

# Вирусные гастроэнтериты:



Рота-, норо-, астро-, аденовирусы

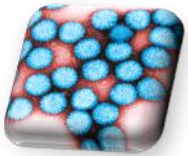
# Актуальность проблемы

- ▶ **Вирусные диареи** - острые заболевания, обусловленные группой различных вирусов, характеризующиеся умеренно выраженной интоксикацией и преимущественным поражением органов пищеварения. 70 % случаев диареи у детей вызваны вирусной инфекцией.
- ▶ **Этиология.** Диареи и гастроэнтериты могут быть обусловлены различными вирусами: **ротавирусами, норовирусами, кальцивирусами, астровирусами.** Кроме того, диареи могут быть обусловлены **аденовирусами** (типы 40 и 41), **коронавирусами, энтеровирусами.**
- ▶ Наиболее **распространёнными** возбудителями вирусного гастроэнтерита являются:
  - ❖ **ротавирус,**
  - ❖ **норовирус,**
  - ❖ **астровирус,**
  - ❖ **аденовирус.**

# Вирусные гастроэнтериты

- ▶ **Эпидемиология.** Заболевания этой группы широко распространены во всех странах мира. Например, в развитых странах с **рота- и норовирусами** связано около 90 % всех эпидемий небактериальных гастроэнтеритов.
- ▶ **Источником** возбудителя инфекции является больной человек или вирусоноситель.  
Роль животных как источников инфекции не доказана.
- ▶ Больной, как правило, становится заразным с началом развития клинических симптомов и сохраняет заразительность от 1-3 до 7-8 дней, редко до 2-3 недель.
- ▶ Заражение происходит **алиментарным путем**.
- ▶ **Факторами передачи** возбудителей служат пищевые продукты и вода, не подвергающиеся термической обработке. Роль воздушно-капельного распространения возбудителей, в частности ротавирусов, не исключается, но реально признается только для возбудителей диарей **адено-** и **энтеровирусной** этиологии.

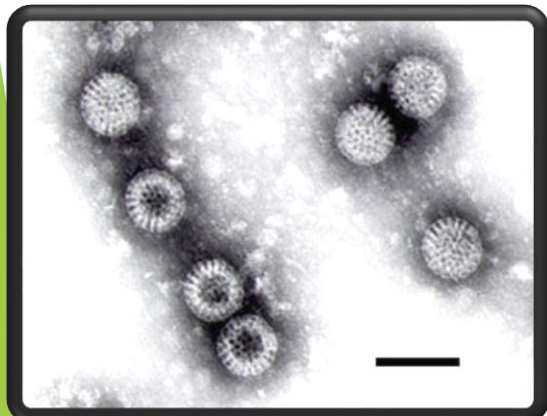
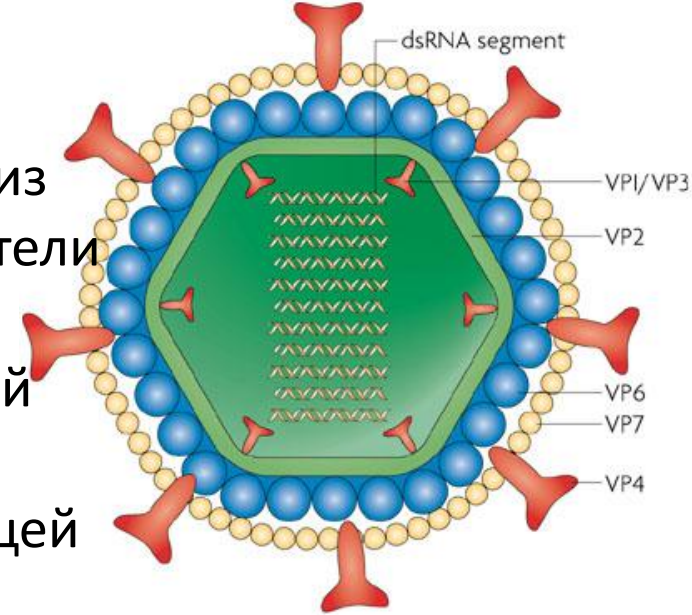




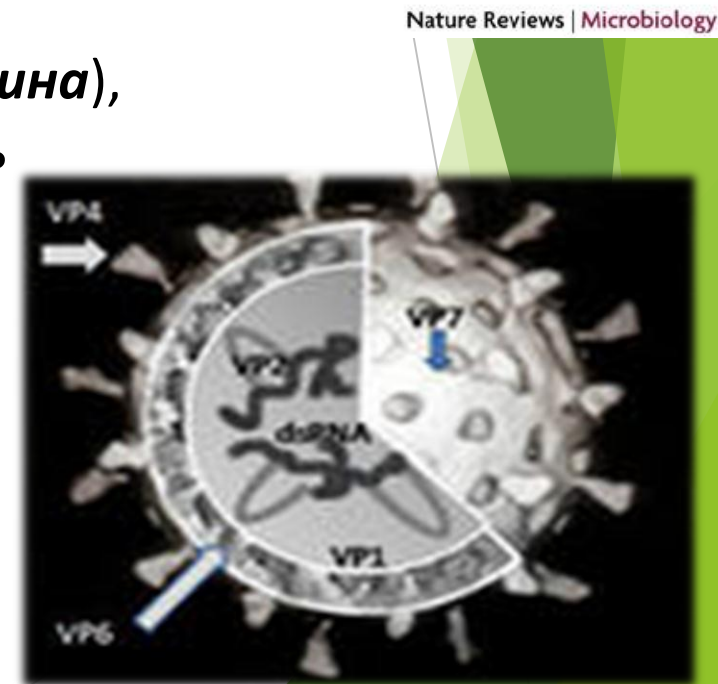
# Ротавирусы

Ротавирусы (лат. *Rotavirus*) — род вирусов из семейства *Reoviridae*. Как и другие представители этого семейства, ротавирусы обладают **двунитевой фрагментированной РНК**. Внешний вид частиц напоминает колесо (лат. *rota* — «колесо»). Ротавирусы **устойчивы** в окружающей среде.

Наиболее изученные из возбудителей ГЭ. В геноме вируса **11** фрагментов (**сердцевина**), которые кодируют продукцию белков: шесть структурных (VP1-VP7) и пять неструктурных (NSP1-NSP5).

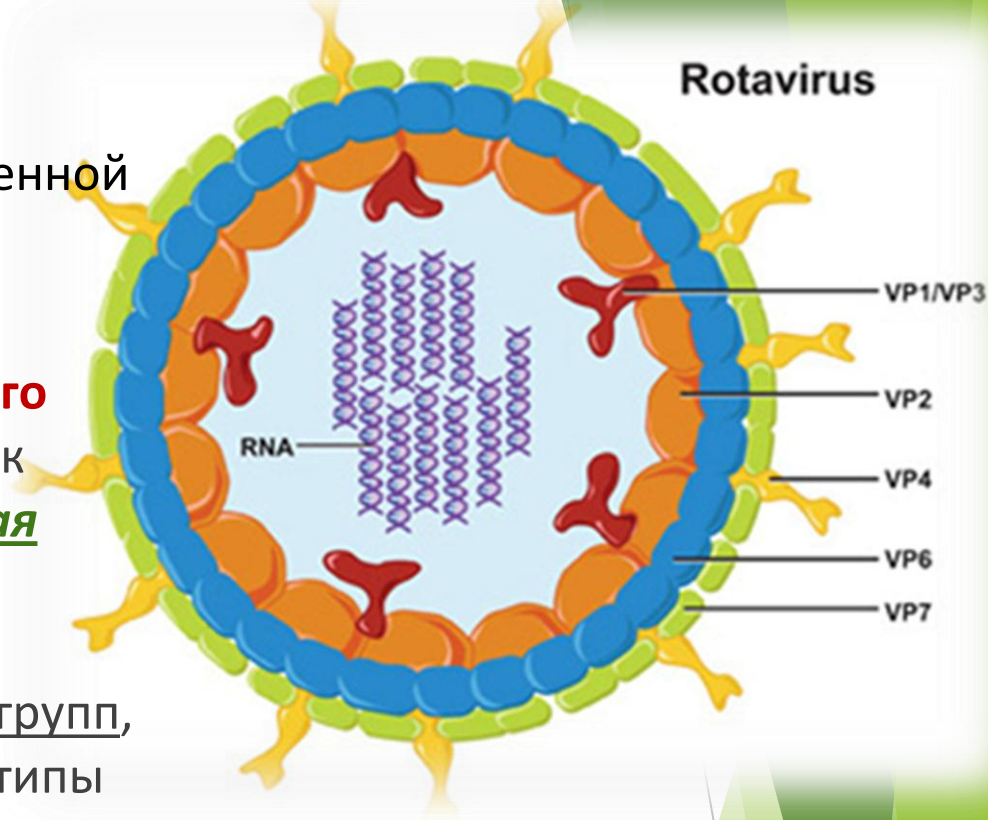


**Ротавирусы.**  
Изображение получено при помощи просвечивающего ЭМ



# Ротавирусы – РВ

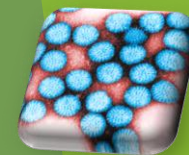
Rotavirus



▶ Сердцевина окружена чётко выраженной 3-слойной белковой оболочкой (**капсидом**).

▶ Основным компонентом **внутреннего капсида** является структурный белок **VP6** (основная группоспецифическая антигенная детерминанта РВ). В зависимости от его строения РВ подразделяют на 9 серологических групп, из которых у человека встречаются типы **1-4** и **8-9**, типы 5-7 выделяются от животных.

▶ **Наружный капсид** вириона образован двумя структурными белками, к которым в организме инфицированного человека вырабатываются вируснейтрализующие антитела, – **VP7** (G-протеин) и **VP4** (P-протеин). Эти белки обеспечивают **адсорбцию** вируса и его **проникновение** в эпителиоциты тонкого кишечника человека и определяют серотип вируса (**G** и **P** серотипы).



**Ротавирусный гастроэнтерит** — антропонозное, высококонтагиозное, острое инфекционное заболевание, которому свойственно острое начало, умеренно выраженные симптомы гастроэнтерита, частое сочетание кишечного и респираторного синдромов в начальном периоде болезни.

В Международную классификацию болезней X пересмотра «Ротавирусный энтерит» входит в блок «кишечные инфекции» под кодом **A08.0**.

Ротавирус является наиболее частой причиной гастроэнтерита у детей и встречается **одинаково часто** в развитых и развивающихся странах. У взрослых ротавирус встречается реже благодаря приобретённому иммунитету.

Ежегодно регистрируется до 25 млн случаев заболевания, из них 600—900 тысяч (то есть 2,4-3,6 %) — с летальным исходом, особенно это касается людей с ослабленным здоровьем. В России до 93 % случаев заболевания происходит в холодный период года (с ноября по апрель включительно).

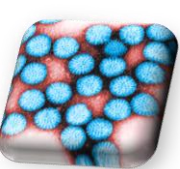
Ротавирусные инфекции		
	2015	2016
РФ	124831	109300
ЮФО	5587	5857
СКФО	2614	1568

# Эпидемиология ротавирусной инфекции

- ▶ **Основной резервуар и источник** - лица, переносящие манифестные или субманифестные формы заболевания.
- ▶ В организованных детских коллективах возникновение групповых очагов нередко связано с наличием в них **детей-вирусовыделителей** после перенесенных манифестных форм заболевания.
- ▶ Возбудитель выделяется с испражнениями на протяжении до 3 нед. (чаще 7-8 дней от начала болезни). Максимальная концентрация в фекалиях до  $10^{10}$ - $10^{12}$  вирусных частиц/мл фекалий наблюдается в первые 3-5 дней болезни.
- ▶ **Пути заражения:** контактно-бытовой (основной), водный или пищевой.
- ▶ **Механизм заражения:** фекально-оральный, редко аэрозольный.







# Эпидемиология ротавирусной инфекции

- ▶ **Средняя продолжительность** болезни - 5-7 дней.
- ▶ **Инфицирующая доза** для детей раннего возраста очень мала (10 - 100 вирионов); при развитии повторных заболеваний у лиц старшего возраста она существенно выше ( $10^3$  -  $10^5$  вирионов).
- ▶ Заболеваемость вирусными диареями регистрируется во все сезоны года с увеличением уровня в осенне-зимний период. Чаще ими болеют дети в возрасте от 0 до 6 лет.

К **пятилетнему** возрасту практически все дети в мире переносят ротавирусную инфекцию. С каждым заражением вырабатывается **иммунитет к данному типу вируса**, и последующие заражения **ЭТИМ ТИПОМ** протекают легче





# Патогенез ротавирусной инфекции

Размножение и накопление ротавируса происходит в **эпителиоцитах двенадцатиперстной кишки**, вызывая их гибель и последующее замещение незрелыми клетками, не способными адекватно абсорбировать питательные вещества, что приводит к **осмотической диарее**.

Ротавирусы накапливаются в слизистой оболочке кишечника и потом попадают в просвет кишки, выводятся с фекалиями.

Патогенетически важны большие потери жидкости и электролитов (обычно дегидратация не более II-III степени).

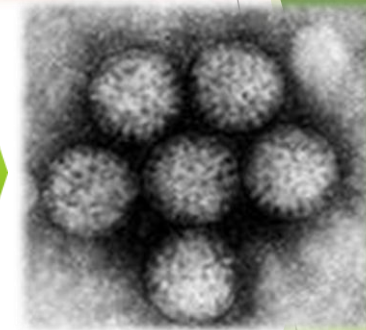
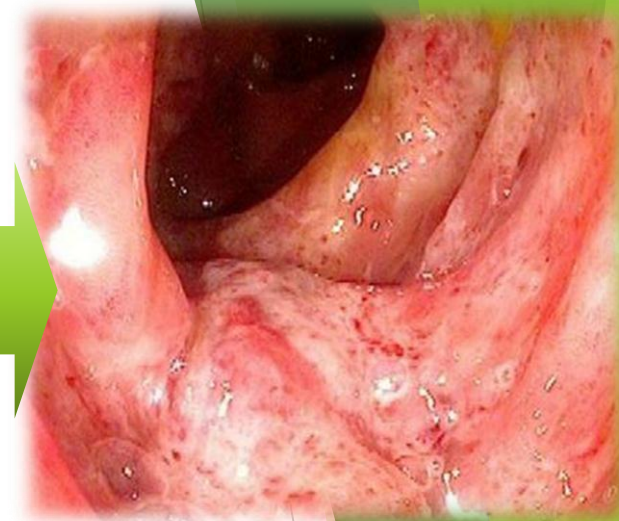
В небольших количествах ротавирусы обнаруживались и в эпителиоцитах толстой кишки.



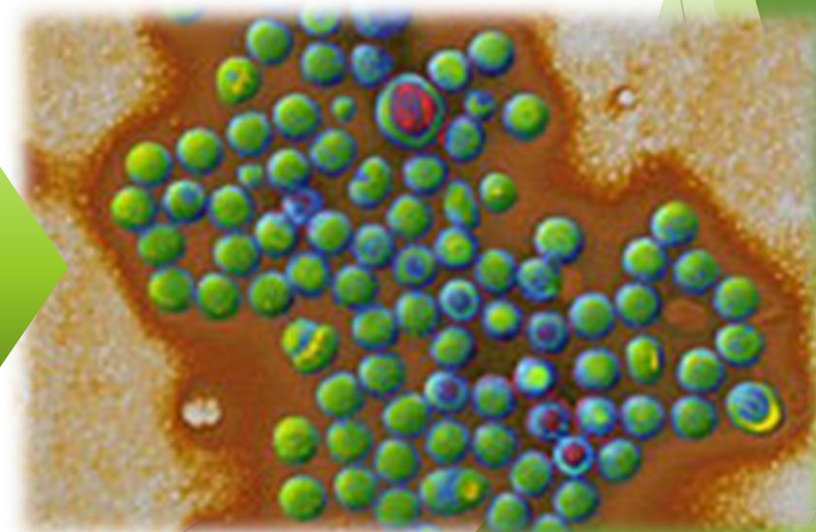
# Ротавирусы (РВ) - патогенез

При микроскопическом исследовании слизистой оболочки тонкой кишки выявляются участки со сглаженной поверхностью, укороченными ворсинками, отмечается инфильтрация слизистой оболочки одноядерными клетками.

При ЭМ можно обнаружить ротавирусные частицы. Через 4-8 нед. слизистая оболочка тонкой кишки полностью нормализуется.



- ▶ *Ротавирусы, электронная микрофотография с сайта [eyeofscience.de](http://eyeofscience.de)*



# Ротавирусы – иммунитет

- ▶ После перенесенного заболевания и иммунизации в сыворотке крови и кишечных секретах появляются антитела к основным антигенам (VP7 и VP4) возбудителя. Приобретенный после заболевания или применения живых вакцин иммунитет не предотвращает новые случаи заболевания, но способствует их более легкому течению.
- ▶ При заболеваниях, вызванных РВ серогруппы А разных серотипов, наблюдается иммунный ответ более выраженный в отношении гомологичных и менее выраженный в отношении негомологичных антигенных типов.



# Ротавирусы – клиника

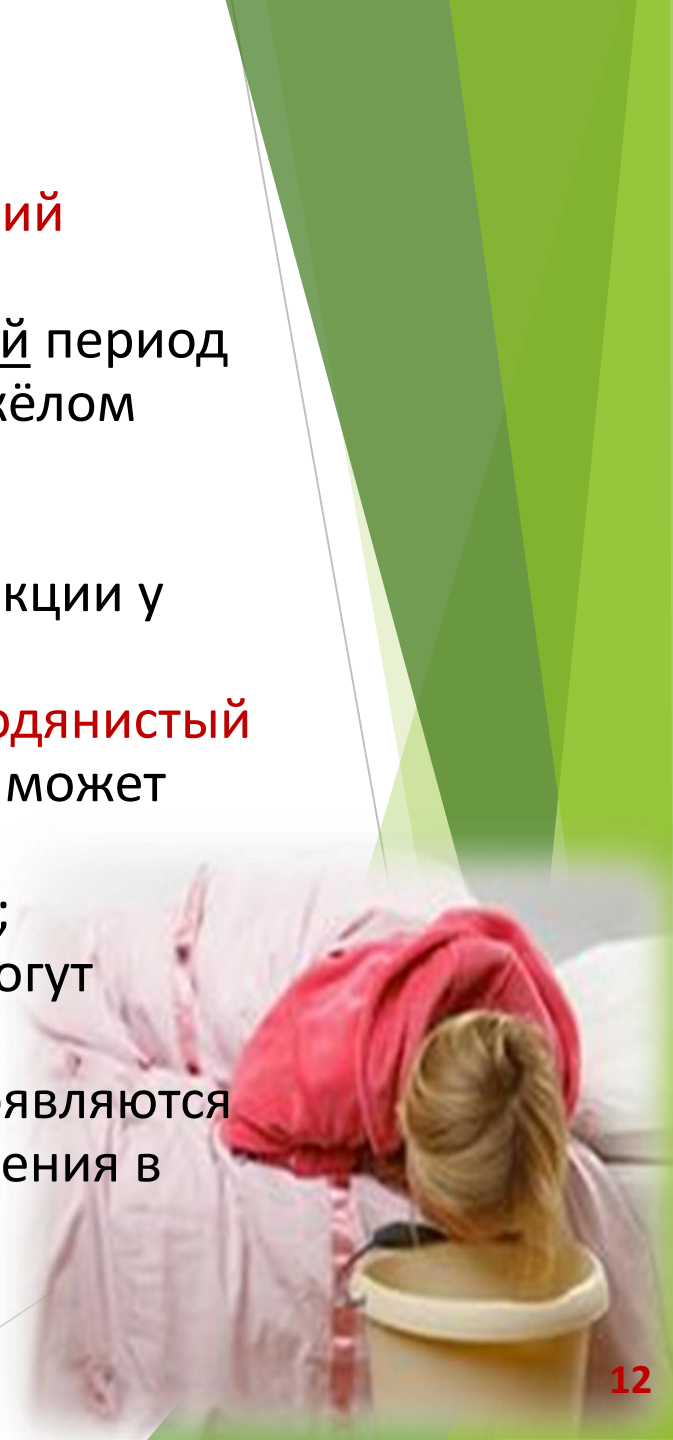
Общий характер болезни носит **циклический** характер.

В одном цикле выделяется инкубационный период (1-5 суток), острый период (3-7 суток, при тяжёлом течении болезни — более 7 суток) и период выздоровления (4-5 суток).

**Основные симптомы** ротавирусной инфекции у детей:

- Диарея (**характерен обильный жидкий водянистый стул без примеси слизи и крови**), который может продолжаться в течение 3-7 дней.
- Незначительное повышение температуры;
- Боли в животе, тошнота, рвота, которые могут продолжаться в течение нескольких дней.

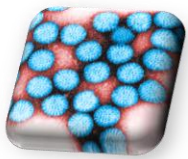
Кроме того, у большинства заболевших появляются **респираторные** симптомы: насморк, покраснения в горле, они испытывают боли при глотании.





# Ротавирусы – клиника

- ▶ **Дегидратация** развивается довольно часто (у 75-85 % госпитализированных детей), однако в большинстве случаев (у **95 %**) она выражена нерезко (I и II степени). Лишь в отдельных случаях развивается тяжелая дегидратация с декомпенсированным метаболическим ацидозом.
- ▶ У лиц с иммунодефицитами (СПИД и др.) может наблюдаться некротический энтероколит и геморрагический гастроэнтерит.
- ▶ Организм взрослых людей более защищен от ротавирусов – у взрослого человека выше кислотность желудочного сока и выше количество вырабатываемого **SIgA** (секреторного).
- ▶ У взрослого ротавирусная инфекция может быть бессимптомной или проявляться небольшим кишечным расстройством. Обычно если в семье или в коллективе есть инфицированный, то в течение 3-5 суток поочередно начинают заболевать и остальные.
- ▶ После выздоровления перенесенная болезнь не влечет никаких долговременных последствий – осложнений нет.



## Ротавирусы – лабораторная диагностика

Ротавирусы человека можно культивировать в клетках почек зеленых мартышек.

Лабораторным подтверждением диагноза РВИ является **обнаружение АГ или РНК ротавирусов** в образцах биоматериала (как правило, **фекалий**).

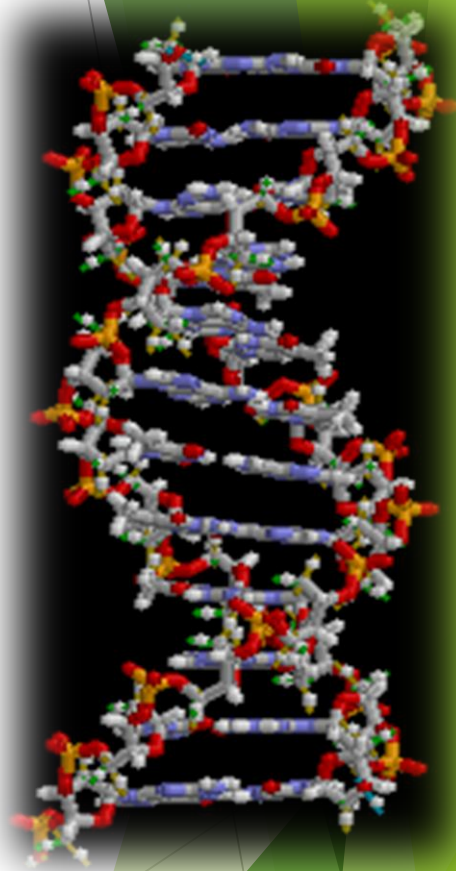
**Экспресс-тесты** (латексные, иммунохроматографические и др.), разрешенные к применению в РФ, могут быть использованы для диагностики РВИ в отношении лиц, находящихся **в острой фазе заболевания**, или как **экспресс-диагностика** с последующим исследованием проб с отрицательным результатом в ИФА или ПЦР.

Ротавирусы животных (собаки, кошки, лошади, кролики, мыши, телята, птицы) для человека **непатогенны**.



# Ротавирусы – индикация в объектах окружающей среды

- ▶ **Детекция РВ** в объектах окружающей среды проводится с применением **молекулярно-генетических методов** исследований (чаще **ПЦР**), разрешенных к применению на территории РФ в установленном порядке, и **диагностических препаратов**, регламентированных производителем для использования в этой области.
- ▶ Диагностические препараты на основе **ИФА**, **латекс-агглютинации** и **иммунохроматографии** для выявления антигенов РВ **не обладают** необходимой чувствительностью для применения в данной области.



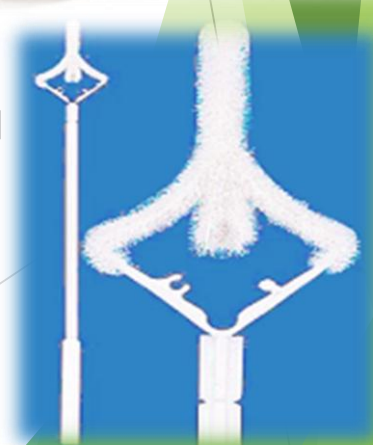
# Показания для проведения лабораторного исследования на РВ

- **для детей в возрасте до 5 лет** – любой случай ОКИ, протекающий с диарейным синдромом (по типу ОГЭ, ОГЭК, ОЭ, ОЭК) или по типу ОГ;
- **для пациентов старшего возраста** – случай ОКИ, протекающий с выраженными симптомами ОГЭ или ОЭ.
- Показания к лабораторному обследованию **контактных лиц** в очагах острых кишечных инфекций или при эпидемическом подъеме заболеваемости острыми кишечными инфекциями определяются лицами, уполномоченными осуществлять санитарно-эпидемиологический надзор.
- Обязательному лабораторному исследованию должен подвергаться **аутопсийный материал** при регистрации летального исхода от ОКИ у ребенка в возрасте до 5 лет (при отсутствии установленного диагноза с указанием возбудителя).



# Материал для исследования на РВИ:

- ❖ **клинический материал** от пациентов, полученный в первые 72 часа от начала заболевания и не позднее 1 дня госпитализации (пробы фекалий, взятые в объеме 1 - 2,0 г, по согласованию – другие типы клинического материала (рвотные массы, ректальные мазки, мазки из ротоглотки));
- ❖ **аутопсийный материал** (содержимое кишечника, фрагменты стенки различных отделов ЖКТ);
- ❖ Во всех случаях **сбор ректальных мазков** следует проводить только при невозможности получения фекалий после естественной дефекации.



# Материал на РВИ по эпидпоказаниям

- *клинический материал* от предполагаемых **вирусовыделителей** (фекалии, взятые в объеме 2-5 мл, или ректальные мазки, по согласованию – образцы крови и другие типы клинического материала);
- *образцы ООС* (объектов окружающей среды), как предполагаемых факторов передачи заболевания.
- при исследовании *продуктов питания*, поставляемых в упаковках, обязательным является исследование **СМЫВОВ С ИХ УПАКОВОК**, поэтому продукты питания для исследования необходимо предоставлять в целой упаковке.
- образцы материала **направляются для исследования в референс-центр** по мониторингу за возбудителями ОКИ (ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора) в следующих случаях:
  - ❖ при регистрации у **ребенка в возрасте до 5 лет летального исхода** от ОКИ (в т.ч. установленной не ротавирусной этиологии)
  - ❖ при необходимости **оценки идентичности изолятов РВ**, выявленных в очагах групповой заболеваемости от пострадавших и предполагаемых источников инфицирования (при одновременном предоставлении образцов, содержащих РВ, от пострадавших и источников или факторов передачи возбудителя).

# Лечение РВИ

- ▶ **Специфических и этиотропных препаратов нет**, основой являются патогенетические методы лечения (восстановление потерь жидкости и электролитов).
- ▶ При обезвоживании I или II степени глюкозоэлектролитный раствор вводят перорально.
- ▶ При тяжелых степенях обезвоживания регидратацию осуществляют внутривенным введением растворов.
- ▶ У детей в возрасте до 1,5 лет водноэлектролитный баланс восстанавливают пероральным введением 400 мл раствора (рекомендованного ВОЗ) и 200 мл воды отдельными глотками. При восстановлении нормального тургора кожи введение раствора прекращают и дают молоко, разведенное пополам с водой по 200 мл через каждые 4 - 5 ч.

# Специфическая профилактика РВИ

- ▶ В ряде стран разработаны и апробированы вакцины против РВИ, обладающие довольно высокой эффективностью (82-90 % защиты).
- ▶ Для вакцинации используются живые (оральные) вакцины из аттенуированных штаммов вируса, лицензированные более чем в 60 странах.
- ▶ Однако возрастает число выделяемых штаммов РВ, которые имеющиеся вакцины перекрыть не могут.





# Регистрация, учет и отчетность о случаях РВИ

- ▶ Выявление больных РВИ осуществляют **специалисты ЛПУ** независимо от ведомственной принадлежности и форм собственности при всех видах оказания медицинской помощи.
- ▶ Все случаи заболевания подлежат **регистрации** и **учету** по месту их выявления в ЛПУ, детских, оздоровительных и других учреждениях в журнале учета инфекционных заболеваний (**форма № 060/у**).
- ▶ На каждый случай РВИ представляется **экстренное извещение** по **форме № 058/у** (по телефону, электронной почте) в филиал ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии» в субъекте Российской Федерации или в территориальный отдел управления Роспотребнадзора по субъекту Российской Федерации.
- ▶ **Ответственным** за полноту и своевременность представления экстренного извещения является руководитель учреждения. ЛПУ, уточнившее, изменившее или отменившее диагноз, представляет новое извещение.

## Регистрация, учет и отчетность о случаях РВИ

- ▶ Сведения из экстренных извещений вносятся в **журнал учета инфекционных заболеваний** в учреждениях, осуществляющих государственный санитарно-эпидемиологический надзор.
- ▶ На каждого больного оформляется карта эпидемиологического расследования случая инфекционного заболевания в установленной форме.
- ▶ При возникновении групповых очагов инфекционных заболеваний, в том числе РВИ, информация передается в соответствии с действующими нормативными методическими документами.
- ▶ Лицами, осуществляющими государственный санитарно-эпидемиологический надзор, проводится **эпидемиологическое расследование**, которое в очагах с групповой заболеваемостью завершается составлением «Акт эпидемиологического расследования очага инфекционной (паразитарной) болезни с установлением причинно-следственной связи», утвержденный Постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 21.10.2010 г. №133.

# Регистрация, учет и отчетность о случаях РВИ

- ▶ **Случаи заболеваний РВИ** включаются в **отчеты** по формам федерального государственного статистического наблюдения **№ 1 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях»** (месячная), **№ 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях»** (месячная и годовая) в соответствии с инструкциями по их заполнению.
- ▶ **Сведения об очагах РВИ** от 5 и более случаев в каждом, включаются в годовую форму отраслевого статистического наблюдения № 23-09 «Сведения о вспышках инфекционных заболеваний», утвержденную приказом Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 02.12.2009 г. № 718.

# Мероприятия в очаге РВИ

- ▶ Больные должны быть **изолированы на 10-15 дней**. При легких формах болезни они могут оставаться дома под наблюдением врача, если обеспечивается лечение и достаточная изоляция.
- ▶ Проводится **текущая дезинфекция** (обеззараживание выделений больного, кипячение посуды, предметов ухода за больными). **Заключительная** дезинфекция включает влажную дезинфекцию помещения и камерную дезинфекцию одежды и постельных принадлежностей.
- ▶ **Неспецифическая профилактика:** общие мероприятия, правила личной гигиены.

# Норовирусная инфекция - *Norwalk virus*

► Решение Международного комитета по таксономии вирусов (2002 г.):

В **семейство *Caliciviridae*** (от латинского *calix* – чашечка) входят **6** родов вирусов, различающихся морфологией вирионов, структурной организацией генома и кругом хозяев.

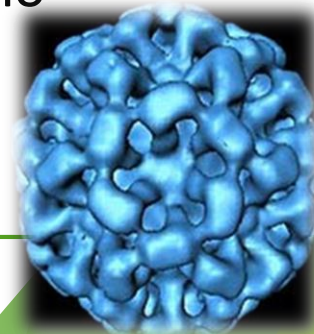
**Патогенными для человека** являются представители **2 родов**:

► **Sapporo-подобный – саповирус** (типовой штамм – вирус Sapporo);

► **Norwalk-подобный – норовирус** (типовой штамм – вирус Norwalk).

В роде Norwalk-подобного вируса выделяют **две геногруппы**.

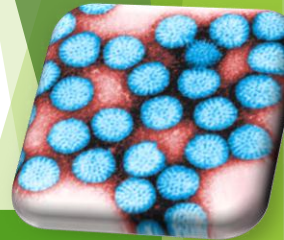
В структуре **калицивирусных инфекций** на долю саповирус-ассоциированного гастроэнтерита приходится **5-10 %**, норовирусного – **90-95 %**.





# Norwalk virus

- ▶ Ежегодно регистрируется около **300 млн** случаев заражения норовирусом, **260 тыс.** из которых заканчиваются **смертью** пациента.
- ▶ **Норовирусная** инфекция — одна из ведущих причин в формировании эпидемических очагов с пищевым фактором передачи во всем мире и в РФ. Более половины всех вспышек острых кишечных инфекций в 2014 г. вызваны норовирусом.
- ▶ По сведениям Роспотребнадзора в РФ в **2014 г.** (**12989** случаев) заболеваемость норовирусной инфекции составила 8,9 на 100 тысяч населения, что на 21,4 % больше, чем в предшествующем году.



Вирусам Норуолк могут быть подвержены люди **всех возрастов**. Существует врождённая **предрасположенность** к инфекции, люди с **первой группой крови** заболевают чаще, в то время как **третья и четвёртая** группа крови менее восприимчивы к возбудителю.

## Норфолк-вирусная инфекция

	2015	2016
РФ	12989	16451
ЮФО	283	445
СКФО	64	1267

# *Norwalk virus (NV)*

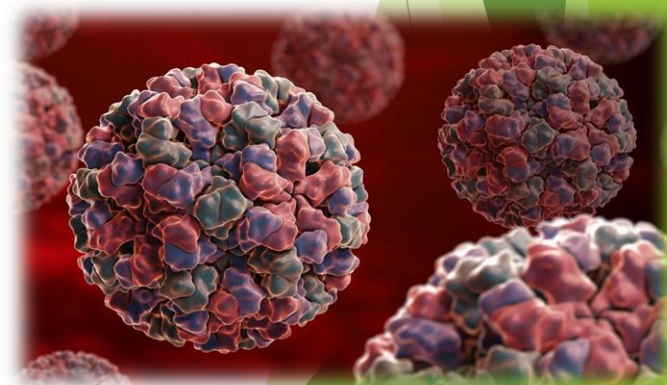
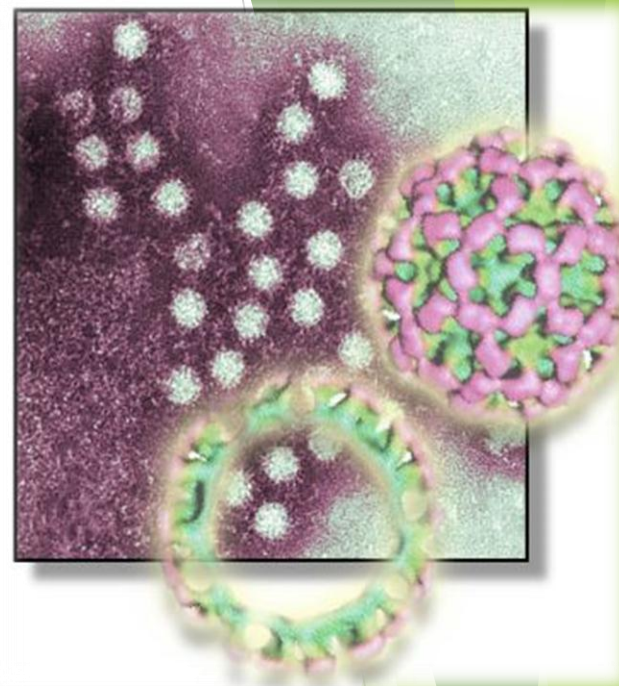
Вид называется *Norwalk virus* по местности Норуолк, Огайо, где в ноябре 1968 г. была зарегистрирована вспышка острого гастроэнтерита среди школьников.

Согласно Международному комитету по таксономии вирусов род Норовирус имеет **одну разновидность** — «**Норуолк вирус**», сокращенно «**NV**».

Род норовирусов включает более **40 различных штаммов**, которые подразделяются **на 5 геногрупп: I, II, IV группы патогенны для человека.**

В наиболее распространенной **второй** геногруппе норовирусов идентифицируют **23 генотипа.**

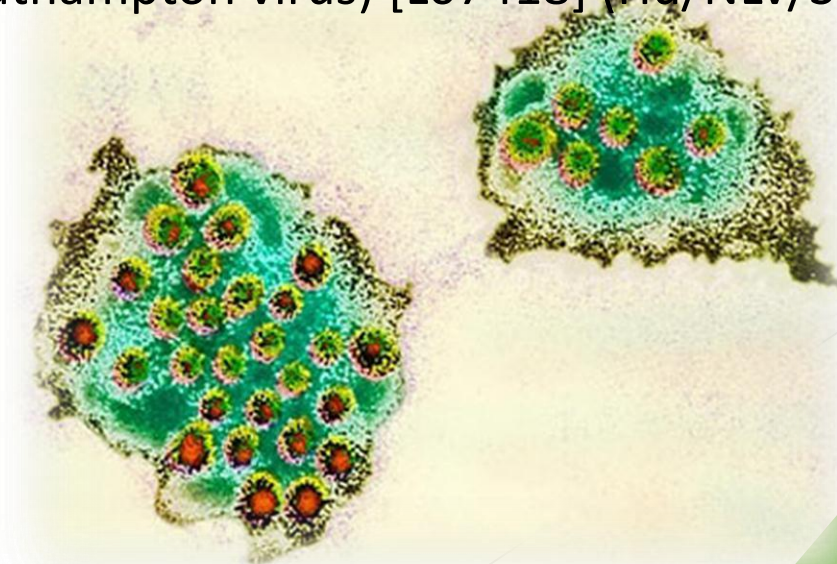
Именно на долю **II** геногруппы приходится до **80–90 %** случаев острой кишечной инфекции **норовирусной этиологии.**



# *Norwalk virus (NV)*

Серотипы, штаммы и изоляты NV включают:

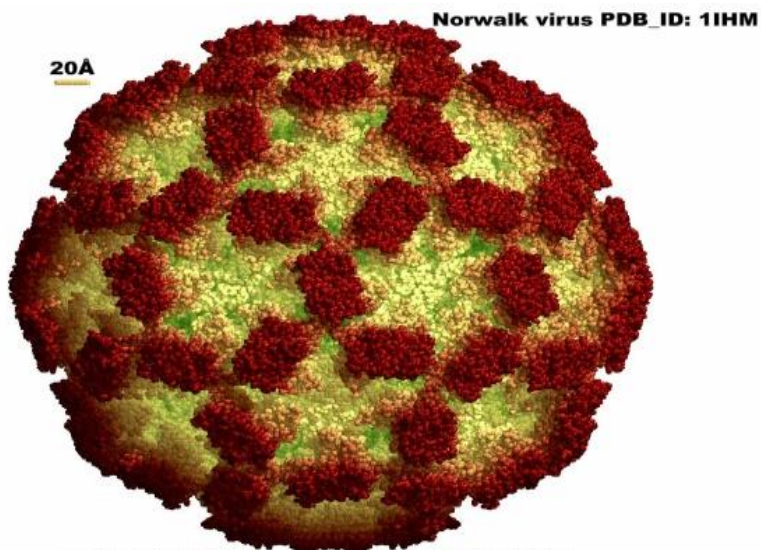
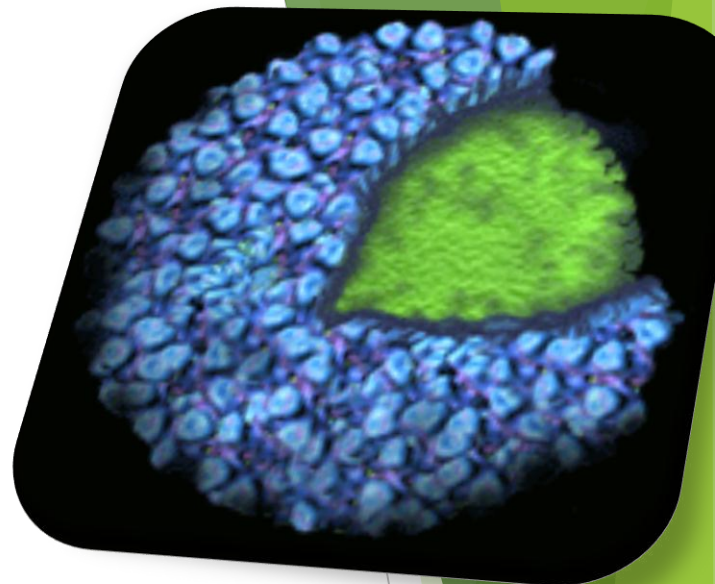
- вирус **Пустыни Шилд** (Desert Shield virus) [U04469] (Hu/NLV/DSV395/1990/SR)
- вирус **Лордсдейл** (Lordsdale virus) [X86557] (Hu/NLV/LD/1993/UK)
- вирус **Мексико** (Mexico virus) [U22498] (Hu/NLV/MX/1989/MX)
- вирус **Норфолк** (Norwalk virus) [M87661] (Hu/NLV/NV/1968/US)
- вирус **Гавайи** (Hawaii virus) [U07611] (Hu/NLV/HV/1971/US)
- вирус **Снежных гор** (Snow Mountain virus) [L23831] (Hu/NLV/SMV/1976/US)
- вирус **Саут-хэмптон** (Southampton virus) [L07418] (Hu/NLV/SHV/1991/UK)





# Структура норовирусов

- Вирион содержит **одноцепочечную молекулу +РНК**,
- образует гексагональный капсид диаметром 35-39 нм с икосаэдрической симметрией.
- Просто устроенный – **без суперкапсида**.
- **Отличительная особенность** – 32 чашеобразные впадины:



# Резистентность норовирусов

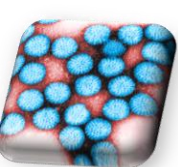
- ▶ Норовирусы могут длительно сохранять инфекционные свойства (до 28 дней и более) на различных видах поверхностей.
- ▶ Согласно Федеральным клиническим рекомендациям по выбору химических средств дезинфекции и стерилизации для использования в медицинских организациях, норовирусы относятся к микроорганизмам со средней устойчивостью (2 класс, ранг Г).
- ▶ Считается, что норовирусы более устойчивы к воздействию хлорсодержащих дезинфицирующих средств, чем полиовирус 1-го типа (тест-вирус, применяемый для исследования вирулицидности дезинфицирующих средств), ротавирус человека (штамм Wa) или бактериофаг f2.
- ▶ Вирус Норуолк можно быстро деактивировать нагреванием или при обработке спиртом и детергентами из-за того, что его частицы не имеют липидной оболочки.



# *Norwalk virus (NV)*

- ▶ Вспышки болезней, вызываемые вирусами Норуолк, чаще возникают в закрытых либо полужакрытых учреждениях, таких, как лечебные учреждения для хронических больных, больницы, тюрьмы, общежития и круизные лайнеры.
- ▶ Однажды появившись, инфекция распространяется очень быстро от человека к человеку либо через заражённую пищу.
- ▶ Во многих случаях норовирус передавался через еду, «стоило только лишь одному инфицированному человеку к ней прикоснуться».

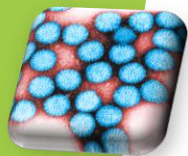




- ▶ Согласно СП «Безопасность работы с микроорганизмами III – IV групп патогенности (опасности) и возбудителями паразитарных болезней (СП 1.3.2322-08) **вирус Норфолк** относится к **IV группе патогенности**.
- ▶ Норовирусная инфекция характеризуется высокой контагиозностью, для развития клинических проявлений болезни с лихорадкой требуется не более чем **10 вирионов**.
- ▶ Вирус чрезвычайно устойчив в окружающей среде, в том числе к действию холода и высокой температуры (до 60°C). Описаны случаи сохранения и передачи вируса через лед, используемый в пищевых целях.

Характерен **сезонный подъем** в холодное время года с пиком заболеваемости при норовирусной инфекции в январе-феврале.





# Эпидемиология норовирусной инфекции (НВИ)

Норовирусы поражают население **всех возрастных групп**, вспышки норовирусного гастроэнтерита возникают среди детей школьного возраста, взрослых и пожилых людей.

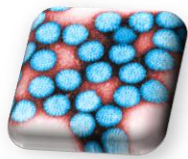
**Источник возбудителя** – больной человек или бессимптомный вирусоноситель.

**Пути передачи** возбудителя – пищевой, контактно-бытовой, водный

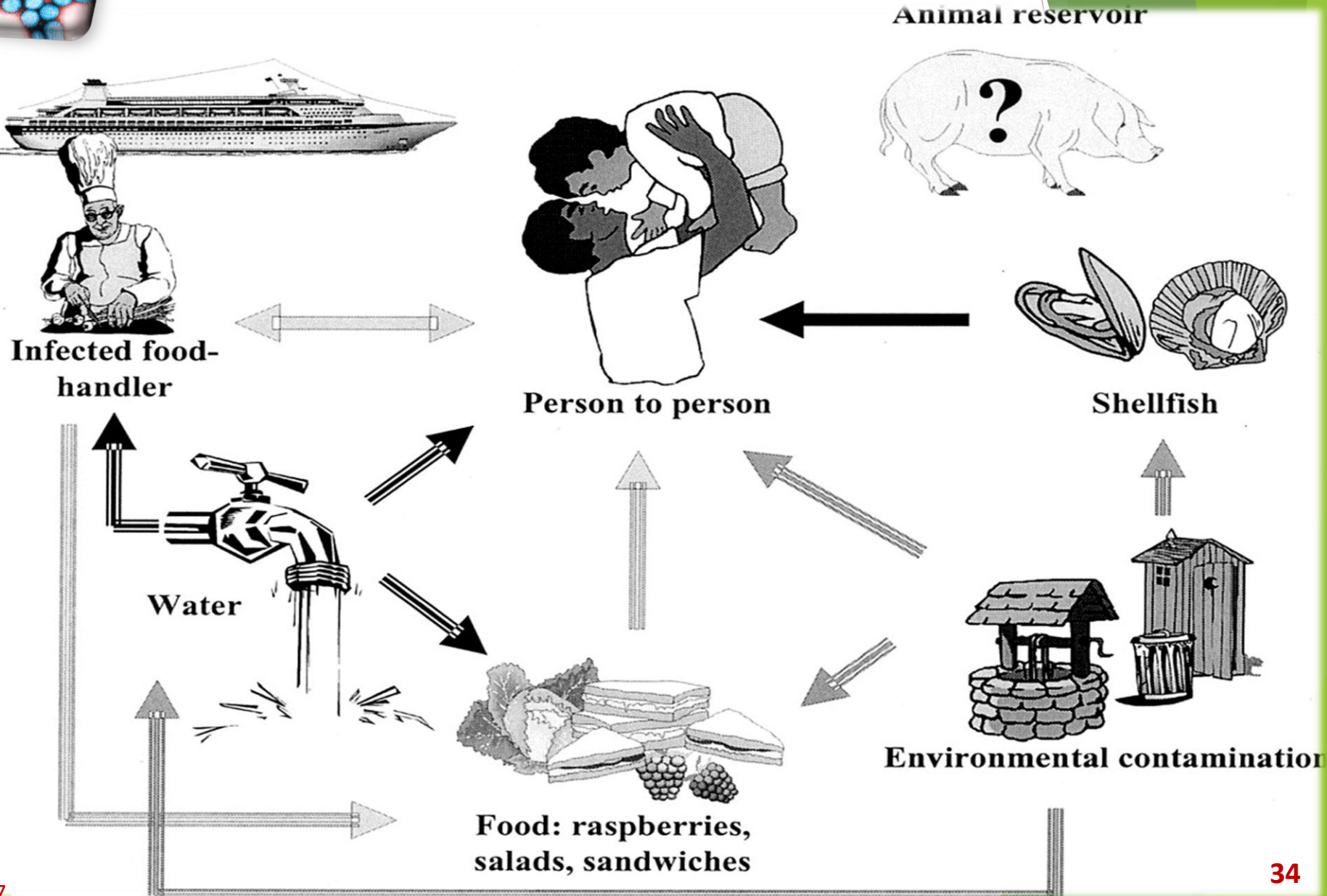
**Механизм** передачи – фекально-оральный, возможен и воздушно-капельный, когда возбудители попадают в воздух с капельками рвотных масс.

**Инкубационный период** – 12-48 ч, продолжительность заболевания – 2–5 дней; выделение вируса достигает максимума на 1–2 день после инфицирования ( $10^8$  копий вирусной РНК на 1 г фекалий).





# Пути и факторы передачи *Norwalk virus* (NV)





# Эпидемиология *Norwalk virus-инфекции* (НВИ)

Распространение норовирусной инфекции носит повсеместный характер. Заболеваемость норовирусной инфекцией имеет слабо выраженную **осеннее-зимне-весеннюю сезонность**.

**Спорадические случаи** и вспышки норовирус-ассоциированного гастроэнтерита наблюдаются в **течение всего года**.

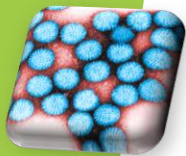
В осенние месяцы начинается подъем заболеваемости норовирусной инфекцией, который предшествует подъему заболеваемости ротавирусным гастроэнтеритом.

В летние месяцы заболеваемость норовирусной инфекцией снижается, однако могут возникать вспышки заболевания в местах организованного отдыха.

Исключительно высокая скорость распространения возбудителя при некоторых вспышках заболевания объясняется тем, что вирус может распространяться аэрогенным путем.







# Эпидемиология НВИ

Основную роль в поддержании циркуляции НВ среди населения играют **следующие факторы:**

- ❖ низкая инфицирующая доза,
- ❖ высокая восприимчивость людей,
- ❖ неполная изоляция заболевших и отсутствие изоляции реконвалесцентов,
- ❖ продолжительное выделение вируса после перенесенной инфекции,
- ❖ длительное сохранение жизнеспособности вирусов на контаминированных предметах, более высокая, чем у большинства бактерий и других вирусных патогенов,
- ❖ устойчивость к действию дезинфектантов,
- ❖ короткий инкубационный период.

д.м.н. Таран Татьяна Викторовна

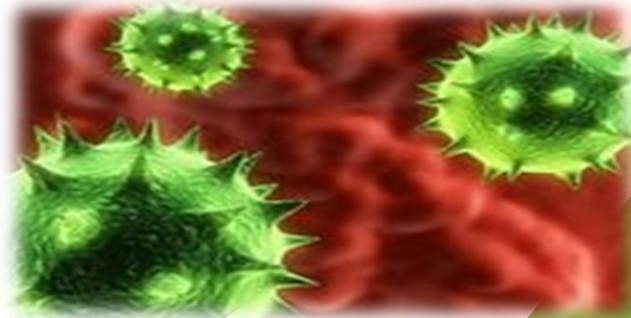
# Иммунитет при НВИ

Инфицирование норовирусами вызывает появление специфических сывороточных АТ (Ig M, Ig G), а также повышение в тонком кишечнике синтеза **Ig A**, которые блокируют связывание вирусной частицы с рецепторами и препятствуют повторному инфицированию.

Индукцируется **краткосрочный (6-14 недель)** и **долгосрочный (9-15 месяцев)** гомологичный иммунный ответ.

В течение более длительного времени (27-42 месяца) иммунитет не сохраняется.

Существует генетически обусловленная невосприимчивость к норовирусной инфекции (до 15 % в популяции).

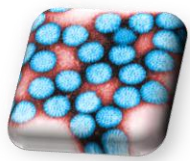


# Патогенез НВИ

Несмотря на то, что многие стороны патогенеза остаются неясными, клинические данные свидетельствуют о том, что характер поражения слизистой желудочно-кишечного тракта у больных с ГЭ, обусловленными ротавирусами и Norwalk-подобными вирусами, имеет сходные черты.

В частности, развитие диарейного синдрома обусловлено, прежде всего, **вторичной дисахаридазной недостаточностью** вследствие поражения вирусами проксимальных отделов тонкой кишки.

Исследования, проведенные на волонтерах, показывают, что у больных с ГЭ также отмечается нарушение моторной функции желудка, тогда как изменения в слизистой желудка отсутствуют.



## Клиника *Norwalk virus-инфекции* (НВИ)

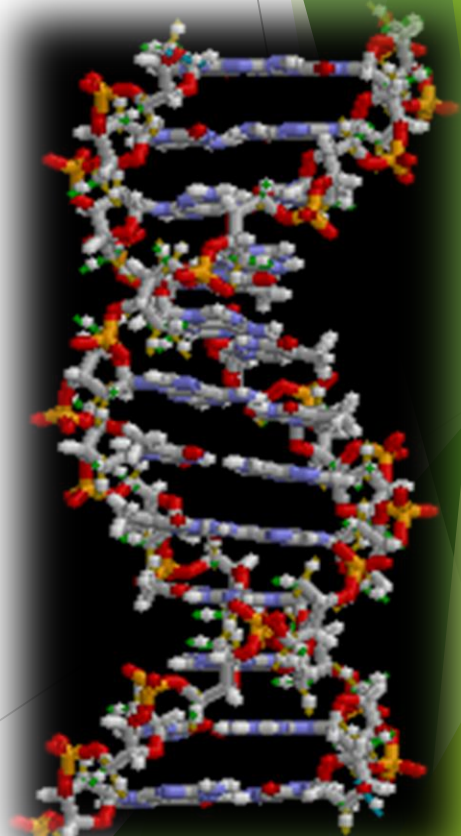
- ❖ **Инкубационный период** - от 12 до 24 ч, нередко длится 48 ч., однако выделение вируса может сохраняться от 3 недель до месяца после заражения.

**Клиническая картина** характеризуется триадой симптомов: **лихорадка, рвота и диарея.**



# Лабораторная диагностика НВИ

- ▶ Метод электронной микроскопии
- ▶ Норовирус диагностируют при помощи **ПЦР** либо по анализам **ПЦР в реальном времени** (разработаны методики «реал-тайм»-ПЦР для выявления норовирусов I-й и II-й геногрупп.), которые показывают результат уже через несколько часов.
- ▶ Данные анализы достаточно чувствительны и могут определять концентрацию патогена до 10 вирусных частиц.
- ▶ Такие тесты как ИФА (и другие серологические тесты) с использованием известного АГ или АТ против разных штаммов норовируса доступны на коммерческой основе, но они обладают недостаточной точностью и чувствительностью.



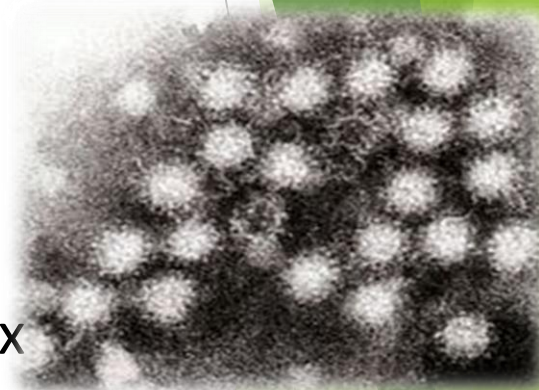


В рамках международного проекта **Noronet** функционирует интернет-система, позволяющая провести **генотипирование штамма** на основе сравнения полученной нуклеотидной последовательности соответствующего участка с имеющимися в базе данных последовательностями типовых штаммов

[<http://www.rivm.nl/mpf/norovirus/typingtool>].

В случае **выявления нового генотипа** для определения наиболее близких нуклеотидных последовательностей может быть использован алгоритм BLAST

[<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/>].



Фотография норуолквируса, полученная с помощью трансмиссионного электронного микроскопа. Разрешение = 50 нм

# Секвенирование участков генома норовирусов

Определение нуклеотидных последовательностей отдельных участков генома норовирусов и последующий **филогенетический анализ** способствуют решению конкретных эпидемиологических задач.

- Сравнение участков гена РНК-зависимой РНК-полимеразы и N/S-домена капсидного белка позволяет определить **принадлежность** норовируса к той или иной геногруппе, генотипу или геноварианту, в частности, **зафиксировать появление в популяции нового эпидемического варианта**.
- Появление нового геноварианта генотипа **GII.4** в последние годы коррелировало с ростом заболеваемости норовирусным ГЭ, и, вероятно, может в дальнейшем служить прогностическим признаком осложнения эпидситуации по НВИ.
- Эпидемиологическим маркером при расследовании вспышек и установлении взаимосвязей в очагах инфекции является **анализ наиболее переменного участка генома** норовирусов, кодирующего субдомен Р2 основного капсидного белка. Показана 100 %-ная идентичность данного участка у норовирусов, выделенных в ходе одной вспышки.
- Анализ этого штаммоспецифического участка является инструментом для отслеживания передачи вируса, оценки единства или множественности источников инфекции.

# Лечение НВИ

- ▶ Лечение больных **патогенетическое**.
- ▶ Основная цель – борьба с дегидратацией, токсикозом, нарушением функции сердечно-сосудистой системы.
- ▶ Противовирусных препаратов с доказанной эффективностью в отношении Норфолк-вируса до настоящего времени не разработано.
- ▶ Антидиарейные препараты не рекомендованы ни в одной возрастной группе.



# Специфическая профилактика НВИ - **нет**

Сложность создания эффективной вакцины состоит в том, что вирус постоянно **мутирует**, и каждые 2-4 года появляется новый штамм патогена.

## Два методических подхода:

- ❖ создание нереплицирующихся субъединичных вакцин на основе вирусоподобных частиц, сконструированных из капсидного белка;
- ❖ создание съедобных вакцин на основе трансгенных растений.

В 2007 г. компания LigoCyte Pharmaceuticals Inc. сообщила об проведении 1-й фазы клинического исследования вакцины против **норовирусной инфекции - неудачно.**





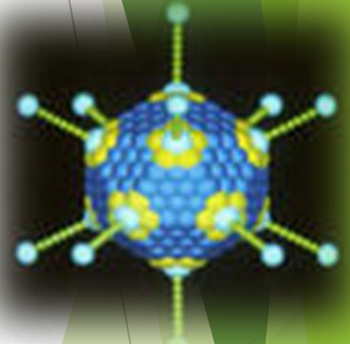
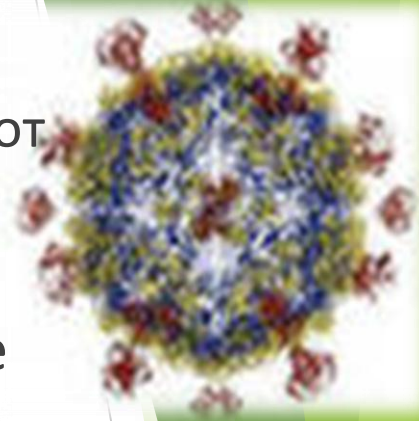
# Неспецифическая профилактика НВИ





# Астровирусная инфекция

- ▶ **Семейство *Astroviridae*** (*Astron* – звезда, от звездчатой формы вирионов), видимых при электронной микроскопии
- ▶ Астровирусы – РНК(+, однонитевая) содержащие вирусы размером около 28 нм.
- ▶ • Форма – **сферическая**, икосаэдрическая симметрия; похож на 5-6-конечную звезду Давида
- ▶ • Размеры (диаметр) – 27-34 нм, в зависимости от источника выделения и способа культивирования
- ▶ • Фосфолипидная оболочка – **отсутствует**
- ▶ • Звездчатые структуры присутствуют лишь у 10 % вирионов, видимых при ЭМ
- ▶ • Содержат 3 вирионных белка (p1A, p1AB, p1C)



Семейство ***Astroviridae*** включает **2** рода:

***Avastrovirus*** (от лат. Avis- птица, т.е. **вирус птиц**)

***Matastrovirus*** (от лат. mamma – молочная железа, т.е. **вирус млекопитающих**).



**Природные резервуары астровирусов**

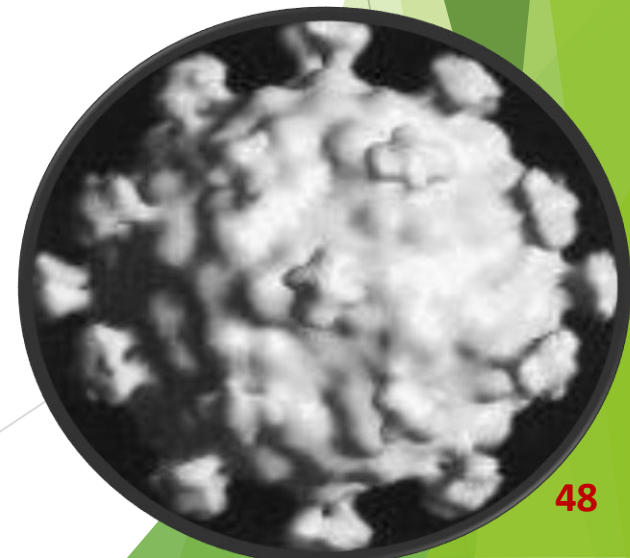


**и др.**

- ❖ Идентифицировано **8 серотипов астровирусов (HAsV)**, наибольшее распространение у детей имеют **1** и **2** серотипы (генотипы) **HAsV**, у лиц старшего возраста – **4-й**
- ❖ Вирус способен к размножению в клетках почек эмбриона человека в присутствии трипсина

# Астровирусы (NAstV)

- ▶ **Резистентность:**
  - нечувствительны к органическим растворителям (хлороформ) и детергентам;
  - Устойчивы в интервалах рН, начиная с рН=3,0, и до 7,0.
- ▶ • Важной вехой в изучении астровирусов явилось культивирование астровирусов на культуре клеток
- ▶ • Конец 80-х годов ознаменовался разработкой ИФА для диагностики астровирусного АГ в фекалиях
- ▶ • В 1993 г астровирусы были выделены в отдельное Family *Astroviridae*



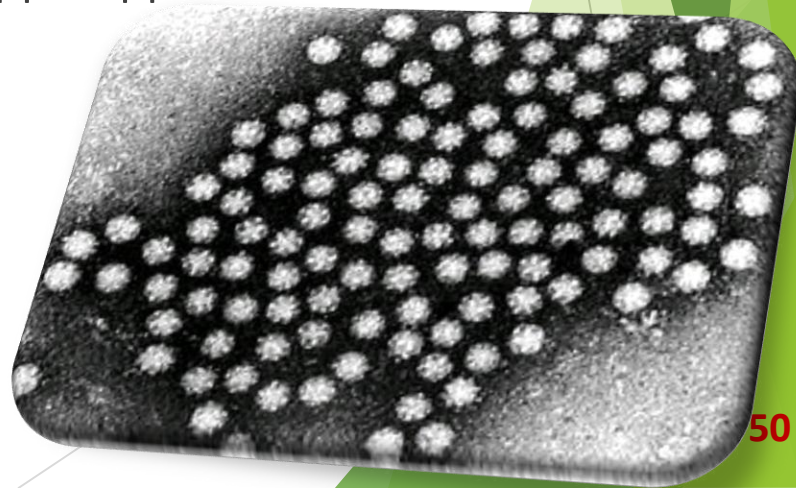
# Эпидемиологические особенности астровирусной инфекции (АстВИ)

- ▶ Астровирусы распространены по всему миру.
- ▶ **Источником** АстВИ является человек с клинически выраженной или бессимптомной формами заболевания.
- ▶ **Носительство** астровирусной инфекции **не** доказано.
- ▶ Передаются астровирусы посредством фекально-орального механизма передачи, возможен также контактно-бытовой механизм.
- ▶ **Пути передачи** вируса: контактный, алиментарный, водный.
- ▶ АстВИ преимущественно поражает детей, пожилых людей и лиц с иммунодефицитом. Среди причин вирусного гастроэнтерита у детей до 5 лет АстВИ занимает второе место после ротавирусов.
- ▶ **Пик** заболеваемости – сезонность при астровирусных ГЭ не типична.

# Особенности клинической картины АстВИ

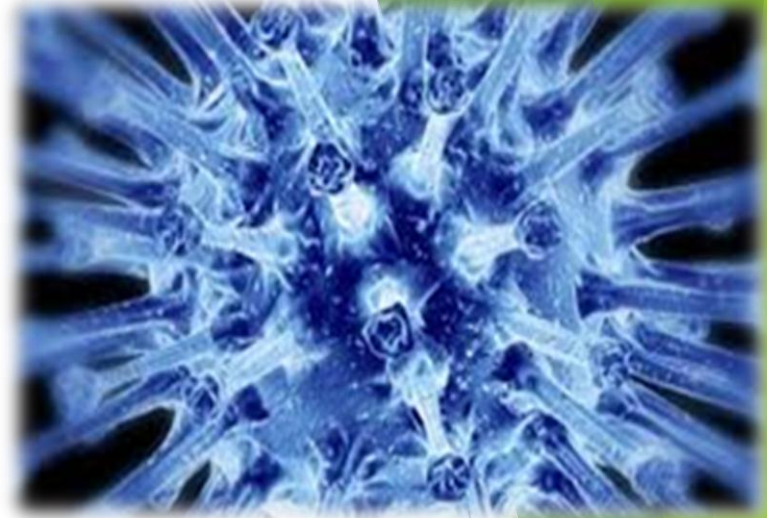
- ▶ •Инкубационный период астровирусной инфекции составляет 3-4 дня.
- ▶ •Клиническая картина характеризуется:
  - Диареей (водянистой),
  - рвотой,
  - абдоминальной болью,
  - субфебрильной лихорадкой,
  - астеническим синдромом.
- ▶ Длительность заболевания 2-3 дня, характерно циклическое течение.
- ▶ Преимущественно болеют дети до 7 лет, причем наиболее часто заболевание регистрируется у детей до года.

**Клинически развитие АстВИ напоминает РИ, хотя протекает более легко с превалированием водянистой диареи**





# Астровирусы - HAsV



- ▶ **Лечение:** симптоматическое
- ▶ **Иммунитет** – стойкий
- ▶ **Вакцины** – не разработаны

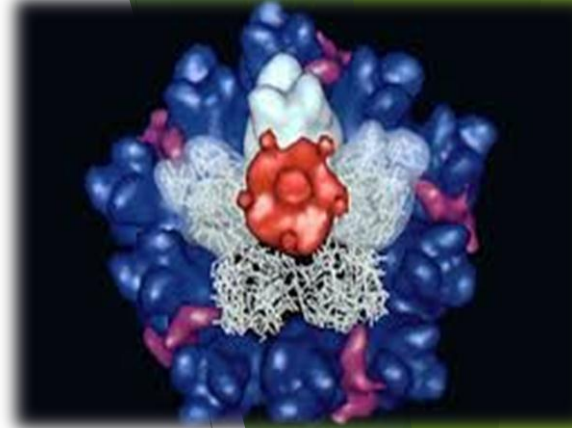
В последние годы все чаще стали обращать внимание на возрастающее значение **астровирусов** в развитии диарей у лиц с иммунодефицитами, включая ВИЧ-инфекцию, а также при нозокомиальных инфекциях.

# Астровирусы

- ▶ При изучении распространенности астровирусной инфекции среди **детей** по обнаружению сывороточных АТ удалось установить, что до 71 % детей в возрасте от 3 до 4 лет имеют антитела к астровирусам, хотя в анамнезе у них признаки заболевания отсутствовали.
- ▶ Интересные данные получены в ходе исследования, в котором приняли участие **17 взрослых**. Было установлено, что астровирусы обладают низкой патогенностью, поскольку, несмотря на инфицирование, клинические признаки заболевания были зарегистрированы только у одного человека, тогда как антительный ответ выявлялся у большинства испытуемых.

## Методы диагностики АстВИ

- ▶ Вирусологический – на культуре клеток с последующей идентификацией
- ▶ Серологический (ИФА – обнаружение АГ **HAsV** в фекалиях)
- ▶ Электронная микроскопия
- ▶ Детекция НК **HAsV** (ПЦР)



**Материал для исследований:** нативные образцы фекалий, собранные в первые 72 ч от начала заболевания



Набор реагентов для определения АГ **HAsV** в кале экспресс-методом

# Диагностика АстВИ

- ▶ В **острую** фазу заболевания для диагностики инфекции определяют **АГ** в фекалиях методом **ИФА** либо **НК** методом **ПЦР**.
- ▶ На **поздних стадиях** заболевания предпочтение должно отдаваться более чувствительному ПЦР (**10<sup>2</sup>** частиц на 1 мл кала).
- ▶ Поскольку распространенность астровирусов ниже, чем ротавирусов и норовирусов, наборы реагентов для их выявления являются более дорогостоящими, что делает оправданным использование комбинированных (**мультиплексных**) наборов, при использовании которых **НАsV** могут быть выявлены параллельно с более распространенными патогенами.



**RIDASCREEN® Astrovirus** – набор для ИФА на основе моноклональных АТ (ИФА для количественного обнаружения **НАsV** в образцах кала для диагностики in vitro.)

# Иммуноферментные тест-системы

Набор реагентов для иммуноферментного выявления антигена ротавируса человека

**«Ротавирус-антиген-ИФА-Бест» (ЗАО «Вектор», Новосибирск).**

**Тест RIDASCREEN® Астровирус**  
(RIDASCREEN® Astrovirus )

– **диагностическая *in vitro* тест-система** для выявления **антигена Astrovirus** в образцах кала (ЗАО «Аналитика», Москва).

**Тест RIDASCREEN® Norovirus**

– **диагностическая тест-система** для выявления ***in vitro* норовирусов геногруппы I и геногруппы II** в образцах кала человека (ЗАО «Аналитика», Москва).

д.м.н. Таран Татьяна Викторовна



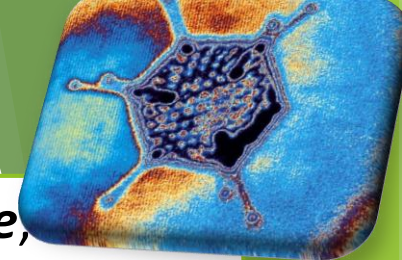
**Pharmacia**  
FABBRICAZIONE S. PAVIA

**CITO TEST ASTRO**

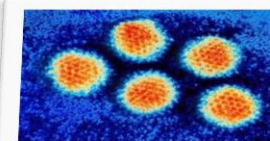
- Одношаговый иммунохроматографический анализ для качественного определения антигенов астровирусов в фекалиях
- Результат теста через 10 минут
- Чувствительность >94%
- Специфичность >99%



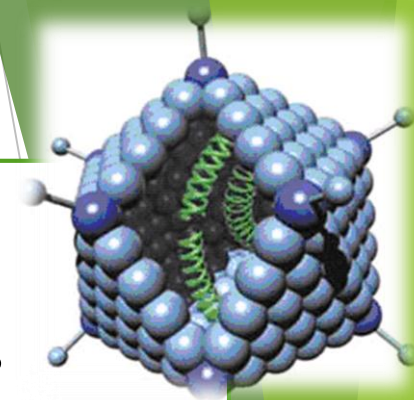
# Кишечные аденовирусы



- ▶ Кишечные аденовирусы относятся к семейству *Adenoviridae*, род *Mastadenovirus*.
- ▶ Это простой ДНК геномный (двуцепочечная, линейная) вирус, вирион — 70-90 нм в диаметре.
- ▶ Капсид имеет икосаэдрическую симметрию и антенноподобные выступы (фибры) на каждом из 12 углов.
- ▶ С симптоматикой ОКИ в настоящее время доказательно ассоциированы только аденовирусы **группы F (40 и 41 типы)**.
- ▶ **Репликация** вирусов осуществляется в ядре клеток. После вхождения в ядро геном вируса транскрибируется клеточной РНК-полимеразой II.
- ▶ Аденовирусная инфекция не обладает клиническими особенностями, позволяющими дифференцировать ее от других кишечных инфекций.
- ▶ В нашей стране на основании проведенных пилотных исследований можно утверждать, что аденовирусы группы **F** занимают 4–5 место по распространенности среди вирусных агентов, вызывающих ОКИ.



# Кишечные аденовирусы



## Сравнительная характеристика методов лабораторной диагностики

- ▶ Выявление **НК** аденовирусов группы F (40 и 41 типы) в фекалиях проводится при использовании **ПЦР**. Метод обладает высокой диагностической чувствительностью и специфичностью и позволяют избежать гипердиагностики ОКИ аденовирусной этиологии.
- ▶ Для выявления **АГ** аденовирусов в фекалиях и **АТ** в крови используют метод **ИФА**.
- ▶ Основным фактором, ограничивающим использование серологических методов, является их **недостаточная специфичность в отношении аденовирусов группы F**. Применение таких исследований можно рекомендовать в качестве скрининговых при анализе групповых случаев заболеваний.

# Кишечные аденовирусы

## Показания к применению различных лабораторных исследований

- ▶ Выявление **АГ** аденовирусов в фекалиях может применяться при скрининговых исследованиях с последующим подтверждением принадлежности выявленных аденовирусов к группе **F**.
- ▶ При анализе спорадических случаев ОКИ рекомендовано выявление **НК** методом **ПЦР** для дифференцированного выявления аденовирусов группы F. Применение ПЦР-исследований обеспечивает необходимый уровень диагностической чувствительности при обследовании лиц на поздних стадиях заболевания.
- ▶ Целесообразно использование комбинированных (мультиплексных) диагностических тестов, в которых аденовирусы группы **F** выявляются параллельно с другими распространенными патогенами.

# Кишечные аденовирусы

- ▶ **Пути передачи.** Основной механизм передачи — фекально-оральный.
- ▶ **Эпидемиология.** От 2 до 22 % случаев диарейных инфекций у детей ассоциируются с кишечными аденовирусами. Отмечаются вспышки инфекции в госпиталях, детских садах. Наиболее часто болеют дети. Частота выявления антител в сыворотке крови детей увеличивается на первом году жизни, а к 3-4 году они выявляются примерно у 50 % детей.
- ▶ **Патогенез заболевания.** Инкубационный период заболевания — 3-10 дней. Характеризуется более длительным течением в сравнении с ротавирусной инфекцией, меньшей лихорадкой и дегидратацией. Диарея продолжается от 6 до 9 дней и может варьировать от 4 до 23 дней, может сопровождаться рвотой и лихорадкой.
- ▶ **Лечение и профилактика** — аналогичны другим вирусным гастроэнтеритам.

# Лаб. диагностика кишечных аденовирусных инфекций (КАВИ)

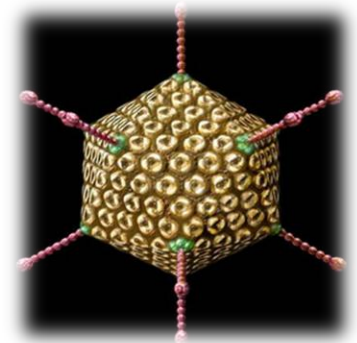
## ► Показания к обследованию

- ❖ В период сезонного подъема заболеваемости (октябрь-март) – все пациенты с симптоматикой ОКИ;
- ❖ вне сезонного подъема заболеваемости – пациенты с диарейным синдромом на этапе расширенного обследования.

## ► **Материал для исследований:** нативные образцы фекалий, собранные в первые 72 ч от начала заболевания.

## ► **Этиологическая лабораторная диагностика** включает:

- ❖ **ЭМ**;
- ❖ выявление **АГ** аденовирусов в фекалиях (ИФА);
- ❖ выявление **АТ** к аденовирусам в сыворотке крови (ИФА);
- ❖ выявление **НК** аденовирусов в фекалиях (ПЦР);
- ❖ **Вирусологический** метод — выделение вируса на **культуре клеток** CoCo-2.

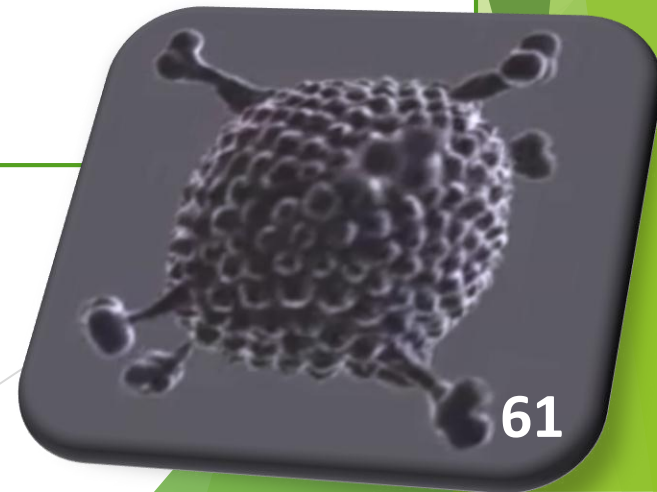




# Кишечные аденовирусы

## Особенности интерпретации результатов лабораторных исследований

- ▶ Интерпретация результатов выявления **НК** вируса методом **ПЦР**, обеспечивающих дифференцировку **40** и **41** типов аденовирусов, не вызывает затруднений.
- ▶ Выявление **АГ**. Высокая частота бессимптомного носительства аденовирусов других групп существенно снижает диагностическую значимость выявления **АГ** методом **ИФА**, т.к. в результате исследования происходит обнаружение АГ аденовирусов не только группы F (40 и 41 типов) – гипердиагностика.



# Заключение по способам верификации диагноза вирусных ГЭ

- ▶ Поскольку клиническая картина при вирусных ГЭ отличается неспецифичностью, диагноз должен подтверждаться **лабораторными исследованиями.**
- ▶ **ЭМ** – высокая стоимость проведения анализа и его относительно невысокая чувствительность
- ▶ **ПЦР** – одним из наиболее перспективных методов диагностики вирусных ГЭ, чувствительность и специфичность оцениваются исключительно высоко (как правило –  $10^2$  частиц на 1мл материала).
- ▶ **ИФА** и др. серологические методы – более чувствительны, чем ЭМ, но менее чувствительны, чем ПЦР
- ▶ К сожалению, на сегодняшний день имеются реальные проблемы, связанные с верификацией вирусов у больных с вирусными ГЭ, поскольку единой «панели» какого-либо метода исследования на различные вирусы **не существует.**

## Заключение

- ▶ Накопленные к сегодняшнему дню данные наглядно свидетельствуют о существенном удельном весе вирусных ГЭ в патологии человека. К числу установленных возбудителей вирусных ГЭ относятся ротавирусы, калицивирусы человека (Norwalk-подобные вирусы), кишечные аденовирусы и астровирусы, однако этот список далеко не полный.
- ▶ Даже применение современных молекулярно-генетических методов диагностики позволяет верифицировать диагноз только в половине регистрируемых случаев вирусных ГЭ. Последнее может служить наглядным свидетельством недостаточной изученности этой группы инфекционных болезней.
- ▶ На основании вышеизложенного следует сделать вывод, что при любых вспышках ОКИ, особенно возникающих в детских организованных коллективах, пациентов необходимо обязательно обследовать на вирусную этиологию (включая весь спектр известных вирусов, а не только на ротавирусы), что позволит оптимизировать способы лечения больных и противоэпидемические мероприятия.



Благодарю за внимание