

**МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕГО СПЕЦИАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

На правах рукописи

УДК. 616. 9. 071. 053. 5

ШОДИЕВА ДИЛАФРУЗ АБДУЖАЛОЛОНА

***КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА РОТАВИРУСНОЙ
ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ***

СПЕЦИАЛЬНОСТЬ - 5А 720203

детские инфекционные болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание академической степени магистра

**Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Вафакулов С. Х**

САМАРКАНД-2013

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ	5
Глава I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
1.1. Современное состояние проблемы ротавирусной инфекции.....	10
1.2. Современные подходы к диагностике ротавирусной инфекции.....	16
Глава II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1. Общая характеристика обследуемых больных.....	27
2.2. Методы исследования ротавирусной инфекции.....	31
Глава III. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	
3.1. Характеристика этиологической структуры спорадических ротавирусных кишечных инфекций у детей.....	34
3.2. Клинические особенности ротавирусной инфекции у детей разных возрастных групп.....	36
Глава IV. ОБСУЖДЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ	
4.1. Клиническая характеристика течения ротавирусной инфекции в сравнение с другими заболеваниями.....	57
4.2. Анализ клинических симптомов и особенностей течения спорадических ротавирусной инфекцией.....	64

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	72
ВЫВОДЫ.....	77
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	78
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	79

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

IgG	- иммуноглобулин G
АВИ	- астровирусная инфекция
ВБИ	- внутрибольничная инфекция
ВДЗ	- вирусные диарейные заболевания
ВОЗ,	- Всемирная Организация Здравоохранения
ЖКТ	- желудочно-кишечный тракт
ИФА	- иммуноферментный анализ
КИНЭ	- кишечные инфекции неуточненной этиологии
Нв	- норовирус
НВИ	- норовирусная инфекция
ОГЭ	- острые гастроэнтериты
ОКИ	- острые кишечные инфекции
ПЦР	- полимеразная цепная реакция
Рв	- ротавирус
РВИ	- ротавирусная инфекция
ЧСС	- частота сердечных сокращений

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы.

Острые кишечные инфекции (ОКИ) в структуре инфекционной заболеваемости у детей занимают второе место после острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ). Характеризуется сезонностью и возрастной избирательности заболеваемости, развитием нестойкого, кратковременного видоспецифического иммунитета, что предполагает повторное развития инфекционного процесса, вызванного другим возбудителем в течение ограниченного времени.

По данным ВОЗ в мире ежегодно болеют острыми желудочно-кишечными инфекционными болезнями более 1 миллиарда человек, из которых 65-70 % составляют дети в возрасте до 2 лет.

Широкая распространенность кишечных инфекций в Узбекистане, обусловленная природно-климатическими особенностями южного региона, подчеркивает их значимость в социально-экономическом плане [64, 43].

В структуре кишечных инфекций значительное место продолжают занимать дети до школьного возраста [36, 44, 65]. ОКИ у детей продолжают оставаться актуальной проблемой здравоохранения, поскольку наносят большой ущерб здоровью детей и экономики страны [17, 21, 53]. Вирусные кишечные инфекции относятся к «вновь возникающим инфекционным болезням», значение которых в последние годы постоянно возрастает. Начиная с 1972 года были открыты основные известные на сегодняшний день вирусные возбудители острых кишечных инфекций (ОКИ) – норо-, рота- астро- сапо- и аденовирусы, доказана их роль в возникновении кишечных инфекций у людей, разработаны высокочувствительные и специфичные методы диагностики [4, 17, 20, 108].

Актуальность проблемы кишечных инфекций вирусной этиологии определяется их повсеместным распространением, высокой заболеваемостью и значительным социально-экономическим ущербом. Вирусы вызывают от

60 до 90% верифицированных кишечных инфекций у детей раннего возраста [5, 22, 36, 87, 103].

Острые желудочно-кишечные заболевания у детей из-за их широкой распространенности представляют значительную проблему здравоохранения.

Среди инфекционных заболеваний у детей раннего возраста диареи занимают второе место после острых респираторных вирусных инфекций, а в развивающихся странах они являются одной из наиболее частых причин детской смертности. Несмотря на значительные успехи в изучении кишечных инфекций у детей, вопросы этиологической расшифровки окончательно не решены. До настоящего времени даже и за рубежом при применении бактериологических и серологических методов диагностики удавалось установить этиологию острых кишечных заболеваний только у 20-50% больных (Тимофеева Г. А., Дроздов С. Г., Yosan R).

Основными возбудителями диарейных заболеваний у детей являются ротавирусы (Рв) [19, 41, 99].

У детей вирусы вызывают многочисленные вспышки ОКИ с различными путями передачи инфекции [4, 15, 20, 33, 102], основными возбудителями которых являются ротавирусы [2, 30, 128].

Из всех известных вирусных возбудителей ОКИ на практике выявляются только ротавирусы, причем даже у детей отмечается существенная гиподиагностика ротавирусной инфекции (РВИ) [15, 35, 89]. Другие вирусные патогены стали исследоваться в отдельных научно-исследовательских учреждениях в качестве этиологических агентов вспышек ОКИ только в последние годы.

Сложившаяся ситуация обусловлена низкой результативностью традиционно доступной для широкого практического применения рутинной микробиологической диагностики, спектр которой ограничен детекцией бактериальной флоры и не позволяет эффективно решать вопросы этиологической диагностики ОКИ [24, 40, 106].

Сравнительных исследований клинического течения вирусных ОКИ у взрослых не проводилось, в то время как у детей наиболее тяжело протекала ротавирусная инфекция, наиболее легко - астровирусная. Тяжесть РВИ была обусловлена максимальной продолжительностью и выраженностью всех основных синдромов [12, 60, 204].

Согласно данным отдельных авторов, определенное влияние на течение вирусных ОКИ мог оказывать генотип возбудителя, однако представленные в литературе сведения неоднозначны.

Актуальным направлением исследования вирусных ОКИ является изучение вопросов патогенеза и формирования иммунного ответа, которые во многом остаются неисследованными или спорными, что в значительной степени связано с невозможностью выделения возбудителей для РВИ.

Таким образом, для повышения эффективности диагностики и лечения кишечных инфекций представляется необходимым исследование значимости вирусов в этиологической структуре ОКИ у детей на основе применения молекулярно-генетических методов, а также эпидемиологических, патогенетических и клинических аспектов РВИ у детей, выявление групп риска по тяжелому течению и развитию осложнений.

Цель исследования: выявление вклада ротавирусов в структуру заболеваемости, оптимизация диагностики и определение клинико-эпидемиологических особенностей ротавирусных кишечных инфекций у детей.

Задачи исследования:

1. Выявить эпидемиологические аспекты и исследовать особенности их сезонного и возрастного распределения ротавирусных кишечных инфекций.
2. Представить сравнительную характеристику клинических симптомов ротавирусных диарейных заболеваний в динамике болезни.
3. Выявить группы риска по тяжелому течению и развитию осложнений.

4. Разработать алгоритм диагностики ротавирусных кишечных инфекций.

Основные положения, выносимые на защиту:

Вклад ротавирусов в этиологическую структуру кишечных инфекций у детей сопоставим, а в ряде случаев превосходит вклад патогенных бактерий.

Не существует патогномичных симптомов, позволяющих различать ротавирусные кишечные инфекции. Диагностика ротавирусных кишечных инфекций должна основываться на клинических проявлениях и применении молекулярно-генетических методов с учетом сезонности.

В группе вирусных кишечных инфекций наиболее тяжело протекает ротавирусная инфекция.

Дети до года относятся к группе риска по тяжелому течению и развитию осложнений при ротавирусных кишечных инфекциях.

Ротавирусные кишечные инфекции в сравнении с бактериальными имеют более короткое и благоприятное течение.

Научная новизна:

1. Выявлена впервые распространенность острых кишечных инфекций ротавирусной этиологии у госпитализированных в инфекционное отделение детей.

2. Впервые представлены симптоматика и сравнительная характеристика клинического течения спорадических случаев ротавирусной инфекций у детей.

3. Выявлены диагностические критерии ротавирусных кишечных инфекций на основе использования современных лабораторных технологий.

Практическая значимость:

Практическая значимость работы заключается в:

- оптимизации диагностики ротавирусных кишечных инфекций на основе разработанного стандартного алгоритма обследования больных, включающего оценку клинического течения болезни и использование молекулярно-генетических методов исследования,

- разработке диагностических критериев ротавирусных кишечных инфекций.

Опубликованность результатов

Основные положения и результаты исследования используются в повседневной практической работе инфекционной больницы Самаркандской области. По материалам диссертации опубликовано 2 научные статьи, 1 тезис и 1 учебно-методическое пособие.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 100 страницах компьютерного текста шрифтом «Times New Roman» №14, состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов и практических рекомендаций, указателя использованной литературы. Работа иллюстрирована 10 таблицами и 8 рисунками. Список использованной литературы включает 197 источников, из них 133 на русском и 64 на иностранных языках.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1. 1. Современное состояние проблемы ротавирусной инфекции

В настоящее время острые кишечные инфекции продолжают оставаться серьезной проблемой для здравоохранения многих стран, в том числе и Узбекистана. Острые кишечные инфекции (ОКИ) остаются значимой проблемой здравоохранения XXI века, что связано с сохраняющейся высокой заболеваемостью во всех возрастных группах. Самый высокий уровень наблюдается в развивающихся странах, где каждый ребенок ежегодно переносит более трех эпизодов кишечной инфекции. Эпидемический процесс в этих странах характеризуется высокой смертностью в группе детей раннего возраста: до 2,5 - 3,2 млн. случаев в год. В развитых странах уровень летальности при кишечных инфекциях невысок, в то же время заболеваемость и экономический ущерб весьма значительны. Этиологическая структура заболеваемости ОКИ не является постоянной: в различные периоды времени и в разных регионах она может варьировать. В данный момент на фоне значительных успехов, достигнутых в борьбе с бактериальными инфекциями, проблема борьбы с заболеваниями вирусной природы становится весьма актуальной. Связи с этим определяется высоким уровнем заболеваемости, в основном у детей. Вирусные инфекции являются одной из важнейших причин поражения органов дыхания у детей; они отягощают течение других болезней и имеют немалый удельный вес среди причин детской смертности [16, 28, 39, 101, 193].

Последние два десятилетия характеризуются большими успехами вирусологии. Возможность культивирования вирусов вне живого организма, внедрение в вирусологическую практику методов тканевых культур позволили вирусологам различных стран выделить и идентифицировать ряд вирусов, обитающих в кишечнике и дыхательных путях человека.

Среди проблем кишечных инфекций в последние годы все большее внимание исследователей занимают ротавирусные диареи. Ротавирусы

вошли в разряд распространенных возбудителей ОКИ у детей, как развивающихся, так и в развитых странах (ВОЗ 2002).

Однако, большинство из этих исследований касалось вспышек ротавирусных инфекций у детей. Данные о частоте распространения sporadических заболеваний и удельном весе ротавирусной инфекции среди всей группы острых кишечных инфекций у детей разноречивы. При этом диапазон разброса этих показателей варьирует больших, по мнению разных авторов, от 10% до 75-85% [8, 16, 51, 85, 91, 168], что зависит от многих факторов: различий в контингенте обследованных больных, неодинаковом возрастном составе обследованных детей с ОКИ, от выбора метода для лабораторной диагностики ротавирусной инфекции.

Так, К.К. Paniker и др. (1981) проводили выборочное обследование в течение 4 лет детей до 5 лет, больных ОКИ, в одном из городов на южном побережье Индии. С помощью электронно-микроскопического метода авторы выявили ротавирусы в стуле у 70,7% обследованных детей. Болгарские авторы (Шиндаров Л. И др. 2002), обследуя детей до 7 лет с ОКИ тем же методом (ЭМ), выявили ротавирусную инфекцию всего лишь у 11,2% детей. А. Linhares и др. в Бразилии в течение 2-х лет при обследовании 269 детей до 6 лет с диареей установили этиологическую связь с ротавирусами у 33,1% заболевших, в то время как бактериальная этиология (шигеллы, сальмонеллы, эшерихии) выявлена у 35% обследуемых. Представляют интерес данные этих авторов, что из 122 больных ротавирусной инфекцией у 67 детей одновременно с ротавирусами выявлялись другие патогенные микробы и вирусы. В Китае Fuxi Q. И др. (1991) среди 78 детей в возрасте от 2-х недель до 3-х лет с гастроэнтеритом выявили этиологическую связь с ротавирусами с помощью методов ЭМ и РСК у 84,9% детей, госпитализированных в стационар. При изучении sporadической заболеваемости ОКИ в 16% всех эпизодов диарей у детей до 2-х лет показали ротавирусную этиологию заболевания, применив для диагностики иммуноферментной метод.

По данным зарубежных авторов, в экономически развитых странах ротавирусы являются причиной диарей в среднем от 27% до 52% детей.

В работах отечественных авторов частота выявления ротавирусов у детей, больных ОКИ, колеблется от 9,5% до 75% на различных территориях нашей страны [22, 62, 67, 74, 77, 101]. Так, на широкое распространения РВИ, выявленной путем обследования детей с применением ЭМ и ИЭМ, указывают Л. К. Домбровская с соавт. (1999), г. Горький. Ротавирусы авторы выявили у 22,7% детей, больных ОКИ. У 90% здоровых детей к 3-х летнему возрасту они обнаружили специфические антитела. А. Г. Сергеев с соавт. (1999) при исследовании проб фекалий от 62 детей в возрасте от 6 месяцев до 2-х лет, больных острым гастроэнтеритом, с помощью тех же методов подтвердили Рв этиологию заболевания у 74% детей, при этом выявляли высокий процент (62,5%), проводивших серологическое обследование РВИ 818 больных детей, госпитализированных по поводу ОКИ за период с 1977 по 1984 гг., Рв гастроэнтерит диагностирован лишь у 17% обследованных детей до 3-х лет.

Ряд авторов полагает, что значение РВИ в этиологической структуре ОКИ меняется у детей разного возраста. Так, по мнению одних авторов от 40% до 76,6% всех больных Рв диареями составляют дети первого года жизни [28, 70, 83, 95, 117], о преимущественном поражении РВИ новорожденных (50-60%) и детей первых месяцев жизни сообщают как зарубежные авторы, так и другие исследователи [49, 50, 55, 66, 82], однако эти сообщения касаются в основном возрастных особенностей вспышек РВИ. В случаях sporadicческой заболеваемости РВИ чаще диагностирована у детей от 1 года до 2-х лет (до 50-60% по данным А. С. Анцуповой (1995) и Л.Ф. Сакварелидзе (1995). Другие исследователи описывали с наибольшей частотой (60-83%) РВИ у детей до 3-4 лет [13, 27, 56, 89, 148, 152].

Наряду с возрастом отмечается зависимость частоты выявления РВИ от сезона года. В настоящее время многими авторами признано, что вспышки РВИ имеют осенне-зимнюю сезонность [6, 18, 34, 84, 100, 147].

Возникновение вспышек в зимнее время объясняют лучшей выживаемостью (ротавирусов в окружающей среде при пониженных температурах [79, 197]. При похолодании ротавирусы выявляются и летом, в дождливый период в 3,5 раза чаще, чем в сухой [80, 114, 124]. Шекоян Л. А. и Хаустов В. И. с соавт. (1995) изучали групповые заболевания РВИ на Европейской территории страны и в Сибири и установили, что все вспышки с водным путем передачи имели характерную зимне-весеннюю сезонность.

Вопросы сезонного возникновения спорадической заболеваемости РВИ до настоящего времени дискутируется, при этом имеются лишь единичные сообщения об этиологической расшифровке спорадических случаев [3, 19, 65, 87, 119], однако в зимнее время года число их возрастает. Рв обнаруживались постоянно в испражнениях 40-50% обследованных детей в течение 9-11 месяцев.

Широкое распространение и сезонный характер РВИ связывают с тем, что она высококонтагиозна, легко передается от человека к человеку контактно-бытовым, пищевым путем, при этом многими авторами признается воздушно-капельный путь передачи, однако попытки выделить Рв со слизистых зева и носа пока безуспешны. В литературе много сведений о возможности внутрибольничного распространения РВИ и заражении детей вскоре после госпитализации, что требует проведения специальных мероприятий по разобщению больных с этой инфекцией от больных ОКИ другой этиологии. При проведении противоэпидемических мероприятий важно учитывать также, что продолжительность выделения Рв из испражнений заболевших составляет в среднем 7-10 дней [16, 17, 71, 98], реже 2-3 недель [17, 59, 132, 108].

В единичных работах сообщается о возможности бессимптомного вирусоносительства, выявляемого при обследовании детей на вспышках [29, 128, 147, 153]. Однако, вопрос этот нуждается в дальнейшем изучении на основе комплексного сопоставления клинико-анамнестических данных с

результатами вирусологического и серологического обследования здоровых контингентов детей.

Представленные материалы эпидемиологического изучения вирусных инфекций с поражением желудочно-кишечного тракта свидетельствуют, что в разные годы и в разных странах наблюдались эпидемические вспышки заболеваний, где нередко ведущим, а в некоторых случаях и единственным, синдромом была диарея. Специальные исследования по выяснению ее этиологии позволили установить вирусную природу, доказательством которой являлось выделение у больных вирусов РВИ, а также наличие ответной иммунологической реакции в виде нарастания уровня нейтрализующих антител к выделенным возбудителям.

Рассмотрение представленных данных показывает, что эпидемические вспышки диареи у детей наблюдаются достаточно часто и обуславливаются многообразием различных серотипов как ротавирусов так и норовирусов [3, 28, 65, 196].

Результаты наблюдений эпидемических вспышек достаточно убедительно доказывают как вероятность возникновения вирусных заболеваний, сопровождающихся диареей, так и возможность их диагностики. Несколько сложнее обстоит дело в отношении спорадических заболеваний с поражением желудочно-кишечного тракта вирусной этиологии.

Вирусологическое изучение спорадических острых кишечных заболеваний в настоящее время проводится как в странах СНГ, так и во многих странах мира. Впервые такие исследования были предприняты в США и Мексике, начиная с 1954 г. [38, 92, 109, 186].

Подводя итоги проведенных многолетних исследований, ученые констатировали, что в условиях детской больницы, куда попадают дети с диареями, в 80% случаев удалось расшифровать этиологию заболеваний.

Наиболее частыми были вирусные диареи (в 44%), реже кишечные бактериальные инфекции (22%) и смешанные вирусно-бактериальные заболевания(15%).

1.2. Современные подходы к диагностике ротавирусной инфекции

В течение трех последних десятилетий обнаружены более 20 «новых» возбудителей ОКИ (вирусы, бактерии, паразиты), разработаны высоко чувствительные и специфичные методы, диагностики, которые позволяют установить инфекционную природу большинства случаев диарейных заболеваний. Тем не менее; этиологическое подтверждение диагноза у детей и взрослых остается повсеместно недостаточным. В Узбекистане удельный вес кишечных инфекций установленной этиологии составляет в среднем 50-60 %. Основной причиной неудовлетворительной диагностики является отставание во внедрении в практику работы учреждений здравоохранения современных методов диагностики актуальных ОКИ.

В последние годы показано, что наиболее частой причиной острых кишечных инфекций у детей являются вирусы. Наиболее уязвимым контингентом при вирусных гастроэнтеритах являются дети раннего возраста. Вирусы также могут вызывать кишечные инфекции у взрослых. Группа вирусов, этиологическая роль которых в возникновении диарейных заболеваний человека доказана, невелика. К ним относятся норо- и сапо-вирусы из семейства *Caliciviridae*, ротавирусы, астровирусы, кишечные аденовирусы.

По данным зарубежных исследователей, в последние годы наблюдается изменение этиологической структуры ОКИ: на смену классическим бактериальным возбудителям приходят "новые" вирусы. Наиболее значимыми возбудителями эпидемической заболеваемости у детей являются норо, рота- и астровирусы.

В Узбекистане практически не исследованным остается вопрос о вкладе норо-, астро- и сапо-, аденовирусов, ротавирусов в этиологическую структуру ОКИ у детей. Практически нет данных о молекулярно-генетической характеристике норо-, рота- и астровирусов у детей в разных

регионах Узбекистана, не используются возможности современных технологий лабораторной диагностики.

Клиническая характеристика спорадических заболеваний РВИ представлена в ряде исследований, авторы которых ограничивались описанием триады симптомов – рвоты, лихорадки, диареи [2, 10, 14, 73, 115, 136, 153]. Частота и характер проявления отдельных симптомов РВИ у детей в этих работах описаны различно, причём диапазон различий этих данных достаточно велик.

Наиболее постоянным симптомом болезни у детей и у взрослых является диарея, которая отмечается у 80-100% заболевших [28, 36, 42, 74, 112, 193] и возникает остро, в 1-2 д/б. для РВИ характерен обильный, водянистый, пенистый стул, желтого цвета без патологических примесей, т.е. явления энтерита [18, 20, 35, 75, 87, 92, 98, 149]. У 10% больных выявляется обесцвеченный стул [16, 96]. В противоположность большинству авторов, в работах последних лет сообщается о возможности развития при РВИ явлений дистального колита с появлением в стуле патологических примесей (слизи, зелени, крови).

Кратность стула (от 2 до 20 раз) и продолжительность диареи (в среднем 4-7 дней) варьирует в зависимости от тяжести заболевания. Однако, отдельные авторы выявляли Рв или их антигены в фекалиях до 23-30 дня болезни [59, 68, 72, 161, 109].

Вторым характерным симптомом РВИ является рвота, причем по данным одних авторов она была почти постоянным симптомом, отмечающимся у 80-100% больных; по мнению других – рвота встречается не чаще, чем у половины заболевших [27, 70, 88, 97, 103]. Рвота, как правило, возникает в первые дни болезни, нередко предшествуя диарее, а у 23% больных – одновременно с поносом [3,16]. О связи рвоты с поражением желудка у больных Рв гастроэнтеритом свидетельствует не только клинические симптомы, но и результаты исследования биоптатов слизистой оболочки желудка. Кратность рвоты, по мнению большинства авторов,

составляет 1-2 раза в день [62, 67, 74, 87, 91]. Продолжительность рвоты у 70-80% больных составляет 2 дня и лишь у 10-20% больше 3-х дней [28, 43, 51, 92, 112, 129].

В острый период болезни у 10-16% больных детей рвота и понос сопровождаются болями в животе, возникающими чаще в эпигастральной и околопупочной области: боли спонтанные, нередко схваткообразные [58, 122, 146], у отдельных детей могут быть очень сильными.

Повышение температуры – менее постоянный симптом РВИ, частота которой, по мнению разных авторов, составляет от 43% до 87% [17, 45, 83, 98, 170, 187]. Подъем температуры, как правило, отмечается в первые 3 дня болезни [43, 95, 164, 180]. Однако, у 11% с РВИ авторы выделяли энтеропатогенные бактерии, т.е. имело место, вероятно, смешанная бактериально-вирусная инфекция. Вопросы дифференциальной диагностики разных форм РВИ с острыми кишечными заболеваниями другой этиологии в этой работе не освещены.

По данным большинства авторов [13, 58, 70, 89, 123] для РВИ у детей более характерна субфебрильная температура, однако в работах иностранных авторов представлены данные о возможности развития гипертермии, достигающей 39°-40° у половины больных [133, 141].

У части детей с выраженными симптомами поражения желудочно-кишечного тракта возможно развитие эксикоза I-III степени. По мнению разных авторов, частота развития эксикоза варьирует от 27% до 83% и зависит от возраста больных [16, 21, 29, 44, 64, 71, 165]. Чем меньше возраст ребенка, тем тяжелее протекает у них РВИ [52]. Для РВИ характерен изотонический тип эксикоза [10, 22, 89, 95], но некоторые авторы наряду с этим отмечали случаи гипертонической и гипотонической дегидратации [18, 63].

Противоречивы мнения разных авторов о частоте развития респираторного синдрома первых дней заболевания РВИ. Одни авторы выявляли его у 36-86% заболевших, при этом отмечалась его

кратковременность по сравнению с длительностью диареи [12,13, 22, 28, 38, 40, 70, 179].

При поражениях респираторного тракта были выявлены гиперемия и зернистость слизистых мягкого неба, небных дужек и язычка, реже – диффузная гиперемия барабанных перепонок, сопение носом, выпот на миндалинах, конъюнктивит [38, 89, 58, 130, 133].

Другая группа авторов либо не выявляла катаральные явления при РВИ у детей, либо связывала их появления с присоединением острых респираторного-вирусных инфекций [49, 51, 54, 128]. Так, Koorman Y. S. считает, что частое развитие РВИ в зимние месяцы связано с ослаблением иммунитета частыми респираторно-вирусными инфекциями. Стрелкова М. А. отметила значительные колебания частоты респираторного синдрома (от 30% до 58,3%) при разных условиях контакта между больными в стационаре, при этом у половины детей, больных ОКИ другой этиологии, также было отмечено наличие респираторных явлений.

Brandt C. D. (2000) при обследовании детей младшего возраста на одновременное присутствие респираторных вирусов и Рв выявлял двойную инфекцию у 10,7% из 484 обследованных детей.

В литературе имеются единичные сообщения о появлении сыпей у больных РВИ, однако по своему характеру описанная сыпь (петехиальная), вероятно, не является патогномичным признаком для этой инфекции [28, 33, 138, 146].

В некоторых работах есть указания на редкие случаи выявления патологии со стороны других органов. Например, увеличение печени В. П. Машилов отмечал у 2 из 33 детей РВИ. Явления гепатита с повышением активности трансаминаз описывали Dominik H. C., Maas Y. с соавт. (2001) 3-х умерших детей до 1 года выявляли поражение печени с жировым перерождением [16]. Явления энцефалопатии наблюдали [49, 86].

Более часто описываются изменения со стороны почек: у 10-20% больных с РВИ выявляется нестойкая альбуминурия, появляются гиалиновые

цилиндры (у 1-3%), причем, чем тяжелее протекает РВИ, тем значительнее нарушения функции почек, вплоть до развития ОПН. Carr M. соавт. находили определенную связь между уровнем мочевины крови и количеством ротавирусных частиц в испражнениях. Однако многие авторы связывают эти нарушения с гемодинамическими нарушениями на фоне выраженного эксикоза, причем считают, что изменения почек достоверны однако, многие авторы связывают эти нарушения с гемодинамическими нарушениями на фоне выраженного эксикоза, причем считают, что изменения почек достоверно чаще встречаются у больных РВИ, чем при других инфекциях и восстановление функции почек происходит медленно.

При копрологическом исследовании фекалий у больных РВИ характерно наличие растительной переваренной клетчатки, крахмальных зерен, йодофильной, неизмененных мышечных волокон с сохранением поперечной исчерченности, что указывает на ускорение пассажа пищевых масс, обусловленного повышением эвакуаторной функции кишечника. Некоторые авторы при ректороманоскопии отмечали катаральный проктосигмоидит [13, 16, 30]. На транзиторное снижение активности лактазы при РВИ указывают, что приводит к повышению количества углеводов в кале, особенно у новорожденных детей [167, 173, 182], что в свою очередь способствует усилению диарейного синдрома.

Некоторые авторы большое диагностическое значение придают эпидемиологическим данным, в том числе сезонности года. Так, Stinzing T. соавт. показали различия в сезонных колебаниях РВИ и эшерихиозов, которые возникают на 2 месяца позже РВИ, что позволяет предполагать этиологию заболевания.

Частота выявления и клинические особенности течения заболеваний, обусловленных Рв и возбудителями кишечных бактериальных инфекций.

В последние годы все большее внимание исследователей привлекает проблема смешанных кишечных инфекций, что связано с их широким распространением и необходимостью разработки методов их диагностики,

терапии и профилактики. В литературе имеются сообщения о нередком одновременном высеве из испражнений ротавирусов и бактериальных возбудителей кишечных инфекций, при этом частота таких смешанных форм колеблется, по мнению разных авторов, от 7,3% до 40% и даже до 70% [32, 74, 85, 96, 103, 114].

Такие различия в частоте выявления смешанных форм ОКИ у детей зависят, во-первых, от отсутствия критериев постановки диагноза «смешанная инфекция»: в эту группу ряд авторов включают варианты последовательного инфицирования разными возбудителями.

Кроме того, в настоящее время нет единого подхода к определению этиологической роли выделенных из кала возбудителей, прежде всего – условнопатогенных микробов и в том числе эшерихий. Особенно часто авторы этих статей отмечают одновременное выделение из фекалий больных ОКИ детей Рв и эшерихий, как энтеротоксигенных, так и энтеропатогенных сероваров. По данным разных авторов частота таких сочетаний колеблется от 1,2% до 17,3% [24, 92, 114].

Ротавирусная инфекция может протекать в различных клинических вариантах – от субклинических форм, которые трудно разграничить с бессимптомным носительством, до тяжелейших форм гастроэнтеритов с резким обезвоживанием и нарушением гомеостаза.

Большинство авторов указывает, что РВИ у детей протекает в легкой или средне-тяжелой формах [22, 47, 56, 69, 98, 122, 131, 179].

До настоящего времени нет единых критериев оценки тяжести РВИ у детей.

При большинстве ОКИ тяжесть болезни связана с возрастом заболевших детей, при этом тяжелые формы наиболее часто наблюдаются у детей раннего возраста [92, 95]. Несколько иные закономерности выявляются у больных РВИ. Так, у новорожденных описывают легкую форму заболевания с кратковременной диареей, незначительной лихорадкой [49, 168, 184], отсутствием интоксикации, часто наблюдается бессимптомное

течение [1, 16, 184, 107]. Только в единичных сообщениях описано более тяжелое течение РВИ у новорожденных с развитием эксикоза и гемодинамических расстройств.

РВИ имеет циклическое течение, по мнению большинства исследователей болезнь длится не более 7-10 дней и, как правило, заканчивается выздоровлением [2, 3, 16, 51, 92]. В редких случаях диарея может длиться до 30 дней [6, 18, 63, 73, 117].

В период реконвалесценции возможно развитие астенического синдрома [16, 58], а у 15% больных – постинфекционная ферментопатия при переходе на обычное питание [133, 146].

Обострений и рецидивов при РВИ не отмечается, прогноз благоприятный [2, 3, 16]. Есть только единичные сообщения о рецидивах, возникших у детей через 2 месяца и 4 месяца после перенесенной РВИ. Авторы судили о рецидивах по повторному выявлению Рв в испражнениях, однако в связи с тем, что авторы не проводили серологического обследования, нельзя с уверенностью судить о рецидиве, так как в данных случаях может иметь место повторное инфицирование. О возможности случаев возникновения РВИ в течение года сообщают некоторые авторы [140, 178].

По данным разных авторов легкое течение заболевания встречалось с частотой от 7,3% до 53,7% [34, 44, 48, 58, 59], среднетяжелое течение от 29,7% до 86,5 % и тяжелое течение - от 6% до 20,4% [34, 44, 48, 58, 59].

Отдельные авторы указывают на особенности течения заболевания в возрастных группах у детей и пожилых людей [34, 48, 103].

Клиническая диагностика ротавирусной инфекции не вызывает сомнения при наличии характерных симптомов: рвота, жидкого стула без патологических примесей и респираторных явлений.

У большинства больных РВИ каких-либо изменений в анализах крови не отмечено, однако у 20-30% больных в начальном периоде и в разгаре болезни возможно развитие как умеренного лейкоцитоза, так и лейкопении с

лимфоцитозом и эозинофилия [28, 59, 89, 194]. Почти все клиницисты в разгар заболевания у большей части больных выявили незначительную нормохромную анемию, которые восстановились до нормы в период реконвалесценции. У большей части больных в период разгара заболевания (на 4-5 день) выявлены лимфоцитоз и только у небольшой части больных - умеренный лейкоцитоз. Характерными изменениями со стороны лейкоцитарной формулы являются: лимфоцитоз относительный или абсолютный. В более поздние сроки (в начале ранней реконвалесценции) отмечено развитие эозинофилии, что свидетельствует о сенсibilизации организма у отдельных больных. Скорость оседания эритроцитов остается нормальной или возможно ее ускорение. Изменения со стороны периферической крови коррелируют со степенью тяжести заболевания. В период выздоровления все изменения полностью нормализуются [34, 48, 103].

При проведении копрологических анализов наблюдалось жидкий стул желтого цвета, без слизи, с неперевавшими растительными клетчатками.

Клиническая диагностика ротавирусной инфекции в начальной стадии без знания эпидемиологических особенностей инфекций затруднена по многим причинам [2]. Это обусловлено отсутствием патогномичных признаков болезней, спорадичностью многих кишечных инфекций, а также бесспорном существовании атипичных, клинически стертых вариантов течения инфекционного процесса. Данное обстоятельство приводит к ретроспективной диагностике многих нозологических форм ротавирусной инфекции. В связи с изложенным лабораторное подтверждение этих инфекций приобретает большую практическую значимость. В таких случаях оно основывается на результатах использования методов выявления возбудителя инфекции и определения специфических антител [108, 109].

Для специфической лабораторной диагностики ротавирусной инфекции применяют серологические реакции: реакция коаггутинации

(КОА), реакция непрямой иммунофлуоресценции (РНИФ). Во всех реакциях используются специфические антигены, приготовленные разными способами [4, 12, 13, 17, 29].

Учитывая поздние сроки появления антител (позже 10 - 11 дня заболевания), серологи-ческие реакции не являются методами ранней диагностики. В ранней диагностике инфекционных заболеваний и, в частности, при ротавирусной инфекции используется метод флюоресцирующих антител (МФА) - прямой и непрямой [97, 107].

Последние годы интенсивно развивается диагностика с использованием методов микроанализа [39, 69, 73].

Широкое распространение получил метод ИФА, известный также как метод энзиммеченных антител (ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay), преимуществом которого является высокая чувствительность, специфичность, экономичность и возможность объективного инструментального учета результатов. ИФА в настоящее время применяется в экспериментальной работе и меньше используется для диагностики риккетсиозов [112].

Данный метод используется в различных вариантах для идентификации возбудителя, его антигенов и определения специфических антител. Результаты регистрируются на основе оценки инструментальных или визуальных методов. Преимуществом ИФА в определение антител является возможность использования в качестве антигена как растворимую, так и корпускулярную фракции возбудителей инфекций [108,119]. С применением данного метода появилась возможность определять не только специфические антитела, но и анализировать состав иммуноглобулиновых фракций [7, 76, 162].

Кроме того, в настоящее время для диагностики ротавирусной инфекции может быть использован метод ПЦР [7, 59, 126].

Внедрение молекулярно-генетических методов в сравнении с традиционно применяемыми в учреждениях практического здравоохранения позволяет более, чем в 2 раза повысить эффективность диагностики кишечных инфекций у детей при спорадических заболеваниях и значительно улучшить этиологическую расшифровку вспышек. Использование молекулярно-генетических методов для выявления вирусных возбудителей наиболее рационально у больных в зимне-весенний период, когда наблюдается пик заболеваемости кишечными инфекциями вирусной этиологии.

Согласно данным исследователей в 80% случаев кишечных заболеваний не выявляется этиологический агент. Несовершенство методической лабораторной базы приводит к тому, что диагностика ОКИ во многих случаях поздняя, а число диагностических ошибок достигает 12,2-14,7% и остается стабильным (Ющук Н.Д., 2000; Покровский В.И. и др. 2002). Несмотря на свою изученность, бактериальные возбудители острых кишечных инфекций остаются объектами внимания ученых и практиков во всем мире. Ежегодно в структуре кишечных заболеваний в мире до 80% случаев не выявляется этиологический агент. Об актуальности усовершенствования диагностики ОКИ свидетельствуют многочисленные публикации в отечественной и западной литературе. Современное состояние лабораторной диагностики ОКИ не отвечает требованиям практического здравоохранения. Актуальной задачей становится внедрение новых диагностических методов, которые позволят увеличить выявляемость возбудителя в более ранние сроки и с меньшими финансовыми затратами. Молекулярно-биологические методы уже вышли на тот этап научно-практической разработки, когда их можно с уверенностью предложить для внедрения в клиническую и эпидемиологическую практику. В связи с этим важной задачей является разработка новых ускоренных, прямых, высокочувствительных и специфичных методов диагностики, обеспечивающих раннее выявление возбудителя и изучение его

биологических свойств. Особенно наглядным в этом отношении может быть пример метода ПЦР, который позволяет в короткое время с большой эффективностью выявлять самый широкий спектр возбудителей. Традиционная диагностика кишечных инфекций должна в обязательном порядке дополняться молекулярно-генетическими методами исследования, что позволит выявлять наиболее значимые вирусные патогены и существенно улучшить диагностику других кишечных инфекций.

При формулировке заключительного диагноза кишечной инфекции в отсутствие микробиологического подтверждения врачи практического здравоохранения вынуждены опираться только на клинико-эпидемиологические и лабораторные данные. Нередко устанавливаемый ими диагноз не соответствует действительности. Подтверждением тому могут служить результаты молекулярно-генетических исследований у больных кишечными инфекциями неуточненной этиологии (КИНЭ).

Таким образом, несмотря на то, что многими исследователями описана клиническая характеристика ротавирусной инфекции в мире, в нашем регионе не имеется ни одной работы по описанию клинического течения ротавирусной инфекции в условиях Узбекистана. С учетом вышеизложенного нами и были сформированы основная цель и задачи исследования.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика обследованных больных

Нами проведено клиническое и лабораторное обследование 945 больных находившихся на лечении в период 2012 год, в инфекционном клиническом стационаре города Самарканда № 1 sporadическими кишечными инфекциями в возрасте от 1 месяца до 3 лет на основе разработанных критериев включения. Из них мальчики –487 (51,3%), девочки –458 (48,7%).

Больные были обследованы по существующей инструкции, используемой в диагностике острых кишечных инфекций, включая бактериологический и копрологический анализ на кишечную инфекцию. Из общего числа обследованных больных 396 больным вышеуказанными методами исследования не удалось установить лабораторно подтвержденных диагнозов, вследствие чего лечащими врачами им ставился диагноз либо инвазивная или секреторная диарея не установленной этиологии, что вызывает сомнения. Анализ этих больных нами представлен ниже (таблица 2.1).

Таблица 2.1

Обращаемость больных с кишечными инфекциями в Самаркандскую городскую инфекционную больницу (по месту проживания)

Пастдаргомский район	Иштиханский район	Ургутский район	Джамбайский район	Тайлакский район	Булунгурский район	Джизакская область	Город Самарканд	Самарканд сельский район	Катта- Курганский район	Ақдарьинский район	Нурабадский район	Кашкадарьинская область	Нарпайский район	Всего
48	85	93	32	72	84	89	43	76	96	46	82	36	63	945

По месту жительства больные распределились следующим образом: городские жители – 80 (8,5%) детей и сельские жители – 865 (91,5%) детей (рис№ 2.1).

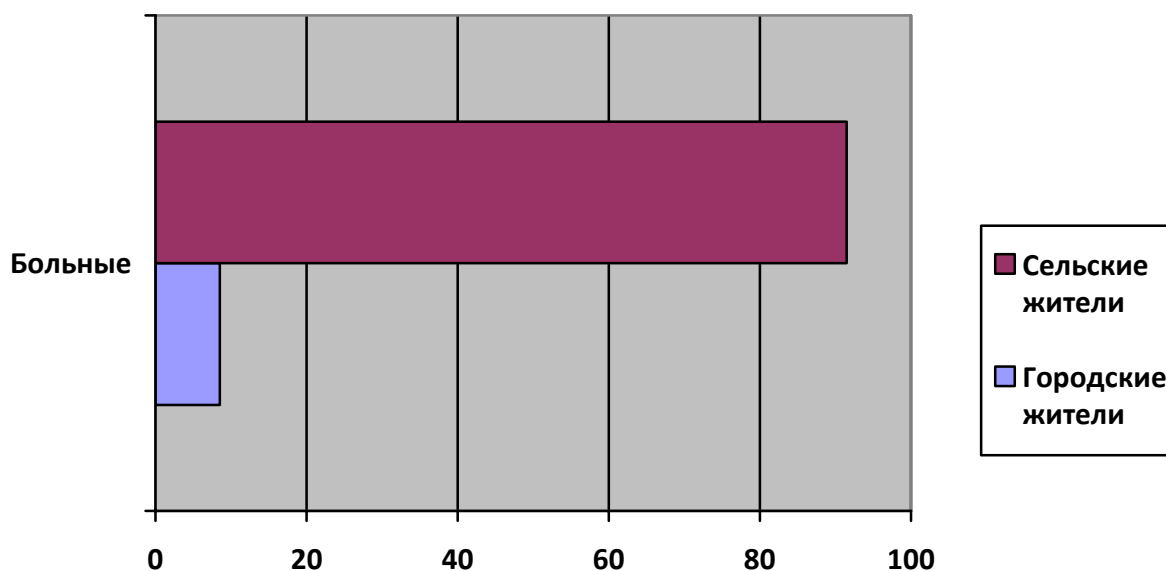


Рис № 2.1. Распределение больных по месту жительства

Из рисунка №2.1 видно, что больные, с кишечными инфекциями, находившиеся на стационарном лечении в ГИБ №1 города Самарканда были из близлежащих районов, и в целом среди обратившихся в стационары, сельские жители составили 91,5%.

Все больные до госпитализации в инфекционные стационары в амбулаторных условиях принимали антипиретики (парацетамол, анальгин, аспирин), антидиарейные препараты, антибиотикотерапию, которые, однако, помимо кратковременного снижения температуры, не оказывали какого - либо существенного влияния на общее самочувствие. Как правило, отсутствие улучшения самочувствия, а также сохраняющаяся диарея на фоне проводимой амбулаторной терапии являлось причиной направления этих больных в инфекционный стационар.

У всех обследованных нами больных был тщательно изучен эпидемиологический анамнез, с указанием описания места проживания больного, с указанием тип питания. Так при сборе анамнеза нами было

выявлено, что у 56 % дети находились в искусственном вскармливании. У остальных детей в питании наблюдалось погрешности. Так, как неправильное введение прикорма, перекорма. Прикорм начали коровьей молокой, с козьей молокой.

Особо обратили внимание на тесный контакт с кишечными больными, и в наших исследованиях 65,0% больных отмечали преимущественно контакт с больными.

Как видно из представленного материала, нами выявлены существенные половые различия. Отмечено преобладание мужского пола – 487, тогда как количество девочек составило 458 (рис №2.2).

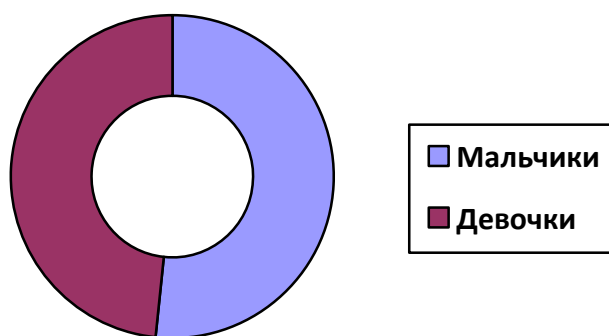


Рис № 2.2. Распределение больных с кишечными инфекциями в зависимости от пола

мальчики –487 (51,3%), девочки –458 (48,7%).

При анализе возрастной структуры рисунка № 5, оказалось, что наибольшее число больных обратившихся в инфекционные стационары были в возрасте до года, число детей составляет – 418 (45,3 %), от 1 до 2 года– 337 (34,6%). Больные от 2 до 3 лет составили 190 (20,1 %).

Данные показатели подтверждает предположение о том, что в группу «риска» по заражению кишечной инфекцией входят лица от 6 месяцев до 1 года.

Кроме этого, в группу «риска» по заражению, кишечный инфекцией относятся сельские жители, дети, находившиеся в искусственном вскармливании.

Основываясь на результатах проведенных нами исследований методом ПЦР из 945 больных, находившихся под наблюдением у 93 (9,8%) был установлен диагноз ротавирусная инфекция. У 40 (4,2%) норовирусная инфекция, 12 (1,3%) больных астровирусная инфекция, у 32 (3,4%) аденовирусная инфекция, у 56 (6%) больных салмонеллёз, у 67 (7%) больных шигеллёз и у 36 (3,8%) больных установлены микст-формы инфекций и у 609 (64,5%) больных другие бактериальные инфекции.

В соответствии с целью и поставленными задачами нами проведено детальное исследование объективного статуса больных включающего анализ состояния кожных покровов (бледность, сухость кожи, снижение эластичности и тургора кожи, наличие сыпи, потливость), регионарных лимфаденитов, в костно - суставной системе (тонус мышц), органов дыхания (катаральные явления, хрипы, кашель), органов кровообращения (частота сердечных сокращений, тоны сердца), органы пищеварения (обложенность языка, характер стула), гепатобилиарная система, органы мочевыделения (диурез) и нервная система (беспокойство, капризность, нарушение сна, заторможенность, повышенная утомляемость, менингеальные симптомы).

Учитывая схожесть клинических и лабораторных показателей и для оценки дифференциально-диагностических параллелей с такими кишечными заболеваниями как норовирусная инфекция и астровирусная инфекция, нами было проведено детальное описание ротавирусной инфекции.

Согласно поставленной цели и задачам исследований все больные с ротавирусной инфекцией были разделены на III группы: I группу составили 37 % больных с легкой формой, II группу 52,5 % больных со среднетяжелой формой и III группа - 10,5% больных с тяжелой формой болезни.

2.2. Методы исследования

Традиционная диагностика кишечных инфекций должна в обязательном порядке дополняться молекулярно-генетическими методами исследования, что позволит выявлять наиболее значимые вирусные патогены (ротавирусы, астровирусы) и существенно улучшит диагностику ротавирусной инфекции.

В процессе работы при комплексном обследовании 945 больных с преимущественной клиникой гастроэнтерита и энтерита (67,7%) этиологическая связь заболеваний с Рв установлена нами у 93 больных, что составило 9,8% причем у 55 из них (59,1%) диагностирована моноротавирусная инфекция и у 19 (20,4 %) – смешанная вирусно-бактериальная инфекция (с учетом высева из одновременно взятых проб фекалий шигелл [12] и сальмонелл [7]).

Для выполнения поставленных задач и уточнения диагноза наряду с общеклиническими, биохимическими, бактериологическими и серологическими методами исследования, проведен диагностический алгоритм наряду со стандартной процедурой обследования больных включал в себя исследование образцов фекалий с применением комплекса диагностических тестов на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР) и копрологию.

Исследовали и изучали общий анализ крови, общий анализ мочи.

Стандартная процедура обследования состояла из общеклинических исследований (гемограмма, общий анализ мочи, копроскопия), двух кратного бактериологического исследования фекалий для выявления шигелл, сальмонелл, условно-патогенной микрофлоры, по показаниям - бактериологического исследования промывных вод желудка.

Бактериологическому исследованию подвергались кровь [93], полученная от больных в острый период заболевания, а также кал [93] и моча [93].

При выборе метода лабораторной диагностики РВИ мы исходили из данных литературы о сопоставимости вирусологических и иммунологических методов выявления ротавирусного антигена в исследуемых материалах и из материальных возможностей практических вирусологических лабораторий по применению этих методов.

С целью определения научно-практической значимости разных методов исследования была проведена сопоставление полученных результатов с данными исследования ИФА, ПЦР.

В настоящее время в диагностике различных заболеваний широко используется метод полимеразной цепной реакции, считающийся одним из наиболее достоверных методов исследований, преимуществом, которого является высокая чувствительность, специфичность, экономичность и возможность объективного инструментального учета результатов. В настоящее время для диагностики ротавирусной инфекции используется ПЦР.

В тоже время имеются единичные работы, посвященные использованию данного метода при ротавирусной инфекции [99]. В этой связи нами проведена оценка значимости ПЦР, у исследованных больных.

Диагностические системы, базирующиеся на ПЦР-технологии отвечают всем этим требованиям: продолжительность анализа 6-7 часов, чувствительность до 10-100 бактерий в образце, при удачном подборе праймеров практически 100% специфичность, возможность анализировать до 100-200 и более образцов за день. Применение молекулярно-биологических методов, в том числе и метода ПЦР представляются нам перспективными в таких областях как, в качестве оперативного скринингового теста для диагностики широко распространенных бактериальных возбудителей, как дополнительный тест к бактериологическому исследованию для характеристики патогенных свойств возбудителей.

Исследования проводили с использованием фекалий полученных от больных в начальном стадии (1-3 день) заболевания. В результате этих исследований было выявлено 93 больных с ротавирусной инфекцией.

Забор материала для исследования проводится в первые часы пребывания ребенка в отделении. Пробы фекалий, взятые в вечернее и ночное время, хранятся в холодильнике при низких температурах или в жидком азоте.

Для диагностики методом ПЦР образцы фекалий собирали согласно методическим указаниям. Для сбора материала использовались одноразовые пластиковые шпатели. Образцы фекалий в объеме 1- 1,5 мл (г) помещались в одноразовые пластиковые контейнеры с транспортной средой, содержащей криопротектор и консервант (фосфатный буфер с 0,05% раствором азида натрия и 20% раствором глицерола). Каждая емкость с фекалиями упаковывалась в отдельный zip-пакет с идентификационной карточкой. Дальнейшее их хранение до проведения исследований осуществляли при температуре -15-20⁰С не более 1 – 1,5 месяцев. Транспортировка образцов фекалий проводилась в условиях холодной цепи, с последующим хранением при температуре –70⁰С для дальнейших исследований.

Кроме того, 63 больных, у которых эпидемиологически выявлялись признаки внутрибольничного инфицирования, были подвергнуты целенаправленному дополнительному клинико-эпидемиологическому исследованию.

Эпидемиологическая, клиническая информация о пациентах фиксировалась также в картах клинических наблюдений, разработанных в рамках данного исследования.

ГЛАВА III. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Характеристика этиологической структуры спорадических ротавирусных кишечных инфекций у детей

В результате проведенных исследований было установлено, что эффективность метода ПЦР в диагностике ротавирусных кишечных инфекций была в 2,1 раза выше в сравнении со стандартной процедурой обследования, включавшей бактериологические методы в сочетании с исследованием фекалий на ротавирусы методом ИФА, и составила 53,1%

Больные поступали в отделение преимущественно на ранних сроках заболевания и 81% из них был госпитализирован в первые три дня. Обязательным условием включения в исследование был одновременный сбор образцов фекалий для молекулярно-генетических и бактериологических исследований в течение 48 часов от момента поступления больных в стационар. У всех включенных в исследование подробно собирали анамнез заболевания и жизни, эпидемиологические данные. Осмотр и физикальное обследование пациентов осуществляли в динамике до момента выписки из отделения. Данные фиксировали в медицинских картах стационарного больного.

Анализируя клиническое течение ротавирусных кишечных инфекций, выделяли три степени тяжести инфекционного процесса: легкую, среднюю и тяжелую. При ее определении учитывали выраженность синдромов интоксикации и гастроэнтерита, особенности температурной реакции, а также наличие той или иной степени дегидратации, которую определяли в соответствии с классификацией степеней обезвоживания по В.И. Покровскому, В.В. Малееву (1978). В ряде случаев в клинической картине преобладали проявления одного из синдромов, к примеру, интоксикационного. В таких случаях ориентировались на степень выраженности ведущего синдрома.

По результатам настоящего исследования наиболее значимыми среди вирусных возбудителей спорадических ОКИ оказались ротавирусы,

которыми было вызвано 27,8% всех уточненных моноинфекций. Обращал на себя внимание тот факт, что вклад ротавирусов был лишь немногим меньше, чем сальмонелл – 28,1%, и значительно превышал долю норовирусов (14,2%), шигелл и кампилобактеров (9,2%).

Согласно результатам настоящего исследования, контактно-бытовой путь передачи был наиболее вероятным для всех проанализированных вспышек, а число выявленных пациентов с клиническими формами заболевания составило от 3 до 11. Первоначально источником инфекции, вероятно, служили больные мало манифестными или субклиническими формами ротавирусной инфекции.

3.2. Клинические особенности ротавирусной инфекции у детей разных возрастных групп.

Трудности лабораторной диагностики, связанные с отсутствием производства стандартных антигенов и антисывороток, объясняют важность полного представления о клинических особенностях этого заболевания, по которым можно заподозрить ротавирусную инфекцию и своевременно проводить адекватную терапию и профилактические мероприятия.

Нами проведен подробный анализ клинических проявлений основных симптомов болезни у 93 детей с лабораторно подтвержденным диагнозом «ротавирусная инфекция».

По возрасту дети были разделены на 3 группы: (рис №3.1).

I группа: от 0 до 1 года – 48 детей (51,6% %);

II группа: от 1 г до 2 л. II мес. – 41 детей (40%%);

III группа: старше 3-х лет – 4 детей (4,3 %)

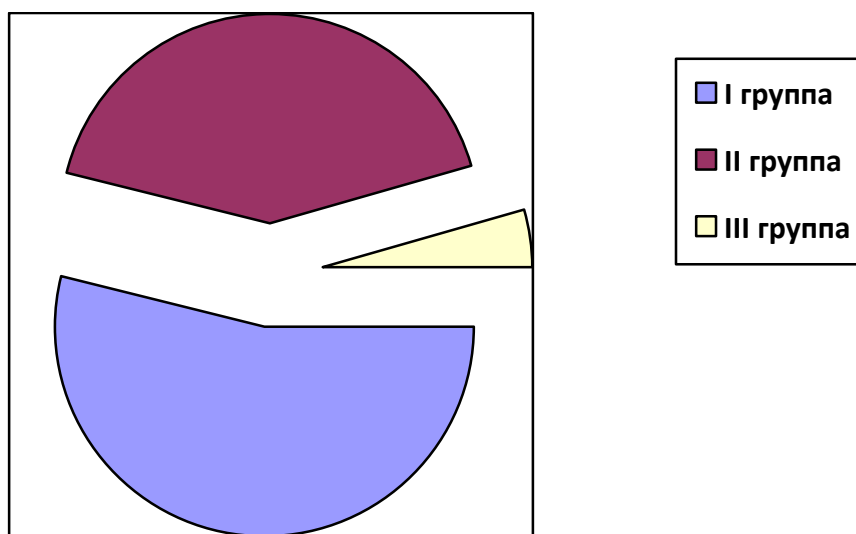


Рис. № 3.1. Возрастной диапазон больных с РВИ

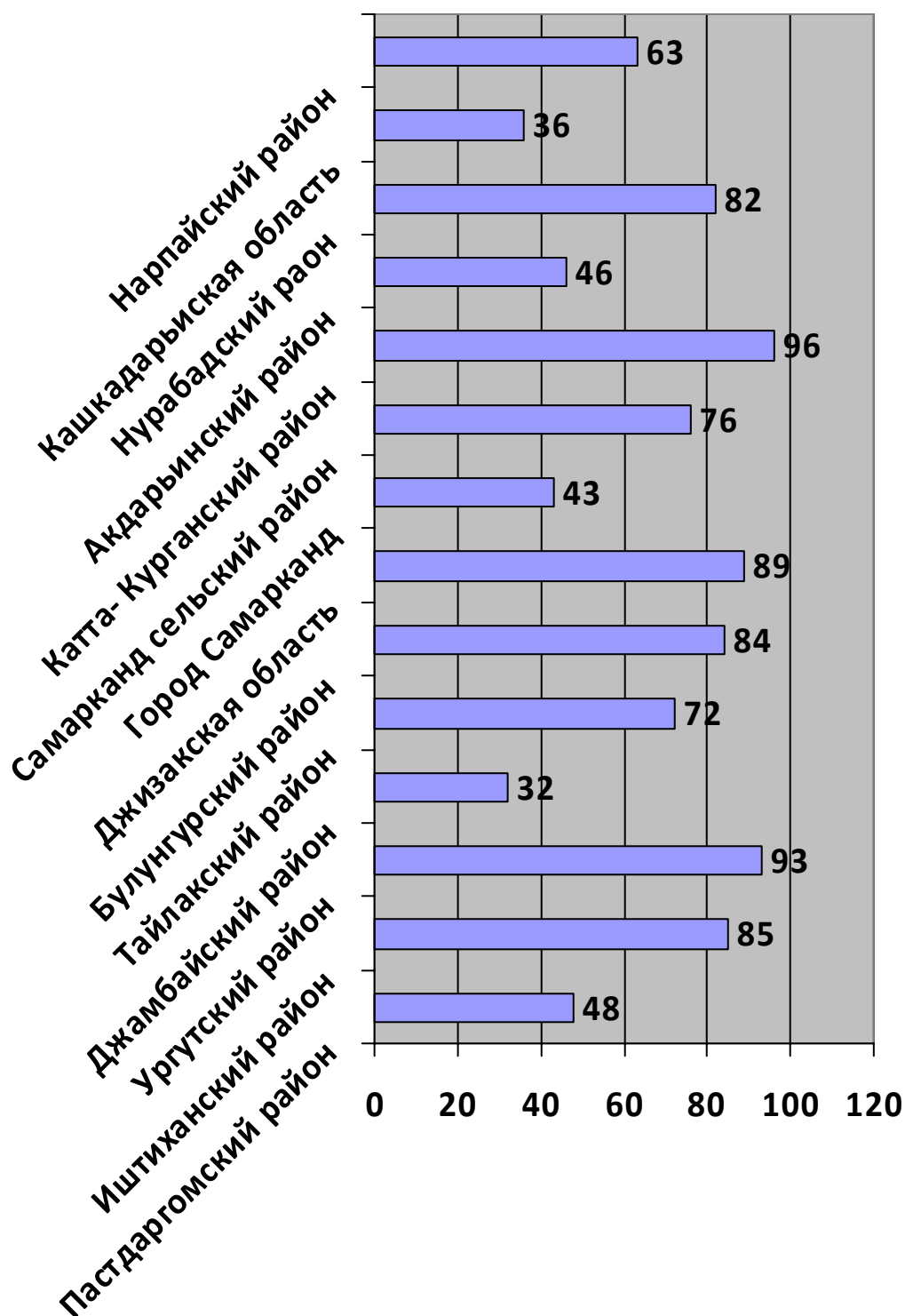


Рис. № 3.2. Обращаемость больных с кишечными инфекциями в Самаркандскую городскую инфекционную больницу (по месту проживания).

Преморбидный фон былотягощен неблагоприятным аллергологическим анамнезом у 68,4%_+10,6 детей до года, у 48%_+7,2 детей от 1 г. До 3-х лет 23%, чаще всего это были проявления пищевой или лекарственной аллергии. У 78% детей выявлено полидефицитная анемия. 32% больных отмечались гипотрофия, рахит, хронический бронхит.

По степени анемии больных распределяли таким образом: анемия I степени у 28 % больных, анемия II степени 65 %, анемия III степени у 12 % больных.

Подавляющее большинство детей до 1 года находилось на искусственном вскармливании (56%), на естественном вскармливании было 15% и на смешанном -29 %.

Госпитализации детей были: «кишечная инфекция» - у 38%, «пищевая токсикоинфекция» - у 13,5%, «ОРВИ +кишечная инфекция» либо «ОРВИ +кишечный синдром» у 48,5%, т.е. уже в направляющем диагнозе у половины больных отражен факт одновременного поражения слизистой ротоглотки в сочетании с кишечными проявлениями.

Нами установлено, что удельный вес РВИ среди всей суммы ОКИ у детей старше года колебался от 4,8% или полного отсутствия заболеваний в августе-сентябре до пикообразных подъемов с конца октября по декабрь, когда удельный вес РВИ составлял 36-29,6%, с постепенным понижением к июню-июлю до 8-13%.

Так, у детей до 1 года в зимние месяцы, в ноябре-декабре и январе-феврале, удельный вес РВИ достигал 37,5% и 24% соответственно, в то время, как сальмонеллезная инфекция составляла в этот период 16,6% и 4% соответственно, дизентерия – 8,3% и 0. У детей старше года в зимние месяцы года удельный вес РВИ, сальмонеллеза и дизентерии соответственно равняется 23,6%, 8,9%, 13%.

Удельный вес РВИ среди детей первого года жизни составил 51,6% (48 детей), а среди детей старше года – 40% (41 ребенок из 93 обследованных),

разница в частоте выявления РВИ среди детей этих возрастных групп не достоверна.

Помесячная заболеваемость РВИ, изученная за 2012 г. по нашим данным отличается значительными сезонными колебаниями (рис№ 3.3).

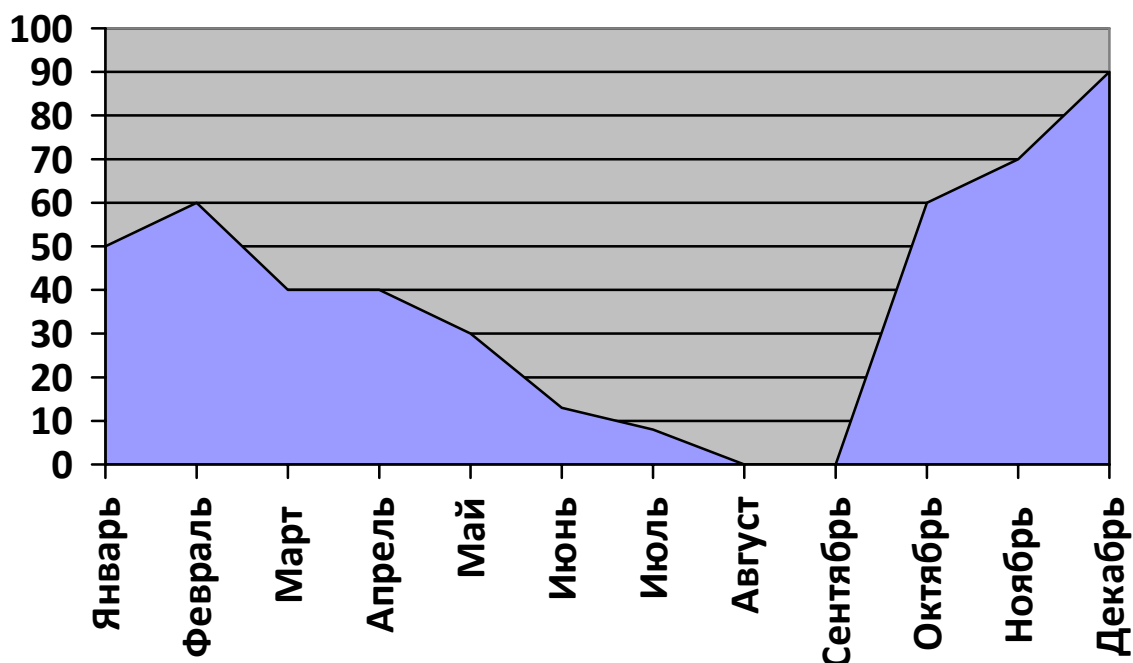


Рис № 3.3. Сезонная заболеваемость

Использование молекулярно-генетических методов для выявления ротавирусных возбудителей наиболее рационально у больных с синдромом гастроэнтерита или энтерита в зимне-весенний период, когда наблюдается пик заболеваемости кишечными инфекциями вирусной этиологии, а также при возникновении внутрибольничных вспышек ОКИ в соматических стационарах.

Несмотря на отсутствие патогномоничных симптомов, в алгоритме дифференциальной диагностики вирусных и бактериальных кишечных инфекций учитываются их основные клинические и эпидемиологические различия.

Условно за острое начало мы приняли такое развитие ротавирусной инфекции, когда основные клинические симптомы появлялись в первые два дня от начала заболевания. С учетом этого, острое начало выявлено у 79%+-9,3 детей до 1 года, у 83,3%+-5,3 детей от 1 года до 2-х лет и у 94,4%+-4,5 у детей старше 2-х лет. Подострое начало с последовательным возникновением симптомов в течение 3-х и более дней имело место у 21% +-5,3 детей до 1 года, у 16,7%+-5,3 детей от 1 года до 2-х лет, и у 5,6%+-4,5 детей старше 2-х лет. Таким образом, у подавляющего большинства детей все симптомы болезни развивались в течение первых 2-х суток от начала заболевания.

Для правильной и своевременной диагностики ротавирусной инфекции большое значение имеет детальное изучение начального периода болезни. Ведущим синдромом начального периода болезни является кишечный синдром (68,4%+-10,6 детей до 1 года, у 75%+-6,25-от 1 года до 3-х лет и у 80,7%+-7,7 детей старше 3-х лет.

Первые проявления болезни складываются из 3-х симптомов:

Диареи и рвоты на фоне умеренного повышения температуры. Такое начало болезни отмечалось у 21% детей до года и в 2 раза чаще у детей старшего возраста. Начало заболевания с 2-х клинических симптомов болезни встречалось одинаково часто во всех возрастных группах (соотв. 47,4%, 45,8% и 42,4%). Преобладание 1 симптома в начальную фазу болезни в 1,5-2 раза чаще отмечалось детей до 1 года.

Наиболее частым начальным симптомом болезни у детей всех возрастных групп была диарея (у 81,5%, у 78,9% и 83,1% детей соотв.). Частота появления рвоты уже на 1 день болезни нарастала по мере увеличения возраста детей – с 57,9% у грудных детей до 77,3% у детей от 1 года до 2-х лет и 80,8% детей старше 2-х лет. Лихорадка в начальный период развития болезни выявлена только у половины заболевших детей грудного возраста и у 71% и 65,3% детей 2-х следующих возрастных групп.

У 60% больных заболевание начинается с одновременного появления рвоты и поноса, у 36,4% на фоне повышенной температуры, причем это

сочетание с наибольшим постоянством отмечено у детей старше года. У детей до года часто заболевание начинается с 2-х симптомов (47,4%), из них преобладает сочетание температуры и рвоты, сочетание рвоты и поноса отмечено только у 15,8%

По тяжести течения мы различали легкую, средне-тяжелую и тяжелую формы ротавирусной инфекции. Основными критериями тяжести были выраженность общей интоксикации, обезвоживания, степень нарушения функции желудочно-кишечного тракта (кратность рвоты и стула). При анализе наших данных к легким формам болезни мы относили заболевания, характеризующиеся умеренным ухудшением общего самочувствия без развития нарушения деятельности органов сердечно-сосудистой системы и почек, появлением водянистого или кашицеобразного стула не свыше 5 раз и рвоты 1-2 раза в сутки, с подъемом температуры в пределах 38 градусов. Для средне-тяжелой формы заболевания характерны симптомы эксикоза I-II ст., повышение температуры до 39, слабость, отказ от еды, стул водянистый, обильный до 10-15 раз в сутки, повторная рвота. Для тяжелого течения болезни типичны выраженный эксикоз II-III ст. с развитием на этом фоне интоксикации в виде резкой слабости, адинамии, возможно развитие олигурии. Стул многократный, обильный, температура чаще 39,5 и выше. При этом учитываются нарушения водно-электролитного обмена и других показателей гомеостаза.

Выявлены возрастные отличия в проявлении тяжести заболевания. Так, у 10,5% детей до 1 года отмечались тяжелые формы болезни, у 52,5 % средне-тяжелые и у 37 % больных – легкие формы болезни. У детей старшего возраста преобладали легкие формы, и только у единичных больных

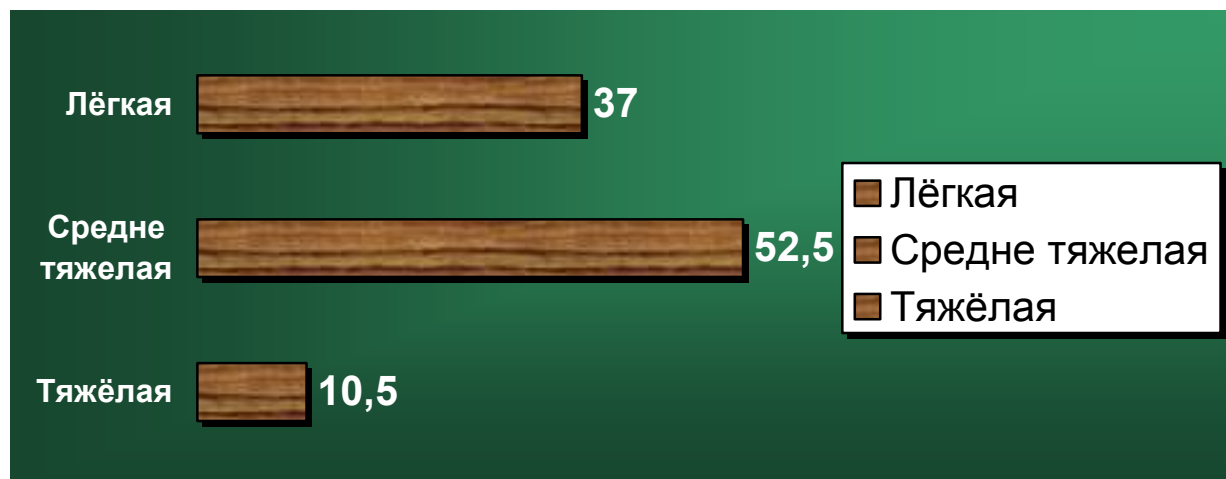


Рис. № 3.4. Распределение больных по тяжести заболевания

Ведущим клиническим синдромом у детей всех возрастных групп был кишечный синдром, сопровождающийся развитием эксикоза I ст. и I-II ст., что достоверно чаще отмечалось у детей до 1 года, чем в старших возрастных группах.

Кишечный синдром у детей характеризовался преимущественно явлениями гастроэнтерита (73,7%) и энтерита (26,3%) у детей до 1 года у детей более старшего возраста эти соотношения во второй возрастной группе - 83,3% и 10,4% , в третьей группе – 77% и 7,7 %, в то же время у части детей, старших по возрасту, отмечались явления энтероколита: во II группе у 6,3% , в III группе у 3,8%, макроскопически стуле определялись примеси слизи, зелени, в копрограмме – лейкоциты больше 10 в поле зрения, слизь у 11,5% детей старше 2-х лет наблюдались только явления гастрита, стул оставался нормальным.

Таким образом, для ротавирусной инфекции наиболее характерным является поражение тонкого кишечника, синдром энтерита, являемый у 100% больных до 1 года и у 90,5% детей старше года. Характер стула у детей, больных ротавирусной инфекцией, представлен в таблице 3.1.

Таблица 3.1

Характер стула у детей с ротавирусной инфекцией

Характер стула	Возраст детей					
	До 1 года		От 1 года до 2-х лет		Старше 2-х лет	
	абс.чис ло	%	абс.число	%	абс.число	%
Жидкий каловый+слизь	—	—	6	12,5	3	13
Жидкий без примесей	2	10,5	6	12,5	8	34,8
Кашицеобразный без примесей	—	—	1	2	—	—
Жидкий со слизью и зеленью	4	21	7	14,6	4	17,4
Водянистая диарея	7	37	13	27	4	17,4
Водянистый+слизь	6	31,6	13	27	3	13
Отсутствие диареи	-	-	-	-	3	11,5
Жидкий+зелень	-	-	2	4,2	1	4,3

Как видно из этой таблицы, наиболее часто у детей до 1 года отмечался водянистый без примесей или с небольшой примесью слизи стул (у 76,6% детей), почти в 4 раза реже при наличии жидкого стула определялась примесь слизи и зелени (у 4 из 19 детей, составило 21%), при этом в копрограмме воспалительные изменения отсутствовали, проявлений колита не определялось. У детей старше 1 года водянистый характер диареи отмечался у 54% больных II группы и у 30,4% - III группы. В этой возрастной

группе у детей чаще отмечается жидкий без примесей или с небольшой примесью слизи стул (47,8%), лишь у 4% больных отмечались явления энтероколита. Таким образом, для РВИ характерен жидкий или водянистый стул, светло-желтого или белесовато-желтого цвета, пенистого вида с кисловатым запахом, с небольшой примесью слизи.

У большинства детей патологический стул появлялся в 1 день болезни – у 68,4% детей до года, у 77% детей от 1 года до 2-х лет и у 87% детей старше 2-х лет.

Присоединение диареи на 2 день болезни отмечено у 21% детей до 1 года, у 16,7% от 1 года до 2-х лет и у 13% старше 2-х лет и лишь у единичных больных диарея начиналась позже 3 дня болезни (таблица 3.2).

Анализируя эти данные, можно отметить, что у большинства детей до 1 года частота стула составляла 4-9 раз в сутки, у 21% больных 1-3 раза и у стольких же больных наблюдался частый – от 10 до 20 раз в сутки. У большинства детей более старшего возраста стул был нечастый, 1-3 раза в сутки, и только у 1/3 детей до 10 раз в сутки.

Таким образом, чем младше возраст детей, тем чаще возникновение выраженной диареи стул 4-9 раз в сутки отмечен соответственно в I группе – у 58%, во второй группе – у 37,4%, в III группе у 26% больных.

Таблица 3.2

**Сроки выявления максимальных проявлений диареи у детей
разного возраста, больных ротавирусной инфекцией**

День болезни	Возраст больных			
	До 1 года	От 1 года до 3-х лет	Старше 3-х лет	Всего
1 день	63,2%±11,06	60,4%±7,0	87%±6,5	65,6%±5,01
2 день	21,05%±9,3	20,8%±5,8	13%±6,5	18,2%±4,06
3 день	10,5%±7,03	14,5%±5,08	–	9,6%±3,1
4 день и больше	5,25%±5,1	4,2%±2,8	–	6,7%±2,6

Анализ этих данных показал, что нормализация стула у детей раннего возраста наступает позже, чем у детей старшего возраста: у трети больных на 2-й недели болезни, в то время как у всех детей старше 3-х лет стул нормализовался к концу первой недели от начала болезни: у большинства больных в возрасте от 1 г. до 3-х лет – нормализация стула происходила к 7-8 дню болезни, лишь у единичных больных (14,6%) патологический характер стула сохранялся до 10 дня от начала заболевания.

Рвота является одним из важных, почти постоянным симптомом ротавирусной инфекции. Она встречалась у 86%+3,5 больных РВИ. Среди детей до 1 года рвота отмечалась у 73,6%+10,1 от 1 года до 3-х лет – у 87,5%+4,7 больных, в возрасте старше 3-х лет – у 92,3%+5,2.

Почти у всех больных рвота появлялась в 1-2 день болезни (95%) и лишь у единичных больных (5%) – позже 3 дня от начала заболевания. Эта закономерность отмечалась у детей всех возрастных групп одинаково часто (таблица 3.3).

Таблица 3.3

**Частота развития и сроки появления рвоты у больных
ротавирусной инфекцией разного возраста**

День появления рвоты	Возраст больных			
	До 1 года	От 1 года до 2-х лет	Старше 2-х лет	Всего
1-2 день	84,8 %	83,7 %	92,3 %	95 %
3-5 день	15,2 %	16,3 %	7,7%	5 %
Итого	100 %	100 %	100 %	100 %

У 56% из 80 детей с синдромом рвоты (70%) рвота появлялась одновременно с поносом, у 15% больных, причем чаще у детей от 1 года до 3-х лет, рвота предшествовала диарее.

В большинстве случаев у детей рвота повторялась от 2 до 5 раз в сутки, реже больше 5 раз. У детей до 1 года в 43% случаев она была

многократной (5-10 раз в сутки), 41,7% детей старшей возрастной группы кратность рвоты не превышала 1-2 раза в сутки (рис № 3.5).

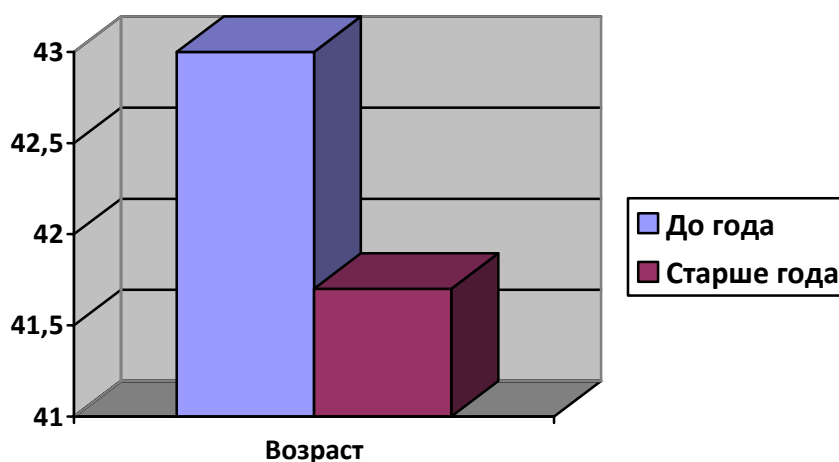


Рис . № 3.5. Возрастной диапазон с РВИ.

У детей до 1 года в 43% случаев она была многократной (5-10 раз в сутки), 41,7% детей старшей возрастной группы кратность рвоты не превышала 1-2 раза в сутки.

У детей до 1 года в 43%+11,3 случаев она была многократной (5-10 раз в сутки), в то время, как у 41,7%+9,6 детей старшей возрастной группы кратность рвоты не превышала 1-2 раза в сутки.

Часто рвота возникала после кормления и питья, нередко сочеталась с жалобами на тошноту. Рвота была обильная, водянистая, иногда в рвотных массах содержалась слизь.

У большинства детей (73%) рвота сохранялась в течение 1-2 дней, в том числе у 71,4%+12,0 детей до 1 года, у 71,4+6,5 от 1 года до 3-х лет и у 79,1+8,2 больных старше 3-х лет. У части детей (21,2%) рвота наблюдалась дольше до 3-5 дня болезни и лишь у 4,8% больных от 1 года до 3-х лет и у 14,3% детей до 1 года продолжительность рвоты превышала 5 дней.

Максимальная частота рвоты отмечалась у большинства детей (91,2%) на 1-2 день болезни, значительно реже кратность рвоты нарастала после 3

дня болезни, это было более характерно для детей первых 2-х лет жизни и связано, вероятно, с проявлениями синдрома ферментопатии на фоне несбалансированной молочной диеты и переводом детей к этому периоду болезни на общий стол.

У 3 из 93 детей (11,5%), больных РВИ, явления гастрита были основными клиническими проявлениями болезни, что значительно затрудняет диагностику этого заболевания.

Клинический пример

Пример: Хазраткулова Ф., 2 г., история болезни № 2864, родился доношенным, весом 3400 гр. Ранее развитие без особенностей. Перенесенные заболевания: ОРВИ часто, скарлатина. Аллергический диатез с 3-х месяцев.

Настоящее заболевание началось остро, ночью появилась многократная рвота с пищей, после питья. Температура не повышалась. Стул оставался нормальным. Рвота сохранялась на 2 и 3 дни болезни, ребенок вялый, бледный, отказывался от еды. Родители связывали начало болезни с употреблением домашних консервированных ананасов.

Состояние при поступлении (2 д/б) тяжелое, отмечались бледность, вялость, цианоз носогубного треугольника, сухость слизистых, обложенность языка белым налетом. Синева под глазами, глаза несколько запавшие. В зеве – гиперемия. Заложенность носа. Сыпи нет. В легких - везикулярное дыхание. Тоны сердца приглушены, тахикардия до 132 уд. В 1 минуту. Живот мягкий, урчание по ходу кишечника. Печень и селезенка не увеличены. Диурез в норме. Стул оформлен.

Клинический анализ крови на 2 д/болезни: Нв – 96 г/л, эр – 4,6, ц.п. 0,87, лейкоц – 7,7, п/я – 3%, Н – 70%, лимф. – 18, эоз – 1, мон – 8, СОЭ – 6 мм/час.

В анализе мочи – белок нет, л – ед. в п/зр. , эр – нет., диастаза мочи - 13,2 . Копрология – без изменений. Бак анализ на 3-й день болезни – отрицательный.

В ПЦР ротавирус – положительный. После проведенной инфузионной терапии в объеме 700 мл на 2 день болезни состояние ребенка улучшилось, явления эксикоза 1 ст. купированы. Выписан на 5 день болезни с выздоровлением.

Диагноз: ротавирусная инфекция, гастрит, средне-тяжелая форма. Эксикоз 1 ст.

Диспептические явления, как правило, сопровождались снижением аппетита у 1/3 больных, при этом в 2 раза чаще у детей раннего возраста, а у единичных больных отказом от еды. Обложенность языка белым налетом отмечались также у 1/3 больных всех возрастных групп. С такой же частотой отмечалось урчание живота при пальпации по ходу кишечника. Вздутие живота (метеоризм) встречалось у единичных больных.

Боли в животе без четкой локализации, чаще спонтанно отмечались у детей старше 3-х лет в 65, 4% случаев, от 1 года до 3-х лет - значительно реже – у 8,3% больных. Боли в животе возникали чаще в 1-2 день болезни. Сильные схваткообразные боли в животе, потребовавшие консультации хирурга, наблюдались только у 2-х детей. Диагноз хирургической патологии был снят у обоих детей. Повышение температуры тела наблюдалось у 60% детей до 1 года и у 69% детей старше года, у 10,7% детей заболевание протекало на фоне нормальной температуры. У подавляющего большинства больных температура возникала 1-2 день болезни и имела кратковременный характер (таблица 3.4).

**Лихорадочная реакция у детей, больных
ротавирусной инфекцией**

День болезни	Частота лихорадки у больных разного возраста		
	До 1 года	От 1 года до 2-х лет	Старше 2-х лет
День проявления			
1 день	60 %	69 %	73,9 %
2 день	20 %	24,4 %	13,4 %
3 день	-	4,4 %	8,6 %
4 день и больше	20 %	2,2 %	4,1%
День максимальных проявлений			
1 день	46,6 %	60 %	65,2 %
2 день	26,6 %	26,6 %	21,8 %
3 день	-	11,2 %	8,7 %
4 день и больше	26,8 %	2,2 %	4,3 %

Анализ этих данных показал, что на 1-2 день болезни повышение температуры наблюдалось у 80% больных до 1 года, у 93,3 % больных в возрасте от 1 года до 3-х лет и у 86% детей старше 3-х лет. С 3-4 дня болезни мы наблюдали подъем температуры у 20% детей до 1 года и у 13% детей старше 3-х лет. У большинства больных РВИ лихорадка прекращалась в первые 2-3 дня болезни.

Высота температуры у детей с РВИ варировала от 37° до 39°; лихорадка выше 39,5 ° отмечена только у 5,4% ± 5,1 детей.

Как видно у 1/3 больных во всех возрастных группах отмечался субфебрилитет. До 39° температура чаще повышалась у детей в возрасте от 1 года до 3-х лет.

У детей первого года жизни в 2-3 раза чаще заболевание протекало на фоне нормальной температуры тела.

Нами отмечено у 60% детей до 1 года и у 70% детей старше года сочетание кишечного и респираторного синдрома. Катаральные изменения верхних дыхательных путей возникали чаще всего одновременно с кишечной дисфункцией (таблица 3.5).

Таблица 3. 5

**Частота и сроки развития катаральных явлений
у больных ротавирусной инфекцией**

Сроки появления катаральных явлений	Частота развития катаральных явлений у больных разного возраста			
	До 1 года	От 1 года до 2л.11 мес	Старше 3-х лет	Всего
Одновременно с кишечным синдромом	39 %	57 %	42,2 %	46,8%
До возникновения диареи	13,3%	12 %	5,6 %	10,2 %
После появления кишечного синдрома	26,7%	19 %	22,2 %	22%
Отсутствие катаральных явлений	21 %	12%	30%	21%
Итого	100%	100%	100%	100%

Из представленной таблицы 3.5. видно, что для РВИ наиболее характерно одновременное появление симптомов поражения респираторного и желудочно-кишечного тракта.

Так, у детей до 1 года такое сочетание отмечалось у 60% больных, а у детей старше 3-х лет – у 72%. У части больных катаральные явления предшествовали кишечному синдрому: их развитие чаще наблюдалось за 3-4 дня и более дней до развития диареи. Эти данные позволяют предположить, что у таких больных катаральные явления не были связаны с РВИ. У 22,5% детей, одинаково часто во всех возрастных группах, катаральные явления появились после возникновения кишечного синдрома – через 5-10 дней от начала заболевания и после 2-3 дневного пребывания детей в стационаре, что не позволяет исключить и у этой группы больных внутрибольничное инфицирование респираторными вирусами.

У 31 ребенка (41,3%) с катаральными явлениями в день поступления в стационар было проведено исследование мазков из носоглотки на антигены респираторных вирусов методом иммунофлюоресценции. У 9 из них (29%) выявлены антигены вирусов, в том числе у 4-х вируса парагриппа, у 3 – гриппа, у 1 – аденовирус и у 1 ребенка в возрасте до 1 года – Rs вирус, что позволяло нам диагностировать ОРИ, сопутствующую РВИ. У 6 из 31 ребенка, обследованного на наличие респираторных вирусов, катаральные явления возникли до кишечного синдрома, у 3 из них выявлены вирусные антигены (50%). У остальных 25 детей имело место одновременное развитие диареи и катаральных явлений, у 6 из них выявлены вирусные антигены (24%), т.е. в 2 раза реже. Вопрос о генезе респираторного синдрома при РВИ нуждается в дополнительном изучении.

Характер проявлений респираторного синдрома у детей по нашим наблюдениям, в основном, однотипен: небольшие катаральные явления в виде заложенности носа, гиперемии и зернистости зева, покашливания. Однако, у 18% детей до 3-х лет мы наблюдали и более выраженные катаральные явления – обильные слизистые выделения из носа, влажный

кашель. У 3-х детей до 2-х лет был выявлен 2-х сторонний отит. У детей всех возрастных групп часто отмечались симптомы общей интоксикации (таблица 3.6).

Таблица 3. 6

Характер проявлений респираторного синдрома у детей больных ротавирусной инфекцией

заложенность носа	38%
гиперемии и зернистости зева	15%
покашливания	9%
обильные слизистые выделения из носа	18%
влажный кашель	8%
2-х сторонний отит	2%
симптомы общей интоксикации	10%



Рис № 3.6. Распределение больных по клиннки катаральных явлений.

Симптомы интоксикации у детей с РВИ, как представлено (на таблице 3.7), чаще всего выражались вялостью, бледностью кожных покровов, реже беспокойством. Головная боль, озноб, головокружение отмечались только у детей старшего возраста (11,5%).

**Симптомы интоксикации у детей, больных
ротавирусной инфекцией**

Симптомы болезни	Частота выявления интоксикации у детей разных возрастных групп		
	До 1 года	От 1 года до 3- х лет	Старше 3-х лет
1	2	3	4
Бледность кожи	40,9%	46,9%	47,5%
Вялость			
Сонливость	22,1%	34,6%	41%
Беспокойство	5,3%	-	-
Судороги	26,3%	14,5%	-
Головная боль,	5,4%	2%	-
озноб,	—	2%	11,5%
головокружение			

У детей отмечено такие осложнения в виде токсикоз-эксикоза, умеренной гепатомегалии, реактивного панкреатита, изменения со стороны мочевыводящей системы.

Явления эксикоза I ст. в 3 раза чаще отмечались у детей до года (21%) по сравнению с детьми от 1 года до 3-х лет (12,5%) и в 3 раза чаще, чем у более старших детей (7,7%). Эксикоз 2 ст. в наших исследованиях встречался у единичных больных: у 1 ребенка до 1 года (5,3%) и у 5 больных от 1 года до 3-х лет (10,4%). У больных старшей возрастной группы явлений тяжелого обезвоживания не отмечалось.

Наиболее часто при РВИ у детей встречался изотонический тип эксикоза с явлениями гипокалиемии (K^+ в сыворотке крови снижался до 3,3

– 3,0 ммоль/л). У 5 детей от 1 года до 3-х лет были установлены явления метаболического ацидоза.

Небольшое увеличение печени до 1-2 см. встречалось у 34% детей увеличения селезенки не выявлено ни одного ребенка.

Наиболее часто (у 24 из 93 обследованных детей, что составило 25,8%) выявлялись изменения со стороны мочевыводящей системы в виде умеренной протеинурии (от следов белка до 0,033%) лейкоцитурии (до 20-30 лейкоцитов в поле зрения). Эти изменения встречались чаще у больных старше 3-х лет (30,7%) и в 3 раза реже у детей до 1 года (10,5%). Во 2 группе (от 1 года до 3-х лет) эти нарушения выявлены у 21% заболевших РВИ. К моменту выписки детей из стационара (7-10 день болезни) изменения в анализах мочи исчезали у всех детей.

Вовлечение поджелудочной железы в патологический процесс в виде реактивного панкреатита отмечено было только у 2-х детей старшего возраста (7,6%). Диагноз реактивного панкреатита устанавливался на основании повышения активности амилазы в крови (до 10-11,4 ед. Си, при норме 8,8 ед. си) или диастазы в моче (до 64-128 ед. си, при норме 16-64 ед. си). У 1/3 детей до года (26,3%) количество лейкоцитов в крови было больше 12 тыс., у 1 ребенка – 18 тыс. Склонность к лейкопении несколько чаще выявлялась у детей старше 3-х лет (15,4%), чем у детей от 1 года до 3-х лет. Достоверно чаще у детей от 1 года до 3-х лет отмечалась лимфопения.

Изменения других показателей крови отмечались у единичных больных без каких-либо закономерностей.

Копрологическое исследование кала проводилось у всех больных на 1-2 день поступления ребенка в стационар.

Анализ этих данных показал, что для РВИ более характерно нарушение пищеварительной функции кишечника, при этом у 36,8% детей до 1 года выявлялся нейтральный жир в кале значительных количествах. Воспалительные изменения слизистой обнаружены только у единичных больных.

Для РВИ прослеживалась тенденция к развитию более тяжелой дегидратации с развитием быстро преходящей при соответствующем лечении острой почечной недостаточности. Выраженный эксикоз регистрировался у больных РВИ в возрасте от 43 до 94 лет, АВИ – в одном случае у больной 50 лет, в то же время при НВИ - только у лиц пожилого возраста.

Клиника РВИ у детей характеризуется определенным симптомокомплексом: ведущий синдром – гастроэнтерит, реже энтерит, сочетающийся с повышением температуры тела на 2° в 1-2 день болезни, с почти постоянным (у 67,5%) наличием слабовыраженных и быстропроходящих катаральных явлений, со слабовыраженными симптомами интоксикации, умеренным или незначительным эксикозом. Максимальная выраженность симптомов отмечается в 1-2 день болезни. Выздоровление наступает на 7-10 день болезни.

Примером типичного клинического течения РВИ у ребенка 2 лет 10 мес. может служить следующее наблюдение.

Клинический пример:

Б. Абдусолиев С., 2 г. 10 мес., ист. болезни № 3585 раннее развитие без особенностей. Болела редко ОРВИ. Аллергологический анамнез – сыпь на ампициллин, цефазолин.

Эпиданамнез – в квартире у ребенка 7 лет – ОКИ. Поступила в стационар на 1 день болезни.

Настоящее заболевание началось остро с подъема температуры до 37,5°-39° С, рвота 2 раза, жидкий стул без примесей, желтого цвета до 10 раз. Состояние при поступлении средней тяжести, бледная, синева под глазами, кожа чистая. Аппетит снижен. Эксикоз не выражен. Гиперемия в зеве умеренная в течение 5 дней, сопит носом, сухой редкий кашель на 4-6 день болезни. Язык обложен белым налетом. В легких – везикулярное дыхание. Тоны сердца ритмичные, звучные, пульс 120 в 1 мин. Живот мягкий, урчит. Печень +1 см. селезенка не увеличена. Дизурических явлений нет. Стул до 10

раз, жидкий, со 2 д/болезни – водянистый. Рвота сохранялась в течение 2-х дней 1-2 раза в день, стул нормализовался к 6 д/болезни. Температура со 2 д/болезни. Температура со 2 д/болезни не повышалась.

При обследовании:

В кале ПЦР ротавирус – положительный.

В анализе крови общем 2 д/б – Нв – 130ед., эр.-4,0, ц.п. 0,97, п/я-4, л-6,8, Н-60, Л-24, Э-1, М-15, СОЭ – 7 мм/ч. В ан. мочи общ. – белок – abs, Л – 5-7 в/п/зр.

Бактериологический анализ кала – отрицательный (2 д/болезни).

Диагноз: Ротавирусный гастроэнтерит, средне-тяжелая форма.

Проводилось лечение: оральная регидратация «Регидрон» до 800,0 в 1-2 д/болезни, эрсефурил внутрь в течение 5 дней, супрастин. Выписана с выздоровлением. К/д 9.

Таким образом, анализ данных клинического течения РВИ показал идентичность ее основных проявлений у детей разного возраста и наличие характерного симптомокомплекса, позволяющего заподозрить это заболевание.

У детей до 1 года клиника РВИ имеет некоторые возрастные отличия: более подострое начало болезни (соотв. 21% против 5,6% у детей старшего возраста), преобладание тяжелых форм (соотв. 10,5% и 3,8%), более частое развитие явлений эксикоза I-II ст. (соотв. 21% и 7,7%), преобладание водянистой диареи с задержкой нормализации стула на 3-4 дня по сравнению с детьми старшего возраста.

Более острое, легкое течение с кратковременной диареей у детей старше 3-х лет можно объяснить, возможно, наличием приобретенного иммунитета к широко распространенной РВИ. У детей до 1 года обычно происходит первая встреча с этой инфекцией и заболевание у них приобретает более выраженный характер, что связано с особенностями реактивности детей этого возраста.

Глава IV. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

4. 1. Клиническая характеристика течения ротавирусной инфекции в сравнение с другими заболеваниями

В соответствие с целью исследования нами проведен анализ частоты встречаемости основных клинических симптомов характерных для ротавирусной инфекции.

Сравнительный клинический анализ у наблюдаемых групп больных был проведен по развитию заболевания, течению болезни, основным симптомам, наблюдавшимся при поступлении и в динамике болезни, и их продолжительности.

Доля ОКИ установленной этиологии в настоящей работе коррелировала с данными проспективного исследования B. Svenungsson и соавт. (2002) и была почти в два раза выше, чем в исследовании M. de Wit и соавт. (2001) – 24,6%. Столь существенная разница могла объясняться, в первую очередь, отличавшимся контингентом обследованных больных. M. de Wit и соавт. (2001) изучали этиологию кишечных инфекций у амбулаторных больных с признаками диарейных заболеваний, в то время как исследование B. Svenungsson и соавт. (2002), а также настоящая работа были выполнены в условиях стационара.

Вирусы в настоящем исследовании были выделены у 27,8% больных, в том числе у 22,5% - были единственными возбудителями, у 5,3% - входили в состав микробных ассоциаций. Полученные данные свидетельствовали о существенном вкладе вирусов в спорадическую заболеваемость ОКИ у госпитализированных больных, что согласуется с результатами работы A. Jansen и соавт. (2008).

У больных данные о частоте одновременной детекции двух и более патогенных возбудителей при спорадических ОКИ и их составе практически отсутствуют. В единственном доступном исследовании частота одновременного обнаружения двух и более возбудителей составила 16%

[Jansen A. et al., 2008], причем 3/4 ассоциаций были вирусно-бактериальными.

В настоящем исследовании ассоциации патогенных микробов методом ПЦР выделяли у больных ОКИ намного чаще, чем при рутинном скрининге. Наиболее частым вариантом ассоциаций были вирусно-бактериальные (46%). В то же время частота одновременной детекции двух и более вирусных или бактериальных патогенов была примерно одинакова (29% и 25%) и существенно выше.

Выделенные ассоциации состояли преимущественно из двух возбудителей (81%). Высокая частота детекции полимикробных ассоциаций у данной категории больных могла косвенно свидетельствовать о роли иммунологических нарушений [Tønnesen H. et al., 2009] и дисбактериоза в формировании длительного выделения возбудителей после перенесенной ОКИ, на фоне которой с большей вероятностью происходило инфицирование другими патогенами. На сегодняшний день установлено, что вирусовыделение даже после нетяжелой кишечной инфекции при иммунодефицитах может быть длительным – от 120 дней до двух лет [Kaufman S. S. et al., 2003; Nilsson M. et al., 2003; Gallimore C. et al., 2004; Siebenga J.J. et al., 2008]. Возможно поэтому в комплекс возбудителей наряду с кампилобактерами, для которых характерна длительная персистенция после наступления клинического выздоровления [Чайка Н.А. и соавт., 1988], наиболее часто входили вирусы, в то время как сальмонеллы и шигеллы – реже.

Вопрос об одномоментном или последовательном заражении остается неясным. Одновременное инфицирование двумя и более патогенами описано при водных вспышках [Maurer A.M., Sturchler D., 2000; Taylor M.B. et al., 2003; Høebe C.J. et al., 2004, O'Reilly, C.E. et al., 2007]. Действительно, во время вспышки кишечных инфекций с водным путем передачи у 67% больных в испражнениях обнаруживали одновременно от двух до четырех бактериальных и вирусных патогенов. Возможно, одновременное

инфицирование несколькими возбудителями у небольшого числа пациентов могло происходить и в случаях спорадических ОКИ.

При оценке объективного статуса больных учитывался цвет кожных покровов, количество стула, характер стула, симптомы интоксикации, катаральные изменения, состояние внутренних органов, изменения со стороны центральной нервной системы и наличие специфических симптомов, характерных для данного заболевания.

Так, в группе с заключительным диагнозом “Острая дизентерия”, установленным на основании клинических и копрологических данных (шифр МКБ-10 – A03.9), генетический материал шигелл был обнаружен методом ПЦР только у 33 из 79 больных (41,7%), в том числе у 14% - в составе микробных ассоциаций. Микроорганизмы рода *Shigella spp.* в анализируемой группе выделяли в среднем на шестой день от начала заболевания, что, очевидно, было связано с более высокой чувствительностью метода. Часть неverified случаев кампилобактериоза (с воспалительными копрологическими изменениями) также попадала в группу клинически установленной дизентерии (13%). У 16% больных заболевания были вызваны сальмонеллами, вирусами и их ассоциациями. И хотя в целом частота обнаружения возбудителей кишечных инфекций в данной группе была выше, чем среди всех обследованных больных ($p = 0,03$), в 1/3 случаев этиологию заболевания установить не удалось.

В группе так называемых прочих ОКИ неустановленной этиологии - “Пищевая токсикоинфекция”, “Острый гастроэнтерит неуточненной этиологии” – молекулярно-генетическими методами удалось уточнить этиологию у 45% из 687 больных (табл. 4.1). В этой группе среди выделенных микроорганизмов лидировали ротавирусы, которыми было обусловлено 1/5 всех заболеваний. На долю других вирусных моноинфекций пришлось 9,6%. То есть, около трети заболеваний неустановленной этиологии из группы прочих кишечных инфекций были вызваны вирусами.

**Частота выявления различных возбудителей методом ПЦР
в группе кишечных инфекций неуточненной этиологии**

Результат исследования	Частота выявления, n = 687	
	Абс.	%
в Отрицательный	380	55,3
Положительный, т.ч. обнаружены:	307	44,7
- шигеллы	17	2,5
- сальмонеллы	28	4,1
- кампилобактеры	28	4,1
- ротавирусы	17	2,5
- астровирусы	18	2,6
- норовирусы G1	14	2,0
- норовирусы G2	120	17,5
- аденовирусы	16	2,3
- ассоциации вирусов	13	1,9
- ассоциации вирусов и бактерий	16	2,3
- ассоциации бактерий	2	0,3

Таким образом, шигеллёзы и пищевые токсикоинфекции даже при чётко установленном клиническом симптомокомплексе нередко являются ничем иным как вирусными гастроэнтеритами, и, следовательно, в течение достаточно длительного времени могут быть причиной инфицирования окружающих [Walter J., Mitchell D.K., 2003; Tu E.T. et al., 2008].

Результаты частоты обнаружения различных возбудителей ОКИ в каждом возрастном диапазоне отличались. Как можно было ожидать, высокая частота обнаружения возбудителей ОКИ наблюдалась у больных в

возрастной группе от 15 до 20 лет – 56,4%, однако, максимальная - была характерна для больных в возрасте до года (63,3%).

При анализе относительных величин распространенности возбудителей в каждом возрастном диапазоне наблюдалась тенденция к возрастанию доли бактериальных агентов с увеличением возраста. Частота ОКИ вирусной этиологии, напротив, снижалась с 31,6% у больных 15 – 20 лет до 15 – 16% к 30-60 годам и снова увеличивалась у лиц в старшей возрастной группе. Причем вклад вирусов и бактерий в структуру ОКИ в данной возрастной группе был практически одинаковым - 25,4% и 26,9%. Наиболее высокая частота обнаружения рота- и норовирусов у подростков (у 12 и 15,8% обследованных соответственно), возможно, объясняется частыми их контактами с детьми младшего возраста (группа риска) в семьях и школах, а также недостаточным соблюдением правил личной гигиены.

При оценке среднегодовых абсолютных показателей заболеваемости в разные месяцы отмечалось увеличение случаев госпитализации в весенне-летний период. Относительная частота обнаружения суммы ротавирусных агентов, вызывающих ОКИ, была максимальной в зимне-весенние месяцы, бактериальных агентов - в июне – сентябре.

К характерным особенностям сезонности заболеваний, вызванных вирусными возбудителями следует отнести превалирование ротавирусов гр А в зимне-весенний период с максимальной частотой госпитализации больных РВИ в марте с достаточно высокой круглогодичной заболеваемостью и некоторым ее снижением в июне-июле.

Ассоциации микроорганизмов выделяли круглогодично с пиком в июне и декабре-январе. В июне рост частоты выделения двух и более микроорганизмов был обусловлен бактериальными и вирусно-бактериальными ассоциациями при отсутствии вирусных, в то время как зимний пик объяснялся в первую очередь сезонным подъемом АВИ: астровирусы входили в состав 58,8% выделенных в эти месяцы ассоциаций, а также подъемом заболеваемости НВИ и РВИ.

Применение комплекса тестов для молекулярной диагностики позволило верифицировать этиологию заболеваний в осенние и зимние месяцы примерно с одинаковой частотой – 54 – 59%, максимальное выделение кишечных патогенов наблюдалось в апреле (62%) и мае (65%) за счет еще сохраняющейся высокой частоты детекции норо- и ротавирусов и начинающегося подъема заболеваемости бактериальными инфекциями. В летние месяцы наблюдалась минимальная частота выделения возбудителей – 37 – 47%. У детей ОКИ бесспорными лидерами являются ротавирусы [Chen S-Y. et al., 2007; Anderson E.J., 2008].

Астровирусы в сравнении с норо- и ротавирусами вызывают спорадические гастроэнтериты и вспышки ОКИ значительно реже. По мнению ряда авторов, АВИ обычно болеют дети младшего возраста [McIver C. et al., 2000; Matsui S.M., 2002; Soares C.C. et al., 2008]. Тем не менее, в последнее десятилетие в отдельных работах была показана этиологическая роль астровирусов в возникновении спорадических гастроэнтеритов у детей [Chikhi-Brachet R. et. al., 2001; de Wit M. et al., 2001; Pager C.T., Steele A.D., 2002].

По данным настоящего исследования Ав в качестве единственного патогена были обнаружены у 2,4% обследованных больных при общей частоте выявления - 3,7% и занимали третье ранговое место среди вирусных возбудителей ОКИ.

Сапо-, аденовирусы гр F и ротавирусы гр C выделяли соответственно у 0,8%, 0,8% и 0,5% больных ОКИ в возрасте от 15 до 77 лет в разное время года, что противоречит данным отдельных исследований, в которых сапо- и аденовирусы вызывали спорадические кишечные инфекции только у детей в возрасте младше 5 лет [Chiba S. et al., 2000; Pang X.L. et al., 2000]. Сопоставление результатов молекулярно-генетических и традиционно применяющихся в практическом здравоохранении бактериологических методов детекции возбудителей кишечных инфекций. Применение молекулярно-генетических методов оказалось эффективным не только для

выявления вирусных агентов ОКИ, но позволило также уточнить вклад патогенных бактерий в структуру спорадических кишечных инфекций у взрослых и информативность применяющихся на практике бактериологических методов.

Результаты скрининга бактерий методом ПЦР продемонстрировали более высокую его эффективность в сравнении с рутинной микробиологической диагностикой для всех определявшихся возбудителей: микроорганизмы рода *Shigella spp.* + *EIEC* выявляли 2,1 раза чаще ($p < 0,01$), *Salmonella spp.* - в 1,4 раза ($p > 0,05$). Более частое обнаружение микроорганизмов рода *Shigella spp.* + *EIEC* объяснялось не только дополнительной детекцией шигелл в случаях поздней госпитализации пациентов. Использование тест-систем «AmpliSens® *Shigella species*, *EIEC*» и «AmpliSens® ОКИ скрин» позволяло также выявить энтероинвазивные эшерихии, не найденные при бактериологических исследованиях.

Особенно демонстративные результаты были получены для ротавирусов, эффективность микробиологической диагностики которого в настоящем исследовании была крайне низкой, но приближалась к данным официальной статистики: в 2008 году доля ротавирусов в структуре ОКИ у взрослых составила 0,53% [Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях, 2008]. В то же время ротавирусы методом ПЦР были обнаружены у 6,5% больных, в том числе у 4,2% - являлись причиной моноинфекции. Полученные результаты совпадают с данными зарубежных авторов, согласно которым РВИ в настоящее время занимает одно из первых мест в этиологической структуре ОКИ и в экономически развитых странах выявляется чаще, чем сальмонеллезы и шигеллезы [Svenungsson B. et al., 2002; Sanders, J.W. et al., 2007; Jansen A. et al., 2008]. Т.о., внедрение молекулярно-генетических методов существенно повышает уровень диагностики РВИ [Jansen A. et al., 2008] и позволяет своевременно назначать этиотропную терапию.

4. 2. Анализ клинических симптомов и особенностей течения спорадических ротавирусных инфекций

Клинические проявления ротавирусных гастроэнтеритов были проанализированы у 945 больных вирусными инфекциями, в том числе редко встречающимися у взрослых сапо-, аденовирусной инфекцией, обусловленной возбудителями гр F. Сравнительный анализ клинических симптомов и течения заболевания был осуществлен для наиболее часто встречающихся вирусных ОКИ: ротавирусной, (93 случаев), норовирусной (552 случаев) и астровирусной (300 случая) инфекций.

В настоящем исследовании преобладали среднетяжелые формы вирусных ОКИ (64,8%, 69% и 67,6% при рота-, норо- и астровирусной инфекциях соответственно), поскольку легкие формы заболевания в большей части случаев не требовали госпитализации. Исключение составили больные заболеваниями с сопутствующими, которым госпитализация была показана независимо от степени тяжести инфекционного процесса, пациенты с тяжелой сопутствующей соматической патологией и госпитализированные по эпидемическим показаниям независимо от возраста.

Тяжелое течение наблюдали у 7,2% больных вирусными гастроэнтеритами, в том числе осложненное – у 4%. Это отчасти опровергает сложившееся мнение о нетяжелом самолимитирующемся характере вирусных ОКИ [Glass R.I., et al., 2000; Lopman B.A. et al., 2004]. Следует отметить, что максимальное число тяжелых форм было вызвано Рв, на долю которых пришлось 70% вирусных гастроэнтеритов тяжелого течения.

Клиническая картина вирусных ОКИ, в том числе РВИ, изучалась у больных на основе молекулярно-генетических методов, что существенно снижало риск включения в анализируемые группы пациентов с ложноположительными результатами скрининга, более вероятными при обследовании методом ИФА [Жираковская Е.В. и соавт., 2005; Duizer E. et al., 2007]. Проведенное исследование показало, что в большинстве случаев вирусные кишечные инфекции различной этиологии можно было

охарактеризовать как непродолжительные заболевания со сходной клинической картиной и благоприятным исходом. Наиболее характерным для всех вирусных ОКИ был синдром гастроэнтерита, который регистрировали у 100% больных рота- и астро- и у 96,5% - норовирусной инфекцией преимущественно с первого дня болезни.

Частота регистрации диареи при НВИ у больных совпадала с данными В. Рокх и соавт. (2002), однако была более частой, чем в наблюдениях во время вспышек [Arness M.K., et al., 2000; Gotz H. et al., 2001]. Данный факт мог быть связан с тем, что поводом для госпитализации больных в инфекционные отделения обычно служит диарея. В то время как во время вспышек, согласно разработанным международным критериям, на норовирусы обследуются пациенты не только с диареей, но и с рвотой [Anderson A.D. et al., 2003; Lopman B. et al., 2004]. То есть в случае острых гастритов, вызванных норовирусами, немалая часть пациентов, может наблюдаться амбулаторно или госпитализируется в соматические стационары с подозрением на обострение хронических заболеваний ЖКТ, что в свою очередь является нередко причиной возникновения в них вспышек НВИ. Косвенным доказательством подобного утверждения является факт возникновения большинства проанализированных в данной работе госпитальных вспышек НВИ именно в терапевтических стационарах.

Характер и консистенция стула при вирусных ОКИ были сходны. Отличительной чертой было отсутствие макроскопических патологических примесей в испражнениях в подавляющем большинстве случаев, что совпадало с данными отечественных исследователей для РВИ [Букринская А.Г. и др., 1989; Васильев Б.Я. и др., 2000]. Исключение составила АВИ, при которой 21% больных отмечали примесь слизи в стуле. Длительность острого периода заболевания, которая при ОКИ определяется, в первую очередь, появлением оформленного стула, составила от 2,7 до 3,2 дня и для НВИ была наименьшей (табл. 4.2).

**Характеристика основных клинических симптомов у больных
вирусными кишечными инфекциями**

Основные показатели	РВИ (n = 88)	НВИ (n= 155)	АВИ (n = 34)
Дисфункция кишечника (%), в т. ч. жидкий стул - кашицеобразный стул	100 92,0 8,0	96,5 84,9 11,6	100 91,2 8,8
Средняя продолжительность дисфункции кишечника в днях	3,2	2,7	3,1
Патологические примеси в стуле (%), в т.ч. - слизь	3,4 3,4	7,7 7,7	20,6 20,6
Максимальная кратность стула в сутки (Ме и ИР)	(от 5 до 13)	(от 3 до 10)	(от 3 до 10)
Тошнота (%)	73,9	98,7	82,3
Рвота (%)	63,6	81,3	53,0
Максимальная кратность рвоты в сутки	3	5	3
Боли в животе (%), в т.ч. дискомфорт в эпигастрии	71,6 2,3	91,6 11,7	85,2 0
боли: - в эпигастрии	8,0	28,3	26,4
Продолжительность болевого синдрома в днях (Ме и ИР)	2 (от 2 до 3)	2 (от 1 до 3)	2 (от 1 до 2)
Урчание в животе (%)	45,5	62,1	67,6
Вздутие живота (%)	9,1	6,8	11,8
Повышение температуры тела (%)	92,0	85,9	88,9
Максимальная средняя температура тела, °С	38	37,7	37,8
Длительность лихорадочной реакции в днях	2,0	1,6	1,6
Озноб (%)	65,4	72,9	66,7
Слабость (%)	100	97,7	100
Головная боль (%)	19,3	19,8	19,4
Головокружение (%)	18,2	18,1	17,6
Катаральные симптомы (%)	7,0	5,2	8,3
Тахикардия (%)	71,6	65,0	63,9

Диспепсические симптомы (тошнота и рвота) с максимальной частотой регистрировались при НВИ - соответственно у 98,7% и 81,3% больных. Их продолжительность для большинства больных ВГЭ составила от нескольких часов до суток. Болевой синдром регистрировали с максимальной частотой также при НВИ (91,6%), что коррелировало с результатами исследования В. Rockx и соавт. (2002). Боли преимущественно локализовались в эпигастральной и/или околопупочной областях и были слабыми или умеренными. Урчание в животе отмечалось в 46 – 68% случаев с тенденцией к более частой регистрации при норо- и астровирусной инфекциях.

Проявления дегидратации наблюдались у 74,8% больных НВИ, 72,3% - РВИ и 76,5% - АВИ и у большинства соответствовали I степени обезвоживания по Покровскому В.И., Малееву В.В. (1978). Для РВИ прослеживалась тенденция к развитию более тяжелой дегидратации с развитием быстро преходящей при соответствующем лечении острой почечной недостаточности. Выраженный эксикоз регистрировался у больных РВИ в возрасте от 43 до 94 лет, АВИ – в одном случае у больной 50 лет, в то же время при НВИ - только у лиц пожилого возраста.

Данные анамнеза показали, что острое начало заболевания встречалось в $80,0 \pm 5,5\%$ случаев при ротавирусной инфекции, что оказалось значительно чаще по сравнению с БТ $20,0 \pm 0,0\%$ ($P < 0,001$) и вполне сопоставимо с БР - $77,1 \pm 9,9\%$ ($P > 0,05$). Постепенное начало КСТ наблюдалось у $20,0 \pm 5,5\%$ больных, что было значительно реже, чем при БТ – $80,0 \pm 0,0\%$ ($P < 0,001$), но идентичным при БР - $22,9 \pm 9,9\%$ ($P > 0,5$).

Клиническая симптоматика в ранний период заболевания у всех обследованных больных характеризовалась наличием интоксикационного синдрома, проявляющаяся в основном повышением температуры, общей слабостью, недомоганием, потерей аппетита, головной болью, головокружением, тошнотой, однократной и повторной рвотой.

Наиболее частым начальным симптомом болезни у детей всех возрастных групп была диарея (у 81,5%, у 78,9% и 83,1% детей соотв.). Частота появления рвоты уже на 1 день болезни нарастала по мере увеличения возраста детей – с 57,9% у грудных детей до 77,3% у детей от 1 года до 2-х лет и 80,8% детей старше 2-х лет. Лихорадка в начальный период развития болезни выявлена только у половины заболевших детей грудного возраста и у 71% и 65,3% детей 2-х следующих возрастных групп.

По тяжести течения мы различали легкую, средне-тяжелую и тяжелую формы ротавирусной инфекции. Основными критериями тяжести были выраженность общей интоксикации, обезвоживания, степень нарушения функции желудочно-кишечного тракта (кратность рвоты и стула).

Выявлены возрастные отличия в проявлении тяжести заболевания. Так, у 10,5% детей до 1 года отмечались тяжелые формы болезни, у 52,5 % средне-тяжелые и у 37 % больных – легкие формы болезни. У детей старшего возраста преобладали легкие формы, и только у единичных больных развивалась тяжелая форма.

Ведущим клиническим синдромом у детей всех возрастных групп был кишечный синдром, сопровождающийся развитием эксикоза I ст. и I-II ст., что достоверно чаще отмечалось у детей до 1 года, чем в старших возрастных группах.

Анализируя данные, можно отметить, что у большинства детей до 1 года частота стула составляла 4-9 раз в сутки, у 21% больных 1-3 раза и у стольких же больных наблюдался частый – от 10 до 20 раз в сутки. У большинства детей более старшего возраста стул был нечастый, 1-3 раза в сутки, и только у 1/3 детей до 10 раз в сутки.

Таким образом, чем младше возраст детей, тем чаще возникновение выраженной диареи стул 4-9 раз в сутки отмечен соответственно в I группе – у 58%, во второй группе – у 37,4%, в III группе у 26% больных.

Боли в животе без четкой локализации, чаще спонтанно отмечались у детей старше 3-х лет в 65, 4% случаев, от 1 года до 3-х лет - значительно реже – у 8,3% больных. Боли в животе возникали чаще в 1-2 день болезни. Сильные схваткообразные боли в животе, потребовавшие консультации хирурга, наблюдались только у 2-х детей. Диагноз хирургической патологии был снят у обоих детей. Повышение температуры тела наблюдалось у 60% детей до 1 года и у 69% детей старше года, у 10,7% детей заболевание протекало на фоне нормальной температуры. У подавляющего большинства больных температура возникала 1-2 день болезни и имела кратковременный характер.

Анализ данных показал, что на 1-2 день болезни повышение температуры наблюдалось у 80% больных до 1 года, у 93,3 % больных в возрасте от 1 года до 3-х лет и у 86% детей старше 3-х лет. С 3-4 дня болезни мы наблюдали подъем температуры у 20% детей до 1 года и у 13% детей старше 3-х лет. У большинства больных РВИ лихорадка прекращалась в первые 2-3 дня болезни.

Высота температуры у детей с РВИ варьировала от 37° до 39°; лихорадка выше 39,5 ° отмечена только у 5,4% ± 5,1 детей.

Небольшое увеличение печени до 1-2 см. встречалось у 34% детей увеличения селезенки не выявлено ни одного ребенка.

Из представленных видно, что для РВИ наиболее характерно одновременное появление симптомов поражения респираторного, желудочно-кишечного тракта, и симптомы интоксикации (табл. 4. 3).

**Симптомы интоксикации у детей, больных
ротавирусной инфекцией**

Симптомы болезни	Частота выявления интоксикации у детей разных возрастных групп		
	До 1 года	От 1 года до 3- х лет	Старше 3-х лет
1	2	3	4
Бледность кожи	40,9%	46,9%	47,5%
Вялость			
Сонливость	22,1%	34,6%	41%
Беспокойство	5,3%	-	-
Судороги	26,3%	14,5%	-
Головная боль, озноб,	5,4%	2%	-
головокружение	—	2%	11,5%

Наиболее часто (у 24 из 93 обследованных детей, что составило 25,8%) выявлялись изменения со стороны мочевыводящей системы в виде умеренной протеинурии (от следов белка до 0,033%) лейкоцитурии (до 20-30 лейкоцитов в поле зрения). Эти изменения встречались чаще у больных старше 3-х лет (30,7%) и в 3 раза реже у детей до 1 года (10,5%). Во 2 группе (от 1 года до 3-х лет) эти нарушения выявлены у 21% заболевших РВИ. К моменту выписки детей из стационара (7-10 день болезни) изменения в анализах мочи исчезали у всех детей.

Вовлечение поджелудочной железы в патологический процесс в виде реактивного панкреатита отмечено было только у 2-х детей старшего возраста (7,6%). Диагноз реактивного панкреатита устанавливался на основании повышения активности амилазы в крови (до 10-11,4 ед. Си, при норме 8,8 ед. си) или диастазы в моче (до 64-128 ед. си, при норме 16-64 ед. си).

У 1/3 детей до года (26,3%) количество лейкоцитов в крови было больше 12 тыс., у 1 ребенка – 18 тыс. Склонность к лейкопении несколько чаще выявлялась у детей старше 3-х лет (15,4%), чем у детей от 1 года до 3-х лет. Достоверно чаще у детей от 1 года до 3-х лет отмечалась лимфопения.

Изменения других показателей крови отмечались у единичных больных без каких-либо закономерностей.

Для РВИ прослеживалась тенденция к развитию более тяжелой дегидратации с развитием быстро преходящей при соответствующем лечении острой почечной недостаточности. Выраженный эксикоз регистрировался у больных РВИ в возрасте от 43 до 94 лет, АВИ – в одном случае у больной 50 лет, в то же время при НВИ - только у лиц пожилого возраста.

Итак, завершая настоящую главу, следует отметить, для ротавирусной инфекции выявлены свои наиболее характерные симптомы и синдромы, наличие которых позволит практическим врачам своевременно проводить дифференциальную диагностику того или другого диарейного заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые в условиях Узбекистана нами описывается клинико-лабораторная характеристика больных с ротавирусной инфекцией. Для обеспечения полноты, объективности и достоверности клинической симптоматики ротавирусной инфекции полученные нами результаты мы сопоставили с литературными данными. Необходимость изучения в такой постановке, дает возможность объективно оценить актуальность и новизну нашего исследования.

РВИ занимает одно из ведущих мест среди ОКИ у детей. По нашим данным удельный вес этой инфекции составляет 16,6%, а в некоторые месяцы года достигает 37%. Велика эпидемиологическая значимость РВИ, вызывающей как спорадические заболевания, так и вспышки, в т.ч. нозокомиальные.

До настоящего времени диагностика РВИ и описание ее клиники проводилось лишь специалистами-вирусологами и клиницистами и кафедрами медицинских ВУЗов.

В практических лечебных учреждениях лабораторная диагностика РВИ отсутствует. В литературе недостаточно еще освещены вопросы клинического течения РВИ в возрастном аспекте, не разработаны критерии ее дифференциальной диагностики, не установлена частота и нет описания особенностей течения смешанных ротавирусно-бактериальных заболеваний, что является причиной недифференцированного подхода к проведению терапевтических и противоэпидемических мероприятий.

Целью настоящей работы явилась клиническая оценка и апробация различных методов диагностики РВИ, определение значения этой инфекции среди кишечных инфекций и разработка критериев клинико-лабораторной диагностики моно- и смешанных форм РВИ у детей.

Работа проводилась в два этапа. Задачей исследования на 1 этапе была сравнительная оценка разных методов выявления ротавирусов по их специфичности, чувствительности и доступности для практического

применения с последующим выбором метода для использования на 2-м этапе работы по этиологической расшифровки ОКИ у детей.

С целью решения выборочно, в зимние месяцы года было исследовано 945 детей с клиникой гастроэнтерита, позволяющей заподозрить РВИ. Среди обследованных детей 20,3% составили дети до 1 года, 41,3% - от 1 года до 3-х лет, 19,8% - от 2 до 7 лет и старше 7 лет-18,6%.

В результате комплексного обследования РВИ выявлена у 93 из 945 детей, что составило 41,8%. Причем у 55 из них (31%) диагностирована моноротавирусная инфекция и у 19 (10,8%) смешанная ротавирусно-бактериальная инфекция.

Специфичность полученных ротавирусных диагностикумов проверялась нами по ходу работы в сопоставлении с клиникой заболевания у детей, что способствовала разработке более модифицированного ПЦР.

Задачей нашей работы было установление удельного веса РВИ среди ОКИ у детей разных возрастных групп в разные сезоны года, определение частоты выявления смешанных форм этой инфекции. Нами было обследовано методом случайной выборки 945 детей, госпитализированных в первые 3 дня болезни с ОКИ. Среди них дети до года составили 38,7% (366 детей). Особенностью этой работы, направленной на изучение этиологической структуре ОКИ у детей, явилась комплексность: одновременное выделение в одной и той же пробе фекалий наряду с Рв антигеном других бактериальных возбудителей. В результате проведенного обследования этиологическая связь кишечной инфекции с Рв установлена у 157 детей, что составило 16,6%, при этом у 87 детей (9,2%) диагностирована моноротавирусная инфекция. У детей до 1 года это заболевание отмечено в 14,5% случаев, от 1 года до 3-х лет в 23%.

Было установлено, что помесечная заболеваемость отличается значительными сезонными колебаниями. Так, удельный вес этого заболевания среди всей суммы ОКИ у детей старше 1 года колебался от 0-4% в августе-сентябре до пикообразных подъемов с конца октября по декабрь,

когда этот показатель составлял 36%-29% от всех поступивших в этот сезон больных ОКИ. К июню-июлю отмечалось постепенное снижение удельного веса РВИ до 8-13%. У детей до 1 года выявлены такие же колебания: отсутствие заболеваний в августе-сентябре, но подъем заболеваемости РВИ в этой возрастной группе был более постепенным, максимальное число заболевших отмечалось на 1,5-2 месяца позже по сравнению с данными у детей старше года. Пик заболеваемости у детей раннего возраста падал на декабрь-январь (37,5% и 24%), что свидетельствует, возможно, о последовательном вовлечении грудных детей вслед за старшими в эпидемиологический процесс.

Третьей задачей нашего исследования явилось сопоставление клинических проявлений РВИ у детей разного возраста, а также изучение особенностей течения этой инфекции при ассоциациях бактериальными возбудителями и разработка критериев клинической дифференциальной диагностики РВИ с гастроэнтеритами другой этиологии.

Проведен подробный анализ клинических проявлений болезни у 93 детей в 3 группах, разделанных по возрастному фактору. Сравниваемые группы были сопоставимы по преморбидному фону и срокам обследования от начала заболевания. Результаты проведенного сравнения сроков выявления, выраженности и длительности проявлений основных симптомов болезни показали, что РВИ у детей, имеет характерный симптомокомплекс, позволяющий заподозрить ее при клиническом осмотре ребенка и целенаправленно обследовать больного: острое (у 79% - 85%) или реже подострое (у 21% - 15%) начало с развитием всех симптомов болезни в первые два, реже-три дня от начала заболевания. Ведущим клиническим синдромом является гастроэнтерит, реже энтерит (соотв. 73,7% и 26,3%), сопровождающиеся повышением температуры на 2° в 1-2 день болезни, появлением умеренных, быстропроходящих катаральных явлений у 68% детей, нередко возникающих одновременно с кишечным синдромом, развитием умеренного эксикоза, определяющего тяжесть состояния больных.

Максимальная выраженность симптомов отмечается в первые 2-3 дня болезни. Выздоровление наступает на 7-10 день болезни.

Нами были выявлены некоторые возрастные особенности течения РВИ у детей до 1 года, связанные, вероятно, с особенностями реактивности детей этого возраста. Так, у 21% детей до 1 года отмечалось более подострое начало болезни с развитием описанного выше клинического симптомокомплекса к 3-4 дню болезни. По сравнению с детьми старше 3-х лет, у которых преобладали легкие формы заболеваний, у половины детей грудного возраста РВИ протекала в средне тяжелой форме, чаще развивались явления эксикоза I-II степени. В отличие от детей старшего возраста, у детей до 1 года преобладали водянистая диарея с более частым стулом и запаздыванием сроков его нормализации в среднем на 3-4 дня. В проявлении других клинических симптомов болезни в разных возрастных группах различий не выявлено.

Клиническая картина болезни у детей II группы отличалась от моноротавирусной инфекции наличием более выраженного поражения желудочно-кишечного тракта: рвота была более частой и упорной, чаще возникали симптомы, свидетельствующие о поражении не только тонкой, но и толстой кишки: появление патологических примесей в стуле, вплоть до развития явлений гемоколита у 27,3%, при отсутствии таких изменений в сравниваемых группах.

Таким образом, в проведенной работе клинически апробирован новый, достаточно информативный и специфичный метод экспресс-диагностики РВИ ПЦР, показана возможность использования этого метода в условиях практических лабораторий.

Это позволило определить роль РВИ в детской инфекционной патологии, изучить клинику этого заболевания в разных возрастных группах детей и разработать критерии дифференциальной диагностики РВИ с эшерихиозами и сальмонеллезами проведенное комплексное обследование детей с ОКИ показало возможность возникновения и частоту смешанных

форм РВИ, клиника и лечение которых имеют свои отличительные особенности.

Рекомендации по лабораторной и клинической диагностике РВИ имеют большое практическое значение.

ВЫВОДЫ

1. РВИ занимает значительное место в этиологической структуре ОКИ, составляя 16,6% в общей сумме этих заболеваний. Частота выявления РВИ зависит от возраста детей, наиболее часто это заболевание встречается у детей от 1 года до 3-х лет. Неравномерность возрастной заболеваемости связана с особенностями формирования коллективного иммунитета у детей: Рв обнаруживается у 80% детей от 1 года, затем число детей, в группе детей с ОКИ, снижается до 20 % в ясельном.

2. РВИ при спорадической заболеваемости имеет осенне-зимнюю сезонность. Удельный вес ее достигает в ноябре-феврале 24-37,5% от всех ОКИ, снижаясь в летний период года до единичных заболеваний. Пики подъемов РВИ у детей грудного возраста отмечаются на 1,5-2 месяца позже, чем у детей старших возрастных групп.

3. Данные показатели подтверждает предположение о том, что в группу «риска» по заражению кишечной инфекцией входят лица от 6 месяцев до 1 года. Кроме этого, в группу «риска» по заражению кишечной инфекцией относятся сельские жители, дети, находившиеся в искусственном вскармливании.

4. Клиническая картина РВИ специфична: острое начало (87%), рвота (85%), жидкий или водянистый без патологических примесей, слабо окрашенный стул (93%), умеренная лихорадка (68%), наличие катаральных явлений в носоглотке (67,5%). Максимальная выраженность симптомов отмечается в 1-2 день болезни. У детей до 1 года отмечены следующие возрастные отличия: чаще встречается подострое начало болезни (у 21% против 6% у детей старше 1 года) и развитие явлений эксикоза I-II степени (соотв. 21% и 7%) у грудных детей преобладает водянистая диарея с задержкой нормализации стула на 3-4 дня по сравнению с детьми старшей возрастной группы. Для диагностики РВИ наиболее информативными являются методы выявления Рв в ПЦР.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Практическая значимость работы заключается в:

- оптимизации диагностики ротавирусных кишечных инфекций на основе разработанного стандартного алгоритма обследования больных, включающего оценку клинического течения болезни и использование молекулярно-генетических методов исследования,
- разработке диагностических критериев ротавирусных кишечных инфекций.

Для пометке врачей инфекционистов мы приводим следующий особенности ротавирусной заболеваний:

- зимне-весенняя сезонность;
- более высокая заболеваемость детей до года и старше 2-х лет;
- клиника гастроэнтерита с умеренно или слабо выраженным болевым синдромом;
- характер стула (преимущественно водянистый желтого, зеленовато-желтого или коричневого цвета без патологических примесей) и локализация болей в эпигастральной и/или околопупочной областях;
- урчание в животе более, чем у половины больных;
- слабо или умеренно выраженные признаки дегидратации и/или интоксикации;
- наличие катаральных симптомов у небольшой части больных;
- преимущественно легкое и среднетяжелое течение заболевания с длительностью от 1 до 3-х суток;
- быстрое развитие тяжелого эксикоза при отсутствии или умеренно выраженной интоксикации, у части больных до года с вероятным развитием осложнений.

Список литературы

1. Ардатская, М. Д. Дисбактериоз кишечника: понятие, диагностические подходы и пути коррекции. Возможности и преимущества биохимического исследования кала: пособие для врачей / М. Д. Ардатская, О. Н. Минушкин, Н. С. Иконников. - М., 2004. - 35 с.
2. А.А. Ключарёва, А.Е. Раевнев, Д.В. Малявко, О.А. Панько. Ротавирусная инфекция у детей. Минск, 2002
3. А.А. Ключарёва, А.Е. Раевнев, Д.В. Малявко, О.А. Панько. Ротавирусная инфекция у детей. Минск, 2002
4. Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики: резолюция VII Конгресса детских инфекционистов России, 3-5 декабря 2008г., Москва // Детские инфекции. 2009. - Т. 8, №1. — С. 4-6.
5. Александрова, В. А. Основы иммунной системы желудочно-кишечного тракта / В. А. Александрова. СПб.: МАПО, 2006. - 44 с.
6. Ардатская, М. Д. Дисбактериоз кишечника: понятие, диагностические подходы и пути коррекции. Возможности и преимущества биохимического исследования кала: пособие для врачей / М. Д. Ардатская, О. Н. Минушкин, Н. С. Иконников. - М., 2004. - 35 с.
7. Бабик, Р. К. Факторы, влияющие на продолжительность ротавирусной диареи у детей / Р. К. Бабик, Е. В. Корнеева // Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики. VI-й конгр. детских инфекционистов России: тез. М., 2007. - С. 23.
8. Бельмер, С. В. Дисбактериоз кишечника и роль пробиотиков в его коррекции / С. В. Бельмер, А. В. Малкоч // Лечащий врач. 2006. - №6. - С. 18-23.
9. Бельмер, С. В. Дисбактериоз кишечника как осложнение антибактериальной терапии / С. В. Бельмер // Детские инфекции. 2007. - №2. - С. 44-48.

10. Биоценоз-сберегающая терапия инфекционных заболеваний кишечника у детей / А. А. Новокшенов, В. Ф. Учайкин, Н. В. Соколова и др. // Фарматека. 2004. - №13. 90. - С. 85-88.
11. Блюгер, А. Ф. Клиническая иммунология кишечных инфекций / А. Ф. Блюгер, Х. М. Векслер, И. Н. Новицкий. Рига: Звайгзне, 1980. - 212 с.
12. Боковой, А.Г. Нозокомиальная ротавирусная инфекция у детей / А.Г. Боковой // Детские инфекции. 2002. - №1. - С. 28-31.
13. Брызгалова, И. В. Вспышка ротавирусной инфекции в терапевтическом стационаре / И. В. Брызгалова, О. И. Сагалова // Новые технологии в диагностике и лечении инфекционных болезней : сб. тезисов VII Российского съезда инфекционистов. - Н. Новгород, 2006 г. - С. 221-222.
14. Боковой, А. Ротавирусная инфекция у детей / А. Боковой // Мед. газета. - 2000. - №12.
15. Бочков, И. А. Состояние микрофлоры толстой кишки у детей раннего возраста (по материалам амбулаторных обследований) / И. А. Бочков, Л. П. Юрко, Н. М. Юдицкая // Инфекционные болезни . 2004. - Т. 2, №3. - С. 8385.
16. Буркин, А. В. Пробиотики и ротавирусная инфекция // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2005. - №4. - С. 48-51.
17. Буторова, Л. И. Значение лактулозы в регуляции кишечной микрофлоры / Л. И. Буторова, А. В. Калинин // Клин, перспективы гастроэнтерол., гепатологии. 2002. - №6. - С. 21-26.
18. Васильев, Б. Я. Острые кишечные заболевания. Ротавирусы и ротавирусная инфекция / Б. Я. Васильев, Р. И. Васильева, Ю. В. Лобзин. -СПб.: Лань, 2000. 268 с.
19. Влияние бациллярных пробиотиков на метаболическую активность микрофлоры кишечника при острых кишечных инфекциях / Л. Н. Мазанкова, Л. В. Бегиашвили, Н. О. Ильина и др. // Детские инфекции. -2005. Т. 4, №4.-С. 64-68.
20. В. Осидак, Е. Г. Головачева и др. // Детские инфекции. 2007. - Т. 6, № 2.1. С. 39-44.

- 21.Васильев, Б.Я. Острые кишечные заболевания: ротавирусы и ротавирусная инфекция / Б.Я. Васильев, Р.И. Васильева, Ю.В. Лобзин. СПб.: Лань, 2000. - 267 с.
- 22.Вирусные диареи у детей: особенности клинического течения и тактика терапии / О.В. Тихомирова, Н.В. Сергеева, А.К. Сироткин и др. // Детские инфекции. 2003.-№3.-С. 7-1.1.
- 23.Воротынцева, Н.В. Острые кишечные инфекции у детей / Н.В. Воротынцева, Л.Н. Мазанкова. М.: Медицина, 2001. - 348 с.
- 24.Горелов, А.В. Лечение острых кишечных инфекций у детей: Пособие для врачей / А.В. Горелов, Л.Н. Милютин, Д.В. Усенко. М., 2003. - 48 с
- 25.Горелов, А. В. Применение пробиотического продукта для коррекции нарушений микрофлоры при острых кишечных инфекциях у детей / А. В. Горелов, Д. В. Усенко, М. Д. Ардатская // Лечащий врач. 2006. - №7. - С. 89-90.
- 26.Горелов, А. В. Современные подходы к стартовой терапии острых кишечных инфекций у детей / А. В. Горелов // Вопр. современной педиатрии. -2003.-Т. 2, №3. С. 2-4.
- 27.Денисюк Н. Б. Клиническая характеристика ротавирусной инфекции у детей раннего возраста / Н. Б. Денисюк, Ю. Д. Каган // Актуальные вопросыинфекционной патологии и вакцинопрофилактики. VII-й конгр. детских инфекционистов России: тез. М., 2008. - С. 45.
- 28.Диагностика анаэробной инфекции у детей методом хроматографии: метод, рекоменд. / Н. В. Белобородова, В. А. Курчавов, Н. Б. Бойко и др. — М., 2003.-19 с.
- 29.Диетическая коррекция метаболических нарушений микрофлоры кишечника при вирусных диареях у детей раннего возраста / ИТ. Н. Мазанкова, ИТ. В. Бегиашвили, Н. О. Ильина и др. // Детские инфекции. -2008. Т. 7, №1. - С. 26-32.
- 30.Е.В. Михайлова, А.А. Шульдяков, А.П. Кошкин, Д.Ю. Левин. Ротавирусная инфекция у детей. Саратов, 2006

31. Железнякова, Г. 2007. - Т. 6, №3. - С. 7-16.
32. Жидков, Е. М. Ротавирусная инфекция у детей в Приморском крае / Е. М. Жидков, С. Н. Бениова Ф. Значение иммунологических исследований при инфекционных болезнях у детей / Г. Ф. Железнякова, В. В. Иванова // Детские инфекции.
33. // Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей. V-й конгр. педиатров-инфекционистов России: тез. М., 2006. - С. 64.
34. Запруднов, А. Диарея у детей / А. Запруднов, Л. Харитонова // Мед. газета. 2004. - № 54-16.
35. Иванова, В. В. Иммунопатогенез инфекционной болезни у детей / В. В. Иванова, Г. Ф. Железникова, И. В. Шилова // Детские инфекции. 2005. - Т. 4, №1. - С. 6-11.
36. Иволгина, А. В. Клиническое течение ротавирусной диареи у детей первого года жизни г. Хабаровска / А. В. Иволгина // Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики. VII-й конгр. детских инфекционистов России: тез. М., 2008. - С. 55.
37. Изучение острых кишечных инфекций у детей / А. В. Горелов, Л. Н. Милютина, Н. В. Воротынцева и др. // Эпидемиол. и инфекционные болезни. 1999. - №2. - С. 41-46
38. Инфекционные болезни и эпидемиология: Учебник / В.И. Покровский, С.Г. Пак, Н.И. Брико, Б.К. Данилкин. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003.
39. Инфекционные болезни и эпидемиология: Учебник / В.И. Покровский, С.Г. Пак, Н.И. Брико, Б.К. Данилкин. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003.
40. И.И. Дементьева, О.В. Азизова и др. // Клиническая и лабораторная диагностика. 2001.-№3. - С. 42-43.
41. Кимова, И.А. Состояние среднемолекулярных пептидов плазмы крови при острых кишечных инфекциях и методы коррекции: Автореф. дис. . канд. мед. наук / И.А. Кимова. Нальчик, 2000. - 20 с.

42. Клиническое значение исследования среднемолекулярных пептидов слюны у детей, больных острыми кишечными инфекциями / Л.Н. Мазанкова, Ю.Г. Мухина, Г.Г. Шеянов и др. // Детские инфекции. 2003. - №3. - С. 67-70.
43. Карнаухова, Е. Ю. Динамика факторов неспецифической резистентности при дизентерии / Е. Ю. Карнаухова // Биомед. журн. Medline.ru. 2007. Т. 8. С. 8-17. <http://www.medline.ru/public/art/tom8/art002pdf.phtml>.
44. Клинические аспекты ротавирусной инфекции / Н. М. Грачева, А. А. Аваков, Т. А. Блохина и др. // Лечащий врач. 1998. - №3. - С. 30-35.
45. Конь, И. Я. Пробиотические и кисломолочные продукты в питании детей раннего возраста / И. Я. Конь // Лечащий врач. 2007. - №4. - С. 51-54.
46. Корниенко, Е. А. Актуальные вопросы коррекции кишечной микрофлоры у детей: метод, пособие / Е. А. Корниенко. М., 2006. - 48 с.
47. Корниенко, Е. А. Современные принципы выбора пробиотиков / Е. А. Корниенко // Детские инфекции. 2007. - Т. 6, №3. - С. 63-68.
48. Коровина, Н. А. Искусственное вскармливание детей первого года жизни / Н. А. Коровина, И. Н. Захарова // Лечащий врач. 2007. - №3. - С. 58-64.
49. Коровина, Н. А. Применение ферментных препаратов при нарушениях пищеварения у детей / Н. А. Коровина, И. Н. Захарова // Лечащий врач. — 2006. - №1. - С. 37-41.
50. Крумс, Л. М. Хроническая диарея: патогенез и лечение / Л. М. Крумс // Consilium Medicum. Гастроэнтерология. 2002. - №3. - С. 21-24.
51. Куприна, Н. П. Клинико-лабораторная характеристика острого периода диарей у детей / Н. П. Куприна // Детские инфекции. 2004. - №3 (8). - С. 31-33.
52. Колмогорцева, В. В. Клинико-эпидемиологическая характеристика вирусно-бактериальных острых кишечных инфекций / В. В. Колмогорцева, О. И. Сагалова, В. Т. Смирнова, В. А. Нечет, А. Б. Колесников, И. В. Ногина, А. В. Дружинина // Актуальные вопросы практической и теоретической медицины : сб. науч. тр. — Челябинск, 2002. — С. 92-93.

53. Левин, Д. Ю. Ротавирусная инфекция у детей: современное представление о вопросах этиологии, патогенеза и профилактики заболевания / Д. Ю. Левин, Е. В. Михайлова // Инфекционные болезни. -2004. Т.2. - №4. - С. 70-75.
54. Левин, Д.Ю. Клинико-лабораторная характеристика ротавирусной инфекции у детей, эффективность различных методов лечения: Автореф. дис! . канд. мед. наук / Д.Ю. Левин. Саратов, 2006. - 25 с.
55. Лучинина, С. В. О водной вспышке острых кишечных инфекций в г. Златоусте / С. В. Лучинина, Е.А. Галкина, Е. В. Климина, О. И. Сагалова, Е. Б. Фенске, О. В. Цеховских // Новые технологии в диагностике и лечении инфекционных болезней : сб. тезисов VII Российского съезда инфекционистов. - Н. Новгород, 2006 г. - С.42.
56. Лечебные смеси в питании грудных детей / Т. Э. Боровик, В. А. Скворцова, К. С. Ладодо и др.// Лечащий врач. 2007. - №1. - С. 18-26.
57. Ляшенко, В. А. Макрофаги в инфекционном процессе / В. А. Ляшенко // Иммунология. 1995. - №4. - С. 48-53.
58. Мазанкова, Л. Н. Микробиоценоз кишечника и иммунитет / Л. А. Мазанкова, А. Н., Новокшенов, И. Д. Майкова // Детские инфекции. 2007. -Т. 6, №1. - С. 9-12.
59. Мазанкова, Л. Н. Осмотическая диарея у детей и принципы патогенетического лечения / Л. Н. Мазанкова, Т. Э. Боровик, Е. А. Рославцева // Вопр. современной педиатрии. 2003. - Т. 2, №4. - С. 1-7.
60. Мазанкова, Л. Н. Особенности диагностики и лечения секреторных диарей у детей раннего возраста / Л. Н. Мазанкова // Автоматизированные информационные комплексы. 2002.
<http://www.medarena.ru/Preparats/beaufour/include/statl8.asp>.
61. Мазанкова, Л. Н. Профилактика ротавирусной инфекции у детей / Л. Н. Мазанкова, Г. А. Рыбалко // Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей. V-й конгр. педиатров-инфекционистов России: тез. М., 2006. - С. 99.

- 62.Мазанкова, Л. Н. Современная этиологическая структура и варианты течения смешанных кишечных инфекций у детей / Л. Н. Мазанкова, Н. О. Ильина // Детские инфекции. 2007. - Т. 6, №2. - С. 65-68.
- 63.Малов, В. А. Острые инфекционные диарейные заболевания / В. А. Малов, А. Н. Горобченко // Лечащий врач. 2005. - №2. - С. 6-8.
- 64.Мартынова, Г. П. Клинико-иммунологические нарушения при кишечных инфекциях у детей и методы их коррекции: автореф. дис. . д-ра мед. наук / Г. П. Мартынова. Красноярск, 2003. - 46 с.
- 65.Метаболические критерии дисбактериоза кишечника при острых кишечных инфекциях у детей / Н. О. Ильина, Л. Н. Мазанкова, О. А. Кондракова и др. // Гастроэнтерология. Прил. Consilium Medicum. — 2006. -№1. С. 32-38.
- 66.Мазанкова, Л.Н. Альтернативный метод лечения острых кишечных инфекций у детей: Пособие для врачей / Л.Н. Мазанкова, Л.А. Павлова. — М., 2003.-28 с.
- 67.Мазанкова, Л.Н. Осмотическая диарея у детей и принципы патогенетического лечения / ЛН. Мазанкова, Т.Э. Боровик, Е.А. Рославцева // Вопросы современной педиатрии.- 2003. №4. - С. 47-53.
- 68.Неотложные состояния у детей / А.Д. Петрушина, Л.А. Мальченко, Л.Н. Кретицина и др. М.: Мед. книга, 2002. - 176 с.
- 69.Новокшенов, А.А. Патогенетическое обоснование оптимальной терапии острых кишечных инфекций у детей / А.А. Новокшенов; Л.Н. Мазанкова; Н.В. Соколова // Детские инфекции. 2002. - №1. - С. 32-37.
- 70.Назокомиальная ротавирусная инфекция у детей / А. Г. Боковой, М. А. Иваненко, И. В. Ковалев и др. // Детские инфекции. 2002. - №1. - С. 28-31.
- 71.Нарушение микрофлоры кишечника у детей (клиническое значение, диагностика, факторы риска, новые технологии в лечении) / Г. В. Риманчук, Л. А. Щеплягина, И. В. Круглова и др. М., 2008. - 32 с.
72. Нетребенко, О. К. Пробиотики и пребиотики в питании детей грудного возраста / О. К. Нетребенко // Педиатрия. 2007. - Т. 86, №1. - С. 80-87.

73. Особенности становления микрофлоры у детей раннего возраста / Л. И. Кафарская, Б. А. Ефимов, Е. А. Постникова и др. // Детские инфекции. 2006. - Т. 5, №1. - С. 6-12.
74. Особенности течения ротавирусного гастроэнтерита у детей на современном этапе / И. А. Зайцева, Е.В. Михайлова, Т. К. Чудакова и др. // Гастроэнтерология. — 2003. № 2-3. - С. 108.
75. Острые кишечные инфекции у детей: пособие для врачей / В. Ф. Учайкин, А. А. Новокшенов, Л. Н. Мазанкова и др. М., 2005. - 36 с.
76. Оценка состояния кишечной микрофлоры при острых кишечных инфекциях у детей младшего возраста / Л. Н. Мазанкова, Н. О. Ильина, О. А. Кондракова и др. // Детские инфекции. 2005. - Т. 4, №3. - С. 11-15.
77. Особенности течения ротавирусной; инфекции у детей; / И.В. Старикова, О.Ш. Баженова, И.А. Кондратьева и др. // Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей: Материалы, второго Конгресса педиатров-инфекционистов России. -М., 2003. С. 187.
78. Подколзин, А. Т. Разработка скринингового теста для дифференциальной диагностики острых кишечных инфекций на основе мультиплексной ОТ-ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации / А. Т. Подколзин, Н. Ю. Абрамычева, Е. Б. Фенске, Р. Л. Битиева, Г. А. Шипулин, О. И. Сагалова, Е. В. Павленко, В. Н. Мазепа, Г. И. Иванова, А. В. Семена, З. Г. Тагирова, В. В.Иванова, В. П. Молочный В. В. Малеев // Генодиагностика инфекционных болезней: материалы Рос. науч.-практ. конф. - Новосибирская обл., Сосновка, 2005. - С. 216-221.
79. Подколзин, А. Т. Сравнение результатов применения ИФА тест-систем российского производства для выявления антигенов ротавирусов в фекалиях / А. Т. Подколзин, Н. Ю. Абрамычева, Е. Б. Фенске, Э. П. Каджаева, Г. А. Шипулин, О. И. Сагалова, Е. В. Скрипник, В. Н. Мазепа, Б. Ц. Бушкиева, А. В. Семена, В. В. Малеев // Генодиагностика инфекционных болезней: материалы Рос. науч.-практ. конф. - Новосибирская обл., Сосновка, 2005. - С. 222-225.

80. Подколзин, А. Т. Опыт практического применения отечественных тест-систем для выявления антигенов ротавирусов группы А в 1998-2005 годах / А. Т. Подколзин, Е. Б. Фенске, Н. Б. Абрамычева, Н. В. Тикунова, Э. П. Каджаева, Г. А. Шипулин, О. И. Сагалова, В. Н. Мазепа, А. В. Семена, В. В. Малеев // Геномные технологии в медицине и медицинское образование на рубеже веков : материалы международ. науч.-практ. конф. – Алматы, 2006. – С. 212-216.
81. Подколзин, А. Т. Сезонность и возрастная структура заболеваемости острыми кишечными инфекциями на территории РФ / А. Т. Подколзин, Е. Б. Фенске, Н. Ю. Абрамычева, Г. А. Шипулин, Е. А. Дорошина, Г. А. Козина, О. И. Сагалова, В. Н. Мазепа, В. В. Иванова, В. В. Семена, З. Г. Тагирова, В. П. Молочный, А. В. Иволгина, В. В. Малеев, В. И. Покровский // Молекулярная диагностика-2007 : сб. тр. 6-ой Всерос. науч.-практ. конф. с международным участием. – М., 2007. – Т. 3. – С. 275-278.
82. Подколзин, А. Т. Адаптированная к практическому применению методика генотипирования ротавирусов группы А / А. Т. Подколзин, Е. Б. Фенске, Н. Ю. Абрамычева, Г. А. Шипулин, Е. А. Дорошина, Г. А. Козина, О. И. Сагалова, В. Н. Мазепа, Г. И. Иванова, А. В. Семена, З. Г. Тагирова, В. В. Иванова, В. П. Молочный, А. В. Иволгина В. В. Малеев, В. И. Покровский // Молекулярная диагностика-2007 : сб. тр. 6-ой Всерос. науч.-практ. конф. с международным участием. – М., 2007. – Т. 3. – С. 284-286.
83. Подколзин, А. Т. Сезонность и возрастная структура заболеваемости острыми кишечными инфекциями на территории РФ / А. Т. Подколзин, Е. Б. Фенске, Н. Ю. Абрамычева, Г. А. Шипулин, Р. Л. Битиева, О. И. Сагалова, В. Н. Мазепа, Г. И. Иванова, А. В. Семена, З. Г. Тагирова, В. В. Иванова, В. П. Молочный, А. В. Иволгина В. В. Малеев, В. И. Покровский // Терапевт. арх. – 2007. – № 11. – С. 10-16.
84. Подколзин, А. Т. Надзор за ротавирусной инфекцией по данным госпитализации в отдельных городах РФ, 2005 - 2007 гг. / А. Т. Подколзин, Е. Б. Фенске, Т. А. Николаева, Г. А. Шипулин, О. И. Сагалова, В. Н. Мазепа, Г.

- Н. Иванова, З. Г. Тагирова, М. Н. Алексеева, В. П. Молочный, В. В. Малеев, В. И. Покровский // I Всероссийский Ежегодный Конгресс по инфекционным болезням: материалы конгр. – М., 2009. - С. 254.
85. Покровский, В.И. Инфекционные болезни в России: оценка ситуации /В.И. Покровский // Русский медицинский журнал. 2000. - №17. - С. 666-668.
86. Пробиотик Бифиформ альтернатива этиотропной антибиотико- и химиотерапии острых кишечных инфекций у детей / А.А. Новокшенов, Н.В. Соколова, Е.В. Галеева и др. //Детские инфекции. - 2003. - №3. - С. 36-40.
87. Подколзин, А. Т. Разработка скринингового теста для дифференциальной диагностики острых кишечных инфекций на основе мультиплексной ОТ-ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации / А. Т. Подколзин, Н. Ю. Абрамычева, Е. Б. Фенске, Р. Л. Битиева, Г. А. Шипулин, О. И. Сагалова, Е. В. Павленко, В. Н. Мазепа, Г. И. Иванова, А. В. Семена, З. Г. Тагирова, В. В. Иванова, В. П. Молочный, В. В. Малеев // IX съезд Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов : материалы съезда. – М., 2007. - Т. 3., С. 73.
88. Приказ Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан № 420 от 21.09.07 г. «Организация системы эпидемиологического надзора за ротавирусной инфекцией в Республике Узбекистан».
89. Результаты применения суппозиторий Кипферон у детей при ротавирусной инфекции / Е.Р. Мескина, В. Феклисова, С.С. Афанасьев и др. // Вопросы современной педиатрии.- 2003. №4. - С. 101-102.
90. Противовирусный препарат «Арбидол» как перспектива этиотропной терапии ротавирусной инфекции у детей / В. Ф. Учайкин, А. А. Новокшенов, Н. В. Соколова, и др. // Детские инфекции. 2004. - №3 (8). - С. 34-39.
91. Ротавирусная инфекция у детей / Е. В. Михайлова, О. В. Тихомирова, А. А. Шульдяков и др. СПб., 2007. - 43 с.

92. Ротавирусная инфекция у детей. Педиатрия и неонатология / А. А. Ключарева, А. Е. Раевнев, Д. В. Малявко и др. 2002.
<http://www.drmed.ru/s.php/l 4424.htm>.
93. Ротавирусная инфекция у детей: учеб. пособие / Е. В. Михайлова, А. А. Шульдяков, А. П. Кошкин и др. Саратов, 2006. - 79 с.
94. Сагалова, О. И. Вирусные гастроэнтериты у взрослых (обзор) / О. И. Сагалова // Актуальные вопросы практической и теоретической медицины : сб. науч.-практ. работ. - Челябинск, 2007. - С. 117-119.
95. Сагалова, О. И. Вспышка кишечной инфекции, вызванная норовирусами, в терапевтическом стационаре / О. И. Сагалова., И. В. Брызгалова, Н. Ю. Абрамычева, А. Т. Подколзин, В. В. Малеев // Актуальные вопросы практической и теоретической медицины : сб. науч.-практ. работ. - Челябинск, 2007. - С. 115-116.
96. Сагалова, О. И. Случаи ротавирусного гастроэнтерита у взрослых на Южном Урале / О. И. Сагалова, В. Т. Смирнова, Н. В. Смирнова, В. Р. Килькинова // Актуальные вопросы практической и теоретической медицины : сб. науч. тр. – Челябинск, 2000. – С. 94-95.
97. Сагалова, О. И. Показатели гуморального иммунитета у больных ротавирусной инфекцией / О. И. Сагалова // Современные лабораторные технологии в биологии и медицине : материалы юбил. конф. – Челябинск, 2000. – С. 73-75.
98. Сагалова, О. И. Клинико-иммунологические особенности смешанных ротавирусно-бактериальных инфекций у взрослых / О.И. Сагалова // Актуальные вопросы инфекционной патологии : материалы науч.-практ. конф. - Челябинск, 2001. – С. 101-102.
99. Сагалова, О. И. Клинико-иммунологические особенности ротавирусной инфекции у лиц пожилого возраста / О. И. Сагалова, Е. А. Чухарева // Проблемы геронтологии, нейроиммунологии. Организация медицинской помощи ветеранам войн : материалы науч.-практ. конф. - Челябинск, 2001. - С.77-78.

100. Сагалова, О. И. Клинические особенности микст-инфекций ротавирусно-бактериальной этиологии у взрослых / О. И. Сагалова // Актуальные вопросы инфекционных болезней: сб. науч. тр. – М., 2002. – С. 69 – 71.
101. Сагалова, О. И. Анализ этиологической структуры группы острых кишечных инфекций за 10 лет по данным 3 инфекционного отделения Клиники ЧГМА / О. И. Сагалова, В. А. Нечет // Актуальные вопросы практической и теоретической медицины : сб. науч. тр. – Челябинск, 2002. – С. 162-165.
102. Сагалова, О. И. Астровирусная инфекция у взрослых / О. И. Сагалова // VI Российский съезд врачей-инфекционистов : материалы съезда. – СПб., 2003. – С. 334.
103. Сагалова, О. И. Оценка значимости ротавирусной инфекции у взрослых / О. И. Сагалова, С. А. Подерачева // VI Российский съезд врачей-инфекционистов: материалы съезда. – СПб., 2003. – С. 335.
104. Сагалова, О. И. Состояние микробиоценоза кишечника у взрослых больных ротавирусной инфекцией / О.И. Сагалова, Пищулова О.А. // VI Российский съезд врачей-инфекционистов : материалы съезда. – СПб., 2003. – С. 334-335.
105. Сагалова, О. И. Ротавирусная инфекция у взрослых / О. И. Сагалова, Л. И. Ратникова // Эпидемиология и инфекцион. болезни. – 2004. – №6. – С. 20-24.
106. Сагалова, О. И. Острые кишечные инфекции вирусной этиологии у взрослых / О. И. Сагалова, А. Т. Подколзин, Н. Ю. Абрамычева, О. А. Пищулова, В. В. Малеев // Терапевт. арх. – 2006. – №11. – С. 17-23.
107. Сагалова, О. И. Характеристика циркулирующих штаммов ротавирусов группы А у детей и взрослых в г. Челябинске / О.И. Сагалова, Р. К. Бабик, А. Т. Подколзин, В. В. Малеев // Молекулярная диагностика-2007 : сб. тр. 6-ой Всерос. науч.-практ. конф. с международным участием. – М., 2007. – Т. 3. – С. 295-297.

108. Сагалова, О. И. Изменения микрофлоры кишечника при ротавирусной инфекции / О. И. Сагалова, О. А. Пищулова // Славяно-Балтийский научный форум “Санкт-Петербург – Гастро-2007” : материалы форума. – СПб., 2007. – С. 279.
109. Сагалова, О. И. Астровирусная инфекция / О. И. Сагалова // Актуальные вопросы вирусных инфекций в современный период : сб. науч.-практ. работ - Екатеринбург, 2008. - С. 228-236.
110. Сагалова, О. И. Обнаружение ротавирусов группы С у взрослых больных диарейными заболеваниями / О. И. Сагалова, А. Т. Подколзин, Н. Ю. Абрамычева, В.В. Малеев // Актуальные вопросы вирусных инфекций в современный период : сб. науч.-практ. работ - Екатеринбург, 2008. - С. 216-222.
111. Сагалова, О. И. Роль саповирусов в этиологии диарейных заболеваний у взрослых / О. И. Сагалова, А. Т. Подколзин, Н. Ю. Абрамычева и др. // 75 лет кафедры инфекционных болезней РМАПО Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию : сб. науч. тр. – М., 2008. – С. 125-128.
112. Сагалова, О. И. Показатели секреторного иммунитета желудочно-кишечного тракта у взрослых, больных норовирусной инфекцией / О. И. Сагалова, С. Н. Теплова, А. Т. Подколзин, В. В. Малеев // Инфекцион. болезни. – 2008. - № 2. С. 29-32.
113. Саяпина, С. С. Особенности течения ротавирусной инфекции у детей / С. С. Саяпина, А. С. Эйberman // Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей. V конгр. педиатров-инфекционистов России: тез. М., 2006. - С. 151-152.
114. Сорвачева, Т. Н. Функциональные нарушения ЖКТ у грудных детей: методы коррекции / Т. Н. Сорвачева, В. В. Пашкевич // Лечащий врач. 2006. - № 4. - С. 40-46.

115. Состояние микрофлоры кишечника у детей, перенесших острый гастроэнтерит ротавирусной этиологии / Ю. А. Бутузов, О. М. Радченко, С. О. 2005. - №2
116. Т. Никитина и др. // Этапная реабилитация и профилактика инфекционных заболеваний у детей. Материалы Всероссийской научно-практической конференции. СПб., 2006. - С. 14.
117. Тактика терапии ротавирусной инфекции у детей с применением иммуотропных препаратов / Е. В. Михайлова, А. А. Шульдяков, А. П. Кошкин и др. // Противовирусная терапия инфекционных болезней детского возраста: сб. науч. ст. М., 2006. - С. 36-38.
118. Течение моно- и микст-ротавирусной инфекции у детей / Т. Г. Баум, О. К. Александрова, О.В. Бевзенко и др. // Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики. VII-й конгр. детских инфекционистов России: тез. М., 2008. — С. 25.
119. Тихомирова, О. В. Ротавирусная инфекция у детей: особенности клинического течения, диагностические подходы и тактика терапии: пособие для врачей / О. В.Тихомирова, Н. В. Сергеева, О. А. Аксенов. СПб., 2005.- 32с.
120. Терапия интоксикационного синдрома при бактериальной дизентерии у детей: Метод, пособие для врачей / О.В. Тихомирова, О.И. Ныркова, Л.В.Говорова, Л.А. Алексеева- СПб., 2005. 31 с.
121. Учайкин, В.Ф. Инфекционные токсикозы у детей / В.Ф. Учайкин, В.П. Молочный. М.: РАМН, 2002. - 248 с.
122. Учайкин, В.Ф. Решенные и нерешенные проблемы инфекционной патологии у детей / В.Ф. Учайкин // Детские инфекции: 2003. - №4.- С. 3-7.
123. Учайкин, В.Ф; Руководство по инфекционным болезням у детей. — М: ГЭОТАР Медицина, 2001. С. 454-462.
124. Урсова, Н. И. Дисбактериозы кишечника у детей: рук. для практ. врачей / Н. И. Урсова. М., 2006. - 240 с.

125. Учайкин, В. Ф. Решенные и нерешенные проблемы инфекционной патологии у детей / В. Ф. Учайкин // Детские инфекции. 2003. - №4 - С. 37.
126. Учайкин, В. Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей / В. Ф. Учайкин.- М.: ГЭОТАР Медицина, 1998. С. 454-462.
127. Фенске, Е. Б. Оценка распространенности и молекулярно-эпидемиологическая характеристика астровирусной инфекции на отдельных территориях РФ / Е. Б. Фенске, А. Т. Подколзин, Н. Ю. Абрамычева, С. И. Браславская, Н. В. Тикунова, Г. А. Шипулин, О. И. Сагалова, В. Н. Мазепа, А. В. Семена, М. Н. Алексеева, Д. Р. Ахметов, Г. Н. Иванова, В. П. Молочный, В. В. Малеев // Геномные технологии в медицине и медицинское образование на рубеже веков : материалы междунар. науч.-практ. конф. – Алматы, 2006. - С. 220-223.
128. Фенске, Е. Б. Вклад астровирусной инфекции в заболеваемость кишечными инфекциями в отдельных городах Российской Федерации / Е. Б. Фенске, А. Т. Подколзин, Н. Ю. Абрамычева, С. И. Браславская, Н. В. Тикунова, Г. А. Шипулин, О. И. Сагалова, В. Н. Мазепа, А. В. Семена, М. Н. Алексеева, Д. Р. Ахметов, Г. Н. Иванова, В. П. Молочный, В. В. Малеев // Молекулярная диагностика инфекционных болезней : материалы междунар. науч.-практ. конф. – Минск, 2007. - С. 155-156.
129. Фенске, Е. Б. Особенности эпидемиологии астровирусной инфекции в отдельных городах РФ / Е. Б. Фенске, А. Т. Подколзин, Н. Ю. Абрамычева, Р. Л. Битиева, Г. А. Шипулин, О. И. Сагалова, Е. В. Павленко, В. Н. Мазепа, Г. И. Иванова, А. В. Семена, З. Г. Тагирова, В. В. Иванова, В. П. Молочный, В. В. Малеев // IX съезд Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов : материалы съезда. – М., 2007. - Т. 1. – С. 215-216.
130. Функциональные нарушения органов пищеварения у детей: метод, пособие / С. В. Бельмер, Т. В. Гасилина, А. И. Хавкин и др. М., 2006. - 44 с.
131. Харченко, Г. А. Кишечные инфекции у детей раннего возраста / Г. А. Харченко, А. В. Буркин. М.: Феникс, 2007. - 286 с.

132. Циклоферрон в лечении ротавирусной диареи у детей / А. В. Гордец, О. Ф. Седулина, Е. Н. Юрсова и др. // Детские инфекции. 2007. - Т. 6, №2. С.62-64.
133. Эффективность использования препаратов Реамберин и Циклоферон в терапии кишечных инфекций у детей: Метод. Рекомендации / НИИДИ г. Санкт-Петербурга; Сост.: О.В. Тихомирова, М. К. Бехтерева, О.И. Ныrkova СПб., 2003.-44 с.
134. Ackerman, M. Systemic inflammatory Response Syndrome, Sepsis and Nutritional support / M. Ackerman, N. Evans, M. Ecklund // Crit. Care Nurs Clin, of North. Am. 2004. - Vol. 6. - P. 321-340.
135. Arden-Holmes, S.L. Rotavirus / S.L. Arden-Holmes // Pediatric Inf. Dis. J. -2000.-Vol. 18.-P. 614-619.
136. A redox-based mechanism for neuroprotective and neurodestructive effects of nitric oxide and nitroso-compounds / S.A. Lipton, Y.B. Choi, Z.H. Pan et al. // Nature. 2003. - Vol. 364. - P. 626-632.
137. A study of infectious intestinal disease in England: risk factors associated with group A rotavirus in children / D. Sethi, P. Cumberland, MJ. Hudson et al. // Epidemiol. Infect. 2001. - Vol. 126. - P. 63 - 70.
138. Banyai, K. Genetic variability among serotype G6 human rotaviruses: identification of a novel lineage isolated in Hungary / K. Banyai, J.R. Gentsch, D.D, Griffin//J. Med. Virol. -2003. Vol. 71.-P. 124 - 134.
139. Bataille, R. C-reactive protein levels as a direct indicator of interleukin-6 levels in humans in vivo / R. Bataille, B. Klein // Arthritis Rheum. 2000. -Vol. 35. - P. 282-283.
140. Bone, R.S. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and not know about cytokine regulation / R.S. Bone // Crit. Care. Med. 2006. - Vol.1. - P. 163-172.
141. Bone, R.S. A personal experience with SIRS and MODS / R.S. Bone // Crit. Care Med. 2000. - Vol. 24. - P. 1417-1418.

142. Bovill, E.G. Laboratory monitoring of thrombolytic therapy // J. Clin. Invest. -2000. Vol. 3.-N2. - P. 36-42.
143. Ciarlet, M. VLA-2 (alfa2betal) integrin promotes rotavirus entry into cells but is not necessary for rotavirus attachment / M. Ciarlet, S.E. Crawford, E. Cheng et al.// J. Virol. 2002. - Vol. 76 (3). - P. 1109-1123.
144. Circulating interleukin-1 and tumor necrosis factor in septic shock and experimental endotoxin fever / J.G. Cannon, R.G. Tompkins, J.A. Gelfand et al. // J. Infect. Dis. 2000.-Vol. 161.-N1.-P. 79-84.
145. Comparison of gastroenteritis cases in a general practice based-study and a community-based study / M.A.S. De Wit, L.M. Kortbeek, M. P.G. Koopmans et al. // Epidemiol. Infect. 2001. - Vol. 127. - P. 389-397.
146. Comparison of heptastichs with albumin for postoperative volume expansion in children after cardiopulmonary bypass / D. Brutocao, S.L. Bratton, J.R. Thomas et al. // J. Cardiothorac Vase Anesth. 2006. - Vol. 10. - P. 348-351.
147. C-reactive protein; an independent risk factor for type 2 diabetes in the Mexico City Diabetes Study / S.M. Haffier, K. Williams, R.P. Tracy et al.// Circulation. -2000.-Vol. 34.-P. 102-108.
148. Diarrhea caused by rotavirus in children less that 5 yaear of age in Hanoi, Vietnam / T.V. Nguyen, P. Le Van, C, Le Huy et al. // J. Clin. Microbiol. 2004. - Vol. 42 (12).-P. 5745-5750.
149. De Wit, M.A.S. Risk factors for norovirus, sapporo-like virus, and group A rotavirus gastroenteritis / M.A.S. De Wit, M.P.G. Koopmans, Y.T.H. van Duynhoven // Emerging Infectious Diseases. 2003. - Vol. 9. - N 12. - P. 1563 - 1570.
150. Effects of hydroxy ethyl starch and gelatin on renal function in severe sepsis: A multicentre randomised study / F. Schortgen, J.C. Lacherade, F. Bruneel et al. // Lancet. 2001. - Vol. 357. - P. 911-916.
151. Epidemiology of rotavirus in India / V. Jain, U.D. Parashar, R.I. Glass, M.K. Bhan // Indian J. Pediatr. 2001. - Vol. 68. - P. 855-862.

152. Evidence for in vivo peroxynitrite production in human acute lung injury / N.W. Kooy, J.A. Royall, Y.Z. Ye et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000. - Vol. 151. -P. 1250-1254:
153. Gabay, C. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation / C. Gabay, I. Kushner // N. Engl. J. Med: 2000.-Vol. 340. - P.448-454.
154. Gastroenteritis in sentinel general practices^ the Netherlands / M.A.S. De Wit, M.P.G. Koopmans, L.M. Kortbeek et al: // Emerging Infectious Diseases. 2001. -Vol. 7. - N 1. - P. 82-91.
155. Genetics of inflammation and risk of coronary artery disease: the central role of interleukin-6 / A. Woods, D.I. Brull, S. E. Humphries, N.E. Montgomery // Eur. Heart. J. 2000. - Vol. 21. - P. 1574-1583.
156. Glass, C.K. Atherosclerosis: the road ahead / C.K Glass., J.L. Witztum // Cell: -2001.-Vol. 104.-P. 503-516.
157. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children / U.D. Parashar, E.G. Hummelman, J.S. Bresee et al. // Emerging Infectious Diseases. 2003. - Vol. 9. -N5.-P. 565-572.
158. Guandalini, S. The treatment of acute diarrhea in the third millennium: a pediatricians perspective / S. Guandalini //Acta Gastroenterol. Belg. 2002. - Vol. 65 (1).-P. 33-36.
159. Harris, B.H. The immune response to trauma / B.H. Harris, J.A. Gelfand // Semin. Pediatr. Surg. 2001. - Vol. 4. - N2. - P. 77-82.
160. Hochmuth, R.M. Erythrocyte membrane elasticity and viscosity / R.M. Hochmuth, R.E. Waugh // Ann. Rev. Physiol. 2001. - Vol. 49. - N 2. - P. 209-219.
161. Hongou, K. Rotavirus encephalitis mimicking febrile benign convulsions in infants / K. Hongou, T. Konishi, S. Yagi // Pediatr. Neurol. 2008. - Vol. 18. - P.354-357
162. Hospital admissions for rotavirus infection in the Netherlands / M.A.S. De Wit, M. P.G. Koopmans, J.F. van der Blij et al. // Clin. Infect. Dis. 2000. - Vol. 31. - P. 698-704.

163. Incidence of nosocomial rotavirus infections, symptomatic and asymptomatic, in breast-fed and non- breast-fed infants /P. Gianino, E. Mastretta, P. Longo et al. // J. Hosp. Infect. -2002. Vol. 50 (1). - P. 13-17.
164. Inflammatory mediators and their influence on haemostatic / A. Salgado, J.L. Boveda, J. Monasterio et al. // Haemostasis. 2001. - Vol. 24. - N 2. - P. 132-138.
165. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine / T.V. Murphy, P.M. Gargiullo, M.S. Massoudi et al. // The New England Journal of Medicine. -2001. Vol. 344.- N 8. - P. 564-572.
166. Intussusception among recipients of rotavirus vaccine: reports to the vaccine adverse event reporting system / L.R. Zanardi, P. Haber, G.T. Mootrey et al. // Pediatrics. 2001. - Vol. 107. - N 6. - P. 1-6.
167. Liaudet, L. Biology of nitric oxide signaling / L. Liaudet, F.G. Sariano, C. Szabo II Crit. Care Med. 2000. - Vol. 28. - P. 37-52.
168. Lindsay, E.N. Preventing infections in non-hospital settings: long-term care / E.N. Lindsay // Emerging Infectious Diseases. 2001. - Vol. 7. - N 2. - P. 205-207.
169. Loban, A. Iron binding antioxidant potential of plasma albumin / A. Loban, R. Kime, H. Powers // Clin. Sci. 2000. - Vol. 93. - P. 445-451.
170. Lu, S.C. Specificity and directionality of thiol effects on sinusoidal glutathione transport in rat liver / S.C. Lu, Kuhlenkamp J., J.L. Ge, W.M. Sun, N. Kaplowitz // Mol. Pharmacol. 2004. - Vol. 46. - N. 3. - P. 578-585.
171. Maintenance of serum albumin levels in pediatric burn patients: A prospective, randomized trial / D.G. Greenhalgh, T.A. Housinger, R.J. Kagan et al. // J. Trauma. -2005.- Vol. 39.-P. 67-73.
172. Melton, L. Lifesaving vaccine caught in an ethical minefield / L. Melton // Lancet. 2000. - Vol. 356. - P. 318.
173. Modarres, S. Role of rotaviruses in children with acute diarrhea in Teheran, Iran / S. Modarres, A. H. Zarnani, F. Jadali // J. Clin. Virol. 2004.- Vol. 29. - P.189-193.

174. Molecular detection and epidemiology of Sapporo-like viruses / J. Vinje, R. van der Heide, D.S. Lewis et al. // J. Clin. Microbiol. 2000. - Vol. 38. - P. 530-536.
175. Noack, H. Relations between tocopherol depletion and coenzyme Q during lipid peroxidation in rat liver mitochondria / H. Noack, U. Kube, W. Augustin // Free Radic. Res. 2004. - Vol. 20. - N 6. - P. 375-386.
176. No forms an adduct with serum albumin that has endothelium-derived relaxing factor-like properties / J.F.J. Keaney, D.I. Simon, J.S. Stamler et al. // Clin. Invest-2003.-Vol. 91.-P. 1582-1589.
177. Parashar, U.D. Rotavirus / U.D. Parashar // Emerging Infectious Diseases. - 2003. -N4. -P. 561-570.
178. Parashar, U.D. Global illness and deaths caused by rotavirus diseases in children / U.D. Parashar // Emerging Infectious Diseases. 2003. - N 9. - P. 565-572.
179. Rotavirus / U.D. Parashar, J.S. Bresee, J. R. Gentsch et al. // Emerging Infectious Diseases. 2008. - N 4. - P. 562-570.
180. Rotavirus-associated diarrhea in outpatient settings and child care centers / E. L. Ford-Jones, E. Wang, M. Petric et al. // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 2000. - Vol. 154. - P. 586-593.
181. Sensor, a population-based cohort study on gastroenteritis in the Netherlands, incidence and etiology / M.A.S. De Wit, M. P.O. Koopmans, L.M. Kortbeek et al. // Am. J. Epidemiol. 2001. - Vol. 154. - P. 666-674. v
182. Stephen, J. Pathogenesis of infectious diarrhea / J. Stephen // Can. J. Gastroenterol. -2001. Vol. 15 (10). - P. 559-583.
183. M. Stoddart, P.A. A comparison of 4;5% human albumin solution and Haemaccel in neonates undergoing major surgery / P.A. Stoddart, P. Rich, M;R. Sury // Paediatr. Anaesth.- 2000. Vol. 6. - P. 103-106.
184. Study of the balance between coagulation and fibrinolysis in disseminated intravascular coagulation using molecular markers / H. Asakura, H. Jokaji, M. Saito et al. // Blood Coagul. Fibrinolysis. 2000. - Vol.5. - N 5. - P.829-832.

185. Tapper, H. Modulation of haemostatic mechanisms in bacterial infectious diseases / H. Tapper, H. Herwald // *Blood*. 2000. - Vol.96. - N 7. - P. 2329-233
186. The epidemiology and disease burden of rotavirus in Vietnam: sentinel surveillance at 6 hospitals / V. M. Nguyen, V.T. Nguyen, P.L. Huynh et al. // *J. Infect. Dis*. 2001. - Vol. 183. - P. 1707-1709.
187. The epidemiology of enteric caliciviruses from humans: a reassessment of new diagnostics / R.I. Glass, J. Noel, T. Ando et al. // *J. Infect. Dis*. 2000. - Vol. 181. -P. 262- 269. '
188. The etiology of gastroenteritis in sentinel general practices in the Netherlands / M.A.S. De Wit, M. P.G. Koopmans, L.M. Kortbeek et al. // *Clin. Infect. Dis*. 2001. -Vol. 33.-P. 280-284.
189. Tissue deposits of hydroxyethylstarch (HES): Dose-dependent and time-related / C. Sirtl, H. Laubenthal, V. Zumtobel et al. // *Br. J. Anaesth*. 2000. - Vol. 82. - P. 510-515.
190. Trends in intussusception-associated hospitalizations and deaths among US infants / U.D. Parashar, R.S. Holman, K.S. Cummings et al. // *Pediatrics*. 2000. - Vol. 106.-P. 1413-1421.
191. Van Niel, C.W. Lactobacillus therapy for acute infections diarrhea in children: a meta-analysis / C.W. Van Niel// *Pediatrics*. 2002. - Vol. 109. - P. 678-684.178.1
192. Vesicari, T. Rotavirus gastroenteritis in Finland: burden of disease and epidemiological features / T. Vesicari, T. Rautanen, C.H.V. Bonsdorff // *Acta Pediatr*. 2000. - Vol. 426. - P. 24-30.
193. Villena, C. Group A rotavirus in sewage samples from Barcelona and Cairo: emergence of unusual genotypes / C. Villena, W.M. Senousy, F.X. Abad // *Appl. Environ. Microbiol*. -2003.- Vol. 69. P. 3919-3923.
194. Viral gastroenteritis outbreaks in Europe: 1995-2000 / B. Lopman, M. Reacher, Y. van Duynhoven et al. // *Emerging Infectious Diseases*. 2003.- Vol. 9. - P. 90-96.

195. Werdan, K. Supplemental immune globulins in sepsis: a critical appraisal / K. Werdan, G. Pilz // Clin. Exp. Immunol. 2006. - Vol. 104. - N 1. - P. 83-90.
196. Wong, V. Acute gastroenteritis-related encephalopathy / V. Wong // J. Child Neurol. 2001 - Vol. 16 (12). - P. 906-910.
197. You, J. Clinical and experimental study on treatment of infantile autumn diarrhea by retention enema with Qilian liquid / J. You, D. Jiang, G. Li // Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi. 2000. - Vol. 20 (9). - P. 664-666.