3» Новосибирска. С появлением тест систем, зарегистрированных на территории РФ для диагностики ОКИ вирусной этиологии сертифицированными наборами методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), в ГИКБ № 1 верифицируется диагноз данных нозологических форм.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, в том числе 7 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 5 статей в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 150 страницах, состоит из введения, 7 глав (обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения), выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных сокращений и списка литературы, включающего 206 источников, из которых 58 отечественных и 148 зарубежных авторов, списка иллюстративного материала. Работа иллюстрирована 13 таблицами и 23 рисунками.

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления и разработке дизайна исследования, анализе и обобщении полученных результатов.

Диссертантом лично проведен мониторинг всех параметров, аналитическая и статистическая обработка, научное обоснование и обобщение полученных результатов. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: от постановки цели и задач, их клинической, лабораторной и инструментальной реализации до обсуждения полученных данных в научных публикациях, докладах и их внедрения в клиническую практику.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Этиология, клинико-эпидемиологическая характеристика норовирусной инфекции, диагностика и лечение

Изучая литературу, можно отметить, что норовирусы (НВ) в настоящее время считаются самой частой причиной спорадических случаев и вспышек ОКИ в мире. Массовая вакцинация населения против ротавирусной инфекции (РВИ) привела к уменьшению распространенности последней с увеличением частоты ОКИ норовирусного происхождения [62]. Установлено, что НВИ может вызывать тяжелые случаи болезни с неблагоприятным исходом у детей и людей преклонного возраста [156], ею обусловлено ежегодно более 200 тыс. летальных исходов [62]. Доказано наличие хронической НВИ у пациентов с первичным и вторичным иммунодефицитом [186; 206].

Этиология. Своё название *Norwalk virus* получил по местности Норуолк, штат Огайо, где в 1968 г. зарегистрирована вспышка ОКИ среди учащихся начальной школы [61]. В 1972 г. эффективным методом диагностики идентификации возбудителя в кале путем иммуноэлектронной микроскопии обнаружен вирус «Норуолк» [199], что послужило теоретическим обоснованием пересмотра существующей классификации родов вирусов. После составления каталога представителей НВ, Международной юридической комиссией по таксономии в 2002 г. утвержден род *Norovirus*.

Норовирусы содержат одноцепочечную молекулу РНК, относятся к семейству *Caliciviridae*. Род НВ включает в себя более 40 различных штаммов, которые подразделяются на 7 геногрупп. Вирусы геногрупп III и V вызывают поражение желудочно-кишечного тракта у крупного рогатого скота и некоторых видов грызунов. Геногруппы VI, VII представлены пока только единичными изолятами, выделенными от человека. Вирусы, входящие в состав геногрупп I, II, IV, вызывают заболевание у человека. Геногруппа II встречается в 10 раз чаще остальных, в ее составе идентифицируют 23 генотипа [125]. В течение последних

десятилетий в мире доминировал один генетический кластер норовирусов (генотип II геногруппы GII.4) [117]. Около 5 % НВ GII.4 каждый год эволюционируют в новые генетические варианты, и у них есть механизм, позволяющий вирусу уклоняться от иммунной системы [132]. Более того, генетическая рекомбинация, которая не является редкостью для геногруппы GII.4, увеличивает их разнообразие [191].

Kwok K. et al. [137] сообщили о появлении в Гонконге (Китай) нового рекомбинантного НВ GII.P16-GII.2. Эпидемия, вызванная GII.P16-GII.2 зимой 2016–2017 гг., по сравнению со своим предшественником GII.4, характеризовалась манифестными клиническими проявлениями и увеличением числа госпитализированных больных. Новый рекомбинантный вариант GII.P16-GII.2 вызвал резкий рост случаев ОКИ в Азии и Европе, что указывает на его широкое географическое распространение. Установлено, что GII.P16-GII.2 претерпел изменения в зоне основного гена вирусного капсида VP1 и норовирусной 3С протеазы, которые играют центральную роль в патогенезе заболевания [22; 76]. У пациентов, пораженных норовирусом GII.P16-GII.2, более высокая вирусная нагрузка, чем в эпидемии 2017 г., связанной с GII.4 [130].

Эпидемиология. Согласно современным представлениям, норовирусная ОКИ – высококонтагиозное антропонозное заболевание с фекально-оральным механизмом передачи [22]. Поискам источников инфекции, изучению путей ее передачи, выявлению отдельных факторов риска инфицирования НВ посвящен ряд работ [82; 90; 160; 162; 206]. Основным источником инфекции считается больной человек или вирусовыделитель. Пик выделения НВ приходится на острый период болезни (10^6 вирусных копий на 1 г фекалий) с последующей продолжительной (до 7 недель) их экскрецией. Описано длительное (до 19–380 дней) выделение НВ у иммунокомпрометированных больных без клинических симптомов ОКИ [206].

Накопленная убедительная информация показывает, что НВ распространяются типичными для ОКИ путями – водным, пищевым, контактно-бытовым. При этом какой путь передачи заболевания основной, а какой –

альтернативный, не установлено [90]. Низкая инфекционная доза (приблизительно от 18 до 1 000 вирусных частиц) [82] позволяет вирусу распространяться различными путями, в том числе, воздушно-пылевым и контактным, о чем свидетельствует частота вторичной инфекции (более 30 %) при широких контактах внутри семьи и с окружающими. Выделение вируса предшествует дебюту болезни у 30 % лиц, подвергшихся инфицированию и может продолжаться в реабилитационном периоде, увеличивая ожидаемый риск передачи инфекции [162]. НВ может выдерживать широкий диапазон температур (от замерзания до 60°C) и сохраняться на поверхностях окружающей среды, в рекреационной и питьевой воде, а также в различных продуктах питания, включая устрицы, фрукты и овощи, которые орошаются сточными водами и употребляются сырыми. Из-за большого разнообразия штаммов НВ, отсутствия полной перекрестной защиты и долговременного иммунитета, повторные инфекции могут возникать на протяжении всей жизни. Геном НВ легко претерпевает мутации, которые вызывают антигенный сдвиг и рекомбинацию, что, в свою очередь, приводит к возникновению новых штаммов, способных инфицировать восприимчивых хозяев [37; 126].

Согласно имеющимся научным данным, НВ обнаруживают в разных продуктах питания – морепродуктах (особенно двустворчатых моллюсках), свежих ягодах и овощах, птице, мясе, хлебобулочных изделиях. В исследовании Michel A. et al. [160] отмечены случаи сохранения вируса и передачи его через лед, используемый в пищевых целях. В холодных средах (3°C) НВ размножаются быстрее, нежели в оптимальных (21°C) [141]. В некоторых сообщениях отмечается увеличение частоты появления клинических симптомов ОКИ вплоть до локальных вспышек по всему миру после приема больными определенной пищи, например, замороженных полуфабрикатов [89; 203].

Накопленная убедительная информация показывает, что наряду с основным фекально-оральным механизмом передачи НВИ, рвота может играть роль в реализации аэрозольного механизма распространения инфекции [126]. Отмечены случаи «атипичных» путей передачи возбудителя. Группа авторов сообщила о

вспышке ОКИ в детском саду в провинции Цзянсу, Китай, в июне 2017 г., связанной с распространением возбудителя по системе вентиляции [118]. Известно, что НВ в 38–56 % случаев являются причиной внутрибольничных ОКИ [136]. Одним из факторов, способствующих реализации этого пути, является формирование мелкодисперсного аэрозоля рвотных масс, который распыляясь, контаминирует разные предметы, попадает в верхние дыхательные пути и проглатывается вместе со слюной.

Вспышки НВИ возникают в местах большого скопления людей, где существенно возрастает число инфекционных контактов (реабилитационные учреждения, больницы, круизные корабли, рестораны, отели, лагеря отдыха). Особо уязвимыми группами в отношении развития НВИ являются младенцы, лица преклонного возраста, путешественники, военнослужащие и пациенты с иммуноскомпрометированными критериями [7; 81; 108; 126; 161; 165].

В годовой динамике заболеваемости НВИ протекает с выраженной сезонностью в холодное время года, что нашло отражение в историческом названии – «зимняя рвотная болезнь» [61; 62; 193]. В ряде исследований обнаружена высокая корреляционная связь между сезонностью НВИ и климатическими/ погодными явлениями. На эпидемический цикл НВИ влияют такие факторы окружающей среды как температура воздуха от минус 6,6°C до 20°C, относительная влажность от 10 % до 66 % и дожди от 1 дня до 3 месяцев до вспышки, которые способствуют быстрому размножению НВ [68; 83; 176; 188]. Активации НВИ способствуют скученность населения, длительное пребывание в закрытых помещениях, низкий популяционный иммунитет и появление новых генетических вариантов вируса [62]. Циклическое сезонное течение НВИ характерно для стран северного полушария, где имеется отчетливая смена времен года, тогда как в странах южного полушария преобладает вспышечный характер заболевания НВИ при фекальном загрязнении водоемов [139; 176]. В последние годы раскрыты новые аспекты биологии данного возбудителя при получении двух разных систем культивирования *in vitro* для НВ человека [177]. Ранее тропизм НВ человека к иммунным клеткам изучали на животных моделях [84].

Исследованиями с культурой человеческих стволовых клеток тонкой кишки установлено, что НВ увеличивали *in vitro* восприимчивость клеток кишечного эпителия и существенно усиливали цитопатические эффекты [178; 185].

В настоящее время исследователи изучают тонкости жизненного цикла НВ. Первый этап молекулярного механизма, лежащего в основе этого процесса, включает присоединение вириона к поверхностным рецепторам клетки хозяина, содержащие отдельные олигосахаридные остатки человеческого гисто-группового антигена (HBGA), фрагментами сиаловой кислоты, гликолипидами и гепарансульфатом через взаимодействие субдомена Р2 VP1-белка вируса [192]. Применение новых технологий с мышинными норовирусами (MNV) показало, что они проникают в клетку через независимый от рН некатрин и не-кавеолин-опосредованный эндоцитарный путь, который зависит от динамина-2 и холестерина [67; 170]. При вхождении в цитоплазму вирусный геном не покрыт оболочкой и ведет себя как шаблон мРНК для трансляции вирусной РНК [192]. Затем, предварительно упакованный неструктурный белок (VPg), опосредует трансляцию ORF1 генома вирусной РНК в большой полипротеин. Далее зрелый полипротеин взаимодействует с вирусом и выпускает ряд неструктурных белков, таких как p48; NTP; p22; VPG; 3C и RdRp. Считается, что активная репликация НВ происходит в комплексе репликации (RC), который образован путем рекрутирования мембран хозяина (эндоплазматический ретикулум, Гольджи, эндосомы) и вирусных неструктурных белков p48 и p22 [92]. RC представляет собой мембранную структуру, содержащую вирусные неструктурные белки, вирусный РНК-геном и белки клеток-хозяев, облегчающие репликацию вируса. Субгеномные РНК транслируются в структурные белки VP1 и VP2, которые собираются для образования новых вирионных капсидов. После сборки структурных белков и упаковки новой геномной РНК зрелые вирионы высвобождаются из клеток, сопровождая цитопатический эффект. Механизмы, связанные со сборкой вируса, инкапсидированием и выпуском собранного вириона для завершения жизненного

цикла НВ, плохо изучены, что приводит к трудностям в культивировании калицивирусов в целом.

НВИ зависит от комменсальной микробиоты и вирома человека [112]. Исследователи из Перельмановской медицинской школы Пенсильванского университета (Perelman school of medicine at the University of Pennsylvania) сделали вывод о том, что видовой состав виромов оказывается тесно связан со способностью организма противостоять инфекционным заболеваниям, а также позитивно отвечать на проводимую терапию. В течение 2,5 лет они изучали образцы вирома, взятые у мужчин-добровольцев, принимавших участие в эксперименте. С помощью глубокого секвенирования проведен анализ ДНК, выделенной из фекальных образцов. Около 80 % вирусов остались неизменны, однако в геноме вирусов из группы *Microviridae*, обладающих однонитевым кольцевым ДНК-геномом, установлены многочисленные ДНК-перестройки и нуклеотидные замены. Исследователи считают, что виром человека индивидуален, его состав изменяется со временем в зависимости от образа жизни человека. Данные факторы влияют на восприимчивость к инфекционным заболеваниям и эффективность назначаемого лечения [86; 198; 205].

Обсуждается вопрос о ключевом участии микрофлоры в обеспечении противовирусной защиты хозяина [14]. Доказано, что некоторые из Toll-рецепторов (TLR) отличают специфические фрагменты вирусов [168]; TLR-3 определяет двойную нить РНК в жизненном цикле РНК-содержащих вирусов; TLR-7 и родственный ему TLR-8 узнают однонитевую РНК вирусов. Эти рецепторы расположены на внутренних структурах клетки (цитоплазме), работают парами по принципу взаимной поддержки, распознавая большее количество иммуногенов [64; 142].

Кроме антагонистического действия сапрофитной флоры выяснена ее существенная роль в функционировании слизистого фильтрационного барьера против бактерий и контаминирующих агентов, например, вирусов, которые имеют три линии защиты. Одним из значимых компонентов защиты слизистой оболочки является увлажнение ее поверхности слизью («первая линия

физиологической защиты»). Слизь продуцируется бокаловидными клетками в виде гетерогенного слоя высоко гликозилированных белков, покрывает внутреннюю поверхность кишки и действует как смазочный материал и защитный слой поверхности эпителиоцитов. Активное перемещение слизи вдоль поверхности слизистой оболочки осуществляется за счет перистальтической активности кишечника и способствует удалению патогенных микроорганизмов и вирусов. Муцины запускают взаимодействие между стенкой бактериальной клетки и рецепторами на мембране эпителиальных клеток [69; 93]. В ответ на внедрение вирусов или патогенных микробов происходит гиперплазия бокаловидных клеток, которые стимулируют продукцию слизистого секрета, повышается его вязкость. Усиливается эффект адгезивности [15; 78]. В механизмах специфической защиты определена роль sIgA. К типичным эффектам относят: ограничение микробной и вирусной адгезии к эпителиальным клеткам; нейтрализация токсинов вирусов и усиление взаимодействий с другими антибактериальными факторами (лизозим, лактоферрин, пероксидаза, муцин) [49]. Лактоферрин обладает противовирусной активностью против вирусов человека и животных с ДНК и РНК геномами: против вирусов простого герпеса 1 и 2; цитомегаловируса; ВИЧ; вируса гепатита С; хантавирусов; ротавирусов; полиовирусов первого типа; аденовирусов; респираторного синцитиального вируса; мышинного вируса лейкоза Френда [79; 146].

Микробиота пищеварительного тракта выполняет провирусные или противовирусные обязанности. В случае НВИ одним из примеров прямого эффекта является усиление продукции В-лимфоцитов при GII.4 генотипе комменсальной бактерией SENG-6, штаммом *Enterobacter cloacae* [112]. Другим прямым провирусным действием бактерий при НВИ является повышение стабильности вирусных частиц и защита вирионов от теплового стресса [77]. Косвенные механизмы осуществляются посредством модуляции противовирусного иммунного ответа микробиотой. Это согласуется с увеличением вирусной нагрузки НВ в физиологической подвздошной кишке животных дикого типа по сравнению с гнотобиотными или пролеченными антибиотиками [143]. Данные

наблюдения позволяют предполагать, что биологическая активность различных штаммов нормофлоры может проявляться либо протективными, либо стимулирующими эффектами для НВИ [147].

В отличие от провирусных эффектов микробиоты, один бактериальный род интестинальных *Lactobacillus* проявляет антагонистическую активность против НВИ [106]. Эксперименты последних лет убедительно продемонстрировали, что содержание *Lactobacillus* после лечения витамином А коррелировало с ингибированием мышинной НВИ. Выявленный дефицит витамина А оказывает прямое действие на иммунную систему с нарушением секреции гамма-интерферона и уменьшением способности нейтрофилов к фагоцитозу инфекционных агентов [179; 180]. В крупных многоцентровых исследованиях показано, что дополнительное введение витамина А снижает распространенность и степень тяжести диареи [184; 200].

Общеизвестно, что характер иммунитета к НВ является ключевым фактором, определяющим перспективы профилактики с использованием вакцин. Современные данные дают основание предположить, что для элиминации НВ необходим координированный ответ врожденных иммунных механизмов, цитотоксичности CD8 + лимфоцитов и гуморального ответа с регулирующим действием CD4 + лимфоцитов [155; 186]. Повторная НВИ может возникать как из-за непродолжительного иммунитета, так и из-за огромного разнообразия штаммов, которые не дают перекрестной защиты. Недавно Zhu Y. et al. [109] сообщили, что разрабатывается специфический иммуноглобулин для лечения НВИ.

Текущие исследования выявили формирование хронической НВИ длительностью от нескольких месяцев до нескольких лет, особенно у пациентов с иммунодефицитом [158; 206]. Изучая механизмы хронизации НВИ, группа авторов установила, что в ответ на внедрение вируса активировались MNV-специфические Т-клетки памяти (кластер CD8 +), которые в течение 72 часов реагировали на продолжающуюся репликацию вируса. Спустя 72 часа их способность обнаруживать НВ снижалась, затем они переставали реагировать на

продолжающуюся репликацию НВ. Показано, что НВ во время репликации синтезируют специфические белки (капсулу), сходные с клеточным составом хозяина, которые обеспечивают уклонение вируса от иммунной системы [101]. Доказано существование онкогенных типов НВ с подтверждением риска развития онкопатологии кишечника на фоне персистирующей НВИ [159].

Клиническая картина норовирусной инфекции. Согласно устоявшейся точке зрения, клинические проявления ОКИ зависят от этиологии возбудителя, возраста пациента и его индивидуальных особенностей. В клинической картине вирусной диареи превалируют симптомы, вызванные поражением слизистой оболочки разных отделов желудочно-кишечного тракта (преимущественно тонкой кишки), сочетающиеся с признаками интоксикации. Для развития клинически манифестных форм НВИ требуется колонизация кишечника НВ. Данные о частоте тех или иных клинических симптомов получены во время первой верифицированной вспышки у школьников в 1968 г. Среди их многообразия наиболее часто пациенты отмечали тошноту (98 %), рвоту (92 %), боль в животе (58 %), астенический синдром (52 %), диарею (38 %) и высокую температуру (34 %). Болезнь с самопривольной регрессией диспепсического синдрома комплекса длилась от одного до 24 часов. Возникновение вторичных случаев ОКИ (у 32 %) при семейных контактах позволило оценить длительность периода инкубации, который составил до 48 часов [61].

Ряд актуальных исследований указывает на то, что для естественного течения НВИ характерен умеренно выраженный интоксикационный синдром – слабость, снижение аппетита, у детей младшего возраста – беспокойство. Лихорадка является одним из неспецифических симптомов ОКИ и считается адаптивной реакцией организма. Повышение температуры может быть различной выраженности, возникать внезапно, предшествовать появлению остальных симптомов или наблюдаться одновременно с ними. Длительность лихорадки составляет обычно 12–24 часов. Абдоминальная боль является одним из частых симптомов НВИ. Боли умеренные схваткообразные, могут локализоваться в какой-либо части живота или диффузно распространяться, пальпация живота

может быть чувствительной. Кроме абдоминального болевого синдрома у больных с НВИ отмечаются другие симптомы дисфункции желудочно-кишечного тракта, проявляющиеся в виде нарушения секреторной и абсорбционной функций: отсутствие аппетита; тошнота; многократная рвота, последняя у большинства пациентов сохраняется 1–2 дня. У половины больных диарейный синдром выражен минимально – с изменением консистенции стула от неоформленного (мягкого, кашицеобразного) до водянистого с продолжительностью от 1 до 4 дней [22; 153]. НВИ чаще клинически манифестирует по типу гастроэнтерита или энтерита. Стул водянистый, желтого или зеленого цвета без патологических примесей, с частотой эпизодов диареи от 4 до 8 раз в день. У одной трети пациентов в кале обнаруживают примеси белесоватой слизи, прожилки крови и непереваренной пищи [104]. В большинстве случаев отмечается острое начало болезни, когда все основные симптомы появляются в первые сутки, иногда отмечается подострое начало, когда к 1–2 симптомам (чаще боли в животе и рвота) на 2-й день заболевания присоединяются диарея и лихорадка [22]. Физикальное обследование не выявляет какие-либо характерные для НВИ особенности в объективном статусе пациента, но имеет значение для оценки физического развития и диагностики сопутствующих заболеваний или функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта. В целом результаты исследований свидетельствуют о том, что перечисленные симптомы не патогномоничны для НВИ, а, следовательно, имеют низкую диагностическую чувствительность и не могут четко дифференцировать НВИ с другими вирусными ОКИ. Даже несмотря на различия в генетической последовательности норовирусов, болезнь, вызываемая разными генотипами, имеет клинически сходные состояния [136].

В большинстве случаев НВ ОКИ регистрируется легкая форма болезни, среди госпитализированных больных преобладает среднетяжелая форма [21; 55]. Вспышки, обусловленные штаммами GII.4, характеризовались более тяжелыми последствиями, включая смерть, чем вспышки, вызванные не GII.4-штаммами [183]. Тяжелая форма заболевания и летальные исходы чаще регистрировались у

детей младшего возраста, людей старшей возрастной группы, пациентов с коморбидностью и иммунокомпроментированных лиц [181]. Бессимптомная форма НВИ встречалась чаще у детей – частота экскреции вируса с фекалиями варьировала у них от 11 % до 49 %. Асимптоматическая экскреция НВ имеет эпидемиологическое значение (источник заражения) и диагностические последствия – диарея, вызванная другой причиной у носителя НВ, может быть ошибочно диагностирована как НВ ОКИ [114; 181].

Изученная детская популяция считается идеальным источником данных о течении заболевания, что касается взрослых пациентов, то в литературе имеется мало данных [22]. Появляются новые сообщения о возможной трансформации острой инфекционной диареи в хроническую у лиц, страдающих хроническими соматическими болезнями, у больных с ослабленным иммунитетом, у пациентов, получающих химиотерапию, принимающих гормоны. Woodward J. et al. [206] показали, что в результате иммунологических дефектов прогрессирует атрофия ворсинок слизистой оболочки тонкой кишки с последующим нарушением процессов всасывания [206]. В 2019 г. Brown L. K. et al., Chong P. P., Annamalai T. [85; 138; 186] сообщили, что у пациентов с первичным иммунодефицитом возникает высокая восприимчивость к вирусным микроорганизмам с яркой картиной поражения желудочно-кишечного тракта, выражающейся в эпизодах профузной диареи со стеатореей, приводящей к снижению массы тела с развитием синдрома недостаточности питания. Так, у больных после пересадки стволовых клеток максимальная длительность симптомов гастроэнтерита достигала 33–420 дней и 898–1004 дней после пересадки почек, а максимальная продолжительность экскреции НВ достигала 420 и 898 дней в группах больных соответственно [181]. Описан случай поражения печени, связанный с НВИ, у пациента после трансплантации [144].

Лабораторная диагностика норовирусной инфекции. Оценка истинной распространенности НВИ в клинической практике представляет собой сложную задачу. Для получения корректных данных необходимым требованием считается наличие стандартного определения случая ОКИ с четкой системой регистрации, а

также доступность качественной диагностики для верификации диагноза. Одна из причин недостаточных объемов лабораторных исследований в медицинских организациях и низкого уровня этиологической расшифровки ОКИ – отсутствие нормативно-правовых документов, включая «Стандарт специализированной медицинской помощи при ОКИ» (бактериологическое исследование включено, ПЦР-диагностика – нет).

Многочисленные специальные публикации доказывают, что чувствительность метода электронной микроскопии для диагностики НВИ невысока – 35–50 %. Идентификация возбудителя в кале детектируется только в течение первых 24–48 часов от начала болезни и редко обнаруживается через 72 часа после появления рвоты или диареи [96]. Поэтому более широко используется иммуноферментный анализ (ИФА), преимуществом которого является более точная иммунологическая диагностика инфекции. Тест-системы для определения антигенов НВ геногрупп GI и GII позволяют качественно осуществить диагностику НВ-ассоциированных диарей с показателями специфичности и чувствительности, составляющими 100 и 70 % соответственно [102]. На сегодняшний день разработан иммунохимический тест, который делает быстрым и подробным анализ выявления антигенов НВ, пригодным для широкомасштабных исследований [16].

Для обнаружения РНК НВ используется метод полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ПЦР-ОТ) – как для диагностики инфекции у пациентов, так и для обнаружения вируса в пищевых продуктах и объектах окружающей среды. При этом ряд актуальных исследований указывает на то, что верификация фекального НВ методом ПЦР-ОТ ограничена такими факторами, как низкая концентрация вируса, неправильным хранением образцов, неэффективностью вирусной экстракции РНК, а также наличием фекальных ингибиторов обратной транскриптазы [59; 74].

В работах Hartard C. et al. [124] в качестве диагностической тест-системы использовались специфические РНК-бактериофаги (FRNAPH) для индикации НВ в устрицах, применяемых в пищевой промышленности Европы. Сравнительное

исследование показало, что FRNAPH не отличаются по специфичности и чувствительности от классического метода ПЦР [124].

Специфическая профилактика и лечение больных норовирусной инфекцией. Несмотря на открытие НВ человека более четырех десятилетий назад, до сих пор нет одобренных вакцин и противовирусных препаратов против этой инфекции [177]. Продолжается разработка вакцин, она сильно затруднена из-за быстрой генетической изменчивости НВ и их склонностью к «уклонению» от иммунного ответа, что способствует низкой иммуногенности вакцины [60].

Принципиально важным с практической точки зрения остается вопрос о повышении потенциального риска развития множественной хромосомной и эписомной лекарственной устойчивости возбудителей ОКИ, отсутствие позитивного воздействия антибиотико- и химиотерапии. Во врачебной практике подтверждается тот факт, что антибактериальные препараты при ОКИ не оказывают быстрого положительного эффекта на динамику регрессии гастроинтестинальных симптомов, но при этом, могут быть причиной возникновения побочных эффектов, которые необходимо учитывать для определения клинической стратегии [25; 32; 50].

Анализ клинических исследований с позиций доказательной медицины убедительно демонстрирует, что только небольшая часть препаратов может быть отнесена к средствам выбора для лечения кишечных инфекций. Согласно Рекомендациям Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов, диетологов и Европейского общества детских инфекционных болезней для ведения больных острого гастроэнтерита (ОГЭ) у детей, эффективные терапевтические вмешательства, наряду с регидратацией гипоосмолярными растворами, включают назначение таких штаммов пробиотиков как *Lactobacillus GG* или *Saccharomyces boulardii*, а также диосмектита и рацекадотрила [120]. У взрослых больных, согласно Глобальным практическим рекомендациям Всемирной Гастроэнтерологической Организации, пробиотики также рекомендуются как для лечения, для профилактики острой и антибиотик-ассоциированной диареи [44].

У пациентов с сохраняющимися симптомами ОКИ, особенно у новорожденных, пожилых и лиц с ослабленным иммунитетом, наличие специфической терапии было бы ценным, однако убедительных данных ее эффективности не получено. Единичные наблюдения касаются использования нитазоксанида, рибавирина и энтерального введения иммуноглобулина человека [181]. В качестве терапевтического потенциала для лечения НВ ОКИ рассматриваются вирусспецифические моноклональные антитела [99], также находятся в разработке ингибиторы протеаз вируса [66].

К числу новых патогенетических подходов к терапии ОКИ относится использование препаратов, обладающих цитомукопротективным действием. В литературе доказательно освещены цитомукопротективные свойства желатина танната [40; 41]. Препарат уменьшает выраженность деструкции муцинового слоя, что создает благоприятные условия для прекращения инфекционного процесса. Клиническая эффективность желатина танната выражалась в сокращении длительности и облегчения симптоматики ОКИ, клинических признаков поражения нервной системы и явлений дизурии. Особенное значение придают профилактике НВИ, в частности разработке все новых способов получения вакцин [135; 173; 195].

1.2 Этиология, механизмы генетической изменчивости ротавирусов, эпидемиологические особенности ротавирусной инфекции, клиника, лабораторная диагностика, лечение

Этиология. Открытие ротавируса (РВ) связано с именем австралийской исследовательницы Р. Бишоп, которой в 1973 г. удалось обнаружить вирусные частицы в эпителиальных клетках двенадцатиперстной кишки у людей, страдавших диареей. В 1979 г. экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) утвержден термин «ротавирус» [94].

Возбудитель относится к роду *Rotavirus* семейства *Reoviridae*. Род включает большое количество сходных по морфологии и антигенной структуре вирусов

[94]. Вирусные частицы идентифицируются при тенеконтрастной электронной микроскопии. Вирион состоит из ядра, включающего в себя геном с двухнитчатой РНК, состоящей из 11 сегментов [95]. Наибольшее медицинское значение имеют 7 серогрупп РВ (А, В, С, D, Е, F, G). Групповые и подгрупповые свойства РВ определяются основным компонентом внутреннего капсида – VP6. Белки наружного капсида VP4 (Р – чувствительный к протеиназе) и VP7 (G – гликопротеин) определяют процесс проникновения вируса в клетку, а также клеточный тропизм и вирулентность РВ. Самой многочисленной является серогруппа А, к ней относится большинство РВ человека. Двойная система классификации РВ группы А основана на структурных белках VP7 (G – генотип) и VP4 (Р – генотип) внешнего капсида, которые в организме человека определяют индуцирование противовирусного иммунитета [126]. Различают 27 G- и 35 Р-генотипов РВ группы А. Из них 13 G- и 16 Р-генотипов обнаруживают у РВ человека [182]. Чаще всего в мире встречаются комбинации G1P[8]; G3P[8]; G4P[8]; G9P[8] и G2P[4].

Механизмы генетической изменчивости. Изменения в геноме РВ происходят как путем накопления точечных мутаций, так и реассортацией генов, внутримолекулярной рекомбинацией и перестройкой сегментов РНК конкатемерного типа [95].

Точечные мутации приводят к изменению нуклеотидной последовательности и обеспечивают «дрейф» генов. К изменению фенотипа ведут мутации, изменяющие аминокислотные последовательности, которые определяют функциональную активность белка. Генотипы РВ при филогенетическом анализе нуклеотидных последовательностей генов, кодирующих VP4 и VP7 изолятов, выделенных в разное время и в различных географических зонах, разделяются на группы и подгруппы [60]. В период с 2002 по 2004 г. в Палермо (Италия), выделено несколько изолятов РВ генотипа G2, которые не выявлялись G2 типоспецифическими моноклональными антителами (MAbs). Филогенетический анализ аминокислотных последовательностей белка VP7 этих изолятов показал, что в антигеном регионе А произошла единичная замена Asp⁹⁶→Asn⁹⁶, что

явилось причиной потери реакционной способности к связыванию G2 типоспецифических MAbs [91]. При сравнении аминокислотных последовательностей белка VP7 РВ генотипа G3, циркулировавших в Японии в 2003–2004 гг. и в 1991–1995 гг., выявлен новый вариант данного генотипа, появившийся в результате 16 точечных замен в антигенных регионах А и С белка VP7 [154].

Реассортация является разновидностью рекомбинации и проявляется в перераспределении фрагментов генома у вирусов, имеющих сегментированный геном при попадании двух различных вирусов в одну клетку [94]. Реассортация вносит большой вклад в разнообразие РВ и является основным механизмом их изменчивости. Белки VP4 и VP7 могут влиять на антигенные свойства друг друга [96]. Реассортация может изменять фенотипическое проявление генов в реассортантах, что вносит вклад в появление новых антигенных вариантов вируса [96]. Любая мутация или перестройка, дающая вирусу селективное преимущество, может быстро распространяться в вирусной популяции путем реассортации [95]. Одиннадцать сегментов родительского штамма РВ могут теоретически давать 2^{11} различных комбинаций генома, если реассортация является случайной. Наиболее распространенными среди РВ человека являются типы P[8]; P[4]; G1-4 и G9, которые формируют наиболее часто встречаемые комбинации [P]G [182].

В Японии в фекальных пробах от детей с диареей выявили два изолята РВ генотипа P[4]G2, у которых произошла реассортация между двумя геногруппами Wa и DS-1. Одиннадцатый сегмент генома, кодирующий белок NSP5 от Wa-геногруппы, объединился с 10 другими сегментами из DS-1 группы [182]. В Конго в копрофильтратах от госпитализированных пациентов выделили несколько изолятов РВ с редким генотипом P[8]G8, который появился в результате объединения десяти сегментов генома от РВ генотипа P[6]G8 с девятым сегментом, кодирующим белок VP7, вируса генотипа P[8]. В Италии провели генетический анализ генов, кодирующих белки VP4; VP6; VP7 и NSP4 девяти необычных штаммов РВ генотипа G1, ассоциированных с P[8]; (P[8]+P[4]);

(P[8]+P[6]) и с нетипированными VP4, а также двух штаммов с генотипом (P[4]G1+G2). Эти необычные генотипы появились в результате реассортации штаммов, которые циркулировали локально в этой местности [59]. В Венгрии в 1992–2000 гг. выделено 6 изолятов РВ с широко распространенным генотипом P[8]G9 (SGII) и 3 редких изолята P[8]G9 (SGI), что служит доказательством того, что во время реассортации ген, кодирующий белок VP6, перераспределился независимо от генов, кодирующих белки VP4 и VP7 [59]. Известны комбинации [P]G генотипов, сформированные путем реассортации между человеческими и животными штаммами РВ [96].

Внутримолекулярная рекомбинация – это обмен фрагментами в пределах одной нуклеотидной последовательности [59]. Генотип G1 наиболее распространен, выделяют несколько его подгрупп. При анализе 131 полных последовательностей гена, кодирующего белок VP7 РВ генотипа G1, зарегистрированных в GenBank, выявлены три внутригенных рекомбинанта [91]. Описаны штаммы РВ, у которых нуклеотидная последовательность девятого сегмента генома является результатом внутримолекулярной рекомбинации между двумя подгруппами вирусов генотипа G4.

Геномные перестройки – дубликации и делеции – несут потенциальную основу для эволюции генов РВ и их функций [95]. Перестроенные сегменты представляют собой конкатемерные формы РНК. Вирусы с геномными перестройками конкатемерного типа наиболее часто изолируют от хронически инфицированных иммунодефицитных детей. Наиболее часто геномные перестройки происходят в сегментах, кодирующих неструктурные белки [95].

Регистрируются случаи возникновения новых вспышек, связанных в мутировавшим РВ. Так в Индии в 2014–2016 гг. регистрировались массовые вспышки РВИ, связанные со штаммом *Kolkata G3*, который является полиморфным и содержит два субкластера антигенов в их белке VP7. Один из подкластеров имел треонин дикого типа в положении 87 аминокислот, в то время как другой субкластер имел мутацию изолейцина. Это привело неэффективности вакцинации и распространению РВИ [97].

Эпидемиология: РВИ является распространенной как в индустриальных странах, так и регионах с ограниченными финансовыми ресурсами.

До открытия РВ заболевание обозначали как «токсическая диспепсия», «наша холера» – «*cholera nostra*». По данным ВОЗ, в 2008 г в мире РВ унес 453 тыс. детских жизней, показатель смертности – 80 на 100 тыс. населения. Ежегодно с РВИ госпитализируется не менее 2 млн детей, РВ обуславливает 40 % всех диарей [204]. Главным источником РВИ является инфицированный человек, выделяющий с фекалиями значительное количество вирусных частиц [95;17]. Вирус обнаруживается в копрофильтратах за 48 часов до первых клинических симптомов, максимум его выделения отмечается в первые 3–6 дней болезни. У большинства детей (70 %) экскреция РВ продолжается от 4-го до 20-го дня от начала клинических проявлений заболевания, однако описаны случаи выделения вируса (на фоне иммунодефицита) свыше 30 дней, а также случаи обнаружения РВ у детей на фоне длительной слабовыраженной диареи в течение 66–450 дней [9;10]. Вирусоносители также представляют опасность в эпидемиологическом отношении [10]. Уровень вирусоносительства у детей раннего возраста колеблется от 1,5 до 9 %, из них 71 % составляют дети первого года жизни [9]. Инкубационный период колеблется от 14–16 часов до 7 дней (в среднем 1–4 дня) [9; 51].

В настоящее время накоплено множество данных о том, что эпидемиологические очаги РВИ формируются в организованных коллективах на фоне подъема заболеваемости ОКИ [10]. Известно, что практически во всех коллективах могут присутствовать длительные носители РВ, в том числе и среди медицинского персонала, их эпидемиологическое значение зависит от возможности реализации механизма передачи инфекции [9; 10]. При обследовании здоровых людей в межэпидемическом периоде установлено, что доля инфицированных составляет от 1 до 4 % населения, а среди контактных лиц в домашних очагах – до 10 %, что подтверждает скрытую форму бытовой передачи инфекции. Лица с бессимптомной формой заболевания поддерживают, в определенной степени, активность эпидемического процесса [17].

С эпидемиологической точки зрения также важна продолжительность выделения РВ от заболевших, она колеблется от 4 до 57 дней от начала заболевания [94; 95]. Продолжительность выделения до 10 дней зарегистрирована у 43 % заболевших, у оставшихся заболевших – РВ выделялся от 11 до 57 дней. Инфицирующая доза для детей раннего возраста мала ($10-10^2$ вирионов), при этом считается, что при развитии повторных заболеваний у лиц старшего возраста она существенно выше (10^3-10^5 вирионов). В 1 г фекальных масс больного содержится до $10^{10}-10^{12}$ РВ- частиц. РВ устойчив к факторам внешней среды, что поддерживает активность эпидемического процесса. Обсемененность предметов, окружающих больного, способствует реализации контактно-бытового пути передачи [103]. Считалось, что важную роль в профилактике РВИ играет комплекс дезинфекционных мероприятий, в частности регулярная гигиеническая обработка рук [91; 103]. Появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что меры предотвращения инфекции (мытьё рук, перчатки, изоляция) малоэффективны [103]. Нередко в качестве ведущего пути передачи РВ называют водный [91; 103]. Нарастание загрязненности питьевой воды РВ в весеннее время связано с паводком, способствующим попаданию стоков в распределительную сеть с поверхности почвы. Регистрируются водные вспышки РВИ, частое выделение РВ из различных водных объектов [91; 103]. Вода является не только конечным фактором передачи возбудителя, но и промежуточным. Это возникает, если загрязненная вода используется для мытья фруктов, овощей, посуды. В такой ситуации реализуется пищевой путь передачи инфекции. Если за счет воды загрязняются руки, то возможен бытовой путь передачи [95]. В то же время существует мнение, что общие гигиенические мероприятия, направленные на предупреждение распространения возбудителей водным или пищевым путем, не гарантируют защиты населения от заражения РВИ в связи с тем, что уровни заболеваемости в развитых и развивающихся странах схожи [95]. Обсуждается вопрос аэрозольного механизма передачи возбудителя при РВИ. Отмечено частое развитие у заболевших катаральных явлений верхних дыхательных путей параллельно развитию симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта.

Имеются сообщения о выделении геномной РНК и самого РВ из носоглоточной слизи и слюны больных. Сообщается о массовых вспышках (до 3–4 тыс. заболевших), охватывающих различные группы населения и возникающих на территориях при отсутствии единого питания и водоснабжения [95]. Допускается возможность инфицирования РВ путем проглатывания пыли, зараженной возбудителями [91]. Desselberger U. [2014] предполагает существование «респираторных» вариантов РВ и считает, что катаральные явления обусловлены действием РВ на слизистую оболочку респираторного тракта и, как синдром, входят в клиническую картину заболевания. Клинико-эпидемиологическое исследование, проведенное с 1984 по 2001 гг. на территории Нижнего Новгорода показало, что в период с 1984 по 1989 гг. селективное преимущество имел G1 серотип, вызывавший наиболее выраженный симптомокомплекс РВИ с катаральным синдромом у 92,3 % больных. В 1991–1996 гг. преобладал РВ 74 серотипа, с редким проявлением катарального синдрома. Обсуждается возможность вертикальной передачи РВ от матери к ребенку. В работе Касымбековой К. Т. выявлено 12 случаев одновременной детекции РВ у матерей и детей раннего возраста. РВ обнаружены в околоплодных водах (13,3 %), антитела к РВ – в 70 % проб пуповинной крови [18; 95].

Особенностью, отмечаемой абсолютным большинством авторов, является выраженная сезонность. РВИ в странах с умеренным климатом регистрируют чаще в холодное время года, захватывающее осень, зиму и весну, а в странах с жарким климатом – в период дождей [94; 96]. В ряде стран Африки эпидемический сезон РВИ возникает в дождливый и относительно прохладный период (влажный сезон), в частности, в Зимбабве (май – август), на Мадагаскаре (апрель – октябрь), в ЮАР (апрель – сентябрь), Кении (январь – март) и др. [96], в Австралии – также в холодное время года (с мая по сентябрь). В США РВИ также имеет сезонный максимум: на юго-западе – между октябрём и декабрем и на северо-востоке – в течение зимы [17]. В Москве в последние годы около 75 % случаев РВИ регистрируется в зимне-весеннем периоде [42]. При этом авторы признают необоснованной тактику отказа от проведения обязательной

лабораторной диагностики РВИ в летнее время, учитывая то, что ее доля в этиологической структуре ОКИ в этом периоде может достигать 20–22 %. На примере г. Москвы, в 2005–2006 гг. было показано, что при температуре окружающей среды минус 8⁰С и ниже резко возрастает число детей, заболевших РВИ [10]. Высокая контагиозность РВИ и стабильность возбудителя во внешней среде представляют большую проблему для учреждений здравоохранения, имеется много сообщений о внутрибольничном инфицировании (ВБИ), в среднем в 27 % случаев госпитализации в развитых и 32 % – развивающихся странах [10; 51]. Представлены многочисленные описания вспышек РВИ в детских организованных коллективах и стационарах. Высокая частота ВБИ связана также с бессимптомным течением болезни у части больных и персонала, а также с неправильным выбором дезинфицирующих средств, режимом, неверным приготовлением растворов дезинфицирующих средств [46; 95].

Анализ полученной информации показывает, что во многих регионах мира наблюдается рост регистрируемой заболеваемости РВИ, начиная с 1980-х гг. В России за период 1999–2009 гг. показатель заболеваемости РВИ возрос почти в 7 раз. Наиболее поражаемым контингентом считаются дети до 14 лет (около 90 % в структуре патологии), из них дети до 1 года составляют 28 %, до 6 лет – 66,4 % [35; 36]. В период 1993–2004 гг. во Владивостоке выявлена выраженная тенденция к росту заболеваемости РВИ с темпом прироста плюс 20,3 % [10]. По данным Референс-центра по мониторингу возбудителей ОКИ на базе ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, в периоде сезонного подъема в 2011–2012 гг. доля госпитализированных детей в возрасте младше 12 месяцев среди всех детей до 6 лет, в среднем по РФ, составила 28 % и колебалась от 18 до 59 % в зависимости от субъекта РФ.

Иммунитет при ротавирусной инфекции: РВИ сопровождается местным (мукозальным) и общим иммунным ответом [94].

Механизмы, обеспечивающие иммунитет после РВИ, понятны не до конца. Инфицирование стимулирует гуморальное звено иммунного ответа, в результате чего вырабатываются нейтрализующие антитела против VP7 и VP4, главным

образом иммуноглобулины (IgA) классов G и A. Наряду с гомотипическими антителами (т.е., нацеленными против вируса того типа, который вызвал инфекцию) при первичной РВИ обнаруживают и гетеротипические, способные нейтрализовать другие варианты РВ [182]. Перекрестно-реагирующие антитела являются одним из факторов, объясняющим снижение частоты и тяжести инфекции после повторных заражений.

Важнейшим защитным механизмом от РВИ является выработка мукозальных антител IgA в кишечнике. Большинство интестинальных IgA нацелены против внутреннего белка ротавирусов VP6, т.е. не являются нейтрализующими [94]. Интересно, что многие РВ-специфические В-лимфоциты, циркулирующие в крови, несут на своей поверхности рецепторы, обеспечивающие их прицельную миграцию в лимфоидные ткани кишечника (специфический хоуминг-рецептор $\alpha 4\beta 7$) [94]. Здесь они превращаются в антителопродуцирующие клетки, а также клетки памяти. В-лимфоциты обеспечивают защиту от повторных инфекций. Значимость данного механизма подтверждена путем определения копроантител IgA и демонстрации прямой корреляции их высокого уровня с невосприимчивостью к РВИ [94]. На исследование интестинальных вирусспецифических IgA к белкам VP6 и NSP4 возлагают определенные надежды как на лабораторный маркер эффективности иммунитета против РВ, поскольку параллель между резистентностью к вирусу и уровнем сывороточных нейтрализующих VP4- и VP7-антител удастся провести не всегда [94].

Эффективная защита обеспечивается именно активным иммунным ответом на РВИ. Пассивный иммунитет за счет материнских антител, передающихся через плаценту и содержащихся в молоке, дает лишь слабую устойчивость к РВ в первые месяцы жизни [2; 52]. В исследовании Д. В. Усенко [52] доказано, что ОКИ у детей часто протекает на фоне сопутствующей аллергической патологии, в структуре которой ведущее место занимает атопический дерматит и пищевая аллергия. ОКИ у детей с атопией характеризуются большей тяжестью и длительностью основных клинических проявлений, волнообразным течением у

25 %. В периоде реконвалесценции у данных пациентов чаще выявляются и длительнее сохраняются копрологические изменения, явления функциональной диспепсии, лактазная недостаточность, изменения состава и метаболитного статуса микрофлоры кишечника [52]. У взрослых с аллергологическим анамнезом такие исследования отсутствуют.

Клиническая картина ротавирусной инфекции. По данным различных авторов, у 70–80 % заболевание протекает как моноинфекция, а у 20–30 % – как микст-инфекция в сочетании с клебсиеллезной, шигеллезной, сальмонеллезной, стафилококковой, эшерихиозной и др. Наиболее часто отмечается сочетание выделений РВ с представителями условно-патогенной флоры, которые составляют до 45 % от всех комбинаций РВ с другими патогенами [20; 38; 123]. В РФ принято следующее определение РВИ – антропонозное, высококонтагиозное, острое инфекционное заболевание, вызываемое РВ, характеризующееся преимущественным поражением желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), общей интоксикацией, дегидратацией, нередко наличием респираторного (катарального) синдрома в начальном периоде болезни. В США также отсутствует определение случая РВИ на государственном уровне, и, соответственно, в различных популяционных исследованиях случай РВИ определяется исключительно исследователями, формирующими критерии включения/исключения. Но чаще всего случаем РВИ считают больного с тремя и более эпизодами диареи (в течение 24 часов) или 1 и более эпизодов рвоты (в течение 24 часов) и выявлением РВ антигена в фекалиях с помощью стандартных коммерческих наборов [17]. Анализ клинического течения РВИ у 249 взрослых госпитализированных больных показал, что заболевание протекало преимущественно по типу ОГЭ (69,9 %) средней степени тяжести (70,7 %), респираторный синдром наблюдался всего в 26,9 % случаев. У больных в возрасте старше 60 лет заболевание имеет тенденцию к развитию тяжелых форм с выраженной дегидратацией, частым развитием токсической нефропатии в остром периоде заболевания. Легкие формы РВИ наблюдаются у лиц среднего возраста [2; 18]. Бессимптомная или клинически выраженная РВИ сопровождается

выработкой специфических антител. В первые дни заболевания в крови появляются IgM-антитела, титр которых максимально увеличивается через 3–4 недели после инфицирования и, в дальнейшем снижаясь, они исчезают через 6–10 недель. IgG-антитела появляются в конце первой – начале второй недели заболевания, их титр достигает пика к концу месяца и отмечается в крови не менее 40 недель. Секреторные IgA-антитела появляются спустя две недели после начала инфекции, достигают пика через несколько недель, затем их уровень возвращается к исходному. Повторная РВИ сопровождается одновременным появлением антител классов IgA, М и G [16; 64]. Естественное заражение может индуцировать защиту против реинфицирования гетерологичными серотипами [16; 64]. РВИ как инфекционное заболевание имеет циклическое течение, в котором выделяют инкубационный период длительностью от 1 до 5 суток (однако большинство авторов описывают продолжительность инкубационного периода у более чем 80 % больных в пределах от 12 до 24 часов), острый период – от 3 до 7 суток и более при тяжелой форме болезни и период реконвалесценции – 4–5 суток [17]. Обычно ведущими симптомами являются проявления интоксикации, повышение температуры тела, диарея и рвота, сопровождающиеся болями в животе [17]. Диспепсический синдром с развитием энтерита или гастроэнтерита характеризуется водянистым стулом желтой или желто-зеленой окраски, со зловонным запахом, без патологических примесей [17]. От 51 % до 64 % пациентов отмечают умеренно выраженные катаральные явления (заложенность носа, першение в горле, покашливание или редкий сухой кашель, при объективном обследовании выявляют гиперемию зева) [27]. Дифференциальная диагностика РВИ и ПТИ, вызываемых условно-патогенной микрофлорой, особенно сложна, учитывая возможность микстинфекций. В связи с этим для подтверждения диагноза необходимо лабораторное подтверждение. Согласно пп.6.2.3. Методических указаний МУ 3.1.1.2957-11 «Эпидемиологический надзор, лабораторная диагностика и профилактика ротавирусной инфекции», лабораторным подтверждением диагноза РВИ является обнаружение антигенов или РНК РВ в образцах биоматериала, как правило, фекалий.

Результаты популяционных исследований в мире показывают, что РВИ – важная причина неоправданного применения антибиотиков [12]. Научные данные, полученные в 11 стационарах из 8 регионов России, свидетельствуют о том, что антибиотики назначались 85 % детей с диагнозом РВИ [12], что согласуется с зарубежными данными – 61,7 % [65]. В условиях отсутствия эффективной этиотропной терапии, позволяющей добиться элиминации вируса из организма, основой лечения является регидратация, для борьбы с рвотой одобрено применение ондансетрона, сократить длительность диареи способны диоктаэдрический смектит и некоторые препараты лактобактерий [120].

Результаты рандомизированных плацебоконтролируемых исследований показали, что пробиотики, содержащие *L. rhamnosus*, снижают частоту и продолжительность острой инфекционной диареи у детей [107]. Эффект оказался наиболее выраженным при диарее ротавирусной природы, что, вероятно, связано со стимуляцией местного иммунитета и продукцией иммуноглобулинов класса А [189]. Между тем, другие авторы считают, что те благоприятные клинические исходы, которые наблюдались в вышеуказанных работах, не могут быть объяснены только местным иммунным ответом на введение *L. rhamnosus*. Немаловажным преимуществом данного штамма является направленное действие и сильное влияние его на экосистему как тонкой, так и толстой кишки [75].

В исследовании, проведенном Поповой Р. В. с соавт. [43] доказана эффективность применения препаратов с иммуномодулирующим действием у детей, больных с вирусными ОКИ. Использование данных препаратов способствовало более быстрому купированию диареи и санации организма от вируса.

Плацебо-контролируемые исследования вакцины РотаТек показали, что ее эффективность в отношении обращений в лечебные учреждения по поводу РВИ составила 100 %. Параллельно снижению уровня заболеваемости данной инфекцией уменьшилась частота кишечных инфекций другой этиологии на 59 %. В отношении внебольничных ОКИ эффективность составила 96 и 28 % соответственно [91]. По данным 67 референс-лабораторий США, выделение РВ

сократилось на 60–80 %, полностью исчезла сезонность РВИ [91]. В Австралии вакцинация снизила у детей 0–5 лет частоту госпитализации по поводу РВИ на 83 %, ОКИ любой этиологии – на 43 %, госпитализация детей 5 лет из когорты непривитого населения уменьшилась шестикратно [103]. Проведение массовой вакцинации в Бельгии, Австрии, Финляндии, Германии показало достоверное сокращение длительности заболевания, предотвращения развития тяжелых форм РВИ и осложнений. При этом частота госпитализированных детей с ОГЭ любой этиологии снизилась на 25–60 % [119]. Несколько меньшую эффективность имеют РВ-вакцины в развивающихся странах, вероятно, из-за интерференции в кишечнике с широко распространенными энтеровирусами. Так, в Бангладеш эффективность РотаТека составила 43 %, 65 % – в Гане, 73 % – во Вьетнаме и 83 % – в Кении [196].

1.3 Астровирусная инфекция. Этиология, патогенез, клиника, осложнения

Этиология. Астровирус (АВ) является одним из возбудителей ОКИ. Изучение роли АВ началось в 1975 г., при использовании метода электронной микроскопии их впервые удалось обнаружить в стуле детей с диареей [145]. Семейство *Astroviridae* представлено мелкими (28–30 нм) вирионами без липидной оболочки. Геномная РНК содержит три открытые рамки трансляции: ORF1a и ORF1b кодируют неструктурные белки, ORF 2 кодирует предшественник капсидного белка [149]. В инфицированных клетках обнаружена субгеномная РНК размером 2,8 кб, содержащая ORF2 и полиадениловый хвост. Известно 8 серотипов астровирусов человека: HАstV-1 – HАstV-8. Особую значимость представляют 1–5 серотипы, большинство случаев заболевания связаны с HАstV-1 [23]. Молекулярно-генетические исследования показали, что генотипы АВ человека, определенные по фрагменту нуклеотидной последовательности ORF2 4541–4953, кодирующему С-концевой фрагмент структурного полипротеина, строго коррелируют с серотипами [31].

Спектр естественных хозяев, от которых изолировались *Astroviridae*, широк и включает различные виды птиц (куры, индейки, голуби) и млекопитающих (коровы, свиньи, овцы, куньи, кошки, собаки, мыши и крысы, летучие мыши, ластоногие, дельфины и касатки). В настоящее время в составе семейства выделяют 2 рода – *Avastrovirus* и *Mamastrovirus* [150]. Астровирусы человека (HAsV) являются представителями *Mamastrovirus*, вызывающими диарею у детей первых лет жизни. До 2008 г. HAsV считались единственными возможными возбудителями астровирусной инфекции (АВИ) у человека. Однако в 2008 г. от пациентов с ОКИ были изолированы 2 новые группы астровирусов (VA/HMO и MLB), не относящихся к классическим HAsV (non-HAsV) [133; 152]. АВ высоко устойчивы в окружающей среде. Поскольку вирусы не содержат в составе капсида липиды, они устойчивы к действию эфира и детергентов [187].

Эпидемиология астровирусной инфекции. Этиологическая роль АВ в структуре ОКИ колеблется от 1,3–2,2 % в России [3]. Более высокая распространенность АВИ отмечена в развивающихся странах, таких как Чили (20 %), Мексике – (26 %), а так же в странах Азии и Африки, где все чаще регистрируются вспышки данного заболевания [116]. Так, в Буркина-Фасо зафиксирована вспышка АВИ, вызванная новым астровирусом BF34, более сходным с *Mamastrovirus* 8 и 9 типов, но имеющим некоторые генетические и клинические особенности. У 48 пациентов наблюдался более выраженный, по сравнению с другими типами вируса, диарейный синдром с явлениями токсикоэксикоза [154]. В 2013 г. в Калькутте (Индия) зарегистрирован новый рекомбинантный штамм АВ – IDH1300, который сочетал в себе гены сразу нескольких типов АВ [167]. В развитых странах в связи с введением массовой вакцинации от РВИ этиологическая роль во вспышках АВ возросла до 20 % [63].

Резервуар, источник и механизмы передачи инфекции аналогичны таковым при НВИ и РВИ. При пищевом пути инфицирования важными факторами передачи являются устрицы. В исследовании, проведенном в Японии, установлено, что на долю морепродуктов как фактора передачи АВИ приходится до 75 % случаев. Часто вспышки этого заболевания отмечаются в детских садах,

школах, больницах и домах престарелых [27; 97]. По своей эпидемиологической значимости астровирусы могут быть расположены следующим образом: HАstV-1; HАstV-5; HАstV-8; HАstV-3; HАstV-6; HАstV-4; HАstV-2. Заболеваемость АВИ регистрируется в течение всего года вне зависимости от сезона, носит, преимущественно, вспышечный характер, но отмечаются спорадические случаи [23].

Патогенез: АВ обладают низкой патогенностью, поскольку, несмотря на инфицирование, клинические признаки заболевания регистрируются у незначительного числа лиц, тогда как продукция антител в ответ на инфицирование выявляется достаточно часто [73].

Механизм развития диареи при поражении АВ аналогичен таковому при НВИ и РВИ. Снижение ферментативной активности щеточной каемки энтероцитов приводит к развитию дисахаридазной недостаточности и накоплению избыточного количества негидролизированных углеводов, преимущественно лактозы в просвете кишки. Накопившиеся в просвете кишки вещества с высокой осмотической активностью (дисахариды и моносахара) приводят к нарушению реабсорбции электролитов и воды, развитию осмотической диареи. Поступая в толстую кишку, углеводы становятся субстратами для ферментации кишечной микрофлорой с образованием большого количества органических кислот, водорода, углекислого газа, воды. Результатом являются газообразование в кишечнике и снижение рН кишечного содержимого [73].

Все чаще появляются данные об обнаружении АВ вне желудочно-кишечного тракта. Так, учеными из США описан случай АВ энцефалита у мальчика с X-сцепленной агаммаглобулинемией [70].

Клиническая картина и классификация. Основные симптомы АВИ – интоксикация (лихорадка, вялость, головная боль, рвота) и изменения со стороны ЖКТ: боли в животе, рвота, жидкий стул. Характерен короткий инкубационный период (1–2 дня) и быстрое обратное развитие симптомов заболевания (2–3 дня). Достаточно часто, даже при установленном инфицировании и обнаружении АВ в

стуле, отсутствуют клинические признаки заболевания, что свидетельствует о превалировании бессимптомных форм инфекции [23]. Заболевание характеризуется умеренно выраженной интоксикацией, подъемом температуры до $37.5\text{--}38.5^{\circ}\text{C}$, сохраняющимся от нескольких часов до 2–3 дней. Диспепсические проявления в виде рвоты и диареи выражены умеренно и сохраняются 1–3 дня. В ряде случаев у больных одновременно с признаками ОКИ могут выявляться изменения со стороны респираторного тракта, однако механизмы формирующейся патологии изучены недостаточно [80].

Клиника: АВИ свойственны два варианта начала болезни: острый (около 90 % больных), когда все основные симптомы появляются в 1-е сутки болезни, и подострый (10 %), когда к 1–2 симптомам (чаще боли в животе и рвота) на 2-й день болезни присоединяются диарея, лихорадка, признаки эксикоза. Отмечается вялость, недомогание, слабость, снижение аппетита. Поражение желудочно-кишечного тракта является ведущим симптомом АВ ОКИ и характеризуется болями в животе, рвотой и диареей. В первые сутки болезни стул может быть оформленным, затем становится кашицеобразным или жидким, а на 2–4-й день происходит нормализация характера стула. Поражение ЖКТ может протекать в виде синдрома гастрита, гастроэнтерита, энтерита. Длительность рвоты составляет 1–2 дня, диареи колеблется от 2–3 дней до 5–6 дней. Критериями тяжести при АВ ОГЭ являются степень поражения ЖКТ и выраженность общеинфекционных симптомов, наличие осложнений. Различают следующие формы АВИ: легкую, среднетяжелую и тяжелую. По течению заболевания выделяют острую (до 1 месяца), затяжную (до 3 месяцев) и хроническую (более 3 месяцев) АВИ. По характеру течения – гладкое и негладкое, в том числе с обострениями и рецидивами [23].

Осложнения АВИ делятся на специфические и неспецифические. К специфическим относятся синдром дегидратации и гиповолемический шок. Неспецифические осложнения обычно вызваны развитием интеркуррентных заболеваний (пневмония, отит, цистит) и поражением сердечно-сосудистой системы (кардиомиопатия) [73].

РЕЗЮМЕ

Диагностика ОКИ остается нерешенной проблемой во всем мире. Для расшифровки многих синдромов неясного происхождения, необходимо надежное тестирование на ОКИ. Необходимо проводить фундаментальные и клинические исследования, поскольку это будет наиболее экономически эффективным способом обеспечения точного диагноза больным и принятия решений о рациональном лечении. Новые методы ПЦР образцов фекалий с секвенированием могут оказаться высокоинформативными в выявлении моно- и микст-вирусной ОКИ, определение генетического разнообразия вирусов важно с эпидемиологических и клинических позиций, поскольку при появлении новых геновариантов следует ожидать вспышечной заболеваемости с большей манифестацией клинических проявлений. Социркуляция норо-, рота-, астровирусов различных генотипов создает основу для формирования смешанных популяций и реассортантных штаммов, характеризующихся различными сочетаниями генов. Накопленные данные подтверждают необходимость постоянного мониторинга циркуляции данных вирусов в связи с высоким уровнем их генетической изменчивости, обуславливающим появление генетических вариантов с новыми свойствами.

Современные данные об использовании ПЦР образцов фекалий для диагностики ОКИ у взрослых единичны. То же касается и ИФА-диагностики с определением антигенов вирусов. За последнее время ряд отечественных и зарубежных исследователей, и в частности, сотрудники лаборатории молекулярной микробиологии ИХБФМ СО РАН разработали панели праймеров и тест-системы для ПЦР-диагностики вирусных ОКИ. Это позволит расширить возможности верификации диагноза вирусных ОКИ и сделать данные нозологические формы регистрируемыми.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн и протокол исследования

Настоящая работа выполнялась в 2016–2018 гг. на кафедре инфекционных болезней ФГБОУ ВО НГМУ Мминздрава России (заведующий кафедрой – проф. Е. И. Краснова).

Больные находились на лечении в инфекционном отделении ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1» г. Новосибирска (главный врач больницы – Л. Л. Позднякова). 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».

Критериями включения пациентов в исследование были:

- а) возраст 18 лет и старше;
- б) диагноз ОКИ при поступлении в стационар;
- в) подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения пациентов из исследования были:

- а) наличие иммунодефицита различной этиологии, в т.ч. ВИЧ-инфекции, гематологических заболеваний, новообразований;
- б) подтвержденные хронические воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит, болезнь Крона).

В соответствии с целью и задачами работы был построен дизайн исследования (рисунки 1 и 2).

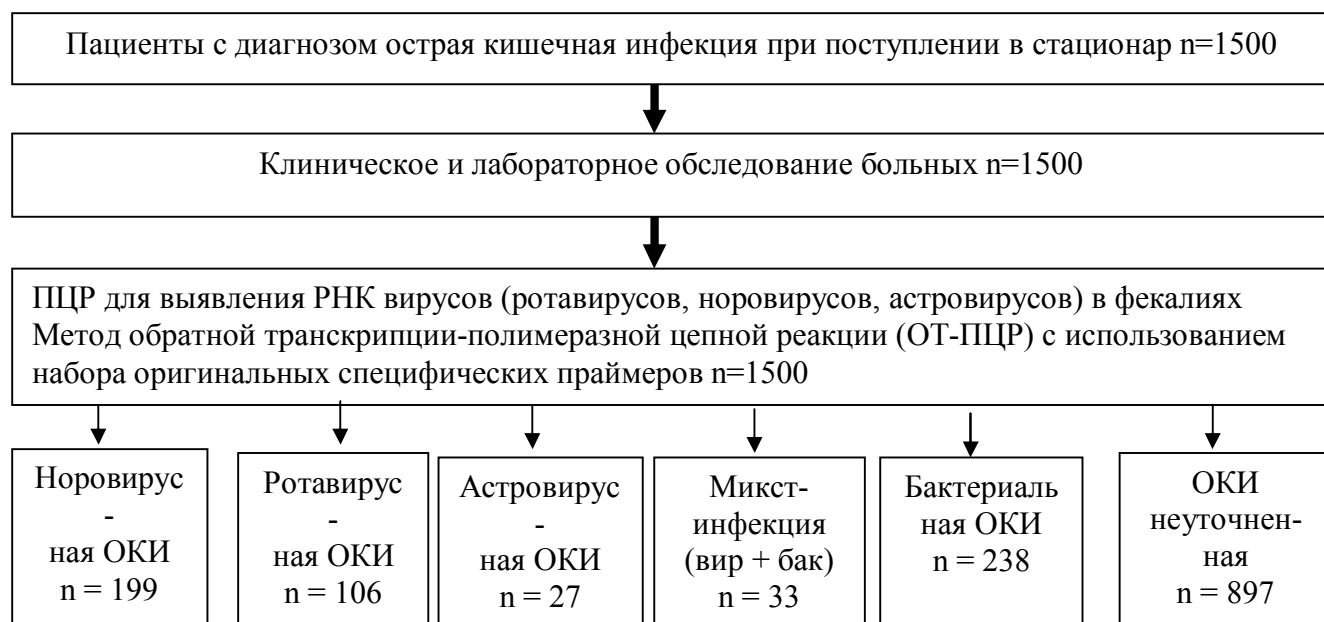


Рисунок 1 – Дизайн исследования, I часть

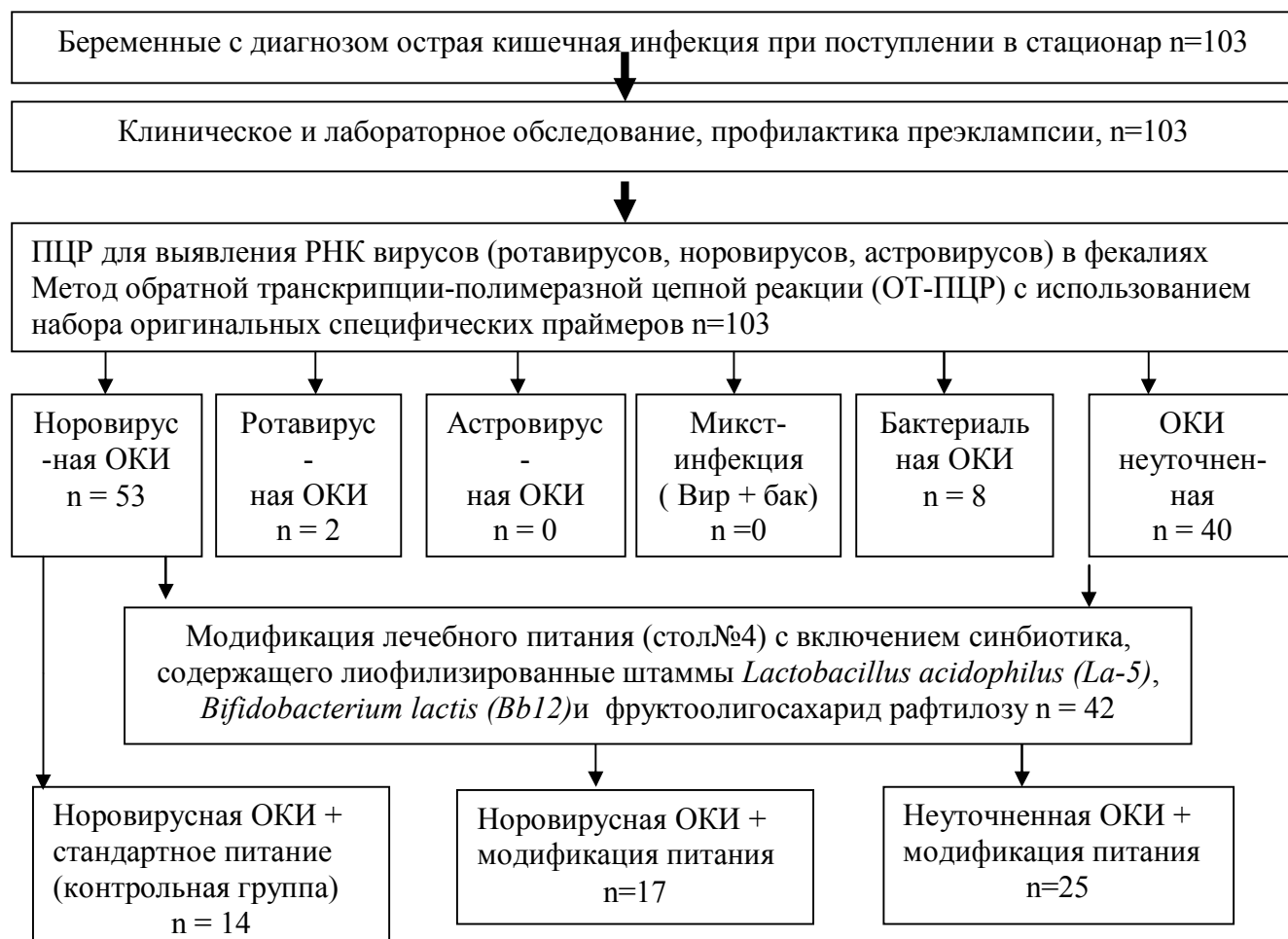


Рисунок 2 – Дизайн исследования, II часть (беременные)

При постановке диагноза ОКИ учитывались совокупность эпидемиологических, клинических, лабораторных критериев (Таблица 1).

Таблица 1 – Протокол обследования пациентов с ОКИ

Методы диагностики	
Клинические методы	Лабораторные методы
Сбор жалоб, анамнеза	Исследование гемограммы
Объективный осмотр	Исследование копрограммы
	Бактериологическое исследование кала и рвотных масс на микрофлору, шигеллы и сальмонеллы
Инструментальные методы	Методы молекулярной диагностики
ЭКГ при поступлении	ПЦР кала для выявления РНК норо-, рота – и астровирусов
УЗИ органов брюшной полости – по показаниям	Серологические методы
	РНГА с дизентерийным и сальмонеллезным АГ I и II сыворотки
	ИФА на ВИЧ

Диагноз ОКИ при поступлении устанавливали на основании жалоб – лихорадка, слабость, боли в животе, диарейный синдром, тошнота, рвота; анамнеза заболевания – короткий инкубационный период, острое начало; эпидемиологического анамнеза – употребление в пищу недоброкачественных продуктов, питание в системе «Фаст-фуд», контакт с больными ОКИ, больные из вспышек ОКИ (20.03.2018 была зарегистрирована вспышка ОКИ неустановленной этиологии в Новосибирске среди жителей, употребляющих продукцию ООО «Суши – экспресс» (Харакири), 30.07.2018 г. среди 13 отдыхающих ДОЛ «Зеленая республика» вспышка норовирусной инфекции). Обращалось внимание на наличие у пациентов сопутствующей патологии, в частности заболеваний кишечника, таких как болезнь Крона и язвенный колит.

У всех больных оценивались выраженность и продолжительность клинических симптомов, таких как лихорадка, диарея, рвота, абдоминальный

болевым синдром на фоне проводившейся в стационаре терапии. Всем больным с ОКИ вирусной этиологии проводилась общепринятая терапия с использованием диеты № 4, энтеросорбентов, пероральной регидратации, инфузионной терапии и спазмолитиков по показаниям.

Лихорадка. Учитывалась продолжительность и высота с учетом общепринятой классификации:

- субфебрильная температура – подъемы от 37,1 до 38,0°C;
- фебрильная (умеренно повышенная) – от 38,1 до 39,0°C;
- пиретическая (высокая) – от 39,1 до 40,0°C;
- гиперпиретическая (очень высокая) – от 40,1°C и выше.

Абдоминальный болевой синдром регистрировали на основании жалоб пациентов. Фиксировались характер боли (спастическая, ноющая, постоянная), ее локализация – эпигастрий, мезогастрий, нижние отделы, а также выраженность болевого синдрома.

Диагностические критерии диареи:

а) обязательные – увеличение объема каловых масс за счет жидкого компонента; консистенция стула от неоформленного (мягкого, кашицеобразного) до водянистого; увеличение привычной частоты стула;

б) подтверждающие – увеличение суточного объема каловых масс; увеличение частоты актов дефекации (более 3 раз в сутки); ургентный характер позывов к дефекации; наличие патологических примесей в кале (слизь, кровь) или непереваренной пищи; оценивалась частота и длительность диареи, связь с болевым синдромом, примесь в стуле крови и слизи.

При наличии рвоты регистрировалась ее частота и продолжительность, а также наличие патологических примесей – кровь.

Клинический осмотр проводился с применением общепринятых методов пальпации, перкуссии и аускультации.

Для оценки степени тяжести дегидратации у взрослых использовался общепринятый в РФ и успешно применяемый в практическом здравоохранении подход (Таблица 2).

Таблица 2 – Оценка степени выраженности дегидратации у взрослых по В. И. Покровскому [17]

Симптомы	Степени дегидратации			
	I	II	III	IV
	Величина потери жидкости относительно массы тела			
	до 3 %	4–6 %	7–9 %	свыше 10 %
Рвота	до 5 раз	до 10 раз	до 20 раз	свыше 20 раз
Жидкий стул	до 10 раз	10–20 раз	от 20 и выше	свыше 20 раз
Жажда, сухость слизистой полости рта	умеренная	значительная	резкая	резкая
Цианоз	нет	носогубного треугольника	акроцианоз	общий цианоз
Эластичность кожи	норма	снижена у пожилых	снижена	резкое снижение
Изменение голоса	нет	ослаблен	осиплость	афония
Судороги	нет	икроножные мышцы временно	продолжительные и болезненные с вовлечением большого объема мышцы	генерализованные, тонические
Пульс на периферических сосудах	норма	до 100	до 120, нитевидный	не определяется
САД	норма	снижение 10–20 % от индивидуальной нормы	до 50 % от ин	ниже 50 % от ин
Диурез	норма	олигурия	олигоанурия	анурия
Гематокрит %	40–45 %	45–50 %	50–55 %	свыше 55 %
Величина рН крови	7.36–7.40	7.36–7.40	7.30–7.36	менее 7.30
Электролиты крови	норма	снижение калия	гипокалиемия, гипохлоремия	гипокалиемия < 2.5

Определялись показатели гемограммы и копрограммы при поступлении и в динамике заболевания. Копроскопия проводилась для выявления различной степени выраженности нарушений переваривания и всасывания (обнаружение желчных кислот, нейтрального жира, крахмала, клетчатки, йодофильной флоры, непереваренных мышечных волокон, свидетельствующих о развитии ферментативной недостаточности, а также – констатации наличия или отсутствия воспалительного процесса в кишечнике.

Этиологическая верификация диагноза вирусных ОКИ проводилась на основании использования метода ПЦР для выявления в фекалиях РНК ротавирусов групп А и С, норовирусов GII и астровирусов. Для подтверждения бактериальной этиологии ОКИ проводились бактериологическое исследования фекалий и рвотных масс на микрофлору, шигеллы и сальмонеллы, серологические исследования – реакция непрямой гемолитической агглютинации (РНГА) с шигеллезными и сальмонеллезными антигенами.

Наряду с 1500 больными ОКИ, обследованы 103 беременные женщины с ОКИ в возрасте от 21 до 37 лет на разных сроках беременности: в I триместре – 27 человек (26,2 %), II триместре – 54 человека (52,4 %), III триместре – 22 человека (21,4 %). От каждой больной получено письменное информированное согласие на участие в исследовании, с соблюдением добровольности в соответствии с Федеральным законом РФ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

В группе беременных с ОКИ проводилось клиническое и лабораторное обследование в соответствии с протоколом (см. таблицу 1).

Всем беременным пациенткам с ОКИ проводилась профилактика развития тяжелых осложнений беременности, таких как преэклампсия и эклампсия. Ежедневно с интервалом в 3 часа проводился мониторинг артериального давления, частоты сердечных сокращений и StO₂. Степень тяжести гестоза оценивалась с помощью шкалы, предложенной Савельевой М. Г. (Таблица 3).

Таблица 3 – Оценка степени тяжести преэклампсии и эклампсии (Савельева Г. М.)

Симптомы	Баллы			
	0	1	2	3
Отеки	нет	на голенях или патологическая прибавка веса	на голенях, передней брюшной стенке	генерализованные
Протеинурия	нет	0.033–0.132	0.123–1.0	1.0 и выше
Систолическое АД Мм РТ ст	ниже 130	130–150	150–170	170 и выше

Продолжение таблицы 3

Симптомы	Баллы			
	0	1	2	3
Диастолическое АД мм рт ст	до 85	85–95	90–110	110 и выше
Срок появления гестоза	нет	36–40 неделя или в родах	30–35 неделя	24–30 нед. и ранее
ЗВУР	нет	нет	отставание 1–2 недели	на 3–4 недели и более
Фоновые заболевания	нет	проявление до беременности	проявление во время беременности	проявление до и во время беременности
Примечание: до 7 баллов – легкая форма преэклампсии; 8–11 баллов – преэклампсия средней тяжести; 12 и более баллов – тяжелая форма.				

Все женщины, поступившие в ГБУЗ НСО ГИКБ№1, со сроком беременности более 30 недель обязательно осматривались гинекологом. Ежедневный мониторинг витальных функций плода осуществлялся с помощью переносного прибора FOETAL DOPPLER BF-510S фетальный ультразвуковой (рисунок 3).



Рисунок 3 – FOETAL DOPPLER BF-510S фетальный ультразвуковой

Полученные данные сравнивались с общепринятой мировой шкалой показателей частоты сердечных сокращений (ЧСС) плода в зависимости от недель беременности (Таблица 4).

Таблица 4 – Нормальные значения ЧСС плода в зависимости от срока беременности

Срок беременности, нед.	ЧСС, уд/мин.
5	80–85
6	102–126
7	126–149
8	149–172
9	175 (155–195)
10	170 (161–179)
11	165 (153–177)
12	162 (150–174)
13	159 (147–171)
14–40	157 (146–168)

За время наблюдения за беременными женщинами с ОКИ взаимосвязи между гипоксией плода и течением острой кишечной инфекции выявлено не было. У 2 беременных с компенсированной хронической фетоплацентарной недостаточностью (установленной ранее гинекологами) признаков прогрессирования заболевания не отмечалось.

Все беременные с ОКИ получали комплексную патогенетическую терапию – регидратация полиионными растворами, лечебное питание (стол № 4), разработанное для пациентов с острыми заболеваниями и обострением хронических заболеваний кишечника, сопровождающихся диареей. Питание 5–6 раз в день, небольшими порциями. Снижается употребление жиров и углеводов при нормальном содержании белков. С помощью этой диеты производится ограничение в рационе химических, механических и термических раздражителей на кишечник. Также пациентки получали энтеросорбент «Смекта» по 1 пакетику три раза в сутки.

У части беременных с ОКИ (42 чел.) была проведена модификация лечебного питания с включением в него синбиотика, содержащего лиофилизированные штаммы *Lactobacillus acidophilus* (La-5) и *Bifidobacterium*

lactis (Bb12), а также пребиотические вещества – фруктоолигосахарид рафтилозу, полученный из цикория, в дозе по 2 саше-пакета 2 раза в сутки во время еды курсом 7 дней. Первую группу составили 17 беременных с норовирусной ОКИ, у которых с момента поступления в лечебное питание был включен синбиотик, содержащий лиофилизированные штаммы *Lactobacillus acidophilus* (La-5), *Bifidobacterium lactis* (Bb12) фруктоолигосахарид рафтилозу в составе комплексной патогенетической терапии – регидратация полиионными растворами, энтеросорбент. Во вторую (контрольную) группу вошли 14 беременных с норовирусной ОКИ, получавшие только патогенетическую терапию без добавления в лечебное питание синбиотика. В третью группу включены 25 беременных с ОКИ неуточненной этиологии, получавшие патогенетическую терапию, в лечебное питание которых был включен синбиотик с момента поступления.

2.2 Характеристика лабораторных методов исследования

Общеклиническое исследование – общий анализ крови (на гематологическом анализаторе Elit-5, Чехия) и мочи осуществлялось при поступлении и повторно в динамике болезни, биохимическое исследование крови выполнялось по показаниям и осуществлялось на анализаторе Foruno, Япония.

Методы, направленные на верификацию этиологии заболевания:

а) бактериологическое исследование фекалий и рвотных масс проводилось в 3 этапа в соответствии со стандартами;

б) серологическое обследование на дизентерию выполнялось с помощью метода реакции пассивной гемагглютинации (РПГА), в лаборатории исследуемую сыворотку разводили с постепенным двукратным увеличением, в каждую пробу добавляли стандартные эритроциты с патогенами дизентерии; по истечению 120 минут оценивали итог исследования – при наличии в пробах специфических иммунных антител к возбудителю происходило образование агглютининов;

в) серологическое исследование на сальмонеллез выявляло наличие в крови антител к соматическому О-антигену серо-группы *Salmonella species*; выполняя серологический анализ методом РПГА в лунках лабораторного планшета титровали исследуемую сыворотку, начиная с 1:20 и далее с двукратным увеличением, затем вносили пипеткой эритроцитарные сальмонеллезные О-антигенные (серии А, В, С-1, С-2, D, E) диагностикумы, оставляли при температуре плюс 37°C на определенное время и учитывали итог скрининга: при положительном результате стандартные эритроциты склеивались и выпадали в осадок;

г) копроскопия для выявления простейших и яиц гельминтов;

д) для анализа переваривающей функции ЖКТ проводилось копрологическое исследование с проведением макро- и микроскопической оценки непереваренных пищевых субстратов;

е) ПЦР для выявления в фекалиях РНК ротавирусов групп А и С, норовирусов GII 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.

Скрининг норовирусов проводили методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) с использованием панели праймеров, разработанной и верифицированной в лаборатории молекулярной микробиологии ИХБФМ СО РАН. Для определения генотипа НВ были частично секвенированы фрагменты ORF1 и ORF2 по методу Сэнгера с использованием 3500 Genetic Analyzer и BigDye Terminator v.3.1 Cycle Sequencing kit (Applied Biosystems, USA). Анализ нуклеотидных последовательностей осуществляли с использованием

ресурса Norovirus Typing Tool Version 2.0. (Инструмент для генотипирования норовирусов) [<http://www.rivm.nl/mpf/norovirus/typingtool>].

Скрининг и генотипирование ротавирусов А и С проводили методом ОТ-ПЦР с использованием панели праймеров, разработанной и верифицированной в лаборатории молекулярной микробиологии ИХБФМ СО РАН. Секвенирование фрагментов генома по методу Сэнгера осуществляли на геномном анализаторе ABI 3500 с использованием BigDye Terminator v.3.1 Cycle Sequencing kit (Applied Biosystems, USA) .

Для генотипирования астровирусов определяли нуклеотидную последовательность фрагмента второй открытой рамки считывания (ORF2), кодирующей капсидный белок. Секвенирование проводили методом Сэнгера с использованием BigDye™ Terminator v.3.1 Cycle Sequencing Kit и автоматического секвенатора ABI 3500 (Applied Biosystems, CA, USA). Полученные нуклеотидные последовательности анализировали с помощью программы FinchTV (Geospiza, WA, USA) и сравнивали с последовательностями, опубликованными в GenBank NCBI (National Center for Biotechnology Information) с использованием программы BLASTN 2.8.0 + [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>].

Филогенетические деревья (см. главу 3.3) построены Жираковской Е. В. [5] (кандидат биологических наук, научный сотрудник ИХБФМ СО РАН, Новосибирск).

2.3 Статистическая обработка результатов исследования

Статистический анализ данных проводили с помощью программы Statistica-10 и Microsoft Office Excel в операционной среде Windows 10. Определяли доли, средние величины исследуемых параметрических показателей (M) и среднюю ошибку (m). Достоверность различий определяли с помощью непараметрических критериев Манна–Уитни (U -критерий) и Пирсона (χ^2). Различия считали значимыми при ($p < 0,05$).

Статистическую значимость различий (p) для качественных показателей определяли с помощью χ^2 Пирсона. Если в таблице (2×2) хотя бы одна из сравниваемых частот была менее 10, использовали двусторонний ТТФ для получения значения достигнутого уровня значимости p . Для определения шансов благоприятного исхода вычисляли ОШ, их 95 % доверительные интервалы. Различия считали статистически значимыми при ($p < 0,05$).

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ. ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ВЗРОСЛЫХ В НОВОСИБИРСКЕ

3.1 Общая этиологическая структура острых кишечных инфекций

Обследованы 1500 больных в возрасте от 18 лет до 91 лет без признаков иммуносупрессии, госпитализированных в ГИКБ № 1 г. Новосибирска с диагнозом ОКИ в период с января 2016 г. по август 2018 г. (рисунок 2). Вирусная этиология ОКИ установлена у 332 человек (22,1 %). Ротавирусная инфекция в качестве моноинфекции (РВИ) группы А верифицирована у 103 человек (7 %) и в трех случаях выявлена РВИ группы С, редко встречающаяся в нашем регионе. ОКИ норовирусной этиологии (НВИ) установлена у 199 больных (13,3 %), астровирусная ОКИ – у 27 человек (1,7 %).

Доля больных ОКИ с верифицированной бактериальной этиологией была небольшой, составив 238 человек (15,9 %). Из общего числа пациентов с ОКИ сальмонеллез диагностирован у 122 (8,13 %), дизентерия – у 26 (1,73 %). Другие уточненные бактериальные инфекции выявлены у 90 человек (6,0 %), в группу которых вошли – *Kl. pneumonia*, *S. aureus*, *Morganella morganii*, *Kl. oxytoca*.

Микст-инфекции, вызванные вирусами плюс бактериями, верифицированы у 33 человек (2,2 %),

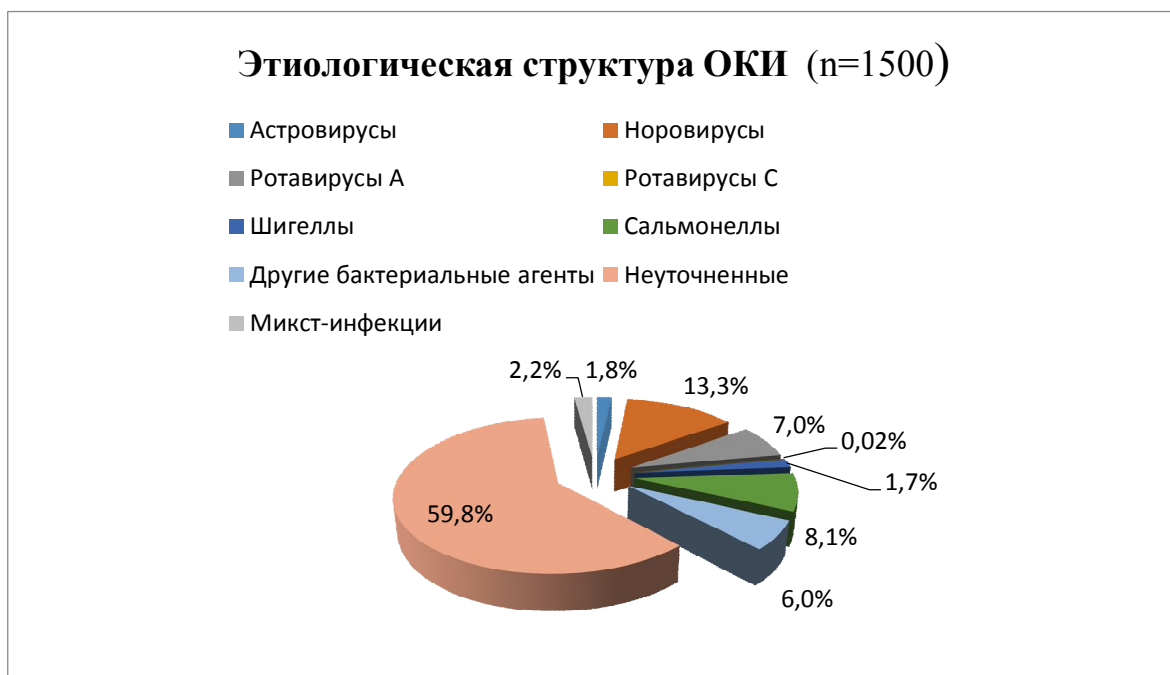


Рисунок 4 – Этиологическая структура ОКИ у госпитализированных взрослых, (n = 1500)

В общей структуре ОКИ вирусной этиологии (n = 332) у взрослых больных лидирующее место занимала норовирусная инфекция (рисунок 5), которая выявлена у 199 человек (59,9 %). Ротавирусная инфекция верифицирована у 106 больных (31,9 %). Реже встречалась астровирусная инфекция – у 27 больных (8,2 %). Полученные данные свидетельствуют о высокой доле вирусных агентов в общей этиологической структуре острых кишечных инфекций у взрослых, однако до проведения настоящего исследования их роль в общей структуре ОКИ у взрослых больных в Новосибирске не уточнялась.



Рисунок 5 – Этиологическая структура вирусных ОКИ

3.2 Характеристика больных вирусными острыми кишечными инфекциями по полу и возрасту

Среди обследованных 332 больных ОКИ вирусной этиологии было 143 мужчин (43,1 %) и 189 женщин (56,9 %). Возраст больных варьировал от 18 до 91 года и в среднем составил $(30,2 \pm 1,9)$ лет.

На основании анализа возрастной структуры больных с ОКИ вирусной этиологии установлено, что АВИ значительно чаще встречается у лиц до 30 лет – 88,9 % (24 из 27 абс.) по сравнению с НВИ – 51,1 % (92 из 199 абс.) – (ОШ = 9,304); 95 % ДИ 2,714 – 31,902; ($p < 0,001$), χ^2 с поправкой Йейтса; и РВИ (54 из 106 абс.) – (ОШ = 7,704); 95 % ДИ 2,187 – 27,137; ($p < 0,05$). Точный критерий Фишера (двусторонний) (см. рисунок 5).

Из данных рисунка 6 следует, что максимальное количество заболевших вирусным ОГЭ отмечается в возрасте от 18 до 30 лет – 52,2 % (170 из 332 абс.). Далее, с увеличением возраста, число больных ОГЭ уменьшается в 2 и более раз.

Среди 238 пациентов с бактериальной этиологией ОКИ было 140 женщин (58,8 %) и 98 мужчин (41,2 %). Возраст больных варьировал от 16 до 87 лет и в среднем составил $(34,3 \pm 2,6)$ лет.

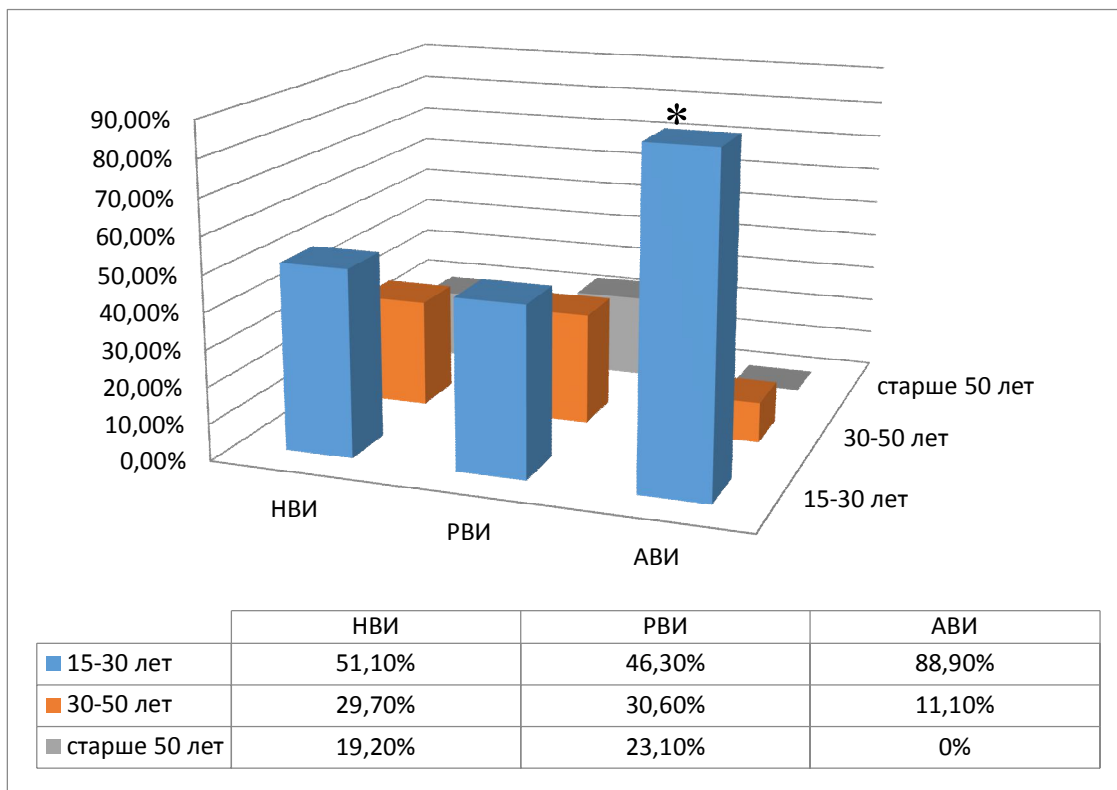


Рисунок 6 – Распределение ОКИ вирусной этиологии в зависимости от возраста

3.3 Этиологическая структура микст-инфекций

Значимую проблему на современном этапе представляет сочетанное инфицирование бактериальными и вирусными возбудителями ОКИ. Оно наблюдалось у 33 пациентов, что составило 2,2 % от общей группы ОКИ. Значительно чаще регистрировалась сочетанная форма сальмонеллеза (*salmonella enteritidis*) и норовирусной инфекции (НВИ) – у 48,5 % (16 из 33 абс.) по сравнению с другими формами микст-инфекции. Далее следуют *klebsiella pneumoniae* + ротавирусная инфекция (РВИ) – 12,1 % (4 из 33 абс.) и *klebsiella pneumoniae* + НВИ, встречаемая у 9,1 % (3 из 33 абс.). Зарегистрирован случай

инфицирования пациента сразу тремя возбудителями – *klebsiella pneumoniae* + НВИ + плюс РВИ (рисунок 7).

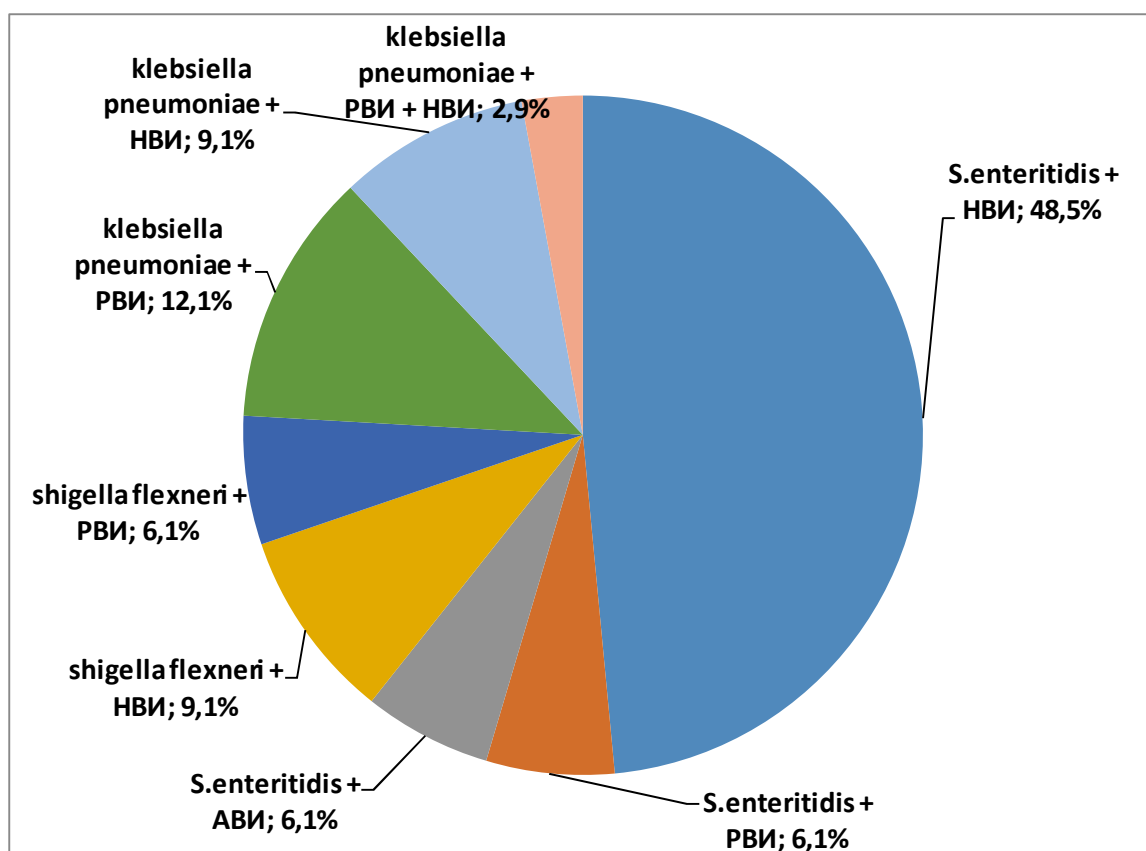


Рисунок 7 – Этиологическая структура микст-инфекций у взрослых больных ОКИ, (n = 33)

Для практической медицины важным аспектом представляется оценка вероятности развития микст-инфекции. Так, сочетанные формы (бактериальная + вирусная инфекция) были зарегистрированы при НВИ – в 11,1 % случаев (25 из 224 абс.); при РВИ – 10,2 % (12 из 118 абс.). Значительно реже встречались сочетанные формы бактериальной и астровирусной инфекции – (2 из 29 абс) – 6,8 % ($p < 0,05$).

Для оценки риска развития сочетанного инфицирования использована формула, предложенная Плоскиревой А. А. [40]:

$$ИС = \frac{ncomb(i)}{Ni}, \quad (1)$$

где ИС – индекс сочетанных форм;

Ni – количество пациентов с i -той моноинфекцией;

$Ncomb(i)$ – 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. Так, для НВИ и РВИ индекс сочетанных форм составляет 0,1 ед, это говорит о том, что на каждые 10 пациентов с РВИ и НВИ будет приходиться один больной с сочетанными формами.

3.4 Эпидемиологическая характеристика острых кишечных инфекций

3.4.1 Анализ путей передачи острых кишечных инфекций

Анализ путей передачи инфекции при ОКИ вирусной этиологии показал значительное преобладание пищевого пути над водным и контактно-бытовым. Связь с употреблением недоброкачественных пищевых продуктов и развитием заболевания отмечало большинство пациентов – 69,3 % (230 из 332 абс.). Интересно отметить, что около половины больных с астровирусной инфекцией (48,2 %; 13 из 27 абс.) связывали развитие заболевания с употреблением в пищу морепродуктов (рисунок 8). Связь с употреблением недоброкачественной питьевой воды (из колодцев, родников и т.д.) установлена у 3,3 % пациентов (11 из 332 абс.) У 27,4 % (91 из 332 абс.) больных отмечали появление симптомов ОКИ после контакта с близкими родственниками или коллегами по работе, у кого наблюдались такие симптомы как многократная рвота, диарея, лихорадка, абдоминальный болевой синдром.

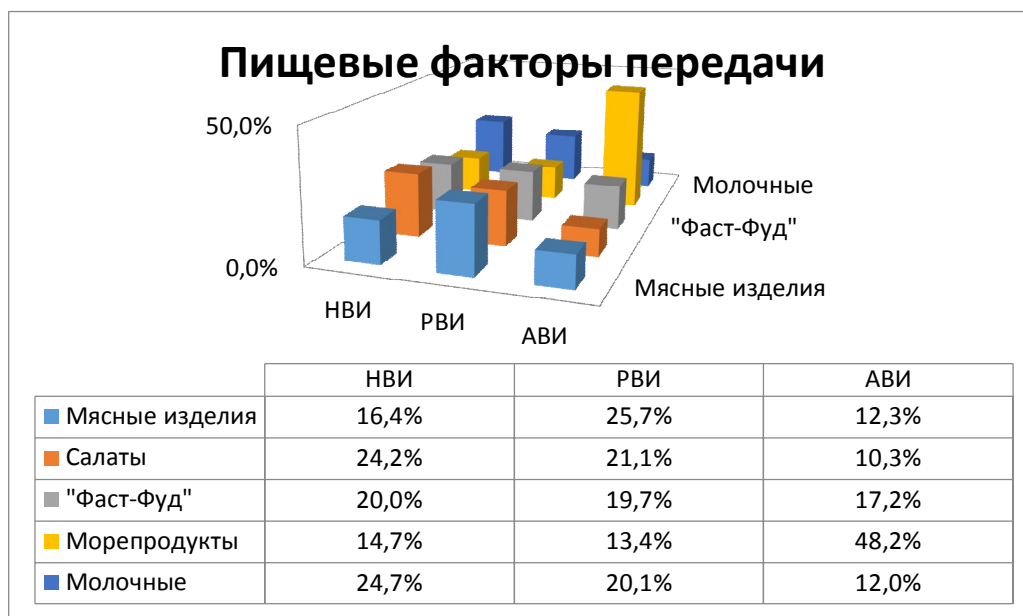


Рисунок 8 – Распределение больных ОКИ вирусной этиологии в зависимости от различных факторов передачи возбудителей, (n = 332)

Среди пациентов с бактериальной этиологией ОКИ связь с употреблением недоброкачественных пищевых продуктов и развитием заболевания также отмечали 148 пациентов – 62,2 %. В отличие от ОКИ норовирусной этиологии, при бактериальных инфекциях в качестве факторов передачи значительно преобладали мясные продукты. Курица оказалась основным фактором передачи возбудителя – 68,2 % (101 из 148 абс.); (ОШ = 30.7); 95 % ДИ 13.242 – 71.102; ($p < 0,001$), χ^2 .

3.4.2 Сезонность острых кишечных инфекций

Из данных Рисунка 9 следует, что госпитализация больных с ОКИ вирусной этиологии преобладала весной и летом 2016 г., в остальные сезоны двухлетнего периода наблюдения не отмечалось выраженных изменений количества поступающих в инфекционный стационар больных. Анализ сезонности вирусных диарей показал, что их доля в общей структуре ОКИ у взрослых в 2016 г. была выше в зимние месяцы, а в 2017 г. – в зимние и весенние месяцы (рисунок 8).

Интересно отметить, что преобладание НВИ в зимнем сезоне 2016 г. сменилось преобладанием РВИ в весеннем сезоне, а с августа 2016 г. по апрель 2017 г. сохранялось преобладание НВИ. Частота выявления астровирусной инфекции не зависела от сезона.

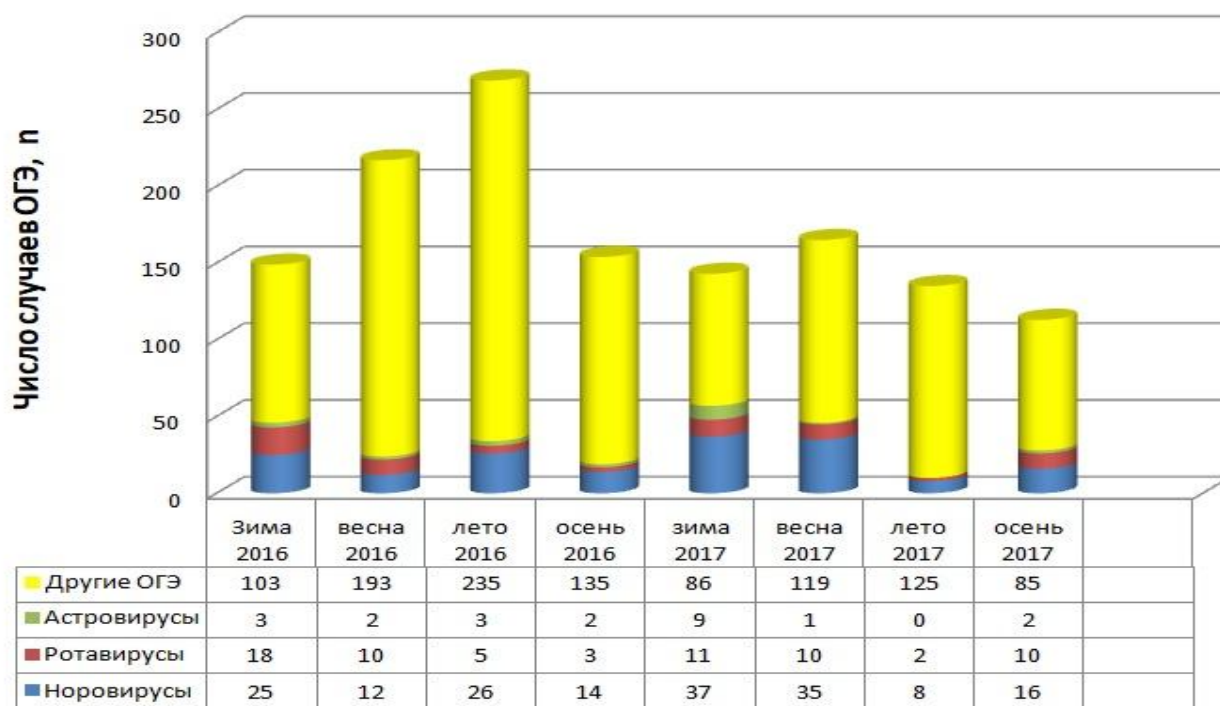


Рисунок 9 – Число больных ОКИ вирусной этиологии в общей структуре кишечных инфекций по сезонам года

Анализ сезонности ОКИ бактериальной этиологии в 2016–2018 гг. показал, что среди пациентов с сальмонеллезом (125 абс.) и шигеллезом (25 абс.) основной подъем заболеваемости зарегистрирован в весенние и летние месяцы (май и июнь), тогда как в холодные месяцы года отмечена тенденция к снижению заболеваемости (рисунок 10).

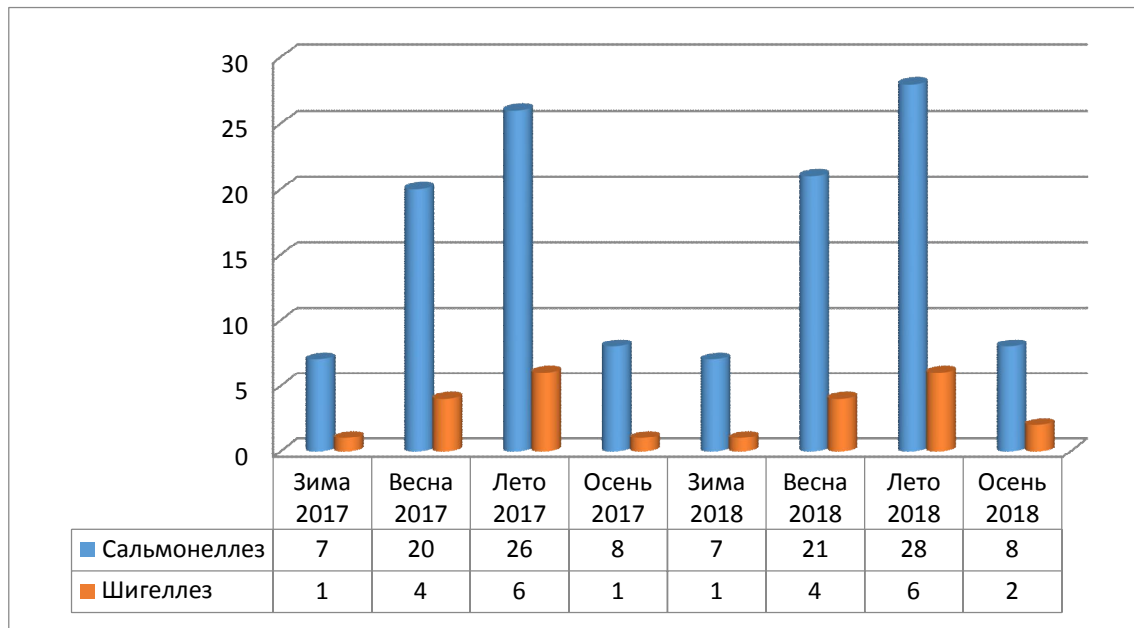


Рисунок 10 – Количество случаев сальмонеллеза и шигеллеза по сезонам 2017–2018 гг.

ГЛАВА 4 МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ

4.1 Молекулярно-генетическое разнообразие выявленных изолятов норовирусов

Для оценки генетического разнообразия норовирусов (НВ) были частично секвенированы два фрагмента генома, кодирующие RdRp и VP1. Филогенетический анализ показал, что последовательности RdRp/VP1 относились, по крайней мере, к 17 геновариантам, большинство из которых считается рекомбинантными. Среди 13 геновариантов НВ GII (n = 191) преобладающими были GII.P17/GII.17 (34,6 %) и GII.P16/GII.2 (31,9 %), далее следовали: GII.P16/GII.4_Sydney (10,5 %); GII.Pe/GII.4_Sydney (6,3 %); GII.P12/GII.3 (5,2 %); GII.P16/GII.3 (3,1 %); GII.P2/GII.2 и GII.P16/GII.13 (по 2,1 %). В единичных случаях были детектированы GII.P21/GII.3; GII.P4_New Orleans/GII.4_Sydney; GII.P7/GII.6, GII.P7/GII.14 и GII.P16/GII.1. Новосибирские изоляты НВ GI были генотипированы как GI.Pb/GI.6 (n = 3), GI.P2/GI.2 (n = 2), GI.P4/GI.4 и GI.P5/GI.5. У одного пациента были детектированы два вируса: GII.Pe/GII.4_Sydney и GI.Pb/GI.6. Анализ динамики встречаемости различных генотипов показал, что новый генотип GII.P17/GII.17 (64,5 %) был доминирующим в 2015–2016 гг., что соответствовало мировой тенденции быстрого распространения этого генотипа из Юго-Восточной Азии по всему миру, начиная с 2014 г. Однако его встречаемость резко сократилась в 2017 году. С начала 2016 года в Новосибирске стали появляться рекомбинантные штаммы, у которых GII.P16-полимераза сочеталась с GII.2, GII.4_Sydney, GII.3, GII.13 и GII.1 капсидом. Геновариант GII.P16/GII.2 стал преобладающим с 2016/2017 сезона, что согласуется с последними данными о распространении этого генотипа в Азии и в Европе. Геновариант GII.P12/GII.3, который с 2003 г. циркулирует, в основном, в странах Юго-Восточной Азии, и детектировался в Сибири в 2011–2012 гг., вновь появился осенью 2016 г.

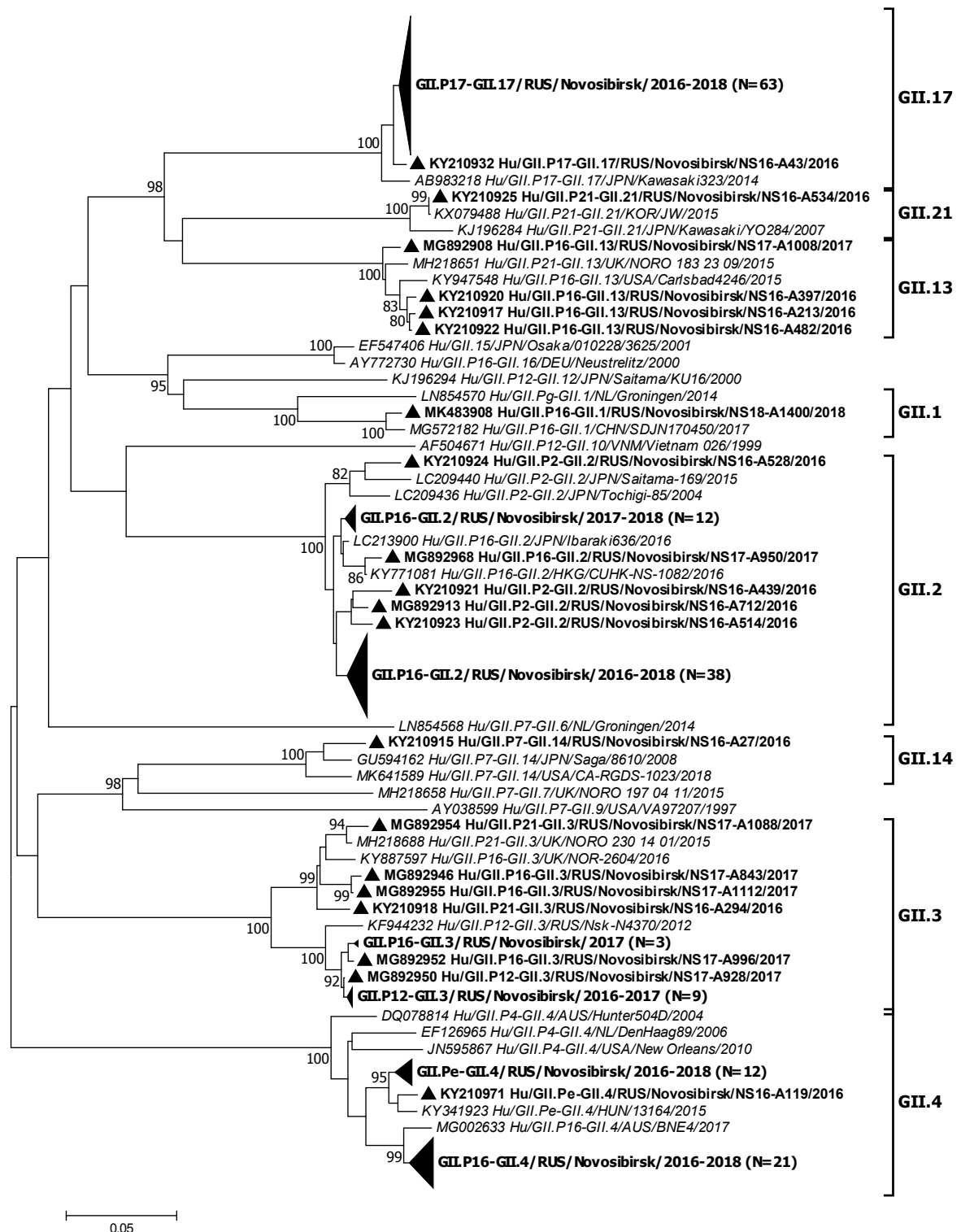


Рисунок 11 – Филогенетическое дерево, построенное методом Neighbor-Joining с использованием Kimura 2-parameter модели на основе частичных последовательностей ORF2 генома норовирусов

Ветвление дерева подтверждается бутстреп-анализом (1000 бутстреп-реплик выравнивания); в узлах дерева приведены индексы статистической

надежности менее 80 %. Внизу – шкала дивергенции (число замен на сайт). В описание последовательности включены: номер доступа в GenBank/генотип/страна/изолят/год детекции. Треугольником и жирным шрифтом отмечены изоляты норовируса, выявленные в этом исследовании. Курсивом обозначены референсные последовательности. Скобки справа ограничивают генотипы капсида норовирусов.

4.2 Молекулярно-генетическое разнообразие выявленных изолятов ротавирусов

Для анализа генетического разнообразия ротавирусов (РВ), вызвавших ОКИ у взрослых, было проведено генотипирование и секвенирование трех капсидных генов (VP7-VP4-VP6) для 95 (92,2 %) изолятов. Спектр идентифицированных G[P]-типов включал семь комбинаций: G9P[8] (35,8 %); G2P[4] (30,5 %); G4P[8] (16,8 %); G1P[8] (9,5 %); G3P[8] (3,2 %); G12P[8] (3,2 %) и G3P[6] (1,1 %). Полученные данные были сопоставлены с результатами многолетнего мониторинга (2003–2014 гг.) генетического разнообразия РВ, выявленных в Сибири у госпитализированных детей и взрослых. Анализ динамики встречаемости различных генотипов показал, что в 2016–2018 гг. доминировали штаммы, имеющие генотипы G9-P[8]-I1 и G2-P[4]-I2. Повышение доли ротавирусов G9-P[8]-I1, филогенетически близких штаммам из Турции и отличающихся от российских изолятов 2005–2010 гг., наблюдалось в Европейской части России с начала 2015 г. Ротавирусы генотипа G2-P[4]-I2 постоянно циркулировали в Сибири (5–8 %), однако только в 2007/2008 сезоне их доля превысила 20 %. Большинство изолятов G2-P[4]-I2 (2016–2018 гг.) были филогенетически близки современным Филиппинским штаммам, однако, шесть изолятов кластеризовались со штаммами, циркулировавшими до 2011 г. (прототип суб-линии – штамм КО-2/2000/JPN). Третьим по встречаемости был ротавирус G4-P[8]-I1, который был доминирующим на территории РФ с 2009 по 2014 гг. и остается достаточно генетически стабильным на протяжении 15 лет.

Встречаемость генотипа G1P[8] резко снизилась в России с 2009 г. Большинство штаммов G1P[8], детектированных в данном исследовании, были в комбинации с VP6-I1 геном, однако в одном случае – с VP6-I2. У взрослых выявлено всего четыре ротавируса генотипа G3, но при этом он был в комбинации с P[8]-I1; P[8]-I2 и P[6]-I2.

Таблица 5 – Генотипы ротавирусов группы А (RVA)*, выявленные в 2016–2018 гг.

G[P] генотип	2016	2017	2018	Всего
G1P[8]	4	5	—	9
G2P[4]	10	9	13	32
G3P[8]	1	—	3	4
G4P[8]	9	4	4	17
G9P[8]	11	12	16	39
G12P[8]	—	2	1	3
G3P[6]	—	1	—	1
RVA – положительные	35	33	37	105

Информация: G[P] генотип ротавируса определяли методом двух-раундовой мультиплексной ПЦР с использованием панели типоспецифических праймеров [58].

Впервые в Новосибирске идентифицированы ротавирусы генотипов G3-P[8]-I2; G1-P[8]-I2 и G3-P[6]-I2. Филогенетический анализ показал, что штаммы G3-P[8]-I2 и G1-P[8]-I2 имеют высокую степень гомологии аналогичным современным штаммам из Европы и Юго-Восточной Азии. Новосибирский изолят G3-P[6]-I2 кластеризовался со штаммами, детектированными в Индии и Америке. Редкие в Сибири ротавирусы G12-P[8]-I1 характеризовались высоким сходством нуклеотидных последовательностей со штаммами из Ирана и Пакистана. Для трех HRVC-положительных образцов проведен генетический анализ всех 11 геномных сегментов. Филогенетический анализ каждого сегмента генома по-отдельности показал, что у взрослых в двух случаях ОКИ вызвал

ротавирус, который имел высокую степень гомологии шести генов VP7-VP4-VP6-NSP1-NSP2-NSP4 соответствующим последовательностям сибирских изолятов РВ/2008–2009. Однако по оставшимся пяти генам VP1-VP2-VP3-NSP3-NSP5, кодирующим вирусные белки, которые формируют кор вириона, эти изоляты кластеризовались со штаммами Дальневосточной линии. Еще в одном случае инфекцию у подростка вызвал РВ, который по всем 11 генам относился к Дальневосточной линии, и при этом имел 99,9 % гомологию со штаммом, выявленным в Италии.

Таким образом, исследование показало, что этиологическими агентами ротавирусной инфекции у взрослых были как широко распространенные РВ, так и более редко встречающиеся изоляты. Благодаря проведению многолетнего молекулярно-генетического мониторинга ротавирусов в Сибири, мы можем сделать вывод, что ротавирусную инфекцию у взрослых, приводящую к госпитализации, могут вызывать как вирусы, постоянно циркулирующие на данной территории, так и ротавирусы редких или новых генотипов и геновариантов. Зарегистрированные в международной базе Gen Bank NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) полученные нуклеотидные последовательности дополняют информацию о российских штаммах ротавирусов, могут быть использованы для оценки необходимости введения ротавирусных вакцин в календарь прививок в РФ и анализа эволюции отдельных генотипов ротавируса. Исследование проводилось по базовому проекту ПФНИ ГАН (тема № 55.1.1; 0309-2016-0002).

4.3 Молекулярно-генетическое разнообразие выявленных изолятов астровирусов

Все выявленные изоляты астровируса были генотипированы. В Новосибирске со-циркулировали классические астровирусы трех генотипов: HAstV-4 (48 %); HAstV-1 (44,5 %) и HAstV-8 (7,5 %). В 2016 г. доминировал HAstV-4 (61,5 %), и у двух больных впервые в Новосибирске был определен

HAstV-8. В 2017 году преобладающим стал HAstV-1 (58,3 %). В течение двухлетнего периода наблюдалась постепенная смена HAstV-4 на HAstV-1. HAstV-1 является наиболее распространенным в мире.

В нашем исследовании распространенность астровирусной инфекции среди взрослых пациентов, госпитализированных с вирусными ОКИ в Новосибирске в 2016–2017 гг., составила 1,8 %, что относительно ниже распространенности (4 %), установленной в подобном исследовании, выполненном в Новосибирске А. Ю. Тикуновым и соавт. в 2009 г. при обследовании детей и пациентов до 25 лет [5]. Доля астровирусной инфекции в этиологической структуре вирусных ОКИ у госпитализированных взрослых значительно уступала доле норовирусной и ротавирусной инфекций.

Секвенирование частичной последовательности капсидного гена астровирусов показало, что в 2016 году преимущественно циркулировали классические HAstV-4, однако HAstV-1 сменили их полностью к концу 2017 г. Вместе с тем, HAstV-1, который является самым распространенным в мире, выявлялся как у госпитализированных детей, так и у пациентов до 25 лет в 2009 году [5]. В 2016 г. астровирусная инфекция у двух больных была вызвана редким HAstV-8, который ранее в Новосибирске не выявлялся. Стоит отметить, что в 2009 г. выявлен пациент преклонного возраста (71 год), инфицированный другим редким HAstV-6 [5]. Эти данные позволяют предположить, что в детстве формируется специфический иммунитет к астровирусам, циркулирующим на данной территории, и у большинства взрослых людей астровирусная инфекция может протекать в стертой или легкой форме. Но появление астровирусов редких или новых генотипов может вызвать более тяжелую форму заболевания, которая приводит к госпитализации (рисунок 12).

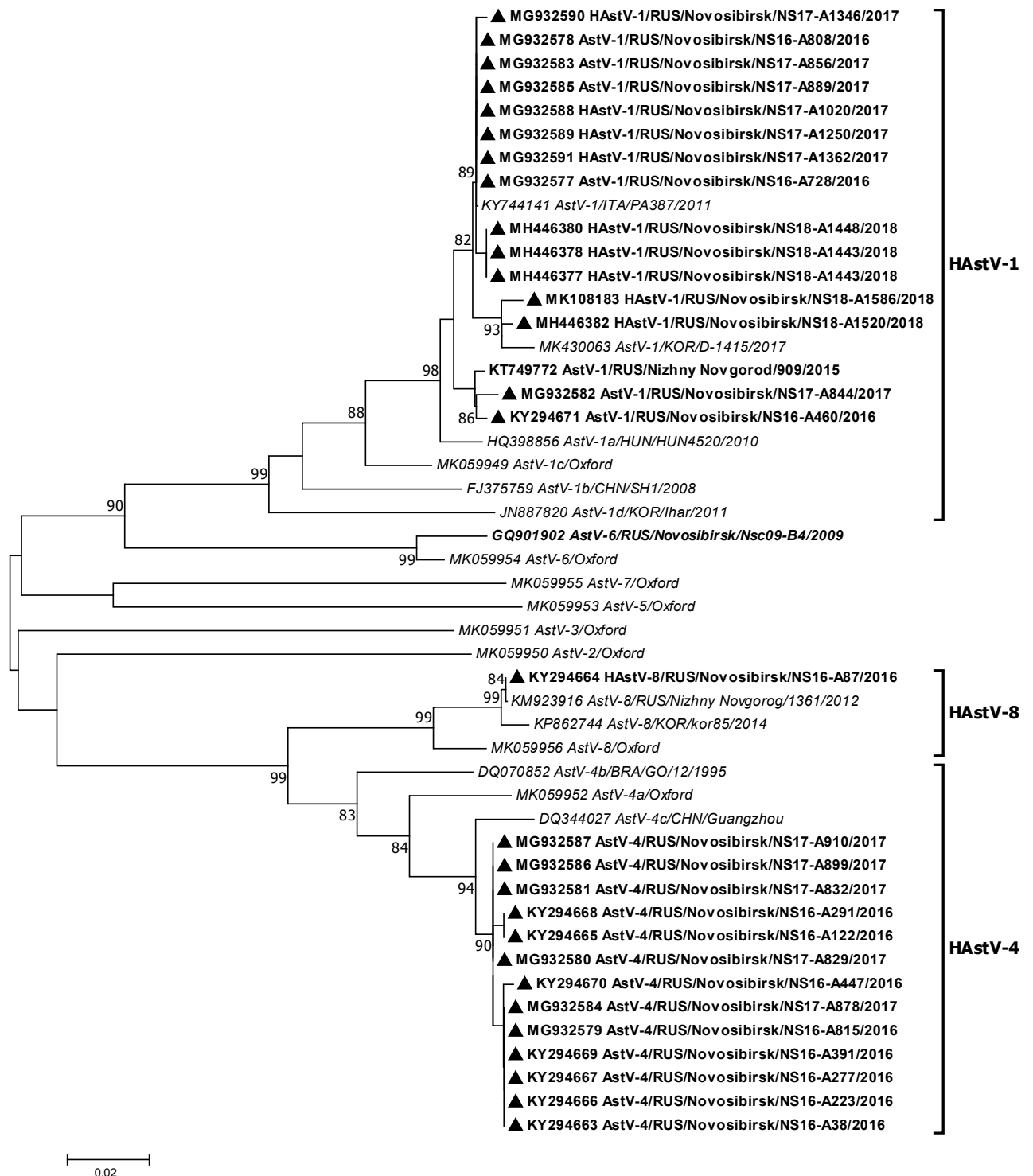


Рисунок 12 – Филогенетическое дерево, построенное методом Neighbor-Joining с использованием Kimura 2-parameter модели на основе частичных последовательностей ORF2 генома астровирусов

Ветвление дерева подтверждается бутстреп-анализом (1000 бутстреп-реплик выравнивания); в узлах дерева приведены индексы статистической

надежности менее 80 %. Внизу – шкала дивергенции (число замен на сайт). В описании последовательности включены: номер доступа в GenBank/генотип/страна/изолят/год детекции. Треугольником и жирным шрифтом отмечены изоляты астровируса, выявленные в этом исследовании. Курсивом обозначены референсные последовательности. Скобки справа ограничивают генотипы астровирусов.

Выявленные изоляты астровируса охарактеризованы методом прямого секвенирования фрагмента открытой рамки считывания 2 (ORF2) генома астровирусов, кодирующей капсидный белок VP1. Генотип астровируса определен с помощью сервиса BLAST 2.9.0+ [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>].

ГЛАВА 5 КЛИНИЧЕСКАЯ И ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ У ВЗРОСЛЫХ

В таблице 6 представлены ведущие признаки, по которым оценивалась степень тяжести больных.

Таблица 6 – Критерии степени тяжести у больных острыми кишечными инфекциями

Признак	Легкая степень тяжести	Средняя степень тяжести	Тяжелая степень тяжести
Выраженность и длительность интоксикации	отсутствует или минимальная выраженность, 1 день	умеренной выраженности, 2-3 дня	выражена, более 3 дней
Выраженность и продолжительность лихорадки	повышение температуры до 37,5°С, длительность 1-2 дней	повышение температуры более 38,0°С, длительность 2-3 дня	повышение температуры более 39,0°С, длительность 3-5 дней
Поражение ЖКТ	рвота 2-5 раз, продолжительность 12 дня. жидкий стул 12 дня; кратность диареи 2-5 раз	рвота многократная до 10-12 раз, продолжительность 23 дня. жидкий стул 23 дня; кратность диареи 5-10 раз.	многократная рвота более 3-х дней. жидкий стул более 3-4 дней; кратность диареи более 15 раз
Степень выраженности синдрома дегидратации	отсутствует	i, i-ii степени	ii степени
Обратное развитие симптомов	к 2-3 дню	клинические симптомы сохраняются 3-5 дней	клинические симптомы сохраняются более 5-7 дней
Осложнения	нет	возможны	есть

У 299 больных (90,1 %) вирусными ОКИ диагностирована среднетяжелая форма болезни, за исключением 33 больных (9,9 %) с тяжелой формой. Проведен анализ выраженности и продолжительности ведущих клинических симптомов ОКИ у обследованных больных, таких как лихорадка, диарея, рвота, абдоминальный болевой синдром и синдром дегидратации.

5.1 Особенности проявлений лихорадочного периода у больных с острыми кишечными инфекциями

У 309 больных вирусными ОКИ – 93,1 %, заболевание начиналось с лихорадки. У 23 пациентов – 16,9 %, первым манифестным симптомом была диарея. Интересно отметить, что у этих пациентов, у подавляющего большинства (19 из 23 чел.) зарегистрирован контактный путь передачи возбудителя.

Высота лихорадки варьировала в зависимости от этиологии ОКИ. Установлено, что при норовирусной ОКИ умеренная лихорадка встречается у каждого третьего больного, что значительно чаще (32,7 % – 65 из 199 больных), чем при РВИ – 13 % (14 из 106 чел.) – (Ш = 3,188); 95 % ДИ 1,688–6,018; ($p < 0,001$), χ^2 и АВИ – 7,4 % (2 из 27 чел.) соответственно (ОШ = 6,06); 95 % ДИ 1,394–26,383; ($p = 0,014$), χ^2 с поправкой Йетса). У остальных пациентов зарегистрирована субфебрильная лихорадка или нормальная температура (таблица 7).

Таблица 7 – Распределение больных ОКИ вирусной этиологии с учетом высоты лихорадки, (n = 332)

Клинический признак	Больные АВИ (n = 27)	Больные РВИ (n = 106)	Больные НВИ (n = 199)
Нормальная температура тела	11,3 %	16,8 %	0 %
	Абс 3	Абс 18	Абс 0
Субфебрильная	81,3 %	70,2 %	67,3 %
	Абс 22	Абс 74	Абс 134
Умеренная	7,4 %	13 %	32,7 %*
	Абс 2	Абс 14	Абс 65
Примечание: * – достоверность отличий между группами больных с умеренной лихорадкой; (p < 0,05).			

Средний показатель высоты лихорадки при НВИ составил $(37,8 \pm 0,17)^\circ\text{C}$, при РВИ – $(37,3 \pm 0,12)^\circ\text{C}$, АВИ – $(37,2 \pm 0,27)^\circ\text{C}$. Важно отметить, что у 18 пациентов с РВИ (16,8 %) и 3 с АВИ (11,3 %) не отмечалось эпизодов подъема температуры тела (рисунок 13)

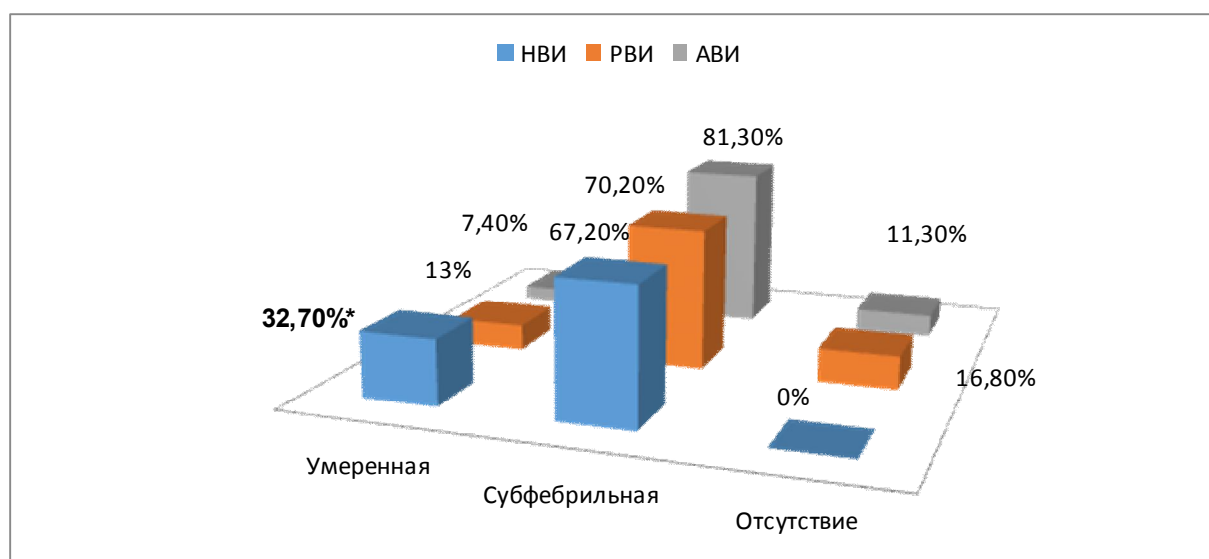


Рисунок 13 – Распределение больных с учетом выраженности лихорадки при ОКИ вирусной этиологии

Нами проведена оценка взаимосвязи высоты и диарейного синдрома. С помощью прямого коэффициента корреляции (ККП) установлена прямая взаимосвязь между высотой лихорадки и частотой диареи у больных ОКИ норовирусной этиологии – он составил 0,82; что соответствует высокому уровню значимости. При ротавирусной ОКИ установлена прямая взаимосвязь между выраженностью лихорадочной реакции и частотой диареи с умеренным уровнем значимости (ККП = 0,67). Данный факт имеет прогностическое значение – наличие у пациента высокой лихорадки при РВИ и НВИ позволяет прогнозировать у него развитие выраженного диарейного синдрома, а вследствие этого, и развития выраженного токсикоэксикоза.

Продолжительность повышения температуры у больных разных групп значительно варьировала – от 1 до 4 дней. Интересно отметить, что только при НВИ регистрировались пациенты с продолжительностью лихорадки более 5 дней (максимально – 6 дней); 2,01 % (4 чел.). Установлено, что средняя продолжительность лихорадки при НВИ выше ($2,5 \pm 0,3$) дней, что при РВИ ($1,9 \pm 0,6$) дней и АВИ ($1,7 \pm 0,5$) дней соответственно ($p < 0,001$), χ^2 с поправкой Йетса.

Среди больных с установленной бактериальной этиологией проведен анализ особенностей лихорадки при сальмонеллезе (n=125) и шигеллезе (n=25). Лихорадка регистрировалась при сальмонеллезе у 123 больных (98,7 %), при дизентерии – у 22 пациентов (90,2 %). Продолжительность повышения температуры варьировала при сальмонеллезе от 2 до 4 дней, при дизентерии от 1 до 3 дней. Установлено, что умеренная лихорадка при сальмонеллезе встречалась у 101 больного (82,1 %), что чаще, чем при шигеллезе – у 44 % пациентов и вирусных ОКИ соответственно ($\chi^2 < 0,001$). Средний показатель высоты лихорадки при поступлении был выше у больных с сальмонеллезом – ($38,4 \pm 0,24$)°C, по сравнению с больными дизентерией – ($37,4 \pm 0,27$)°C, ($\chi^2 = 0,003$) и вирусными ОКИ – НВИ ($37,8 \pm 0,17$)°C, ($\chi^2 < 0,01$); РВИ ($37,3 \pm 0,12$)°C, ($\chi^2 < 0,05$) и АВИ ($37,2 \pm 0,27$)°C, ($\chi^2 = < 0,05$) с поправкой Йетса.

5.2 Особенности диспепсических проявлений у обследованных больных

Рвота отмечалась у большинства больных НВИ и РВИ – 144 (72,4 %) и 67 (63,2 %) пациентов соответственно, в то время как при АВИ она зарегистрирована лишь у 13 больных (49,4 %). Продолжительность рвоты варьировала от 1 до 4 суток. У 87 пациентов (60,4 %) с НВИ она продолжалась одни сутки, у 42 (29,5 %) была в течение 2 суток и у 15 (10,1 %) – 3 суток. У 38 больных с РВИ (57,1 %) она продолжалась одни сутки, у 19 (28,3 %) была в течение 2 суток и у 10 (14,6 %) – 3 суток. У одного из пациентов с РВИ рвота продолжалась 4 суток, с последующим развитием синдрома Мэлори-Вейса – рвота с прожилками крови, из-за образования линейных трещин на нижней трети пищевода (По данным ГБУЗ НСО ГKB № 1), требующего перевода в хирургический стационар. При АВИ у 9 больных (72,3 %) она продолжалась одни сутки, у 4 (27,7 %) – была в течение 2 суток.

Дисфункция кишечника проявлялась частым водянистым или жидко-кашицеобразным стулом. У 72,4 % больных НВИ (144 абс) наблюдался гастроэнтеритический вариант поражения ЖКТ, у 24 % (48 абс.) – энтеритический, и у 2,5 % (5 абс.) – энтероколитический, который регистрировался только при НВИ (в отличие от ОКИ других вирусных этиологий). Последний характеризовался большим количеством лейкоцитов в копрограмме, а у 1,1 % (2 абс) – 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. Последняя не была расшифрована общепринятыми методами диагностики. При РВИ гастроэнтеритический вариант регистрировался у 63,2 % больных (67 абс.), изолировано энтерит у 36,8 % (39 абс.). При АВИ достоверно чаще встречалась энтеритическая форма заболевания – у 50,6 % больных (14 абс.) по сравнению с НВИ (24 %) и РВИ (36,8 %); ($p < 0,05$), χ^2 с поправкой Йетса. У остальных больных была установлена гастроэнтеритическая форма заболевания – 49,4 % (13 абс.).

У подавляющего большинства пациентов с ОКИ вирусной этиологии наблюдалась многократная водянистая диарея, за исключением 28 человек (8,4 %), у которых заболевание протекало со значительным преобладанием рвоты над диареей. Частота диареи варьировала от 3 до 21 раз в сутки. При НВИ диарея продолжалась 1 сутки у 11,1 % (22 абс.); 2 дня у 30,3 % (60 абс.); 3 суток – у 40,8 % (81 абс.) больных; 4 дня – у 17,8 % (36 абс.). При РВИ диарея так же чаще продолжалась 2–3 суток (у 29,4 % – 31 абс. и 33,8 % – 36 абс. больных соответственно); 1 сутки у 20,8 % (22 абс.); 4 суток – у 16 % (17 абс.). Диарея при АВИ так же в большинстве случаев продолжалась 2–3 дня (у 29,6 % – 8 абс. и 37 % – 10 абс. соответственно); 1 сутки у 23,6 % (6 абс.); 4 дня – у 10,3 % (3 абс.).

Средняя продолжительность диареи у больных разных групп значительно не варьировала. У больных НВИ она составила ($2,6 \pm 0,49$) дней, у РВИ – ($2,5 \pm 0,25$) дней, у АВИ – ($2,9 \pm 0,24$) дней соответственно (таблица 8).

Таблица 8 – Сравнительные клинические показатели больных с ОКИ вирусной этиологии

Показатель	НВИ	РВИ	АВИ
Диарея	(n = 199)	(n = 106)	(n = 27)
Обильная водянистая	184 (92,5 %)	96 (90,5 %)	24 (88,9 %)
Кашицеобразный стул	15 (7,5 %)	10 (9,5 %)	3 (11,1 %)
Рвота	144 (72,4 %)	67 (63,2 %)	13 (49,4 %)*
Боли в животе	142 (71,3 %)	82 (77,3 %)	16 (59,3 %)*
в эпигастрии	46 (32,3 %)	29 (35,4 %)	6 (37,5 %)
в мезогастрии	72 (50,7 %)	50 (60,9 %)	9 (56,3 %)
внизу живота	24 (17,0 %)	3 (3,7 %)	1 (6,2 %)
Примечание: * – достоверность отличий между группами больных по наличию рвоты и болей в животе; ($p < 0,05$).			

Абдоминальный болевой синдром встречался при ОКИ вирусной этиологии с различной частотой и локализацией. При НВИ и РВИ он регистрировался у 71,3 % и 77,2 % соответственно, реже отмечали боли в животе пациенты с АВИ – 57,4 % ($p < 0,05$). В основе патогенеза болевого синдрома при острых кишечных инфекциях вирусной этиологии лежит повышенное газообразование и раздутие петель кишечника с последующим спазмом гладкой мускулатуры.

Для оценки интенсивности абдоминального болевого синдрома применялась общепринятая визуально-аналоговая шкала боли, где 0 – это полное отсутствие боли, а 10 – нестерпимая боль. При оценке боли обязательно учитывались психологические особенности пациента. Использовались дополнительные приемы, такие как – отвлечь вопросами или просьба пациенту пройти по палате. При РВИ средний показатель интенсивности боли ($6,8 \pm 0,9$) был выше по сравнению с НВИ ($p < 0,001$), χ^2 и АВИ ($p < 0,05$), χ^2 . Точный критерий Фишера (двусторонний), где эти показатели составили ($4,2 \pm 1,1$) и ($3,1 \pm 1,4$) соответственно.

Клинические формы болезни при сальмонеллезе в половине случаев были представлены гастроэнтеритом у 52,8 % (66 абс.), на долю гастроэнтероколита пришлось 31,1 % (26 абс), энтероколита – 16,1 %. При дизентерии ведущей клинической формой был энтероколит – у 68,4 % (17 абс.) больных, гастроэнтероколит наблюдался в 21,1 % (5 абс) случаев, гастроэнтерит – в 10,5 % (3 абс.).

У больных сальмонеллезом и дизентерией ведущими клиническими синдромами были диарейный и лихорадочный (таблица 9). Так, диарея наблюдалась у всех больных сальмонеллезом и дизентерией. Средняя продолжительность диареи при сальмонеллезе составила ($3,3 \pm 0,2$) дня, при дизентерии – ($4,1 \pm 0,2$) дня. Рвота наблюдалась у 83,5 % (104 абс.) больных сальмонеллезом, чаще чем у больных дизентерией 31,6 % (8 абс) ($p < 0,05$), χ^2 с поправкой Йетса и АВИ 49,4 % (13 абс) ($p < 0,05$), χ^2 с поправкой Йетса.

Таблица 9 – Распределение больных сальмонеллезом и шигеллезом с учетом ведущих клинических симптомов

Клинический признак	Больные Сальмонеллезом (n = 125)	Больные шигеллезом (n = 25)
Диарея	100 %	100 %
	Абс 125	Абс 25
Рвота	83,5 %	31,6 %*
	Абс 104	Абс 8
Лихорадка	98,7 %	90,2 %
	Абс 123	Абс 22
Примечание: * – достоверность отличий между группами больных по наличию рвоты; (p < 0,05).		

5.3 Изменения в общем анализе крови и копрограмме у больных с вирусными острыми кишечными инфекциями

В гемограмме у большинства больных вирусными ОКИ при поступлении число лейкоцитов было в норме (таблица 11). У 19 больных (9,6 %) НВИ регистрировался лейкоцитоз, его уровень варьировал от 9,2 до 20,5* 10⁹/л.

Средние показатели лейкоцитов у больных ОКИ различной этиологии не отличались. Лейкопения выявлена у 8 больных (4,2 %) НВИ, относительный лимфоцитоз – у трети пациентов (34,7 % – 69 абс.), достоверно чаще по сравнению с РВИ (ОШ = 8,846), 95 % ДИ 3.691 – 21,200, (p < 0,001) χ^2 с поправкой Йетса).

Таблица 10 – Лабораторные показатели при ОКИ вирусной этиологии

Показатель	Больные НВИ	Больные РВИ	Больные АВИ
Гемограмма (количественные показатели)			
Лейкоцитоз	19 (9,6 %)	15 (14,2 %)	4 (13,8 %)
Лейкопения	8 (4,1 %)	4 (3,4 %)	0 (0 %)
Гемограмма (формула крови)			
Лимфоцитоз	69 (34,7 %)*	6 (5,5 %)	3 (9,2 %)
Нейтрофилез	5 (2,5 %)	30 (28,6 %)	2 (7,2 %)
Средние показатели ($M \pm m$) у больных ОКИ			
Лейкоциты (10^9 /л)	$6,2 \pm 1,63$	$5,7 \pm 1,78$	$5,2 \pm 1,28$
Вариабельность лейкоцитоза (10^9 /л)	9,2–20,5	9,8–18,6	9,1–13,6
Копрограмма			
Лейкоциты	86 (43,3 %)*	23 (21,3 %)	4 (13,8 %)
Эритроциты	2 (1,1 %)	4 (3,6 %)	(0 %)
Слизь	19 (9,5 %)	(0 %)	(4,7 %)

При исследовании копрограммы у больных ОКИ вирусной этиологии выявлены некоторые особенности. Так, при копроскопии у больных НВИ чаще, чем при других ОКИ вирусной этиологии, встречались единичные измененные лейкоциты, как признак воспалительного процесса в тонком кишечнике – у 86 пациентов (43,3 %). При АВИ они регистрировались лишь у 4 больных (13,8 %); ($p < 0,05$), χ^2 . Точный критерий Фишера (двусторонний) и у 23 больных с РВИ в 21,6 % случаев; (ОШ = 2,74); 6 95 % ДИ 1,600 – 4,715; ($p < 0,001$) χ^2 .

У 19 (9,7 %) больных НВИ в кале обнаружена примесь слизи, в том числе у 5 пациентов (2,5 %) – в сочетании с большим количеством лейкоцитов, а у 2 (1,1 %) – 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. Последняя не была расшифрована общепринятыми методами диагностики.

5.4 Особенности проявлений синдрома дегидратации у больных вирусными острыми кишечными инфекциями

Синдром дегидратации возникает у больных среднетяжелой и тяжелой формами ОКИ. Он обусловлен значительными некомпенсированными потерями жидкости с рвотой и патологическим стулом, что приводит к ухудшению центральной и периферической гемодинамики, патологическим изменениям всех видов обмена веществ, накоплению в клетках и межклеточном пространстве токсических метаболитов и их вторичным воздействием на органы и ткани больных.

Более чем у половины больных вирусными ОКИ – 65,1 % (216 из 332 абс.) на основании вышеуказанных критериев установлена II степень дегидратации. I степень дегидратации наблюдалась у 83 больных (25,1 %). У 31 больного (9,8 %) зафиксирована тяжелая степень дегидратации III, требующая начала инфузионной терапии больным еще на этапе приемного покоя с последующим переводом в профильное отделение. Крайне тяжелая степень – IV была установлена у 2 больных (0,6 %) с ОКИ вирусной этиологии (рисунок 14), которые были госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ)

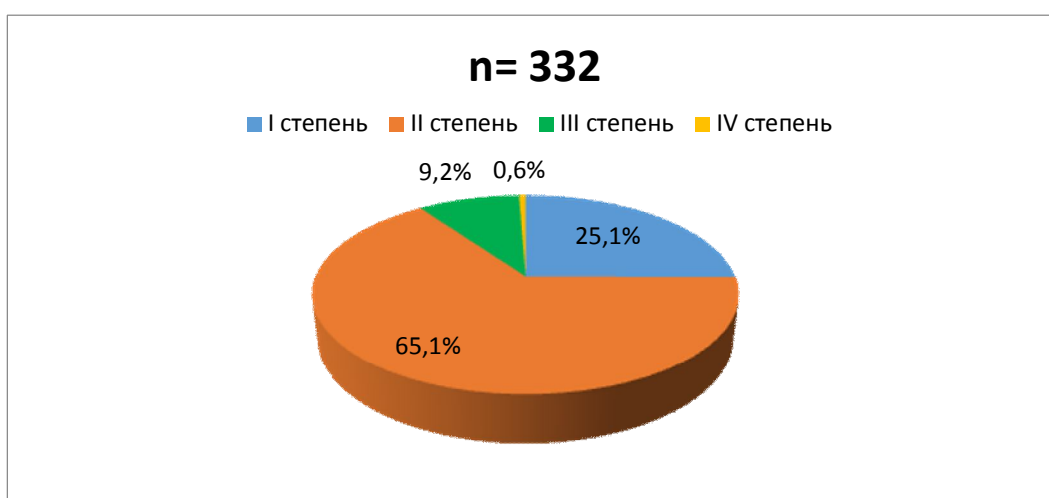


Рисунок 14 – Распределение больных ОКИ вирусной этиологии по степени дегидратации, (n = 332)

Анализ частоты встречаемости тяжелых форм показал, что при НВИ она встречались у 27 пациентов (13,6 %), что чаще чем при РВИ – 5 больных (4,7 %) ($p = 0,029$) χ^2 с поправкой Йетса. Доля тяжелых форм среди АВВИ составила 3,7 %. Полученные данные свидетельствуют о том, что тяжелая форма токсикозксикоза встречается при НВИ значительно чаще, по сравнению с РВИ.

5.4.1 Характеристика клинических проявлений тяжелого (III–IV степеней) синдрома дегидратации у больных с острыми кишечными инфекциями вирусной этиологии

Проведена оценка показателей гемодинамики у больных с III (31 чел.) и IV (2 чел.) степенями дегидратации. Снижение показателей систолического артериального давления (САД) до 50 % от индивидуальной нормы наблюдалось у 28 пациентов (84,8 %). При этом у 2 (6,1 %) наблюдалось снижение САД до неопределяемых цифр. Проанализировав показатели у 28 пациентов со снижением САД до 50 % от индивидуальной нормы, мы установили, что средний показатель САД составил $(84,3 \pm 6,2)$ мм рт. ст., при этом – минимальный показатель 65 мм рт. ст., а максимальный 95 мм рт. ст. соответственно. Согласно данным Европейского общества анестезиологов и реаниматологов [2017], длительное снижение САД ниже 70 мм рт. ст. приводит к начальным перфузионным изменениям в органах и тканях. У 7 пациентов из 28 наблюдалось критическое снижение САД ниже 70 мм рт. ст., приводящее с начальным перфузионным изменениям в органах и тканях в случае отсутствия экстренной коррекции и восполнения уровня объема циркулирующей крови (ОЦК). Всем больным на этапе приемного покоя начата экстренная инфузионная терапия с целью восполнения ОЦК. Более половины больных с критическим снижением САД (5 из 7 абс.) поступали на 3–4-е сутки заболевания, на фоне продолжающихся патологических потерь (многократная рвота и жидкий стул), и у 2 больных наблюдалось быстрое прогрессирование заболевания в течение суток

(1 пациент с НВИ, 1 с РВИ), сочетающееся с декомпенсацией сопутствующей патологии (ишемическая болезнь сердца (ИБС и бронхиальная астма).

Электролитные нарушения, сопровождающиеся клиническими проявлениями (боли в икроножных мышцах, судорожные подергивания мышц) зарегистрированы у 12 из 370 больных вирусными ОКИ – 3,6 % от общего числа. При этом 7 человек (из 12 – 58,3 %) отмечали появление болей в икроножных мышцах и болезненные подергивания, а у 5 человек зарегистрированы судорожные сокращения мышц, с вовлечением верхних и нижних конечностей, а также крупных мышц спины (41,7 %).

При оценке уровня нарушения микроциркуляции у больных с вирусными ОКИ (n = 332) нами использовалась таблица Покровского В. И., характеризующая степень тяжести нарушения микроциркуляции: I – отсутствие цианоза II – цианоз носогубного треугольника III – акроцианоз, IV – центральный цианоз (рисунок 15).

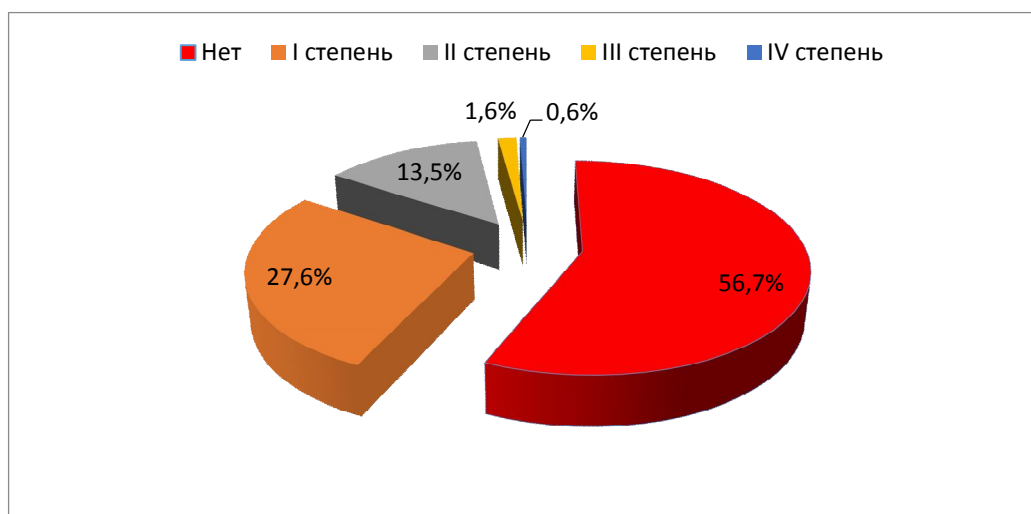


Рисунок 15 – Распределение больных с вирусными ОКИ по степени выраженности микроциркуляторных нарушений, (n = 332)

Важно отметить, что среди больных с выраженными микроциркуляторными нарушениями (II–IV – 58 абс.) значительно преобладали лица среднего и пожилого возраста 89,6 % (52 из 58 абс.); ($p < 0,05$).

По данным мониторинга показателей электролитов из 33 человек с тяжелой степенью дегидратации гипокалиемия зарегистрирована у 31 больного (93,9 %). Среди них – умеренно выраженная до 3,0 ммоль/л встречалась у 19 пациентов (61,3 %), выраженная от 3,0 до 2,5 ммоль/л у 10 пациентов (32,3 %). Критическая гипокалиемия – ниже 2,5 ммоль/л наблюдалась у 2 пациентов (6,4 %) (рисунок 16).

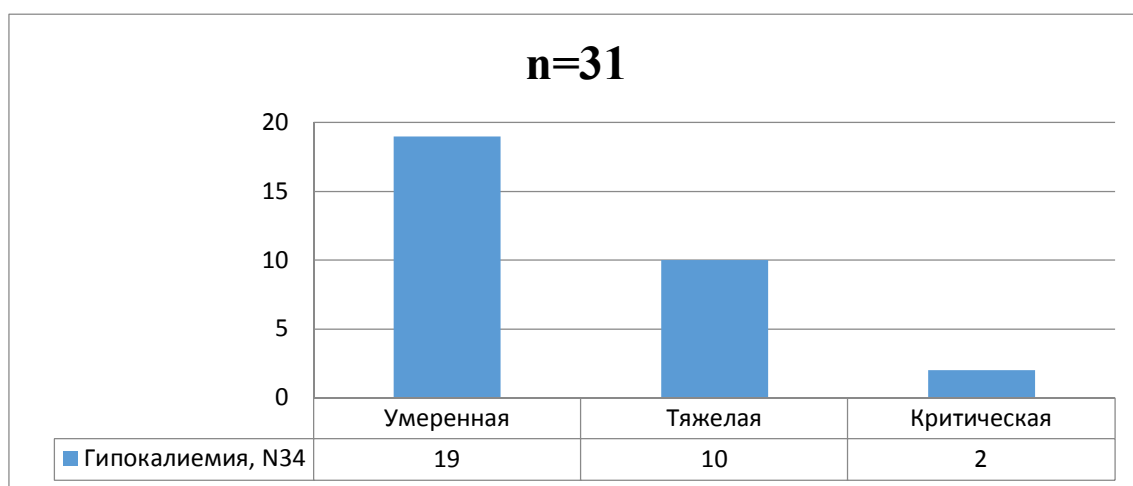


Рисунок 16 – Распределение больных ОКИ вирусной этиологии с тяжелой степенью дегидратации по выраженности гипокалиемии

Нами проанализирована степень гемоконцентрации (гематокрит, %) у больных ($n = 332$) с вирусными ОКИ на фоне синдрома дегидратации. Согласно классификации Покровского, выделяют 4 степени: I – 40–45 %, II – 45–50 %, III – 50–55 % и IV – свыше 55 % (рисунок 17).

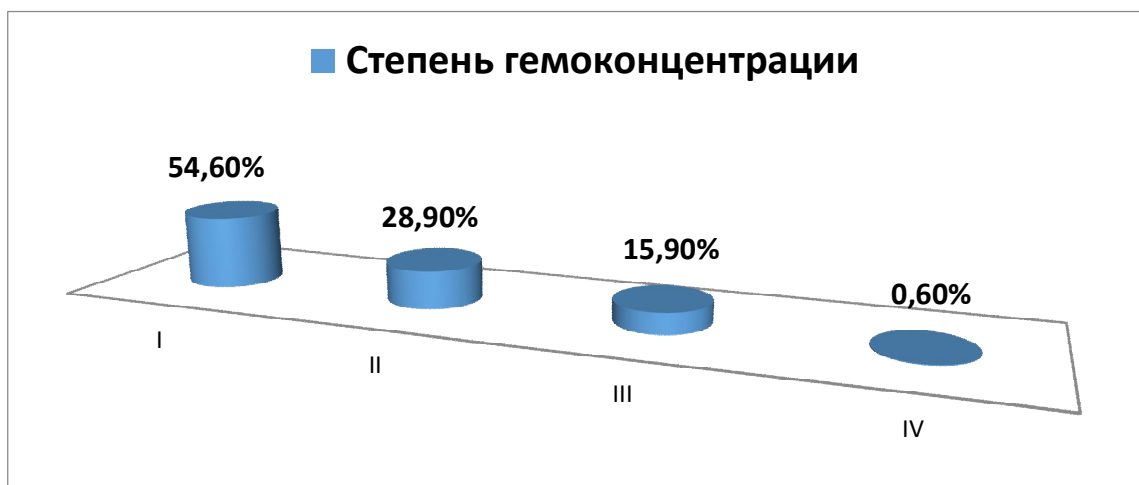


Рисунок 17 – Распределение больных с вирусными ОКИ по степени гемоконцентрации, (n = 332)

Гемодинамически значимые нарушения микроциркуляции крови с изменением температуры, цвета кожи, появлением цианоза встречались у 55 больных (16,5 %) (III и IV степень гемоконцентрации). Установлено, что среди больных с выраженной гемоконцентрацией преобладали мужчины – 70,9 % (39 из 55 абс.)

Как уже было показано, на территории Новосибирской области у взрослых больных с НВИ в 2017–2018 гг. зарегистрированы новые рекомбинантные штаммы, у которых GII.P16-полимераза сочеталась с GII.2, GII.4_Sydney, GII.3, GII.13 и GII.1 капсидом, а также значительно увеличилась доля рекомбинантных штаммов, регистрируемых ранее. Нами проведен сравнительный анализ тяжести клинических форм НВИ в зависимости от генетической структуры норовирусов. Установлено, что большинство пациентов с тяжелыми степенями дегидратации (III и IV) перенесли норовирусную инфекцию – 81,8 % (27 из 33 абс.). Среди 27 пациентов с тяжелой степенью токсикоза, страдающих НВИ, после этиологической расшифровки и генотипирования возбудителя установлено, что у подавляющего большинства больных – 96,3 % (26 из 27 абс.) выявлены ранее не встречаемые на территории Новосибирской области рекомбинантные штаммы норовирусов (GII.P17/GII.17, GII.Pe/GII.4 Sydney, GII.P16/GII.2, GII.P17/GII.17). У

одного больного зарегистрирован ранее выявляемый (в 2015–2016 гг.) на территории Новосибирска штамм. У 40,7 % больных из общей группы (11 из 27 абс.) течение основного заболевания – норовирусной ОКИ, которое сопровождалось развитием тяжелого токсикоза, осложнилось декомпенсацией сопутствующей кардиальной (ИБС, фибрилляция предсердий, артериальная гипертензия), легочной (бронхиальная астма, ХОБЛ) и эндокринной патологии (сахарный диабет).

5.5 Сравнительный анализ ведущих клинических синдромов у больных с моноинфекцией (сальмонеллез) и микст-инфекцией (сальмонеллез + норовирусная инфекция)

Нами проведен сравнительный анализ ведущих клинических синдромов у двух групп больных. В первую группу вошли 34 больных с ОКИ сальмонеллезной этиологии (в качестве моноинфекции), вторую группу больных составили 16 пациентов с микст-инфекцией – сальмонеллез + НВИ (рисунок 18).

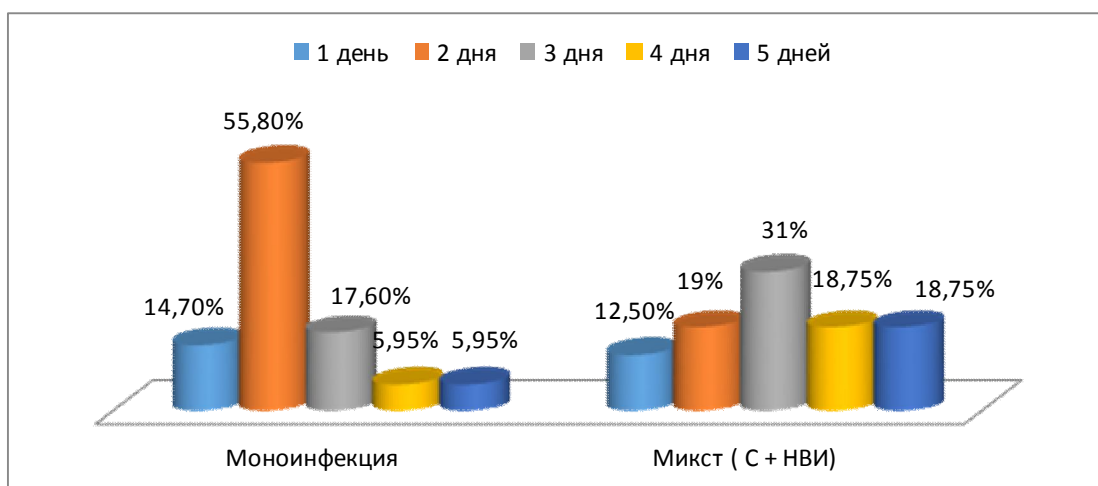


Рисунок 18 – Распределение больных с моноинфекцией (сальмонеллез) и микст-инфекцией (Сальмонеллез + НВИ) с учетом длительности диарейного синдрома

Особенностей при анализе высоты и продолжительности лихорадки, а также болевого синдрома выявлено не было. При анализе диарейного синдрома установлено, что у второй группы больных (С + НВИ) продолжительность диарейного синдрома была выше ($3,8 \pm 0,5$) дня по сравнению с первой группой ($2,2 \pm 0,4$) дня; (ОШ = 12,760); 95 % ДИ 3,082–52,826; ($p < 0,001$), χ^2 с поправкой Йейтса. Острые кишечные инфекции смешанной вирусно-бактериальной патологии протекали тяжелее, приводя к более быстрому развитию выраженного токсикоза, на что указывает анализ степеней дегидратации у больных обеих групп (рисунок 19).

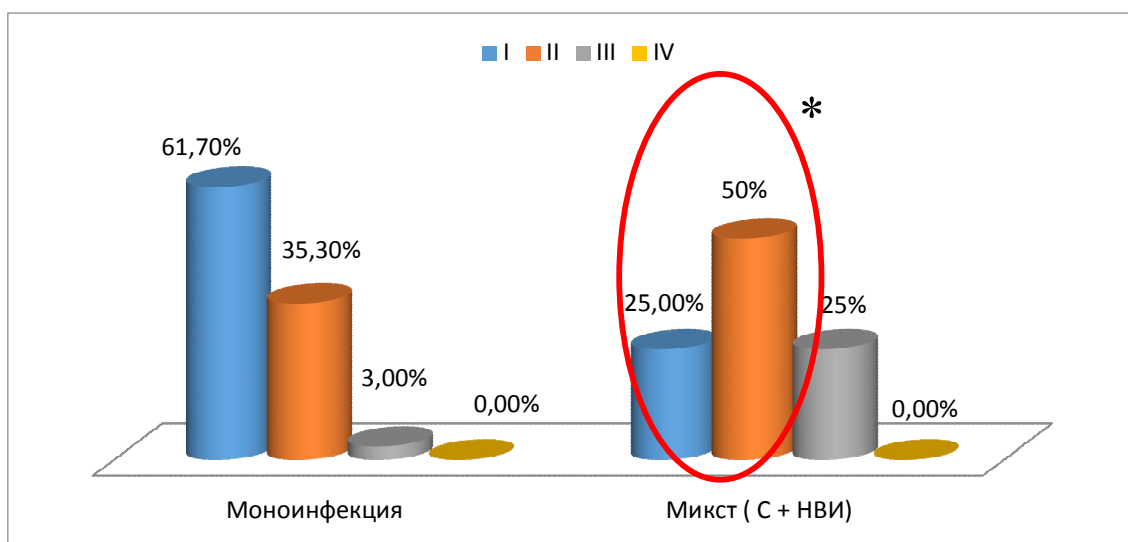


Рисунок 19 – Распределение больных в группах с моноинфекцией (сальмонеллез) и микст-инфекцией (Сальмонеллез + НВИ) по степени дегидратации

Установлено, что у больных с сочетанной вирусно-бактериальной инфекцией (группа 2) тяжелые формы токсикоза встречались чаще – в 75 % случаев (12 из 16 абс.), чем у больных с моноинфекцией (группа 1) – 36,3 % (12 из 34 абс.); ($p < 0,05$), χ^2 . Точный критерий Фишера (двусторонний). На это указывала и более высокая средняя частота кратности стула во второй группе ($7,8 \pm 0,7$) раз, по сравнению с первой группой ($4,8 \pm 0,4$) раз; ($p < 0,05$).

5.6 Характеристика сопутствующих заболеваний у больных вирусными острыми кишечными инфекциями

В ходе детального сбора анамнеза и изучения представленных документов о предыдущих госпитализациях нами проведен анализ хронической сопутствующей патологии и взаимосвязи ее обострения с основным заболеванием. Так, сопутствующие заболевания регистрировались у трети (34,9 % – 116 абс.) больных ОКИ вирусной этиологии. В зависимости от локализации поражений органов и систем они разделены на несколько групп (рисунок 20). Болезни сердечно-сосудистой системы представлены у 16,4 % (19 абс.) пожилых пациентов ишемической болезнью сердца (ИБС) аритмией и гипертонической болезнью. У 6,9 % (8 абс.) больных ОКИ отмечалась сопутствующая патология органов дыхания: бронхиальная астма и ХОБЛ курильщика. Болезни печени и желчного пузыря представлены хроническим холециститом (28,4 % – 33 абс.), а также у 2 пациентов диагностирован хронический вирусный гепатит С. Среди болезней поджелудочной железы отмечался хронический панкреатит, гипосекреторная форма (32,7 % – 38 абс.). Эндокринные заболевания – сахарный диабет (17 абс.) гипотиреоз (1 абс.) – 15,6 %.

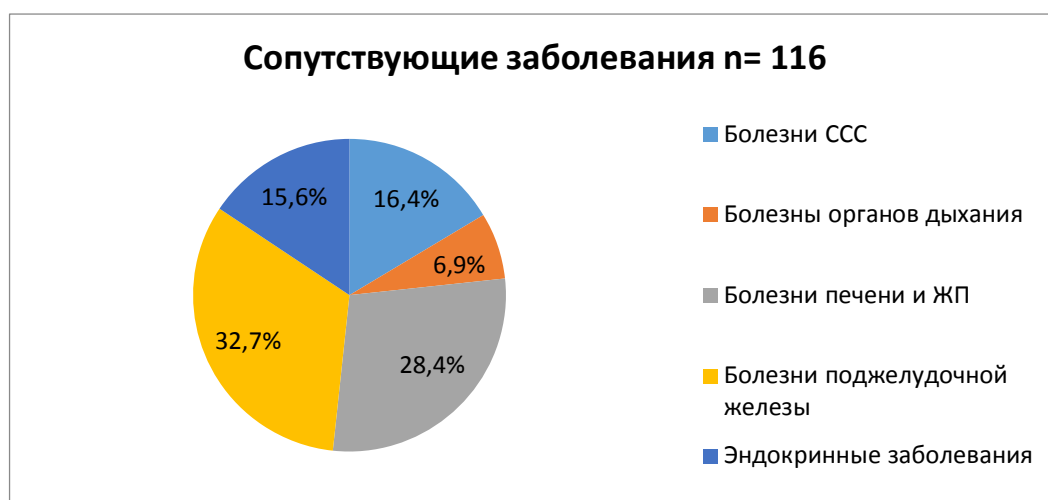


Рисунок 20 – Распределение больных с ОКИ вирусной этиологии с учетом сопутствующей патологии

Практически, у половины больных – 48,3 % (56 абс.) зафиксировано обострение сопутствующей патологии на фоне течения ОКИ вирусной этиологии, что было подтверждено инструментально (УЗИ органов брюшной полости, ФГДС, ЭКГ) или клинико-лабораторно. Из полученных данных следует, что у каждого шестого пациента с ОКИ вирусной этиологии (16,8 % от всех ОКИ вирусной этиологии 332 абс.) течение основного заболевания осложнялось обострением сопутствующей патологии, требующей в некоторых случаях экстренной медицинской помощи.

Клинические примеры:

Больной В., 45 лет с диагнозом: острая кишечная инфекция, гастроэнтерит норовирусной этиологии тяжелой степени. Токсико-эксикоз III степени. В анамнезе – бронхиальная астма, контролируемая, ремиссия 1 год. Обратился на 4-й день заболевания. На момент поступления состояние пациента – тяжелое, обусловлено выраженным интоксикационным синдромом (лихорадка выше 38,0⁰С, слабость), синдромом дегидратации на фоне многократной обильной диареи – снижение САД ниже 90 мм рт. ст., тахикардия выше 100 в мин, акроцианоз, «западные» глазные яблоки. Больной В. госпитализирован в ОРИТ, где ему проводилась интенсивная терапия. На фоне лечения состояние пациента стабилизировалось на вторые сутки. Больной В. был переведен в профильной отделение, где была продолжена преемственность терапии. На третий день пребывания в стационаре, на фоне разрешающегося интоксикационного синдрома, пациент стал предъявлять жалобы на чувство удушья, тревожность, боль в грудной клетке. При аускультации выслушивались диффузные сухие хрипы. При объективном осмотре отмечен цианоз носогубного треугольника и кончиков пальцев. С целью купирования бронхообструктивного синдрома пациенту проведена ингаляция с В2-агонистом и М-холиноблокатором, в/в струйно введен преднизолон в дозе 60 мг. На фоне проведенной терапии приступ был купирован.

Больная Р., 71 год с диагнозом: острая кишечная инфекция, гастроэнтерит норовирусной этиологии тяжелой степени, Токсикоэксикоз II–III.

Сопутствующий: ИБС, стабильная стенокардия напряжения, ФК II. У пациентки, после начала заболевания на фоне тяжелого токсикоза на 2-й день болезни зафиксировано учащение приступов стенокардии и снижение толерантности к физической нагрузке, что требовало увеличения дозы базовой терапии пролонгированными нитратами.

Больной С., 75 лет с диагнозом: острая кишечная инфекция, гастроэнтерит ротавирусной этиологии тяжелой степени. Токсикоз III степени. Сопутствующий диагноз: ИБС, пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. Обратился на 2-й день заболевания. На фоне высокой лихорадки с момента поступления (37,8– 38,2⁰С), рвоты до 9 р/сут. и диарейного синдрома до 13 р/сут. у пациента зафиксирован пароксизм фибрилляции предсердий (на ЭКГ, записанной бригадой СМП, выезжавшей к пациенту днем ранее – ритм синусовый). Больной предъявлял жалобы на учащение сердцебиения, перебои в работе сердца, тяжесть в груди. Объективно ЧСС 115–135 в мин., АД 160/100 мм рт. ст. По ЭКГ ритм – фибрилляция предсердий. Пароксизм купирован введением пациенту антиаритмического препарата «Кордарон» в/в капельно.

ГЛАВА 6 ХАРАКТЕРИСТИКА НОРОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У БЕРЕМЕННЫХ. ОПЫТ ВКЛЮЧЕНИЯ В ЛЕЧЕБНОЕ ПИТАНИЕ СИНБИОТИКА

Данные о течении ОКИ у беременных и новых подходах к терапии ОКИ вирусной этиологии у беременных в литературе отсутствуют.

6.1 Этиологическая и эпидемиологическая характеристика острых кишечных инфекций у беременных женщин

Этиологическая структура ОКИ у обследованных 103 беременных женщин значительно отличалась от таковой в общей группе больных (рисунок 21).

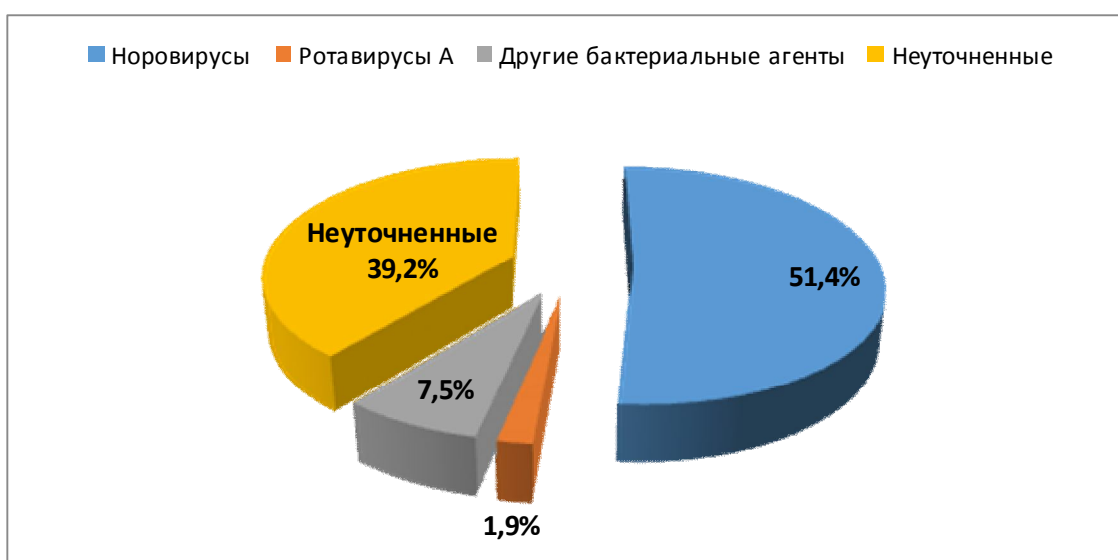


Рисунок 21 – Этиологическая структура ОКИ у беременных, (n = 103)

Вирусная этиология ОКИ установлена более чем у половины пациенток – 53,3 % (55 абс.), у подавляющего большинства выявлена норовирусная инфекция – 51,4 % (53 абс.), значительно реже встречалась ротавирусная инфекция – 1,9 % (2 абс.). Астровирусная инфекция у беременных не была зарегистрирована. На основе частичного секвенирования генома определено, что вирусные ОКИ у

беременных вызваны норовирусами новых генотипов GII.P17/GII.17 и GII.P16/GII.2, и ротавирусом генотипа G9P[8]. Доля уточненных бактериальных инфекций составила 7,5 % (8 абс.). Они представлены условно-патогенной флорой: *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Morganella morganii*.

Максимальное поступление беременных с вирусными ОКИ – 71,9 % (38 абс.) зарегистрировано в холодные месяцы года (февраль и март) – 40,6 % (21 абс.) и 31,3 % (17 абс.) соответственно (рисунок 22).

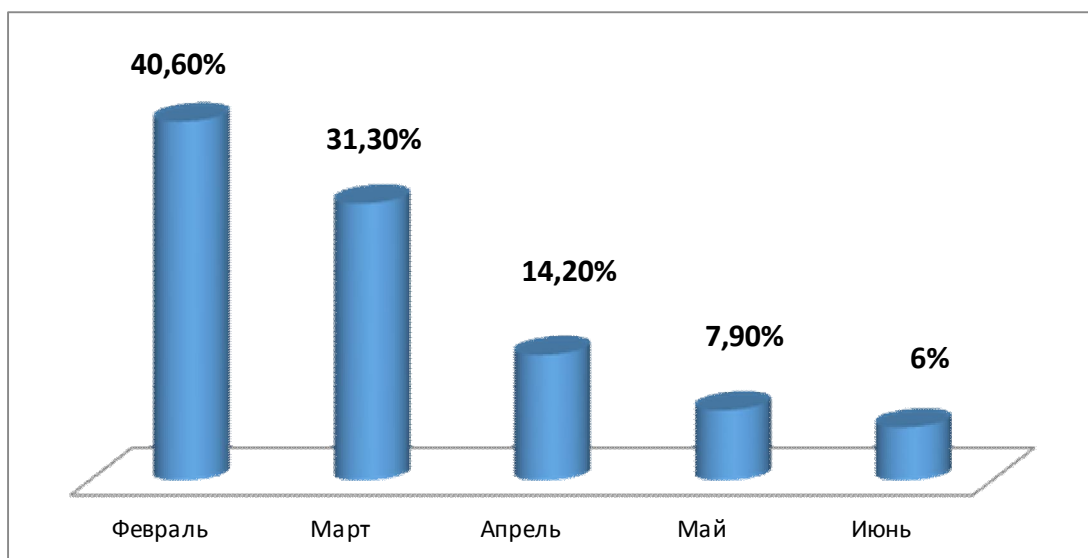


Рисунок 22 – Распределение случаев вирусных ОКИ у беременных по месяцам 2017 г., (n = 55)

Это соответствует характерной зимней сезонности вирусных ОКИ. Большинство пациенток – 88,7 % (47 абс.) поступили в стационар в первые сутки заболевания, остальные – на вторые 7,5 % (4 абс.) и третьи – 3,8 % (2 абс.) сутки соответственно.

Так как среди обследованных беременных с ОКИ норовирусная инфекция значительно преобладала, нами проведен анализ эпидемиологических и клинико-лабораторных проявлений норовирусной ОКИ у данной категории пациентов. Анализ путей передачи инфекции при норовирусной ОКИ у беременных (n = 53) показал значительное преобладание пищевого пути над водным. Так, связь

возникновения заболевания с употреблением недоброкачественных пищевых продуктов отмечали 98,1 % (52 из 53 абс.) больных. Характеристика пищевых факторов передачи при норовирусной инфекции у беременных представлена на рисунке 23.

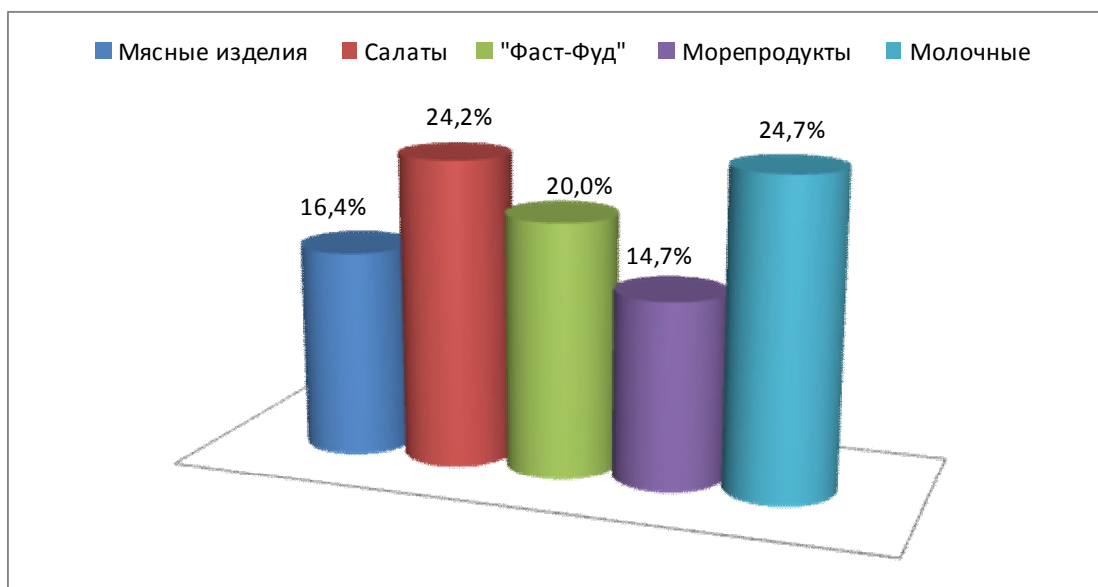


Рисунок 23 – Распределение беременных женщин, больных норовирусной инфекцией, в зависимости от пищевых факторов передачи, (n = 53)

Наиболее частыми факторами передачи были салаты и молочные продукты (24,2 % и 24,7 % соответственно). На употребление воды из природного источника указывала лишь одна беременная. Контакт с больными, у которых наблюдались аналогичные симптомы, не отмечала ни одна из пациенток.

6.2 Характеристика клинической картины норовирусной острой кишечной инфекции у беременных

У всех 53 беременных с норовирусной ОКИ диагностирована среднетяжелая форма болезни. В таблице 11 представлены характерные клинические симптомы норовирусной инфекции, которые манифестировали в

первые сутки заболевания. Лихорадка регистрировалась у всех пациенток, которая в большинстве случаев была субфебрильной – 81,8 % (43 абс.), у остальных больных – умеренной 18,2 % (10 абс.). Продолжительность лихорадки варьировала от 1 до 3 суток, и в среднем составила $(1,8 \pm 0,3)$ дней.

Дисфункция кишечника проявлялась частым водянистым или жидко-кашицеобразным стулом. У 72,7 % больных НВИ (38 абс.) наблюдался гастроэнтеритический вариант поражения ЖКТ, у 27,3 % (17 абс.) – энтеритический, энтероколитический у беременных не регистрировался.

У всех заболевших НВИ наблюдалась водянистая диарея. Частота диареи варьировала от 5 до 14 раз в сутки. Диарея продолжалась 1 сутки у 22,7 % (12 абс.) больных, но чаще 2 или 3 дня (у 40,9 % – 22 абс. и 27,3 % – 14 абс. больных соответственно), у 9,1 % (5 абс.) – 4 дня.

Рвота отмечалась у большинства больных – 72,7 % (38 абс.), в 68,7 % случаев она продолжалась одни сутки (26 из 38 абс.), у 31,3 % (14 абс.) отмечалась в течение 2 суток. Частота рвоты варьировала от 1 до 9 раз в сутки. Всем пациенткам с частотой рвоты более 5 раз в сутки исключались такие заболевания как декомпенсированный сахарный диабет (биохимическое исследование крови по cito с определением уровня глюкозы), острый панкреатит (УЗИ органов брюшной полости, биохимическое исследование крови с определением уровня амилазы), консультация невролога с целью исключения неврологической симптоматики.

Абдоминальный болевой синдром зарегистрирован у 71,3 % женщин (37 абс.). Продолжительность болевого синдрома составляла от 1 до 3 суток, в среднем $(1,7 \pm 0,27)$ суток. Подавляющее большинство женщин – 86,4 % (32 абс.) отмечали боли в мезогастральной области, у 9,1 % (4 абс.) боль локализовалась в эпигастрии, и одна больная (4,5 %) отмечала боли разлитого характера по всему животу. С целью исключения острой абдоминальной и акушерско-гинекологической патологии 8 из 53 пациенток (15,1 %) проведены консультации гинеколога и хирурга. Ни у одной больной с норовирусной ОКИ не было угрозы

прерывания беременности. У всех беременных диагностирована I степень экзикоза (таблица 11).

Таблица 11 – Частота и продолжительность клинических симптомов у беременных с норовирусной ОКИ, (n = 53)

Симптомы	Частота (%)	Продолжительность, дни (M ± m)
Лихорадка	100 % (53 абс.)	1,8±0,3
Субфебрильная	81,8 % (43 абс.)	—
Умеренная	18,2 % (10 абс.)	—
Диарея	100 % (53 абс.)	(2,1 ± 0,42)
Рвота	72,7 % (38 абс.)	(1,9 ± 0,38)
Боли в животе	71,3 % (37 абс.)	(1,7 ± 0,27)
в эпигастрии	9,1 % (4 абс.)	—
в мезогастрии	86,4 % (32 абс.)	—
внизу живота	4,1 % (1 абс.)	—

После оценки основных показателей гемограммы удалось установить, что уровень лейкоцитов у большинства больных (96,2 %) был в норме. Лейкоцитоз встречался в 3,8 % случаев и не превышал ($11,3 \times 10^9$)/л. В копрограмме у 4 больных (7,5 %) были выявлены единичные лейкоциты.

Всем пациенткам проводилась профилактика развития тяжелых осложнений беременности, таких как преэклампсия и эклампсия. Мониторировались основные гемодинамические (артериальное давление, StO₂) и лабораторные показатели (общий анализ крови, общий анализ мочи, уровень мочевины и креатинина).

У 6 из 22 беременных женщин на сроке более 30 недель, страдающих ОКИ норовирусной этиологии, у которых ранее не регистрировались эпизоды повышения артериального давления (АД), они были отмечены, что подтверждено записями врачей в обменных картах. Во время исследования у группы женщин с НВИ в течение суток трехкратно проводилось мониторирование АД и ЧСС. В периоде клинической манифестации ОКИ норовирусной этиологии (тошнота,

рвота, лихорадка, жидкий стул) эпизодов повышения АД не зафиксировано, тогда как в периоде ранней реконвалесценции у 22,7 % женщин (5 абс.) зафиксированы эпизоды подъема АД до 130/85, а у 4,5 % (1 абс.) до 145/90, что требовало применения гипотензивной терапии. Установлена взаимосвязь между ОКИ норовирусной этиологии и формированием артериальной гипертензии у беременных в периоде ранней реконвалесценции, что соответствует общемировым наблюдениям [94; 103].

За время наблюдения за беременными женщинами с ОКИ взаимосвязи между гипоксией плода и течением острой кишечной инфекции выявлено не было. У 2 беременных с компенсированной хронической фетоплацентарной недостаточностью (установленной ранее гинекологами) признаков прогрессирования заболевания не отмечалось.

Нарушений микроциркуляции и оксигенации (цианоз, критическое снижение среднего АД ниже 70 мм рт. ст.) у наблюдаемых беременных женщин не зафиксировано.

Всем беременным с НВИ проводилось ежедневное наблюдение за динамикой отечного синдрома. Из 22 женщин, у 4 (18,2 %) была зафиксирована патологическая прибавка веса (более 400 г в неделю) и наличие отеков на голенях. У данной категории женщин ($n = 4$) ежедневно проводились измерения окружности голени и ежесуточный контроль диуреза. За период манифестации НВИ признаков прогрессирования преэклампсии зафиксировано не было, однако в период ранней реконвалесценции у 2 женщин из 4 отмечено увеличение окружности голени на 0,5 и 0,7 см соответственно.

У большинства женщин – 77,3 % (17 из 22 абс.) не выявлено признаков протеинурии в общем анализе мочи. У остальных 22,7 % (5 из 22 абс.) пациентов зафиксирована умеренная протеинурия в диапазоне от 0,033 до 0,132, которая в динамике регрессировала на фоне проводимой терапии.

6.3 Эффективность модификации лечебного питания в лечении беременных, больных вирусными острыми кишечными инфекциями

В современном периоде широкое распространение получили препараты-синбиотики (сочетание про- и пребиотиков). В результате зарубежных исследований установлено, что целевое применение синбиотиков в составе комплексной терапии ОКИ как у детей, так и у взрослых уменьшает продолжительность диареи и сроки госпитализации больных [44]. В РФ зарегистрировано несколько синбиотиков, содержащих *Lactobacillus acidophilus* и *Bifidobacterium lactis*, в том числе препарат «Нормобакт» (Chr. Hansen A/S, Дания). В его состав входят лиофилизированные штаммы *Lactobacillus acidophilus* (La-5) и *Bifidobacterium lactis* (Bb12), а также пребиотические вещества – фруктоолигосахарид рафтилоза, полученный из цикория. Входящие в состав синбиотика вспомогательные вещества – наполнитель декстроза безводная (E1400) и разрыхлитель двуокись кремния (E551) – согласно нормативам Санитарных Правил и Норм (2.3.2.1078-01), не оказывают вредного воздействия на здоровье человека при использовании для изготовления пищевых продуктов. Лيوфилизированные штаммы *Lactobacillus acidophilus* (La-5) и *Bifidobacterium lactis* (Bb12), предназначены для коррекции дисбактериоза при острых и хронических инфекциях, аллергических заболеваниях и иммунодефицитных состояниях, хронических заболеваниях желудочно-кишечного тракта, воспалительных заболеваниях полости рта и носоглотки у детей с 6 месяцев и старше (таблица 12).

Таблица 12 – Состав синбиотика, использованного в комплексной терапии ОКИ у беременных женщин

Компоненты	Содержание
Общее содержание молочнокислых бактерий, КОЕ/г	Мин. $1,5 \times 10^9$
Активное вещество	
<i>Lactobacillus acidophilus</i> (La-5), %	50
<i>Bifidobacterium lactis</i> (Bb-12), %	50
Общая масса колоний, %	1,4
Рафтилоза, % от сухого вещества	50
Вспомогательные вещества	
Декстроза безводная (наполнитель), % от сухого вещества	46,9
Двуокись кремния (разрухлитель), % от сухого вещества	1,9

Нами проведен анализ течения ОКИ у беременных при различных видах терапии. Из общего числа беременных с ОКИ выделены 3 группы пациенток. Первую группу составили 17 беременных с норовирусной ОКИ, у которых с момента поступления в лечебное питание был включен синбиотик, содержащий лиофилизированные штаммы *Lactobacillus acidophilus* (La-5), *Bifidobacterium lactis* (Bb12) фруктоолигосахарид рафтилозу в составе комплексной патогенетической терапии – регидратация полиионными растворами, энтеросорбент. Во вторую (контрольную) группу вошли 14 беременных с норовирусной ОКИ, получавшие только патогенетическую терапию без добавления в лечебное питание синбиотика. В третью группу включены 25 беременных с ОКИ неуточненной этиологии, получавшие патогенетическую терапию, в лечебное питание которых был включен синбиотик с момента поступления. Возраст пациенток во всех трех группах был сопоставим: средний возраст составил $(24,6 \pm 1,3)$ лет; $(23,4 \pm 1,7)$ лет и $(25,2 \pm 1,20)$ лет соответственно.

Анализ продолжительности диареи у беременных с ОКИ на фоне терапии, содержащий синбиотик, в 1-й и 3-й группах показал, что клиническое улучшение наблюдалось с первых суток терапии. Так, нормализация стула у пациенток 1-й

группы происходила в 25 % (4 абс.) случаев в первые сутки, и у 66,7 % (12 абс.) к концу вторых суток стационарного лечения (в целом 91,7 %), в 3-й группе 16 % (4 абс.) и 68 % (17 абс.) соответственно (в общем 84 %). В 1-й и 3-й группах больных, получавших синбиотик, отмечалось достоверно более быстрое купирование диарейного синдрома по сравнению со 2-й контрольной группой.

Доля больных, у которых она купировалась на 2-е сутки терапии, была выше, чем в контрольной группе (66,7 % и 68 %); ($p < 0,05$), χ^2 с поправкой Йетса. Отличий между группами в купировании таких симптомов, как лихорадка и рвота, зафиксировано не было. На фоне лечения синбиотиком спустя сутки отмечалась исчезновение болевого синдрома у пациенток 1-й и 3-й групп, по сравнению с контрольной группой, где его купирование у большинства пациентов наблюдалось на третьи сутки (таблица 13).

Таблица 13 – Распределение больных по срокам купирования ведущих синдромов по дням с учетом видов терапии

Группы больных	Диарея %/n				Лихорадка %/n			Рвота %/n		Болевой синдром %/n		
	1-й день	2-й день	3-й день	4-й день	1-й день	2-й день	3-й день	1-й день	2-й день	1-й день	2-й день	3-й день
Группа №1 (n = 17)	25,0 /4	66,7* /12	8,3 /1	0,0 /0	58,3 /10	33,4 /6	8,3 /1	66,6 /6	33,4 /3	58,3* /7	33,4 /4	8,3 /1
Группа №2 (n = 14)	14,3 /2	14,3 /2	50,0 /7	21,4 /3	50,0 /5	40,0 /4	10,0 /1	71,4 /5	28,6 /2	10,0 /1	60,0 /6	30,0 /3
Группа №3 (n = 25)	16,0 /4	68,0* /17	16,0 /4	0,0 /0	56 /14	24,0 /6	20,0 /5	68,8 /11	31,2 /5	12,0 /3	56,0 /14	32,0 /8
Примечание* – достоверность различий $p < 0,05$; критерий χ^2 Пирсона.												

Таким образом, у обследованных 103 беременных женщин, госпитализированных с ОКИ с февраля по июнь 2017 г., установлена более высокая частота вирусной этиологии заболевания (53,3 %), по сравнению с общей

группой 1500 взрослых пациентов с ОКИ (33,3 %); ($p < 0,05$), χ^2 . У беременных с ОКИ выявлено существенное преобладание норовирусной этиологии заболевания (51,4 %) над ротавирусной (1,9 %), а астровирусная инфекция не регистрировалась, что также отличает эту группу от общей группы больных ОКИ, где доля норовирусной инфекции была лишь 20,1 % ($p < 0,05$), χ^2 . У беременных с ОКИ выявлены норовирусы новых генотипов GII.P17/GII.17 и GII.P16/GII.2, и ротавирус генотипа G9P. При норовирусной ОКИ у беременных существенно преобладал пищевой путь передачи, наиболее частыми факторами передачи были салаты и молочные продукты ($p < 0,05$), χ^2 . Заболевание протекало в среднетяжелой форме и имело характерные для норовирусной инфекции клинические черты, которые ранее были установлены у взрослых больных с НВИ в нашем исследовании. У беременных с ОКИ норовирусной этиологии и ОКИ неуточненной этиологии при включении в лечебное питание синбиотика, содержащего лиофилизированные штаммы *Lactobacillus acidophilus* (La-5) и *Bifidobacterium lactis* (Bb12), фруктоолигосахарид рафтилозу, отмечено более раннее купирование диареи, по сравнению с больными, получавшими только патогенетическую терапию ($p < 0,05$), χ^2 . Установленная высокая частота вирусной этиологии ОКИ у беременных показывает необходимость внедрения в клиническую практику универсальных тест-систем для диагностики наиболее распространенных вирусных возбудителей с целью совершенствования терапии. Показана эффективность модификации лечебного питания с добавлением синбиотика, содержащего лиофилизированные штаммы *Lactobacillus acidophilus* (La-5), *Bifidobacterium lactis* (Bb12), фруктоолигосахарид рафтилозу у беременных с вирусными ОКИ, которая проявлялась в более раннем купировании диареи, что позволяет рекомендовать его в составе комплексной терапии.

ГЛАВА 7 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Доля вирусных диарей в структуре острых кишечных инфекций (ОКИ) в разных странах колеблется от 20 до 70 % [118], в РФ в 2017 г. она составила 63,8 % от числа ОКИ с установленной этиологией [36]. Заболеваемость и удельный вес ОКИ неустановленной этиологии в 2018 г. в РФ сохранились на уровне предыдущих лет (348,5 на 100 тыс. населения и 66,1 % соответственно). При этом наиболее высокий (более 80 %) удельный вес ОКИ неустановленной этиологии в структуре заболеваемости кишечными инфекциями отмечен в Москве, Республике Ингушетия, Карачаево-Черкесской и Чеченской республиках, Хабаровском и Ставропольском краях, Рязанской, Владимирской, Калужской, Смоленской, Псковской, Кировской, Самарской областях, Ненецком автономном округе.

В Новосибирской области в структуре суммы ОКИ преобладают ОКИ неустановленной этиологии, составившие в 2018 г. 69,2 %, ОКИ установленной этиологии – 30,8 %, в том числе, сальмонеллёзы – 2,8 %, бактериальная дизентерия – 0,7 %. Таким образом, вопросы диагностики ОКИ во взрослых инфекционных стационарах остаются нерешенными, в частности, требует уточнения этиологическая структура ОКИ с учетом возможности обнаружения вирусных патогенов в фекалиях больных, существует необходимость актуализации знаний о клинической картине этих заболеваний у взрослых. Лабораторная верификация ОКИ в Новосибирской области находится на низком уровне: 60–70 % заболеваний остаются этиологически нерасшифрованными за счет того, что преобладающими среди них являются вирусные инфекции, но до настоящего времени молекулярно-биологические (ПЦР) и серологические (ИФА) методы внедрены только в детских стационарах.

Доля верифицированных бактериальных инфекций у взрослых госпитализированных больных в 2016 г. была незначительной, составив 11,5 % [19], остальные ОКИ остались неуточненными. Верификация диагноза ОКИ

важна для выбора рациональной тактики лечения, в частности, решения вопроса о необходимости использовании антибактериальной терапии.

Целью настоящего исследования явилось установление частоты острых кишечных вирусных инфекций у взрослых в Новосибирской области, их клинико-эпидемиологических особенностей и молекулярно-генетического разнообразия для обоснования рациональных подходов к диагностике и лечению.

Первая задача исследования включала изучение этиологической структуры ОКИ у госпитализированных взрослых больных в Новосибирской области.

Проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 1500 взрослых больных, госпитализированных в ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1» г. Новосибирска в периоде с 2016 по 2018 гг. с диагнозом ОКИ. Оно включало бактериологическое исследование фекалий и рвотных масс, серологическое методом РПГА на дизентерийным и сальмонеллезным диагностикумами, копрологическое с проведением макро- и микроскопической оценки непереваренных пищевых субстратов, уровня лейкоцитов, эритроцитов в фекалиях, наличия слизи. Полимеразная цепная реакции (ПЦР) для выявления в фекалиях РНК ротавирусов групп А и С, норовирусов GII и астровирусов проводилась в лаборатории молекулярной микробиологии ИХБФМ СО РАН.

Вирусная этиология ОКИ установлена у 332 человек (22,1 %). Чаще всего у взрослых пациентов встречалась ОКИ норовирусной этиологии (НВИ), она установлена у 199 больных (13,3 %).

Согласно литературным данным, можно отметить, что НВ в настоящее время считаются самой частой причиной спорадических случаев и вспышек ОКИ в мире. По данным мета-анализа за 2008–2014 гг., суммарная частота норовирусиндуцированной ОКИ (НВИ) у взрослых и детей составила 17–20 % [128]. Согласно другому мета-анализу, аналогичная ситуация определена для слаборазвитых стран, где за длительный временной период (1990–2016 гг.) показатель НВИ представлен в диапазоне 15–18 % среди больных разных групп населения, при отсутствии половых различий и социальной принадлежности [60].

Полученные данные о частоте НВИ в Новосибирской области, приблизительно, совпадают с данными мировой литературы, они несколько ниже с учетом того, что в наши исследования не были включены дети.

Ротавирусная инфекция в качестве моноинфекции (РВИ) группы А верифицирована у 103 человек и в 3 случаях выявлена РВИ группы С, редко встречающаяся в нашем регионе. Всего ротавирусная ОКИ диагностирована у 7,1 % обследованных лиц. По данным литературы, частота выявления РВ среди госпитализированных по поводу ОКИ составляет от 6 до 83 % [33; 46]. В странах с низкими доходами населения наиболее высокий показатель распространенности активной РВИ выявлен в самой младшей возрастной группе – более 1 года – 80 %, тогда как в странах с высокими доходами населения первый эпизод инфекции может проявляться в возрасте 2–5 лет [193]. Большинство авторов считают детское население – когортой повышенного риска инфицирования РВ. Клинико-вирусологические характеристики взрослых пациентов с РВИ и подходы к лечению в различных регионах мира определены недостаточно. Полученные данные позволяют предположить отсутствие эффективного контроля РВИ у взрослых, так как практически все случаи ОКИ остаются этиологически нерасшифрованными. При этом для оценки истинной распространенности и понимания эпидемиологических особенностей инфекции необходимы популяционные исследования среди совокупного населения на разных территориях [27].

Астровирусная ОКИ в настоящем исследовании зарегистрирована у 27 (1,7 %) человек. По данным литературы, этиологическая роль АВ в структуре ОКИ в России колеблется от 1,3–2,2 % [3]. Более высокая распространенность АВВИ отмечена в развивающихся странах, таких как Чили (20 %), Мексике – (26 %), а так же в странах Азии и Африки, где все чаще регистрируются вспышки данного заболевания [116].

Доля больных с верифицированной бактериальной этиологией ОКИ была небольшой, составив 238 человек (15,9 %). Из общего числа пациентов с ОКИ сальмонеллез диагностирован у 122 (8,1 %), дизентерия – у 26 (1,7 %). Другие

уточненные бактериальные инфекции выявлены у 90 человек (6,0 %). Микст-инфекции, вызванные вирусами + бактериями, верифицированы у 33 пациентов (2,2 %).

Таким образом, благодаря настоящим исследованиям, расширены возможности лабораторной диагностики ОКИ в инфекционном стационаре. При отсутствии внедрения метода ПЦР фекалий в обследование больных с подозрением на ОКИ, им обычно выставляется диагноз ОКИ неуточненной этиологии, что может повлечь за собой выбор нерациональной тактики лечения.

Второй задачей исследования явилось определение частоты встречаемости РНК норо-, рота-, астровирусов в образцах фекалий госпитализированных больных с ОКИ вирусной этиологии.

В общей структуре ОКИ вирусной этиологии (абс. 332) у взрослых больных лидирующие позиции занимала норовирусная инфекция, которая выявлена у 199 человек (60 %). Ротавирусная инфекция верифицирована у 106 больных (31,9 %). Реже встречалась астровирусная инфекция – у 27 больных (8,2 %). Вирусная этиология установлена у 332 больных (22,1 % от всех ОКИ), в то время как бактериальная этиология ОКИ – у 238 (15,9 % от всех ОКИ); 62 % ОКИ осталось неуточненными, среди них можно предполагать наличие как бактериальных инфекций, таких как эшерихиозы, кампилобактериозы, ОКИ, вызванные анаэробной микрофлорой, а также вирусных инфекций (аденовирусной, энтеровирусной, коронавирусной, пестивирусной, торовирусной, и др. этиологии). Полученные данные свидетельствуют о высокой доле вирусных агентов в общей этиологической структуре ОКИ у взрослых. Установленная частота вирусных ОКИ у взрослых показывает необходимость разработки и внедрения в клиническую практику универсальных тест-систем для диагностики наиболее распространенных вирусных возбудителей.

Точная верификация вирусной этиологии заболевания возможна лишь с применением специфических молекулярных методов диагностики, что способствует определению правильной тактики патогенетической терапии и позволяет избежать необоснованного назначения антибактериальных препаратов.

Установление вирусной этиологии ОКИ целесообразно и с эпидемиологической точки зрения как при вспышках, так и в спорадических случаях.

Третьей задачей настоящего исследования явилась оценка молекулярно-генетического разнообразия норо-, рота-, астровирусов, выявленных в образцах фекалий обследуемых пациентов.

По данным А. Т. Подколзина в 2015 г. распространенность на территории РФ субвидовых таксономических групп вирусных агентов диарей составила для норовирусов – GII.4 – 30,9 %; GII.1 – 22,1 %; GII.6 – 19,1 %; GII.3 – 10,3 % и GII.2 – 7,4 % [42]. При этом материал для исследований забирался от больных детей в инфекционных стационарах, взрослые не обследовались.

Генотип GII.4 преобладал во всем мире на протяжении последних 20–30 лет, принимая участие как во вспышках, так и при спорадической заболеваемости до 2012–2013 гг. В 2013–2014 гг. появился GII.17, стал вытеснять генотип GII.4 и стал преобладающим по всему миру с высокой скоростью мутаций.

Нами установлено генетическое различие циркулирующих изолятов норовирусов, выделенных от взрослых больных с симптомами ОКИ; в периоде исследования в Новосибирской области в 2017–2018 гг. доминировали норовирусы геногруппы GII (91,5 %), представленные генотипами GII.17 и GII.2. Среди 13 геновариантов норовирусов GII (n = 191) преобладающими были GII.P17/GII.17 (34,6 %), а также новые рекомбинантные штаммы, у которых GII.P16 – полимераза сочеталась с GII.2 (31,9 %); с GII.4_Sydney 2012 (10,5 %); GII.3 (3,1 %); GII.13 (2,1 %); а также увеличилась доля рекомбинантных штаммов, регистрируемых ранее GII.Pe/GII.4_Sydney (6,3 %); GII.P12/GII.3 (5,2 %); GII.P2/GII.2 (2,1 %). По данным референс-центра по мониторингу за возбудителями ОКИ (ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора»), со ссылкой на международные наблюдения, новый субтип норовирусов GII.P17/GII.17 первоначально вызвал вспышки в Юго-Восточных провинциях Китая в 2014–2015 гг. Динамика распространения данного субтипа в странах Азии с вытеснением ранее доминировавшего субтипа GII.4_Sydney_2012 позволила предполагать наличие у нового субтипа большого

эпидемического потенциала и возможное значение в качестве нового пандемического субтипа. Вспышки, вызванные субтипом GII.P17/GII.17 зарегистрированы в Австралии, Тайвани, США, Франции, Гонконге, Дании, Южной Африке [34]. Преобладание норовирусов GII в структуре вирусных диарей нацеливает на дальнейшее исследование генетического разнообразия изолятов, циркулирующих в Новосибирской области.

В то же самое время, как в 2017 г. нами установлено появление в Новосибирской области в 32 % случаев НВИ нового рекомбинантного норовируса GII.P16-GII.2, в Гонконге (Китай) [137] сообщили о его появлении. Эпидемия, вызванная GII.P16-GII.2 зимой 2016–2017 гг., по сравнению со своим предшественником GII.4, характеризовалась манифестными клиническими проявлениями и увеличением числа госпитализированных больных. Новый рекомбинантный вариант GII.P16-GII.2 вызвал резкий рост случаев ОКИ в Азии и Европе, что указывает на его широкое географическое распространение. Установлено, что GII.P16-GII.2 претерпел изменения в зоне основного гена вирусного капсида VP1 и норовирусной 3С протеазы, которые играют центральную роль в патогенезе заболевания [23; 76]. У пациентов, пораженных норовирусом GII.P16-GII.2, более высокая вирусная нагрузка, чем в эпидемии 2017 г., связанной с GII.4 [130].

Генотиповая структура популяции норовирусов в Нижнем Новгороде, по данным Нижегородского НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора в 2018–2019 гг., исследованная у 54 больных детей, показала, что GII.P16-GII.2 представлен в 22,6 % случаев; доминировал GII.P16-GII.4_Sydney у 39,6 % больных (в НСО у взрослых 32 % и 10,5 % соответственно). Доминирующий в Новосибирске геновариант GII.P17/GII.17, выявленный у 35 % взрослых с НВИ, в Нижнем Новгороде у детей составил всего 9,4 % [6]. Возможно, проведение подобных сопоставлений у взрослых и детей некорректно, однако следует указать, что изучение генетической характеристики вирусов, возбудителей ОКИ, у взрослых проводилось нами впервые.

Таким образом, генотиповая структура норовирусных популяций в текущих эпидсезонах характеризовалась продолжающимся доминированием рекомбинанта GII.P17/GII.17.

Преобладание норовирусов GII в структуре вирусных диарей нацеливает на дальнейшее исследование генетического разнообразия изолятов, циркулирующих в Новосибирской области, а также особенностей клинического течения у взрослых. Учитывая вышеперечисленные данные иностранной литературы, можно ожидать большее количество тяжелых форм НВИ.

Двойная система классификации РВ группы А, к которой относится большинство РВ человека, основана на структурных белках VP7 (G-генотип) и VP4 (Р-генотип), которые в организме человека вызывают выработку вируснейтрализующих антител и определяют индуцирование противовирусного иммунитета [126]. Различают 27 G- и 35 Р-генотипов РВ группы А. Из них 13 G- и 16 Р-генотипов обнаруживают у РВ человека [182], причем в человеческой популяции одновременно циркулируют РВ различных типов. Чаще всего в мире встречаются комбинации G1P[8]; G3P[8]; G4P[8]; G9P[8] и G2P[4]. Регистрируются также нетипируемые штаммы [165]. Существует географическая разнородность в распространенности генотипов РВ, причем с течением времени происходит изменение встречаемости генотипов на одной и той же территории. Независимое перераспределение генов *in vivo* способствует формированию других, достаточно редких комбинаций, что имеет важное эпидемиологическое значение [94]. Появлению РВ с редкими вариантами и сочетаниями G/Р способствует наличие условий для пересортировки генома РВ человека и животных на разных территориях, что ведет к возникновению новых генотипов РВ. Например, в Африке к лидирующему генотипу G1P[8] с долей 18 % приближается ранее редкий генотип G9P[8] с долей 12 %. Еще один новый генотип – G12P[8] – имел долю 3 %. О вспышке РВИ, вызванной G12P[8], сообщалось в США [204].

По данным А. Т. Подколзина [42] в 2015 г. на территории РФ для ротавирусов группы А доминирующими являлись генотипы G4[P]8 – 42,5 %; G1[P]8 – 19,7 %; G3[P]8 – 15,2 %; G2[P]4 – 7,8 % и G9[P]8 – 4,9 %.

В наших исследованиях в 2016–2018 гг. спектр идентифицированных ротавирусов G[P]-типов у взрослых больных включал семь комбинаций: G9P[8] (35,8 %); G2P[4] (30,5 %); G4P[8] (16,8 %); G1P[8] (9,5 %); G3P[8] (3,2 %); G12P[8] (3,2 %) и G3P[6] (1,1 %). Со-циркуляция РВ различных генотипов создает основу для формирования смешанных популяций и реассортантных штаммов, характеризующихся различными сочетаниями генов. Накопленные данные подтверждают необходимость постоянного мониторинга циркуляции РВ в связи с высоким уровнем их генетической изменчивости, обуславливающим появление генетических вариантов с новыми свойствами.

Известно 8 серотипов астровирусов человека: HastV-1 – HastV-8. Особую значимость представляют 1–5-й серотипы, большинство случаев заболевания связаны с HastV-1 [23; 24]. Астровирусы по своей эпидемиологической значимости могут быть расположены следующим образом: HastV-1; HastV-5; HastV-8; HastV-3; HastV-6; HastV-4; HastV-2. В 2016–2018 гг. В НСО социркулировали классические астровирусы трех генотипов: HastV-4 (48 %), HastV-1 (44,5 %) и HastV-8 (7,5 %). В 2016 г. доминировал HastV-4 (61,5 %), и у двух больных впервые определен HastV-8. В 2017 г. преобладающим стал HastV-1 (58,3 %). В течение двухлетнего периода наблюдалась постепенная смена HastV-4 на HastV-1.

Изученная детская популяция считается идеальным источником данных о течении вирусных ОКИ, что касается взрослых пациентов, то в литературе имеется мало данных [23]. Четвертой задачей настоящего исследования явилось определение клинико-эпидемиологических и лабораторных особенностей ОКИ норо-, рота-, астровирусной этиологии.

На основании анализа возрастной структуры больных с ОКИ вирусной этиологии установлено, что АВИ значительно чаще встречается у лиц до 30 лет – 88,9 % (24 из 27 абс.) по сравнению с НВИ – 51,1 % (92 из 199 абс.) –

(ОШ = 9.304); 95 % ДИ 2.714 – 31.902; ($p < 0,001$), χ^2 с поправкой Йейтса; и РВИ (54 из 106 абс.) – (ОШ = 7,704); 95 % ДИ 2.187 – 27,137; ($p < 0,05$) точный критерий Фишера (двусторонний).

Анализ путей передачи инфекции при ОКИ вирусной этиологии показал значительное преобладание пищевого пути над водным и контактно-бытовым. Связь с употреблением недоброкачественных пищевых продуктов и развитием заболевания отмечало большинство пациентов – 69,3 % (230 из 332 абс.). Интересно отметить, что около половины больных с астровирусной инфекцией (48,2 %, 13 из 27 абс.) связывали развитие заболевания с употреблением в пищу морепродуктов.

Отмечено преобладание НВИ в зимнем сезоне 2016 г., которое сменилось преобладанием РВИ в весеннем сезоне, а с августа 2016 г. по апрель 2017 г. сохранялось преобладание НВИ. Частота выявления астровирусной инфекции не зависела от сезона.

Анализ клинической картины вирусных ОКИ у взрослых пациентов показал, что он в целом имел характерные для вирусных ОКИ черты и в большинстве случаев протекал в виде гастроэнтерита средней степени тяжести. Вирусные ОКИ характеризуются относительным постоянством клинических проявлений во всех возрастных категориях больных. Обычно ведущими симптомами являются проявления интоксикации, повышение температуры тела, диарея и рвота, сопровождающиеся болями в животе [9]. Диспепсический синдром с развитием энтерита или гастроэнтерита характеризуется обильным кашицеобразным, но чаще водянистым стулом желтой или желто-зеленой окраски, со зловонным запахом, без патологических примесей [27].

При норовирусной ОКИ умеренная лихорадка встречалась у каждого третьего больного, что значительно чаще (32,7 % – 65 из 199 больных), чем при РВИ – 13 % (14 из 106 чел.); (ОШ = 3,188); 95 % ДИ 1,688 – 6,018; ($p < 0,001$), χ^2) и АВИ – 7,4 % (2 из 27 чел.) соответственно (ОШ = 6,06); 95 % ДИ 1,394 – 26,383; ($p = 0,014$), χ^2 с поправкой Йетса). У остальных пациентов зарегистрирована субфебрильная лихорадка. Установлено, что средняя продолжительность

лихорадки при НВИ выше ($2,5 \pm 0,3$ дней), чем при РВИ ($1,9 \pm 0,6$ дней) и АВИ ($1,7 \pm 0,5$ дней, соответственно ($p < 0,001$), χ^2 с поправкой Йетса.

При АВИ достоверно чаще встречалась энтеритическая форма заболевания – у 50,6 % больных (14 абс.) по сравнению с НВИ (24 %) и РВИ (36,8 %); ($p < 0,05$), χ^2 с поправкой Йетса. У остальных больных АВИ была установлена гастроэнтеритическая форма заболевания – 49,4 % (13 абс.); при НВИ она составила 72,4 %, РВИ – 63,8 % ($p < 0,05$).

Рвота отмечалась у большинства больных НВИ и РВИ – 72,4 % – 144 абс. и 63,2 % – 67 абс. соответственно, в то время как при АВИ она зарегистрирована менее чем у половины больных – 49,4 % (13 абс.). Продолжительность рвоты варьировала от 1 до 4 суток.

У подавляющего большинства пациентов с ОКИ вирусной этиологии наблюдалась многократная водянистая диарея, за исключением 28 человек (8,4 %), у которых заболевание протекало со значительным преобладанием рвоты над диареей. Частота диареи варьировала от 3 до 21 раз в сутки. Средняя продолжительность диареи у больных разных групп значительно не варьировала. У больных НВИ она составила ($2,6 \pm 0,49$) дней, у РВИ – ($2,5 \pm 0,25$) дней, у АВИ – ($2,9 \pm 0,24$) дней соответственно.

Абдоминальный болевой синдром при НВИ и РВИ регистрировался у 71,3 % и 77,2 % соответственно, реже отмечали боли в животе пациенты с АВИ – 57,4 % ($p < 0,05$).

Лейкопения выявлена у 4,2 % (8 абс.) больных НВИ, относительный лимфоцитоз – у трети пациентов (34,7 % – 69 абс.), достоверно чаще по сравнению с РВИ (ОШ = 8,846); 95 % ДИ 3.691 – 21,200; ($p < 0,001$), χ^2 с поправкой Йетса.

При копроскопии у больных НВИ чаще, чем при других ОКИ вирусной этиологии, встречались единичные измененные лейкоциты как признак воспалительного процесса в тонком кишечнике – в 43,3 % случаев (86 абс.) При АВИ они регистрировались лишь у – 13,8 % (4 абс.); ($p < 0,05$), χ^2 точный

критерий Фишера (двусторонний) и у больных с РВИ в 21,6 % случаев (23 абс); (ОШ = 2,746); 95 % ДИ 1,600 – 4,715 ($p < 0,001$) χ^2 .

У 90,6 % (299 абс.) больных вирусными ОКИ диагностирована среднетяжелая форма болезни, за исключением 9,9 % больных (33 абс.) с тяжелой формой. Степень тяжести оценивалась по выраженности вышеперечисленных симптомов, а также с учетом степени дегидратации. Анализ частоты встречаемости тяжелых форм показал, что при НВИ они встречались у 27 пациентов (13,6 %), что чаще чем при РВИ – 5 больных (4,7 %), ($p = 0,029$), χ^2 с поправкой Йетса. Доля тяжелых форм среди АВИ составила 3,7 %. Полученные данные свидетельствуют о том, что тяжелая форма токсикоэксикоза встречается при НВИ значительно чаще, по сравнению с РВИ. Как уже было показано, в Новосибирской области у взрослых больных с НВИ в 2017–2018 гг. зарегистрированы новые рекомбинантные штаммы, у которых GII.P16-полимераза сочеталась с GII.2, GII.4_Sydney; GII.3; GII.13 и GII.1 капсидом, а также значительно увеличилась доля рекомбинантных штаммов, регистрируемых ранее. Нами проведен сравнительный анализ тяжести клинических форм НВИ в зависимости от генетической структуры норовирусов. Среди 27 пациентов с тяжелой степенью токсикоэксикоза, страдающих НВИ, после этиологической расшифровки и генотипирования возбудителя установлено, что у подавляющего большинства больных – 96,3 % (26 из 27 абс.) выявлены ранее не встречаемые в НСО рекомбинантные штаммы норовирусов (GII.P17/GII.17; GII.Pe/GII.4 Sydney; GII.P16/GII.2). У одного больного зарегистрирован ранее выявляемый (в 2015–2016 гг.) в НСО штамм. У 40,7 % больных из общей группы (11 из 27 абс.) течение основного заболевания – норовирусной ОКИ, которое сопровождалось развитием тяжелого токсикоэксикоза, осложнилось декомпенсацией сопутствующей кардиальной (ИБС, фибрилляция предсердий, артериальная гипертензия), легочной (бронхиальная астма, ХОБЛ) и эндокринной патологии (сахарный диабет).

Таким образом, появление новых рекомбинантных штаммов норовирусов сопровождается развитием тяжелых клинических проявлений, что закономерно с

учетом того, что иммунная система макроорганизма «не знакома» с новыми возбудителями вирусной ОКИ.

Пятой задачей исследования явилась оценка этиологической значимости норо- и ротавирусов и их молекулярно-генетическое разнообразие при острых кишечных инфекциях у беременных. В доступной литературе мы не нашли сведений об особенностях течения вирусных ОКИ у беременных и их молекулярно-генетической характеристике, что свидетельствует о новизне данных исследований.

Обследованы 103 беременных женщины, госпитализированные с ОКИ с февраля по июнь 2017 г. Всем пациенткам проводилась профилактика развития тяжелых осложнений беременности, таких как преэклампсия и эклампсия. Данные о распространенности преэклампсии в мире в общей популяции разнятся от 2,3 % до 23 % [58; 80]. Согласно зарубежным и российским источникам, частота преэклампсии варьирует от 5 % до 10 % в развитых странах, в развивающихся странах уровень заболеваемости выше, и колеблется от 4 до 18 %. В 2013 г. описана взаимосвязь между перенесенными ОКИ и повышенным риском формирования артериальной гипертензии у беременных как во время заболевания, так и в периоде реконвалесценции [103]. Desselberger U. [94] описал случаи формирования у беременных артериальной гипертензии на фоне обострения заболеваний желудочно-кишечного тракта, в том числе и инфекционных. Всем пациенткам проводилась профилактика развития тяжелых осложнений беременности, таких как преэклампсия и эклампсия. Мониторировались основные гемодинамические (артериальное давление, SaO₂) и лабораторные показатели (общий анализ крови, общий анализ мочи, уровень мочевины и креатинина).

У 6 из 22 беременных женщин на сроке более 30 недель, страдающих ОКИ норовирусной этиологии, у которых ранее не регистрировались эпизоды повышения АД, они были отмечены, что подтверждено записями врачей в обменных картах. Во время исследования у группы женщин с НВИ в течение суток трехкратно проводилось мониторирование АД и ЧСС. В периоде

клинической манифестации ОКИ норовирусной этиологии (тошнота, рвота, лихорадка, жидкий стул) эпизодов повышения АД не зафиксировано, тогда как в периоде ранней реконвалесценции у 22,7 % женщин (5 абс.) зафиксированы эпизоды подъема АД до 130/85, а у 4,5 % (1 абс.) до 145/90, что требовало применения гипотензивной терапии. Установлена взаимосвязь между ОКИ норовирусной этиологии и формированием артериальной гипертензии у беременных в периоде ранней реконвалесценции, что соответствует общемировым наблюдениям [94; 103].

За время наблюдения за беременными женщинами с ОКИ взаимосвязи между гипоксией плода и течением острой кишечной инфекции выявлено не было.

У обследованных 103 беременных женщин, госпитализированных с ОКИ с февраля по июнь 2017 г., установлена более высокая частота вирусной этиологии заболевания (53,3 %), по сравнению с общей группой 1500 взрослых пациентов с ОКИ (22,1 %); ($p < 0,05$), χ^2 . У беременных с ОКИ выявлено существенное преобладание норовирусной этиологии заболевания (51,4 %) над ротавирусной (1,9 %), а астровирусная инфекция не регистрировалась, что также отличает эту группу от общей группы больных ОКИ, где доля норовирусной инфекции была лишь 13,3 % ($p < 0,05$), χ^2 . У беременных с ОКИ преобладали норовирусы новых генотипов GII.P17/GII.17 и GII.P16/GII.2, и наиболее часто встречающийся среди больных в Новосибирской области ротавирус генотипа G9P8.

Шестой задачей исследования явилось проведение анализа эпидемиологических и клинико-лабораторных особенностей норовирусной инфекции у беременных и эффективности терапии с включением в лечебное питание синбиотика.

При норовирусной ОКИ у беременных существенно преобладал пищевой путь передачи, наиболее частыми факторами передачи были салаты и молочные продукты ($p < 0,05$), χ^2 . Максимальное поступление беременных с вирусными ОКИ – 71,9 % (38 абс.) зарегистрировано в холодные месяцы года (февраль и март) – 40,6 % (21 абс.) и 31,3 % (17 абс.) соответственно. У всех 53 беременных с

норовирусной ОКИ диагностирована среднетяжелая форма болезни. У 72,7 % больных НВИ (38 абс.) наблюдался гастроэнтеритический вариант поражения ЖКТ, у 27,3 % (17 абс.) – энтеритический, энтероколитический у беременных не регистрировался.

Лихорадка регистрировалась у всех пациенток, которая в большинстве случаев была субфебрильной – 81,8 % (43 абс.), у остальных больных – умеренной 18,2 % (10 абс.). Продолжительность лихорадки варьировала от 1 до 3 суток, и в среднем составила $(1,8 \pm 0,3)$ дней. Частота диареи варьировала от 5 до 14 раз в сутки. Диарея продолжалась 1 сутки у 22,7 % (12 абс.) больных, но чаще 2 или 3 дня (у 40,9 % – 22 абс. и 27,3 % – 14 абс. больных соответственно), у 9,1 % (5 абс.) – 4 дня.

Рвота отмечалась у большинства больных – 72,7 % (38 абс.), в 68,7 % случаев она продолжалась одни сутки (26 из 38 абс.), у 31,3 % (14 абс.) отмечалась в течение 2 суток. Частота рвоты варьировала от 1 до 9 раз в сутки. В гемограмме существенных изменений не отмечалось. По данным копрограммы, установлена ферментативная недостаточность без признаков воспаления в кишечнике.

Таким образом, НВИ у беременных протекала в среднетяжелой форме, преимущественно в гастроэнтеритическом варианте, и имело характерные для норовирусной инфекции клинические черты, которые ранее были установлены у взрослых больных с НВИ в нашем исследовании.

Согласно международным исследованиям, все чаще в мире регистрируются штаммы бактерий, обладающие мультирезистентностью к антибактериальным препаратам, в том числе к цефалоспорином и фторхинолонам [10; 26; 202]. В связи с этим проблема нерационального использования лекарственных средств для лечения ОКИ в современном периоде привлекает все большее внимание. Особой группой пациентов являются беременные женщины, которым нежелательно назначение антибиотиков, и выбор их затруднен из-за обширных противопоказаний.

В последнее десятилетие для лечения ОКИ стали широко применяться препараты-пробиотики, содержащие непатогенные для человека микроорганизмы, которые оказывают полезное воздействие на состояние желудочно-кишечного тракта и макроорганизма в целом [134; 174]. Большинство исследователей отмечают, что постоянное присутствие в кишечнике адгезированных на его стенке резидентных микроорганизмов предотвращает размножение патогенов, их внедрение в энтероциты и прохождение через стенку кишечника. Индигенная микрофлора в кишечнике защищает хозяина от патогенов, а также формирует переднюю линию защиты слизистой оболочкой. Благодаря успешной конкуренции за необходимые питательные вещества или за эпителиальные сайты прикрепления, бактерии кишечника предотвращают кишечную колонизацию патогенными микроорганизмами. Образуя антимикробные соединения, энергозависимые жирные и химически модифицированные желчные кислоты, бактерии кишечника создают локальную окружающую среду, неблагоприятную для развития патогенных микроорганизмов. Резидентная кишечная микрофлора стимулирует восстановление иммунных клеток подслизистого слоя, который образует второй слой защиты [56]. Давно известны иммуномодулирующие свойства нормальной микрофлоры кишечника. Бифидо- и лактобактерии способны воздействовать на различные звенья иммунной системы, регулируя неспецифический и специфический клеточный и гуморальный иммунитет, профилактировать рецидивы язвенного колита, оказывать онкостатическое действие и степень активности аутоиммунных заболеваний [129].

Известно, что при ОКИ практически у всех больных отмечается дисбаланс биоценоза желудочно-кишечного тракта разной степени выраженности. Это ставит вопрос о целесообразности применения препаратов, называемых пробиотиками, в лечении больных с ОКИ как способа коррекции системы защиты организма, поддержания кишечного микробиоценоза, непосредственного и опосредованного действия на возбудителя заболевания [201].

Согласно Рекомендациям Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания и Европейского общества детских инфекционных болезней для ведения больных ОКИ у детей, эффективные терапевтические вмешательства, наряду с регидратацией гипоосмолярными растворами, включают использование специфических пробиотиков, таких как *Lactobacillus GG* или *Saccharomyces boulardii* [120]. У взрослых больных, согласно Глобальным практическим рекомендациям Всемирной Гастроэнтерологической Организации, пробиотики также рекомендуются как для лечения, для профилактики острой и антибиотик-ассоциированной диареи [44]. Для беременных женщин, по нашему мнению, лечение ОКИ с использованием пре- и пробиотиков является наиболее физиологичным. В доступной литературе мы не встретили работ, посвященных изучению эффективности про- и пребиотиков в лечении вирусных ОКИ у беременных женщин.

Известно, что бактериальный род интестинальных *Lactobacillus* может проявлять антагонистическую активность против НВИ. Во время сезонной вспышки НВИ, ферментированный молочный продукт, обогащенный штаммом *Lactobacillus*, способствовал эффективной элиминации возбудителя и приводил к более быстрым срокам выздоровления [98].

Нами проведен анализ течения ОКИ у беременных при различных видах терапии. Из общего числа беременных с ОКИ выделены 3 группы пациенток. Первую группу составили 17 беременных с норовирусной ОКИ, у которых с момента поступления в лечебное питание был включен синбиотик, содержащий лиофилизированные штаммы *Lactobacillus acidophilus* (La-5), *Bifidobacterium lactis* (Bb12) фруктоолигосахарид рафтилозу в составе комплексной патогенетической терапии – регидратация полиионными растворами, энтеросорбент. Во вторую (контрольную) группу вошли 14 беременных с норовирусной ОКИ, получавшие только патогенетическую терапию без добавления в лечебное питание синбиотика. В третью группу включены 25 беременных с ОКИ неуточненной этиологии, получавшие патогенетическую

терапию, в лечебное питание которых был включен синбиотик с момента поступления.

В 1-й и 3-й группах больных, получавших лечебное питание, с включением синбиотика, отмечалось достоверно более быстрое купирование диарейного синдрома по сравнению со 2-й контрольной группой. Доля больных, у которых она купировалась на 2-е сутки терапии, была выше, чем в контрольной группе (66,7 % и 68 %), ($p < 0,05$), χ^2 с поправкой Йетса. Отличий между группами в купировании таких симптомов, как лихорадка и рвота, зафиксировано не было. На фоне лечения синбиотиком спустя сутки отмечалась исчезновение болевого синдрома у пациенток 1-й и 3-й групп, по сравнению с контрольной группой, где его купирование у большинства пациентов наблюдалось на 3-и сутки.

Таким образом, у беременных с ОКИ норовирусной этиологии и ОКИ неуточненной этиологии при включении в лечебное питание синбиотика, содержащего лиофилизированные штаммы *Lactobacillus acidophilus* (La-5), *Bifidobacterium lactis* (Bb12), фруктоолигосахарид рафтилозу отмечено более раннее купирование диареи, по сравнению с больными, получавшими только патогенетическую терапию ($p < 0,05$), χ^2 .

Установленная высокая частота вирусной этиологии ОКИ у беременных показывает необходимость внедрения в клиническую практику универсальных тест-систем для диагностики наиболее распространенных вирусных возбудителей с целью совершенствования терапии. Показана эффективность модификации лечебного питания с добавлением синбиотика, содержащего лиофилизированные штаммы *Lactobacillus acidophilus* (La-5), *Bifidobacterium lactis* (Bb12), фруктоолигосахарид рафтилозу у беременных с вирусными ОКИ, которая проявлялась в более раннем купировании диареи, что позволяет рекомендовать его в составе комплексной терапии.

ВЫВОДЫ

1. В Новосибирской области в 2016–2018 гг. в структуре острых кишечных инфекций среди госпитализированных взрослых вирусная этиология установлена у 22,1 %, бактериальная – у 15,9 %. Микст-инфекции, вызванные вирусами и бактериями, верифицированы у 2,2 % пациентов.

2. Среди вирусных острых кишечных инфекций у взрослых преобладала норовирусная (60 %), регистрировалась круглогодично. Установлено генетическое различие циркулирующих в Новосибирской области изолятов норовирусов: доминировали норовирусы геногруппы GII (91,5 %), представленные генотипами GII.17 и GII.2. Среди 13 геновариантов норовирусов GII (n = 191) превалировали GII.P17/GII.17 (34,6 %), выявлены новые рекомбинантные штаммы, у которых GII.P16 – полимеразы сочеталась с GII.2 (31,9 %); GII.4_Sydney (10,5 %); GII.3 (3,1 %); GII.13 (2,1 %) и рекомбинантные штаммы, регистрируемые ранее GII.Pe/GII.4_Sydney (6,3 %); GII.P12/GII.3 (5,2 %); GII.P2/GII.2 (2,1 %).

3. Ротавирусная этиология установлена у 32 % взрослых с вирусными кишечными инфекциями, регистрировалась, преимущественно, в зимне-весеннем сезоне. Спектр идентифицированных ротавирусов G[P]-типов включал семь комбинаций: G9P[8] (35,8 %); G2P[4] (30,5 %); G4P[8] (16,8 %); G1P[8] (9,5 %); G3P[8] (3,2 %); G12P[8] (3,2 %) и G3P[6] (1,1 %).

4. Доля астровирусов в этиологической структуре вирусных кишечных инфекций у взрослых составила 8 %. Со-циркулировали классические астровирусы трех генотипов: HastV-4 (48 %); HastV-1 (44,5 %) и HastV-8 (7,5 %). В 2016 г. доминировал HastV-4 (61,5 %), и у двух больных впервые определен HastV-8. В 2017 г. преобладал HastV-1 (58,3 %). Превалировали лица моложе 30 лет, употребляли в пищу морепродукты 48 % больных, заболеваемость не зависела от сезона года.

5. Норовирусная инфекция у большинства протекала в среднетяжелой форме (86,4 %) с большей частотой фебрильной лихорадки, по сравнению с

ротавирусной и астровирусной. Средняя продолжительность лихорадки при норовирусной инфекции выше ($2,5 \pm 0,3$) дней, чем при ротавирусной ($1,9 \pm 0,6$) дней и астровирусной ($1,7 \pm 0,5$) дней; ($p < 0,001$). При норовирусной инфекции отмечалась большая частота и длительность рвоты, по сравнению с астровирусной, болей в эпигастрии, по сравнению с ротавирусной инфекцией и лимфоцитоза в анализе крови ($p < 0,05$).

6. Тяжелая степень дегидратации регистрировалась у 9,9 % больных вирусными диареями, чаще при норовирусной инфекции (13,6 %), по сравнению с ротавирусной (4,7 %) и астровирусной (3,7 %); ($p < 0,05$). Генотипирование норовирусов выявило у 96,3 % больных с тяжелой дегидратацией рекомбинантные штаммы, ранее не встречавшиеся в Новосибирской области.

7. У 103 беременных женщин, госпитализированных с острой кишечной инфекцией, установлена высокая частота вирусной этиологии заболевания (53,3 %). Норовирусная инфекция у беременных существенно преобладала (51,4 %) над ротавирусной (1,9 %), астровирусная инфекция не регистрировалась, в отличие от общей группы больных, где доля норовирусной инфекции была 13,3 % ($p < 0,05$). У беременных преобладали норовирусы новых генотипов GII.P17/GII.17 и GII.P16/GII.2, и наиболее часто встречающийся в Новосибирской области ротавирус генотипа G9P8.

8. При включении в лечебное питание беременным с кишечной инфекцией норовирусной и неуточненной этиологии синбиотика, содержащего лиофилизированные штаммы *Lactobacillus acidophilus* (La-5), *Bifidobacterium lactis* (Bb12), фруктоолигосахарид рафтилозу, отмечено более раннее купирование диареи, по сравнению с больными, получавшими стандартную диету ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Взрослым больным с острыми кишечными инфекциями, в том числе беременным, необходимо внедрение методов специфической диагностики вирусных возбудителей для повышения результативности этиологической расшифровки и назначения рациональной терапии.

2. Целесообразно определение генотипов норовирусов как с эпидемиологической точки зрения, так и для прогнозирования риска развития тяжелых форм в случаях выявления новых, ранее не встречавшихся рекомбинантных штаммов.

3. Беременным женщинам, больным острыми кишечными инфекциями, с целью более быстрого купирования диарейного синдрома рекомендовано включение в лечебное питание синбиотика, содержащего лиофилизированные штаммы *Lactobacillus acidophilus* (La-5) и *Bifidobacterium lactis* (Bb12).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

AB	астровирус
АВИ	астровирусная инфекция
АД	артериальное давление
ВБИ	внутрибольничные инфекции
ГБУЗ НСО	Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
ГИКБ № 1	Новосибирской области Городская инфекционная клиническая больница № 1
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ИБС	Ишемическая болезнь сердца
ИФА	иммуноферментный анализ
ИХБФМ	Институт химической биологии и фундаментальной медицины
СО РАН	СО РАН, Новосибирск
ККП	прямой коэффициент корреляции
НВ	норовирус
НВИ	норовирусная инфекция
НСО	Новосибирская область
ОГЭ	острый гастроэнтерит
ОКИ	острая кишечная инфекция
ОРИТ	отделение реанимации и интенсивной терапии
ОТ–ПЦР	полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией
ОЦК	объем циркулирующей крови
ОШ	отношение шансов
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РВ	ротавирус
РВИ	ротавирусная инфекция
РНК	рибонуклеиновая кислота
РНГА	реакция непрямой гемолитической агглютинации
РПГА	реакция пассивной гемагглютинации

РФ	Российская Федерация
САД	систолическое артериальное давление
ЧСС	частота сердечных сокращений
GII	геногруппа II
HAstV	астровирус человека
HBGA	гисто-групповой антиген
IGA	иммуноглобулины
TLR	толл-подобные рецепторы

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Актуальные вопросы профилактики вирусных кишечных инфекций в школе / Е. С. Грошева, И. А. Полетаева, Н. Ю. Нараева, К. Д. Шихалиева // Новой школе – здоровые дети : материалы 5-й Всероссийской научно-практической конференции (Воронеж, 26–27 октября 2018 г.). – Воронеж, 2018. – С. 47–49.
2. Актуальные проблемы, итоги и перспективы изучения острых кишечных инфекций / В. В. Малеев, А. В. Горелов, Д. В. Усенко, К. И. Кулешов // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2014. – № 1. – С. 4.
3. Астровирусная инфекция в Российской Федерации / А. Т. Подколзин, Т. А. Коновалова, М. Л. Яковенко [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2013. – Т. 58, № 3. – С. 32–37.
4. Боднев, С. А. Молекулярно-эпидемиологическое исследование норовирусной инфекции у детей раннего возраста Новосибирска : автореферат диссертации ... кандидата медицинских наук / Боднев Сергей Александрович. – Новосибирск, 2009. – 26 с.
5. Генетическое разнообразие астровирусов, выявленных в 2008–2009 годах в Новосибирске / А. Ю. Тикунов, Е. В. Жираковская, С. Н. Соколов [и др.] // Бюллетень СО РАМН. – 2010. – Т. 30, № 6. – С. 144–149.
6. Генотиповая структура норовирусных популяций в эпидсезоне 2018–2019 годов / Н. В. Епифанова, В. В. Зверев, Т. А. Сашина [и др.]. – Текст : электронный // Материалы 11-го ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням с международным участием (Москва, 1–3 апреля 2019 г.). – Москва, 2019. – С. 58. – URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26711055> (дата обращения: 25.10.2019).
7. Генотипы норовирусов, обусловившие заболеваемость острыми кишечными инфекциями в Хабаровском крае / Л. В. Бутакова, Е. Ю. Сапега, О. Е. Троценко [и др.] // Здоровье населения и среда обитания. – 2018. – № 7. – С. 52–56.
8. Горелов, А. В. Клинико-вирусологическая оценка эффективности

индуктора интерферона, содержащего антитела к гамма-интерферону в релиз-активной форме, в терапии острых вирусных кишечных инфекций / А. В. Горелов, А. А. Плоскирева, Н. Х. Тхакушинова // Инфекционные болезни. – 2012. – Т. 10, № 3. – С. 56–62.

9. Горелов, А. В. Острые кишечные инфекции у детей: отдаленные исходы, факторы их определяющие. Оптимизация путей реабилитации / А. В. Горелов, М. А. Григорович. – Москва; Киров : Веси, 2012. – 206 с. – ISBN: 978-5-4338-0091-5.

10. Горелов, А. В. Тактика комплексной терапии острых кишечных инфекций у детей / А. В. Горелов, Л. Н. Милютина, Д. В. Усенко // Вопросы современной педиатрии. – 2003. – 2. – С. 82–85.

11. Горелов, А. В. Эволюция эшерихиозов у детей за 25 лет / А. В. Горелов, А. В. Бондарева // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2013. № 5. – С. 46–50.

12. Грекова, А. И. Выбор антибактериальной терапии острых кишечных инфекций у детей (Результат многоцентрового аналитического исследования) / А. И. Грекова, Л. П. Жаркова. – Педиатрическая фармакология. – 2007. – № 4. – С. 16–19.

13. Григорович, М. С. Исходы острых кишечных инфекций у детей, факторы их определяющие, и оптимизация путей реабилитации : автореферат диссертации ... доктора медицинских наук / Григорович Марина Сергеевна. – Москва, 2012. – 48 с.

14. Дисбактериозы желудочно-кишечного тракта / В. М. Бондаренко, Б. В. Боев, Е. А. Лыкова [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1999. – № 1. – С. 66–70.

15. Железная, Л. А. Структура и функция гликопротеинов слизи (муцинов) / Л. А. Железная // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1998. – Т. 8, № 1. – С. 30–37.

16. Зайко, С. Д. Иммунохимическая диагностика норовирусной инфекции / С. Д. Зайко // Клинико-лабораторный консилиум. – 2009. – № 5. – С. 67–71.

17. Инфекционные болезни и эпидемиология : учебник / В. И. Покровский, С. Г. Пак, Н. И. Брико, Б. К. Данилкин. – 2-е изд. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 816 с.
18. Касымбекова, К. Т. Эпидемиология энтеральных вирусных инфекций в Кыргызской республике : автореферат диссертации ... доктора медицинских наук / Касымбекова Калия Токтосуновна. – Москва, 2004. – 34 с.
19. Клинико-лабораторные особенности острых вирусных гастроэнтеритов у взрослых жителей Новосибирска / Е. И. Краснова, Н. И. Хохлова, Е. В. Жираковская [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – № 9. – С. 14–18.
20. Клинико-этиологическая характеристика ОКИ у госпитализированных детей города Москвы в 2015–2017 гг. / О. В. Молочкова, О. Б. Ковалев, А. Л. Россина [и др.] // Детские инфекции. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 27–33.
21. Клиническая характеристика вирусных гастроэнтеритов смешанной этиологии у детей раннего возраста в г. Баку, Азербайджан / З. М. Кулиева, Л. И. Рустамова, Н. А. Азизова [и др.] // Детские инфекции. – 2018. – Т. 17, № 1. – С. 57–61.
22. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным норовирусной инфекцией / ФГБУ НИИДИ ФМБА России [и др.]. – Москва, 2015 – 86 с.
23. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным астровирусной инфекцией / ФГБУ НИИДИ ФМБА России [и др.]. – Москва, 2015 – 85 с.
24. Лобзин, Ю. В. Итоги научно-исследовательских работ НИИ детских инфекций ФМБА России за 2011 г. / Ю. В. Лобзин, Н. В. Скрипченко, В. М. Волжанин // Журнал инфектологии. – 2012. – Т. 4, № 4. – С. 5–30.
25. Мазанкова, Л. Н. Совершенствование патогенетической терапии острых кишечных инфекций у детей / Л. Н. Мазанкова, А. А. Павлова // Детские инфекции. – 2006. – № 4. – С. 67–69.

26. Малеев, В. В. Проблемы инфекционной патологии на современном этапе / В. В. Малеев // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2006. – № 4. – С. 1–4.
27. Малышев, В. В. Эпидемиологические особенности острых кишечных вирусных инфекций в России / В. В. Малышев, Д. В. Разумова, С. С. Ильин // Медицина: теория и практика. – 2018. – Т. 3, № 1. – С. 61–62.
28. Место противовирусной терапии в лечении острых кишечных инфекций у детей / О. В. Тихомирова, О. И. Ныркова, И. В. Раздьяконова [и др.] // Детские инфекции. – 2008. – Т. 7, № 4. – С. 51–55.
29. Миндлина, А. Я. Заболеваемость кишечными инфекциями в России / А. Я. Миндлина // Вестник РАМН. – 2010. – № 11. – С. 30–33.
30. Молекулярно-генетическая характеристика астровирусов, циркулирующих в Нижнем Новгороде / Н. В. Епифанова, Н. А. Новикова, Е. И. Ефимов [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2012. – № 6. – С. 32–39.
31. Молекулярно-генетическая характеристика астровирусов, циркулирующих в Новосибирске / А. Ю. Тикунов, Е. В. Жираковская, Т. Э. Юн [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2010. – Т. 55, № 6. – С. 19–23.
32. Новокшенов, Н. В. Метод энтеросорбции и его клиническая эффективность в комплексной терапии ОКИ у детей / А. А. Новокшенов, Н. В. Соколова // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – Т. 10, № 1. – С. 140–147.
33. Норбоев, И. М. О роли ротавирусов в возникновении острых диарейных заболеваний у детей в Узбекистане / И. М. Норбоев // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2018. – Т. 23, № 5. – С. 239–241.
34. О работе в очагах инфекционных болезней в Российской Федерации в 2015 году : Письмо от 25.03.2016 № 01/3645–16–27 / Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – Москва, 2016. – 8 с. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/420381015> (дата обращения: 21.12.2019). – Текст : электронный.

35. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году : Государственный доклад. – Москва : Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2017. – 220 с. – URL : https://addictology.ru/wp-content/uploads/2017/06/doklad_alko2016.pdf (дата обращения: 12.10.2019). – Текст : электронный.

36. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Новосибирской области в 2018 году : Государственный доклад. – Москва : Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2017. – 254 с. – URL : <http://www.demoscope.ru/weekly/2019/0819/biblio02.php> (дата обращения: 12.10.2019). – Текст : электронный.

37. Онищенко, Г. Г. Заболеваемость острыми кишечными инфекциями в Российской Федерации / Г. Г. Онищенко // Иммунология. – 2008. – № 1. – С. 18–23.

38. Острые кишечные инфекции в амбулаторной практике / М. А. Никонорова, И. П. Салдан, Н. В. Карбышева [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2018. – Т. 23, № 2. – С. 85–88.

39. Острые кишечные инфекции вирусной этиологии по данным многолетних наблюдений на территории Нижнего Новгорода / Н. В. Епифанова, Т. А. Сашина, Н. М. Хохлова [и др.] // Медицинский алфавит. – 2016. – Т. 1, № 6. – С. 30–34.

40. Плоскирева, А. А. Острые кишечные инфекции вирусной этиологии у детей: клиника, диагностика и терапия : автореферат диссертации ... доктора медицинских наук / Плоскирева Антонина Александровна. – Москва, 2016. – 42 с.

41. Плоскирева, А. А. Патогенетическая терапия острых кишечных инфекций у детей: комплексный подход / А. А. Плоскирева, А. В. Горелов // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2018. – № 8(II). – С. 79–82.

42. Подколзин, А. Т. Эпидемиологическая и клиническая характеристика острых кишечных инфекций вирусной этиологии в Российской Федерации :

автореферат диссертации ... доктора медицинских наук / Подколзин Александр Тихонович. – Москва, 2015. – 44 с.

43. Попова, Р. В. Влияние терапии интерфероном на симптоматику норовирусной инфекции у детей / Р. В. Попова, Т. А. Руженцова, А. В. Горелов // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2019. – Т. 98, № 1. – С. 40–45.

44. Пробиотики и пребиотики: Глобальные практические рекомендации / WGO Global Guideline. – Москва, 2017. – 37 с. – URL: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-russian-2017.pdf> (дата обращения: 12.10.2019). – Текст : электронный.

45. Рациональная этиотропная терапия ОКИ бактериальной и вирусной этиологии у детей на современном этапе / А. А. Новокшенов, Н. В. Соколова, О. Н. Тихонова [и др.] // Доктор РУ. – 2007. – № 2. – С. 5–12.

46. Ротавирусная инфекция у детей: клиническая картина, оценка эффективности противовирусной терапии / Е. В. Михайлова, А. Н. Данилов, Д. Ю. Левин [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2012. – Т. 11, № 6. – С. 98–100.

47. Санитарно-вирусологический контроль объектов среды обитания человека как актуальная проблема экологической медицины / Т. В. Амвросьева, О. Н. Казинец, Н. В. Поклонская [и др.] // Наука, образование, производство в решении экологических проблем (Экология–2018) : материалы 14-й Международной научно-технической конференции (Уфа, 30–31 марта 2018 г.). – Уфа, 2018. – Т. 2. – С. 92–96.

48. Сезонность и возрастная структура заболеваемости острыми кишечными инфекциями на территории РФ / А. Т. Подколзин, Е. Б. Фенске, Н. Ю. Абрамычева [и др.] // Терапевтический архив. – 2007. – № 11. – С. 10–16.

49. Урсова, Н. И. Дисбактериозы кишечника в детском возрасте: инновации в диагностике, коррекции и профилактике. Руководство для врачей / Н. И. Урсова. – Москва, 2013. – 328 с. – ISBN: 978-5-915791-10-6.

50. Урсова, Н. И. Современный взгляд на проблему энтеросорбции. Оптимальный подход к выбору препарата / Н. И. Урсова, А. В. Горелов // Русский

медицинский журнал. – 2006. – Т. 14, № 19. – С. 3–7.

51. Усенко, Д. В. Острые кишечные инфекции у детей в практике педиатра: возможности диагностики и терапии / Д. В. Усенко, А. А. Плоскирева, А. В. Горелов // Вопросы современной педиатрии. – 2014. – Т. 13, № 3. – С. 12–20.

52. Усенко, Д. В. Острые кишечные инфекции у детей с атопическим дерматитом: клинико-иммунологические особенности, тактика терапии и реабилитации : автореферат диссертации ... доктора медицинских наук / Усенко Денис Валериевич. – Москва, 2013. – 44 с.

53. Усенко, Д. В. Эффективность современных пробиотиков в терапии острых кишечных инфекций у детей с сопутствующим атопическим дерматитом / Д. В. Усенко, Е. А. Горелова // Инфекционные болезни. – 2013. – Т. 11, № 3. – С. 27–35.

54. Хавкин, А. И. Влияние продуктов питания, обогащенных пробиотиками, на функцию кишечника / А. И. Хавкин // Вопросы современной педиатрии. – 2003. – Т. 2, № 1. – С. 99–100.

55. Шестакова, И. В. Норовирусная инфекция / И. В. Шестакова // Consilium Medicum. – 2013. – Т. 15, № 12. – С. 34–37.

56. Щербаков, П. Л. Сравнительная эффективность энтеросорбентов при диарее у детей / П. Л. Щербаков, В. А. Петухов // Вопросы современной педиатрии. – 2005. – Т. 4, № 4. – С. 86–90.

57. Этиологическая значимость ротавирусов, норовирусов и астровирусов в структуре острых кишечных инфекций у детей раннего возраста Новосибирска в период сезонного подъема / С. А. Боднев, В. В. Малеев, Е. В. Жираковская [и др.] // Инфекционные болезни. – 2008. – № 6. – С. 61–64.

58. Этиологическая структура острых кишечных инфекций у взрослых в Новосибирске / Е. В. Жираковская, А. Ю. Тикунов, А. М. Курильщикова [и др.] // Инфекционные болезни. – 2013. – Т. 11, № 2. – С. 31–37.

59. A gastrointestinal PCR panel improves clinical management and lowers healthcare costs / S. G. Beal, E. E. Tremblay, S. Toffel [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2017. – Vol. 56, № 1. – DOI: 10.1128 / JCM.01457-17.

60. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of norovirus in cases of gastroenteritis in developing countries / G. T. Nguyen, K. Phan, I. Teng [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2017. – Vol. 96, № 40. – P. e8139. – DOI: 10.1097 / MD.00000000000008139.
61. Adler, J. L. Winter vomiting disease / J. L. Adler, R. Zickl // *J. Infect. Dis.* – 1969. – Vol. 119. –P. 668–673.
62. Ahmed, S. M. Systematic Review and Meta-Analysis of the Global Seasonality of Norovirus / S. M. Ahmed, B. A. Lopman, K. A. Levy // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8, № 10. – P. e75922. – DOI: 10.1371/journal.pone.0075922.
63. Aichivirus in Children with Diarrhea in Northern Italy / M. Bergallo, I. Galliano, P. Montanari [et al.]. – Text : electronic // *Intervirology*. – 2018. – Vol. 2. – DOI: 10.1159/000487051. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> (date of the application: 22.11.2019).
64. Akira, S. Toll-like receptors:critical proteins linking innate and acquired immunity / S. Akira, K. Takeda, T. Kaisho // *Nat. Immunol.* – 2001. – Vol. 2. – P. 675–80. – DOI: 10.1038/90609.
65. Antibiotic use for acute gastroenteritis in ambulatory care of children before and after implementation the healthcare system reform in Poland / E. Oldak, D. Rozkiewicz, A. Sulik [et al.] // *Pol. Merkuriusz Lek.* – 2006. – № 20. – P. 155–158.
66. Anti-norovirus therapeutics: a patent review (2010-2015) / A. C. Galasiti Kankanamalage, P. M. Weerawarna, Y. Kim [et al.] // *Expert Opin. Ther. Pat.* – 2016. – Vol. 26. – P. 297–308.
67. Antiviral Effects of Houttuynia cordata Polysaccharide Extract on Murine Norovirus-1 (MNV-1)-A Human Norovirus Surrogate / D. Cheng, L. Sun, S. Zou [et al.] // *Molecules*. – 2019. – Vol. 24, № 9. – P. E1835. – DOI: 10.3390/molecules24091835.
68. Application of high hydrostatic pressure for the inactivation of norovirus and quality stability in fresh sea squirt (*Halocynthia roretzi*) / S. Y. Park, Y. J. Jung, J. Y. Kwon [et al.] // *Food. Sci Technol Int.* – 2019. – Vol. 9. – DOI: 10.1177/1082013219842439.

69. Assembly of the human intestinal microbiota / L. Dethlefsen, P. B. Eckburg, E. M. Bik, D. A. Relman // *Trends Ecol. Evol.* – 2006. – Vol. 21. – P. 517–523.
70. Astrovirus encephalitis in boy with X-linked agammaglobulinemia / P. L. Quan, T. A. Wagner, T. Briesse [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 16. – P. 918–925. – DOI: 10.3201/eid1606.091536.
71. Astrovirus infection in hospitalized children: Molecular, clinical and epidemiological features / J. A. M. Siqueira, D. S. Oliveira, T. C. N. Carvalho [et al.]. – Text : electronic // *J. Clin. Virol.* – 2017. – Vol. 94. – P. 79–85. – URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2017.07.014>(date of the application: 04.01.2020).
72. Astrovirus infections in humans and animals. Molecular biology, genetic diversity, and interspecies transmissions / P. Benedictis De, S. Schultz-Cherry, A. Burnham, G. Cattoli // *Infect. Genet. Evol.* – 2011. – Vol. 11. – P. 1529–1544. – DOI: 10.1016/j.meegid.2011.07.024.
73. Astrovirus Pathogenesis / C. Johnson, V. Hargest, V. Cortez [et al.] // *Viruses.* – 2017. – Vol. 22, № 9(1). – P. pii: E22. – DOI: 10.3390/v9010022.
74. Beuret, C. Simultaneous detection of enteric viruses by multiplex real-time RT-PCR / C. Beuret // *J. Virol. Methods.* – 2004. – Vol. 115. – P. 1–8.
75. Bezkorovainy, A. Probiotics: determinants of survival and growth in the gut / A. Bezkorovainy // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2001. – Vol. 73. – P. 399S–405S.
76. Bimodal Seasonality and Alternating Predominance of Norovirus GII.4 and Non-GII.4, Hong Kong, China, 2014–2017(1) / M. C. Chan, K. Kwok, L. Y. Zhang [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2018. – Vol. 24, № 4. – DOI: 10.3201/eid2404.171791.
77. Binding to histo-blood group antigen-expressing bacteria protects human norovirus from acute heat stress / D. Li, A. Breiman, J. Pendule, M. Uyttendaele // *Front. Microbiol.* – 2015. – Vol. 6. – P. 659. – DOI: 10.3389 / fmicb.2015.0065.
78. Biostructure of fecal microbiota in healthy subjects and patients with chronic idiopathic diarrhea / A. Swidsinski, V. Loening-Baucke, H. Verstraelen [et al.] // *Gastroenterology.* – 2008. – Vol. 135. – P. 568–579. – DOI: 10.1053 / j.gastro.2008.04.017.

79. Birgens, H. Lactoferrin in plasma measured by an ELISA technique: evidence that plasma lactoferrin is an indicator of neutrophil turnover and bone marrow activity in acute leukaemia / H. Birgens // *Scand. J. Haematol.* – 1985. – Vol. 34, № 4. – P. 326–331.

80. Bosch, A. Human Astroviruses / A. Bosch, R. M. Pinto, S. Guix. – Text : electronic // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2014. – Vol. 27, № 4. – P. 1048–1074. – URL: <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.00013-14> (date of the application: 12.12.2019).

81. Challenges of investigating a large food-borne norovirus outbreak across all branches of a restaurant group in the United Kingdom, October 2016 / M. Morgan, V. Watts, D. Allen [et al.] // *Eur. Surveill.* – 2019. – Vol. 24, № 18. – DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2019.24.18.1800511.

82. Characterization of drinking water treatment for virus risk assessment / P. F. Teunis, S. A. Rutjes, T. Westrell, A. M. Roda Husman de // *Water Res.* – 2009. – Vol. 43, № 2. – P. 395–404. – DOI: 10.1016/j.watres.2008.10.049.

83. Chenar, S. S. Development of genetic programming-based model for predicting oyster norovirus outbreak risks / S. S. Chenar, Z. Deng // *Water Res.* – 2017. – Vol. 128. – P. 20–37. – DOI: 10.1016/j.watres.2017.10.032.

84. Chimpanzees as an animal model for human norovirus infection and vaccine development / K. Bok, G. I. Parra, T. Mitra [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2011 – Vol. 108, № 1. – P. 325–330. – DOI: 10.1073/pnas.1014577107.

85. Chong, P. P. Norovirus in health care and implications for the immunocompromised host / P. P. Chong, R. L. Atmar // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2019. – Vol. 32, № 4. – P. 348–355. – DOI:10.1097/QCO.0000000000000557.

86. Classification and quantification of bacteriophage taxa in human gut metagenomes / A. S. Waller, T. Yamada, D. M. Kristensen [et al.] // *ISME J.* – 2014. – Vol. 8, № 7. – P. 1391–1402. – DOI: 10.1038/ismej.2014.30.

87. Co-circulation of classic and novel astrovirus strains in patients with acute gastroenteritis in Germany / S. Jacobsen, M. Hohne, M. A. Mas [et al.]. – Text : electronic // *J. Infect.* – 2018. – URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2018.02.006> (date of the application: 22.11.2019).

88. Comparative study of *Bifidobacterium animalis*, *Escherichia coli*, *Lactobacillus casei* and *Saccharomyces boulardii* probiotic properties / F. S. Martins, A. A. Silva, A. T. Vieira [et al.] // *Arch. Microbiol.* – 2009. – Vol. 191. – P. 623–630. – DOI: 10.1007 / s00203-009-0491-x.
89. Correlation between changes in microbial/physicochemical properties and persistence of human norovirus during cabbage Kimchi fermentation / H. M. Lee, J. H. Lee, S. H. Kim [et al.] // *J. Microbiol. Biotechnol.* – 2017. – Vol. 11. – DOI: 10.4014/jmb.1707.07041
90. Critical Review on the Public Health Impact of Norovirus Contamination in Shellfish and the Environment: A UK Perspective / F. Hassard, J. H. Sharp, H. Taft [et al.] // *Food Environ. Virol.* – 2017. – Vol. 9, № 2. – P. 123–141.
91. Decline and change in seasonality of US rotavirus activity after the introduction of rotavirus vaccine / J. E. Tate, C. A. Panozzo, D. C. Payne // *Pediatrics.* – 2009. – Vol. 124, № 2. – P. 465–471. – DOI: 10.1542 / ped.2008-3528.
92. Denison, M. R. Seeking membranes: positive-strand RNA virus replication complexes / M. R. Denison // *PLoS Biol.* – 2008. – Vol. 6, № 10. – P. e270. – DOI: 10.1371/journal.pbio.0060270.
93. Deplancke, B. Microbial modulation of innate defense: goblet cell and the intestinal mucus layer / B. Deplancke, H. R. Gaskins // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2001. – Vol. 73. – P. 1131S–1141S.
94. Desselberger, U. Global issues related to enteric viral infections / U. Desselberger // *Virus Dis.* – 2014. – Vol. 25, № 2. – P. 147–149. – DOI: 10.1007 / s13337-014-0223-y.
95. Desselberger, U. Rotaviruses / U. Desselberger. – Text : electronic // *Virus Res.* – 2014. – Vol. 190. – P. 75–96. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2014.06.016> (date of the application: 13.01.2020).
96. Detection by immune electron microscopy of the Snow Mountain agent of acute viral gastroenteritis / R. Dolin, R. C. Reichman, K. D. Roessner [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 1982. – Vol. 146. – P. 184–189.
97. Detection of human enteric viruses in Japanese clams / G. S. Hansman,

T. Oka, T. C. Li [et al.] // J. Food Prot. – 2008. – Vol. 71, № 8. – P. 1689–1695

98. Detection of human norovirus in intestinal biopsies from immunocompromised transplant patients / U. C. Karandikar, S. E. Crawford, N. J. Ajami [et al.] // J. Gen. Virol. – 2016. – Vol. 97, № 9. – P. 2291–2300. – DOI: 10.1099 / jgv.0.000545.

99. Development of Norwalk virus-specific monoclonal antibodies with therapeutic potential for the treatment of Norwalk virus gastroenteritis / Z. Chen, S. V. Sosnovtsev, K. Bok [et al.] // J. Virol. – 2013. – Vol. 87. – P. 9547–9557. – DOI: 10.1128 / JVI.01376-13.

100. Diarrheagenic pathogens in adults attending a hospital in Singapore / M. L. Chau, S. H. Hartantyo, M. Yap [et al.]. – Text : electronic // BMC Infect. Dis. – 2016. – Vol. 16, № 1. – P. 32. – URL: <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-016-1354-0> (date of the application: 10.01.2020).

101. Differentiation and Protective Capacity of Virus-Specific CD8(+) T Cells Suggest Murine Norovirus Persistence in an Immune-Privileged Enteric Niche / V. T. Tomov, O. Palko, C. W. Lau [et al.] // Immunity. – 2017. – Vol. 47, № 4. – P. 723–738. – DOI: 10.1016 / j. immuni.2017.09.017.

102. Dimitriadis, A. Evaluation of a commercial enzyme immunoassay for detection of norovirus in outbreak specimens / A. Dimitriadis, J. A. Marshall // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2005. – Vol. 24. – P. 615–618. – DOI: 10.1007/s10096-005-0012-z.

103. Direct and indirect impact on rotavirus positive and all-cause gastroenteritis hospitalizations in South Australian children following the introduction of rotavirus vaccination / M. F. Clarke, G. P. Davidson, M. S. Gold, H. S. Marshall // Vaccine. – 2011. – Vol. 29, № 29–30. – P. 4663–4667

104. Dolin, R. Novel agents of viral enteritis in humans / R. Dolin, J. J. Treanor, H. P. Madore // J. Infect. Dis. – 1987. – Vol. 155. – P. 365–376.

105. Eckardt, A. J. Viral gastroenteritis in adults / A. J. Eckardt, D. C. Baumgart. – Text : electronic // Recent Pat. Antiinfect. Drug Discov. – 2011. –

Vol. 6, № 1. – P. 54–63. – URL: <http://dx.doi.org/10.2174/157489111794407877> (date of the application: 13.01.2020).

106. Effect of the continuous intake of probiotic-fermented milk containing *Lactobacillus casei* strain Shirota on fever in a mass outbreak of norovirus gastroenteritis and the faecal microflora in a health service facility for the aged / S. Nagata, T. Asahara, T. Ohta [et al.] // *Br. J. Nutr.* – 2011. – Vol. 1, № 4. – P. 549–556.

107. Efficacy of probiotic use in acute diarrhea in children, meta-analysis / J. Huange, A. Bousvaros, J. Lee [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 2002. – Vol. 47. – P. 2625–2634.

108. Efficacy of Silver Dihydrogen Citrate and Steam Vapor against a Human Norovirus Surrogate, Feline Calicivirus, in Suspension, on Glass, and on Carpet / D. Buckley, M. Dharmasena, A. Fraser [et al.] // *Appl. Environ. Microbiol.* – 2018. – Vol. 84, № 12. – P. e00233–18. – DOI: 10.1128/AEM.00233-18.

109. Efficient Production of Human Norovirus-Specific IgY in Egg Yolks by Vaccination of Hens with a Recombinant Vesicular Stomatitis Virus Expressing VP1 Protein / Y. Zhu, Y. Ma, M. Lu [et al.] // *Viruses.* – 2019. – Vol. 16, № 11. – P. pii: E444. – DOI: 10.3390/v11050444.

110. Emerging trends in the epidemiology of human astrovirus infection among infants, children and adults hospitalized with acute watery diarrhea in Kolkata, India / M. Pativada, S. M. Nataraju, B. Ganesh [et al.] // *Infect. Genet. Evol.* – 2012. – Vol. 12. – P. 1685–1693. – DOI: 10.1016/j.meegid.2012.07.018.

111. Enhanced hygiene measures and norovirus transmission during an outbreak / J. C. Heijne, P. Teunis, G. Morroy [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 15, № 1. – P. 24–30. – DOI: 10.3201/eid1501.080299.

112. Enteric bacteria promote human and mouse norovirus infection of B cells / M. K. Jones, M. Watanabe, S. Zhu [et al.] // *Science.* – 2014. – Vol. 346. – P. 755–759. – DOI: 10.1126 / science.1257147.

113. Enteric viruses and diarrhea in HIV-infected patients / G. S. Grohmann, R. I. Glass, H. G. Pereira [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1993. – Vol. 329. – P. 14–20. – DOI: 10.1056/NEJM199307013290103.

114. Epidemiological, Molecular, and Clinical Features of Norovirus Infections among Pediatric Patients in Qatar / S. Mathew, K. Alansari, M. Smatti [et al.] // *Viruses*. – 2019. – Vol. 29, № 11. – P. pii: E400. – DOI: 10.3390/v11050400. PubMed PMID: 31035642.

115. Epidemiology of classic and novel human astrovirus: gastroenteritis and beyond / D. L. Vu, A. Bosch, R. Pinto, S. Guix // *Viruses*. – 2017. – Vol. 11, № 7. – DOI: 10.3390 / v11070585.

116. Epidemiology of human astroviruses among children younger than 5 years: Prospective hospital-based sentinel surveillance in South Africa, 2009–2014 / S. Nadan, M. B. Taylor, M. Groome [et al.] // *J. Med. Virol.* – 2018. – Vol. 7. – DOI: 10.1002/jmv.25308.

117. Epochal evolution of GGII.4 norovirus capsid proteins from 1995 to 2006 / JJ Siebenga, H Vennema, B Renckens [et al.] // *J. Virol.* – 2007. – Vol. 81, № 18. – P. 9932–9941. – DOI: 10.1128/JVI.00674-07.

118. Etiology of acute diarrhea in the elderly in China: A six-year observational study / Z. Zhang, S. Lai, J. Yu [et al.] // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12, № 3. – P. e0173881. – DOI: 10.1371 / journal.pone.0173881.

119. European Society for Paediatric infectious diseases consensus recommendations for rotavirus vaccination in Europe. Update 2014 / T. Vesikari, P. Damme van, C. Glaquinto [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2015. – Vol. 34, № 6. – P. 635–643. – DOI: 10.1097 / INF.0000000000000683.

120. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014 / A. Guarino, S. Ashkenazi, D. Gendrel [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2014. – Vol. 59, № 1. – P. 132–152.

121. Evaluation of a commercial ELISA for detecting Norwalk-like virus antigen in faeces / A. F. Richards, B. Lopman, A. Gunn [et al.] // J. Clin. Virol. – 2003. – Vol. 26. – P. 109–115. – DOI: 10.1016/s1386-6532(02)00267-6.

122. First report of an astrovirus type 5 gastroenteritis outbreak in a residential elderly care home identified by sequencing / A. A. Jarchow-Macdonald, S. Halley, D. Chandler [et al.] // J. Clin. Virol. – 2015. – Vol. 73. – P. 115–119. – DOI: 10.1016/j.jcv.2015.11.006.

123. Ford, L. Trends of viral gastroenteritis in the Australian Capital Territory / L. Ford, S. McEwen, K. Glass. – Text : electronic // Commun. Dis. Intell. – 2018. – Vol. 42. – URL: <https://docviewer.yandex.ru/view/44563356/?page=1&> (date of the application: 22.11.2019).

124. F-specific RNA bacteriophages, especially members of subgroup II, should be reconsidered as good indicators of viral pollution of oysters / C. Hartard, M. Leclerc, R. Rivet [et al.] // Appl. Environ. Microbiol. – 2017. – Vol. 84, № 1. – P. e01866–17. – DOI: 10.1128/AEM.01866–17.

125. Genotypic and epidemiologic trends of norovirus outbreaks in the United States, 2009 to 2013 / E. Vega, L. Barclay, N. Gregoricus [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2014. – Vol. 52, № 1. – P. 147–155. – DOI: 10.1128 / JCM.02680-13.

126. Glass, I. Norovirus Gastroenteritis / I. Glass, U. D. Parashar, M. K. Estes // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 361, № 18. – P. 1776–1785. – DOI: 10.1056/NEJMra0804575.

127. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data / T. P. Boeckel van, S. Gandra, A. Ashok [et al.] // Lancet Infect. Dis. – 2014. – Vol. 14. – P. 742–750. – DOI: 10.1016 / S1473-3099(14)70780-7.

128. Global prevalence of norovirus in cases of gastroenteritis: a systematic review and meta-analysis / S. M. Ahmed, A. J. Hall, A. E. Robinson [et al.] // Lancet Infect. Dis. – 2014. – Vol. 14, № 8. – P. 725–730. – DOI: 10.1016/S1473-3099(14)70767-4.

129. Gut microflora. Digestive physiology and pathology / J. C. Rambaud, J. P. Buts, G. Corthier [et al.]. – Paris : John LibbeyEurotext, 2006. – 247 p. –

ISBN 2742005854.

130. Higher Viral Load of Emerging Norovirus GII.P16-GII.2 than Pandemic GII.4 and Epidemic GII.17, Hong Kong, China / S. K. C. Cheung, K. Kwok, L. Y. Zhang [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2019. – Vol. 25, № 1. – P. 119–122. – DOI: 10.3201/eid2501.180395.

131. Human norovirus culture in B cells / M. K. Jones, K. R. Grau, V. Costantini [et al.] // *Nat. Protoc.* – 2015. – Vol. 10, № 12. – P. 1939–1947. – DOI: 10.1038 / nprot.2015.121.

132. Human norovirus detection and production, quantification, and storage of virus-like particles / K. Debbink, V. Costantini, J. Swanstrom [et al.] // *Curr. Protoc. Microbiol.* – 2013. – Vol. 5, № 31. – P. 15K.1.1-15K.1.45. – DOI: 10.1002/9780471729259.mc15k01s31.

133. Human stool contains a previously unrecognized diversity of novel astroviruses / S. R. Finkbeiner, R. HoltzL, Y. Jiang [et al.] // *Viol. J.* – 2009. – № 6. – P. 161.

134. Impacts of gut bacteria on human health and diseases / Y. J. Zhang, S. Li, R. Y. Gan [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2015. – Vol. 16, № 4. – P. 7493–7519. – DOI: 10.3390 / ijms16047493.

135. In Depth Breadth Analyses of Human Blockade Responses to Norovirus and Response to Vaccination / J. Haynes, V. Perry, E. Benson [et al.] // *Viruses.* – 2019. – Vol. 11, № 5. – DOI: 10.3390/v11050392.

136. Increase in viral gastroenteritis outbreaks in Europe and epidemic spread of new norovirus variant / B. Lopman, H. Vennema, E. Kohli [et al.] // *Lancet.* – 2004. – Vol. 363. – P. 682–688.

137. Increased Detection of Emergent Recombinant Norovirus GII.P16-GII.2 Strains in Young Adults, Hong Kong, China, 2016–2017 / K. Kwok, S. Niendorf, N. Lee [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 23, № 11. – P. 1852–1855. – DOI: 10.3201 / eid2311.170561.

138. Infectivity of GII.4 human norovirus does not differ between T-B-NK(+) severe combined immunodeficiency (SCID) and non-SCID gnotobiotic pigs,

implicating the role of NK cells in mediation of human norovirus infection / T. Annamalai, Z. Lu, K. Jung [et al.] // *Virus Res.* – 2019. – Vol. 267. – P. 21–25. – DOI: 10.1016/j.virusres.2019.05.002.

139. Influence of School Year on Seasonality of Norovirus Outbreaks in Developed Countries / R. Y. Kraut, K. G. Snedeker, O. Babenko, L. Honish // *Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol.* – 2017. – Vol. 12. – DOI: 10.1155/2017/9258140.

140. Inhibition of human norovirus by a viral polymerase inhibitor in the B cell culture system and in the mouse model / A. O. Kolawole, J. Rocha-Pereira, M. D. Elftman [et al.] // *Antiviral. Res.* – 2016. – Vol. 132. – P. 46–49. – DOI: 10.1016/j.антивирус.2016.05.011.

141. Kauppinen, A. Persistence of Norovirus GII Genome in Drinking Water and Wastewater at Different Temperatures / A. Kauppinen, I. T. Miettinen // *Pathogens.* – 2017. – Vol. 6, № 4. – P. pii e48. – DOI: 10.3390/pathogens6040048.

142. Kawai, T. Toll-like receptors downstream signaling / T. Kawai, S. Akira // *Arthritis Res.* – 2004. – Vol. 7. – P. 12–18.

143. Kernbauer, E. An enteric virus can replace the beneficial function of commensal bacteria / E. Kernbauer, Y. Ding, K. Cadwell // *Nature.* – 2014. – Vol. 516. – P. 94–108. – DOI: 10.1038/nature13960.

144. Khayat, A. A. Persistent elevation of aminotransferases in liver transplant in association with chronic norovirus infection / A. A. Khayat, G. W. Telega // *Clin. Mol. Hepatol.* – 2019. – Vol. 25, № 4. – P. 408–411. – DOI: 10.3350/cmh.2019.0018.

145. Kurtz, J. B. Astrovirus associated gastroenteritis in a children's ward / J. B. Kurtz, T. W. Lee, D. Pickering // *J. Clin. Pathol.* – 1977. – Vol. 30, № 10. – P. 948–952.

146. Lactoferrin three-dimensional structure: a framework for interpreting function. In *Lactoferrin: structure, function and application* / H. M. Baker, B. F. Anderson, R. D. Kidd [et al.] // 4th International Conference on Lactoferrin Structure, Function and Applications (Sapporo, Japan May 18-22, 1999) // Elsevier Science. – 2000. – P. 3–15.

147. Lee, H. Antiviral effect of vitamin A on norovirus infection via modulation of the gut microbiome / H. Lee, G. Ko // *Sci. Rep.* – 2016. – Vol. 6. – P. 25835. – DOI:10.1038/srep25835.

148. Management of hospital outbreaks of gastro-enteritis due to small roundstructured viruses / P. R. Chadwick, G. Beards, D. Brown [et al.] // *J. Hosp. Infect.* – 2000. – Vol. 45, № 1. – 1–10.

149. Matsui, S. Astroviruses / S. Matsui, H. Greenberg // *Fields Virology* / eds. D. N. Knipe, P. M. Howley [et al.]. – Philadelphia : Lippincott-Raven Publishers, 2001. – P. 875–893.

150. Mendez, E. Astroviruses / E. Mendez, C. F. Arias // *Fields Virology* / eds. D. N. Knipe, P. M. Howley. – 6th. – Philadelphia, PA: Wolters Kluwer Health / Lippincott, Williams and Wilkins, 2013. – 609–928. – URL: <http://vetbooks.ir/fields-virology-6th-edition-2-volume-set/> (date of the application: 22.11.2019). – Text : electronic.

151. Molecular Detection of Human Astrovirus in Children With Gastroenteritis, Northern Italy / M. Bergallo, I. Galliano, V. Daprà [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2018. – Vol. 37, № 8. – P. 738–742.

152. Multiple novel astrovirus species in human stool / A. Kapoor, L. Li, J. Victoria [et al.] // *J. Gen. Virol.* – 2009. – Vol. 90, pt. 12. – P. 2965–2972. – DOI: 10.1099/vir.0.014449-0.

153. Nationwide epidemiologic study of norovirus-related hospitalization among Japanese older adults / S. Ohfuji, K. Kondo, K. Ito [et al.] // *BMC Infect. Dis.* – 2019. – Vol. 9, № 19. – P. 400. – DOI: 10.1186/s12879-019-4007-2.

154. New astrovirus in human feces from Burkina Faso / T. G. Phan, J. Nordgren, D. Ouermi [et al.]. – Text : electronic // *J. Clin. Virol.* – 2014. – Vol. 60, № 2. – P. 161-164. – URL: <http://www.scicombinator.com/articles/1161799> (date of the application: 24.10.2019).

155. Nlrp3 inflammasome activation and Gasdermin D-driven pyroptosis are immunopathogenic upon gastrointestinal norovirus infection / H. Dubois, F. Sorgeloos, S. T. Sarvestani [et al.] // *PLoS Pathog.* – 2019. – Vol. 15, № 4. – P. e1007709. –

DOI: 10.1371/journal.ppat.1007709.

156. Norovirus disease in the United States / A. J. Hall, B. A. Lopman, D. C. Payne [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 19. – P. 1198–1205. – DOI: 10.3201/eid1908.130465.

157. Norovirus in Bottled Water Associated with Gastroenteritis Outbreak, Spain, 2016 / A. Blanco, S. Guix, N. Fuster [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 23, № 9. – P. 1531–1534. – DOI: 10.3201/eid2309.161489.

158. Norovirus infection in primary immune deficiency / L. K. Brown, I. Clark, J. R. Brown [et al.] // *Rev. Med. Virol.* – 2017. – Vol. 27, № 3. – P. e1926. – DOI: 10.1002/rmv.1926.

159. Norovirus Loads in Stool Specimens of Cancer Patients with Norovirus Gastroenteritis / T. He, T. A. McMillen, Y. Qiu [et al.] // *J. Mol. Diagn.* – 2017. – Vol. 19, № 6. – P. 836–842. – DOI: 10.1016/j.jmoldx.2017.06.006.

160. Norovirus outbreak associated with a hotel in the west of Ireland / A. Michel, R. FitzGerald, D. Whyte [et al.] // *Eur. Surveill.* – 2007. – Vol. 12, № 7. – P. e11-2. – DOI: 10.2807/esm.12.07.00725-en.

161. Norovirus outbreaks on college and university campuses / M. R. Bhatta, Z. Marsh, K. L. Newman [et al.] // *J. Am. Coll. Health.* – 2019. – Vol. 14. – P. 1–10. – DOI: 10.1080/07448481.2019.1594826.

162. Norwalk virus shedding after experimental human infection / R. L. Atmar, A. R. Opekun, M. A. Gilger [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 14. – P. 1553–1557. – DOI: 10.3201/eid1410.080117.

163. Norwegian Enhanced Pediatric Immunisation Surveillance (NorEPIS) Network. Burden of Rotavirus Disease in Norway: Using National Registries for Public Health Research / T. Bruun, B. V. Salamanca, T. Bekkevold [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2016. – Vol. 35, № 4. – P. 396–400. – DOI: 10.1097/INF.0000000000001055.

164. Novel human astroviruses: Novel human diseases? / D. L. Vu, S. Cordey, F. Brito, L. Kaiser // *J. Clin. Virol.* – 2016. – Vol. 82. – P. 56–63. – DOI: 10.1016/j.jcv.2016.07.004.

165. Occurrence of norovirus genogroups I and II in recreational water from

four beaches in Belém city, Brazilian Amazon region / D. R. Deus, D. M. Teixeira, J. C. Alves Dos Santos [et al.] // *J. Water Health.* – 2019. – Vol. 17, № 3. – P. 442–454. DOI: 10.2166/wh.2019.304.

166. Oude Munnink, B. B. Viruses Causing Gastroenteritis: The Known, The New and Those Beyond / B. B. Oude Munnink, L. Hoek van der // *Viruses.* – 2016. – Vol. 8, № 2. – P. pii E42. – DOI: 10.3390 / v8020042.

167. Pativada, M. Novel human astrovirus strains showing multiple recombinations within highly conserved ORF1b detected from hospitalized acute watery diarrhea cases in Kolkata, India / M. Pativada, R. Bhattacharya, T. Krishnan // *Infect. Genet. Evol.* – 2013. – Vol. 20. – P. 284–291. – DOI: 10.1016/j.meegid.2013.09.017.

168. Pattern recognition receptors TLR4 and CD14 mediate responses to respiratory syncytial virus / E. A. Kurt-Jones, L. Popova, L. Kwinn [et al.] // *Nat. Immunol.* – 2000. – Vol. 1, № 5. – P. 398–401. – DOI: 10.1038/80833.

169. Pérot, P. Astrovirus Diagnostics / P. Pérot, M. Lecuit, M. Eloit // *Viruses.* – 2017. – Vol. 9, № 1. – P. pii: E10. – DOI: 10.3390/v9010010.

170. Perry, J. W. Murine norovirus-1 entry into permissive macrophages and dendritic cells is pH-independent / J. W. Perry, S. Taube, C. E. Wobus // *Virus Res.* – 2009. – Vol. 143, № 1. – P. 125–129. – DOI: 10.1016 / j. virusres.2009.03.002.

171. Prevalence of antibodies to astrovirus types 1 and 3 in children and adolescents in Norfolk, Virginia / D. K. Mitchell, D. O. Matson, W. D. Cubitt [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1999. – Vol. 18. – P. 249–254.

172. Prevalence of classic, MLB-clade and VA-clade astroviruses in Kenya and the Gambia / C.T. Meyer, I. K. Bauer, M. Antonio [et al.] // *Virol. J.* – 2015. – Vol. 12. – P. 78. – DOI: 10.1186/s12985-015-0299-z.

173. Probabilistic modeling for an integrated temporary acquired immunity with norovirus epidemiological data / E. D. J. Owusu-Ansah, B. Barnes, R. Abaidoo [et al.] // *Infect. Dis. Model.* – 2019. – Vol. 27, № 4. – P. 99–114. – DOI: 10.1016/j.idm.2019.04.005.

174. Probiotic for irritable bowel syndrome in pediatric patients a randomized controlled clinical trial / H. Kianifar, S. A. Jafari, M. Kiani [et al.] // *Electron Physic.* – 2015. – Vol. 7, № 5. – P. 1255-1260. – DOI: 10.14661 / 1255. eCollection 2015 Sep.

175. Proposal for a unified norovirus nomenclature and genotyping / A. Kroneman, E. Vega, H. Vennema [et al.] // *Arch. Virol.* – 2013. – Vol. 158. – P. 2059–2068. – DOI: 10.1007 / s00705-013-1708-5.

176. Quantification of human adenovirus and norovirus in river water in the north-east of France / M. I. Sedji, M. Varbanov, M. Meo [et al.] // *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* – 2018. – Vol. 25, № 30. – P. 30497–30507. – DOI: 10.1007/s11356-018-3045-4.

177. Recent advances in understanding noroviruses / E. Bartnicki, J. B. Cunha, A. O. Kolawole, C. E. Wobus // *F1000Res.* – 2017. – Vol. 26, № 6. – P. 79. – DOI: 10.12688/f1000research.10081.1.eCollection.

178. Replication of human noroviruses in stem cell-derived human enteroids / K. Ettayebi, S. E. Crawford, K. Murakami [et al.] // *Science.* – 2016. – Vol. 353. – P. 1387–1393.

179. Retinoic acid enhances the T helper 2 cell development that is essential for robust antibody responses through its action on antigen-presenting cells / K. A. Hoag, F. E. Nashold, J. Goverman [et al.] // *J. Nutr.* – 2002. – Vol. 132. – P. 3736–3739.

180. Retinoids regulate survival and antigen presentation by immature dendritic cells / F. Geissmann, P. Revy, N. Brousse, [et al.] // *J. Experim. Medicine.* – 2003. – Vol. 198. – P. 623–634.

181. Robilotti, E. Norovirus / E. Robilotti, S. Deresinski, B. A. Pinsky // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2015. – Vol. 28, № 1. – P. 134–164.

182. Rotavirus VP6 as an Adjuvant for Bivalent Norovirus Vaccine Produced in *Nicotiana benthamiana* / M. Malm, A. Diessner, K. Tamminen [et al.] // *Pharmaceutics.* – 2019. – Vol. 11, № 5. – P. pii: E229. – DOI: 10.3390/pharmaceutics11050229.

183. Severe outcomes are associated with genogroup 2 genotype 4 norovirus outbreaks: a systematic literature review / R. Desai, C. D. Hembree, A. Handel [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 55, № 2. – P. 189–193. – DOI: 10.1093 / cid / cis372.

184. Single dose vitamin A treatment in acute shigellosis in Bangladesh children: randomised double blind controlled trial / S. Hossain, R. Biswas, I. Kabir [et al.] // *BMJ*. – 1998. – Vol. 316. – P. 422–426. – DOI: 10.1136/bmj.316.7129.422.
185. Structural and functional changes of the duodenum in human norovirus infection / H. Troeger, C. Loddenkemper, T. Schneider [et al.] // *Gut*. – 2009. – Vol. 58, № 8. – P. 1070–1077. – DOI: 10.1136 / gut.2008.160150.
186. Super-infections and relapses occur in chronic norovirus infections / J. R. Brown, S. Roy, H. Tutill [et al.] // *J. Clin. Virol.* – 2017. – Vol. 20, № 96. – P. 44–48. – DOI: 10.1016 / j. jcv.2017.09.009.
187. Surveillance of Human Astrovirus Infection in Brazil : The First Report of MLB1 Astrovirus / P. Xavier Mda, F. A. Carvalho Costa, M. S. Rocha [et al.] // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10, № 8. – DOI: 10.1371/journal.pone.0135687.
188. Surveillance of norovirus contamination in commercial fresh/frozen berries from Heilongjiang Province, China, using a TaqMan real-time RT-PCR assay / X. Gao, Z. Wang, Y. Wang [et al.] // *Int. J. Food Microbiol.* – 2019. – Vol. 82. – P. 119–126. – DOI: 10.1016/j.fm.2019.01.017.
189. Szajewska, H. Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants and children: a systematic review of published randomized, double-blind, placebo controlled trials / H. Szajewska, J. Mrukowicz // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2001. – Vol. 33. – S. 17–25.
190. Temporal variation in the distribution of type-1 human astrovirus lineages in a settled population over 14 years / S. Grazia De, F. Bonura, K. Bányai [et al.] // *Arch. Virol.* – 2016. – Vol. 161. – P. 1633–1637. – DOI: 10.1007/s00705-016-2798-7.
191. The emergence and evolution of the novel epidemic norovirus GII.4 variant Sydney 2012 / J. S. Eden, J. Hewitt, K. L. Lim [et al.]. – Text : electronic // *Virology*. – 2014. – Vol. 450–451. – P. 106–113. – URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.virol.2013.12.005> (date of the application: 03.01.2020).
192. Thorne, L. G. Norovirus gene expression and replication / L. G. Thorne, I. G. Goodfellow // *J. Gen. Virol.* – 2014. – Vol. 95. – P. 278–291.
193. Transmission routes of rare seasonal diseases: the case of norovirus

infections / S. P. Rushton, R. A. Sanderson, W. D. K. Reid [et al.] // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* – 2019. – Vol. 8, № 374. – DOI: 10.1098/rstb.2018.0267.

194. Ulloa, J. C. Genomic analysis of two ORF2 segments of new porcine astrovirus isolates and their close relationship with human astroviruses / J. C. Ulloa, M. F. Gutierrez // *Can. J. Microbiol.* – 2010. – Vol. 56. – P. 569–577. – DOI: 10.1139/W10-042.

195. Van Loben Sels, J. M. The Antigenic Topology of Norovirus as Defined by B and T Cell Epitope Mapping: Implications for Universal Vaccines and Therapeutics / J. M. Loben Sels van, K. Y. Green // *Viruses.* – 2019. – Vol. 10, № 11. – DOI: 10.3390/v11050432.

196. Vesikari, T. Rotavirus vaccination: a concise review / T. Vesikari. – Text : electronic // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2012. – Vol. 18, № 5. – P. 54–63. – URL: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03981.x> (date of the application: 14.12.2019).

197. Viral gastroenteritis induced by the Hawaii agent. Jejunal histopathology and serologic response / R. Dolin, A. G. Levy, R. G. Wyatt [et al.] // *Am. J. Med.* – 1975. – Vol. 59, № 6. – P. 761–768.

198. Viruses in the faecal microbiota of monozygotic twins and their mothers / A. Reyes, M. Haynes, N. Hanson [et al.] // *Nature.* – 2010. – Vol. 466. – P. 334–338. – DOI: 10.1038 / nature09199.

199. Visualization by immune electron microscopy of a 27-nm particle associated with acute infectious nonbacterial gastroenteritis / A. Z. Kapikian, R. G. Wyatt, R. Dolin [et al.] // *J. Virol.* – 1972. – Vol. 10. – P. 1075–1081.

200. Vitamin A supplements and diarrheal and respiratory infections among children in Dar es Salaam, Tanzania / W. Fawzi, R. Mbise, D. Spiegelman [et al.] // *J. Pediatr.* – 2000. – Vol. 137. – P. 660–667. – DOI: 10.1067/mpd.2000.110136.

201. Vuotto, C. Probiotics to counteract biofilm-associated infections: promising and conflicting data / C. Vuotto, F. Longo, G. Donelli // *Int. J. Oral. Sci.* – 2014. – Vol. 6, № 4. – P. 189–194. – DOI: 10.1038 / ijos.2014.52.

202. Walker, F. C. Interactions between noroviruses, the host, and the

microbiota / F. C. Walker, M. T. Baldrige // *Curr. Opin. Virol.* – 2019. – Vol. 13, № 37. – P. 1–9. – DOI: 10.1016/j.coviro.2019.04.001.

203. Wallace, R. L. Effect of UV-C light or hydrogen peroxide wipes on the inactivation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Clostridium difficile* spores, and norovirus surrogate / R. L. Wallace, M. Ouellette, J. Jean // *J. Appl. Microbiol.* – 2019. – Vol. 11. – DOI: 10.1111/jam.14308.

204. WHO position paper January 2013 – Rotavirus vaccines. *Weekly epid // Vaccine.* – 2013. – Vol. 88, № 5. – P. 49–64. – DOI: 10.1016 / j. vaccine.2013.05.037.

205. Wilson, M. *Bacteriology of humans: an ecological perspective* / M. Wilson. – Hoboken : Wiley-Blackwell, 2008. – 360 p.

206. Woodward, J. Chronic norovirus infection and common variable immunodeficiency / J. Woodward, E. Gkrania-Klotsas, D. Kumararatne // *Clin. Exp. Immunol.* – 2017. – Vol. 188, № 3. – P. 363–370. – DOI: 10.1111 / cei.12884.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. Рисунок 1 –Дизайн исследования, I часть. С. 45
2. Рисунок 2 –Дизайн исследования, II часть (беременные) С. 45
3. Рисунок 3 – FOETAL DOPPLER BF-510S фетальный ультразвуковой С. 50
4. Рисунок 4 – Этиологическая структура ОКИ у госпитализированных взрослых, (n = 1 500)..... С. 57
5. Рисунок 5 – Этиологическая структура вирусных ОКИ..... С. 58
6. Рисунок 6 – Распределение ОКИ вирусной этиологии в зависимости от возраста..... С. 59
7. Рисунок 7 – Этиологическая структура микст-инфекций у взрослых больных ОКИ, (n = 33)..... С. 60
8. Рисунок 8 – Распределение больных ОКИ вирусной этиологии в зависимости от различных факторов передачи возбудителей, (n = 332)..... С. 62
9. Рисунок 9 – Число больных ОКИ вирусной этиологии в общей структуре кишечных инфекций по сезонам года..... С. 63
10. Рисунок 10 – Количество случаев сальмонеллеза и шигеллеза по сезонам 2017–2018 гг..... С. 64
11. Рисунок 11 – Филогенетическое дерево, построенное методом Neighbor-Joining с использованием Kimura 2-parameter модели на основе частичных последовательностей ORF2 генома норовирусов... С. 66
12. Рисунок 12 – Филогенетическое дерево, построенное методом Neighbor-Joining с использованием Kimura 2-parameter модели на основе частичных последовательностей ORF2 генома астровирусов.. С. 71
13. Рисунок 13 – Распределение больных с учетом выраженности лихорадки при ОКИ вирусной этиологии..... С. 75
14. Рисунок 14 – Распределение больных ОКИ вирусной этиологии по степени дегидратации, (n = 332)..... С. 82

15. Рисунок 15 – Распределение больных с вирусными ОКИ по степени выраженности микроциркуляторных нарушений, (n = 332) С. 84
16. Рисунок 16 – Распределение больных ОКИ вирусной этиологии с тяжелой степенью дегидратации по выраженности гипокалиемии. . . С. 85
17. Рисунок 17 – Распределение больных с вирусными ОКИ по степени гемоконцентрации, (n = 332) С. 86
18. Рисунок 18 – Распределение больных с моноинфекцией (сальмонеллез) и микст-инфекцией (Сальмонеллез + НВИ) с учетом длительности диарейного синдрома. С. 87
19. Рисунок 19 – Распределение больных в группах с моноинфекцией (сальмонеллез) и микст-инфекцией (Сальмонеллез + НВИ) по степени дегидратации. С. 88
20. Рисунок 20 – Распределение больных с ОКИ вирусной этиологии с учетом сопутствующей патологии. С. 89
21. Рисунок 21 – Этиологическая структура острых кишечных инфекций у беременных, (n = 103) С. 92
22. Рисунок 22 – Распределение случаев вирусных ОКИ у беременных по месяцам 2017 г., (n = 55) С. 93
23. Рисунок 23 – Распределение беременных женщин, больных норовирусной инфекцией, в зависимости от пищевых факторов передачи, (n = 53) С. 94
24. Таблица 1 –Протокол обследования пациентов с ОКИ. С. 46
25. Таблица 2 – Оценка степени выраженности дегидратации у взрослых по В. И. Покровскому [17] С. 48
26. Таблица 3 – Оценка степени тяжести плеэклампсии и эклампсии (Савельева Г. М.) С. 49
27. Таблица 4 – Нормальные значения ЧСС плода в зависимости от срока беременности. С. 51
28. Таблица 5 – Генотипы ротавирусов группы А (RVA)*, выявленные в 2016–2018 гг. С. 68

29. Таблица 6 – Критерии степени тяжести у больных ОКИ. С. 73
30. Таблица 7 – Распределение больных ОКИ вирусной этиологии с учетом высоты лихорадки, (n = 332) С. 75
31. Таблица 8 – Сравнительные клинические показатели больных с ОКИ вирусной этиологии. С. 78
32. Таблица 9 – Распределение больных сальмонеллезом и шигеллезом с учетом ведущих клинических симптомов. С. 80
33. Таблица 10 – Лабораторные показатели при ОКИ вирусной этиологии. С. 81
34. Таблица 11 – Частота и продолжительность клинических симптомов у беременных с норовирусной ОКИ, (n = 53) С. 96
35. Таблица 12 – Состав синбиотика, использованного в комплексной терапии ОКИ у беременных женщин. С. 99
36. Таблица 13 – Распределение больных по срокам купирования ведущих синдромов по дням с учетом видов терапии. С. 100