

6. US CDC. Postmarketing monitoring of intussusception after RotaTeq™ vaccination. United States, February 1, 2006–February 15, 2007. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2007; 56 (10): 218–22.

7. Nelson EAS, Bresee JS, Parashar UD et al. Rotavirus epidemiology: the Asian Rotavirus Surveillance Network. *Vaccine* 2008; 26 (26): 3192–6.

8. US CDC. Rotavirus surveillance – worldwide, 2001–2008. *Morbidity and Mortality Wkly Rep* 2008; 57 (46): 1255–7.

9. WHO. Global networks for surveillance of rotavirus gastroenteritis, 2001–2008. *Wkly Epidemiol Rec* 2008; 83 (47): 421–5.

10. Williams C et al. Survey of Rotavirus Surveillance, Laboratory Capacity and Disease Burden in the Eastern Part of the WHO European Region. *EpiNorth J Network for Commun Dis Control in Northern Eur* 2009; 1 (10): 25–39.

Норовирусная инфекция

И.В.Шестакова

ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава России

Норовирусная инфекция (острая гастроэнтеропатия, вызванная возбудителем Норволк; «зимняя рвотная болезнь» – winter vomiting disease; «желудочный грипп» – stomach flu – в Великобритании; «кишечный грипп» – grippe intestinale – во Франции) – острая вирусная инфекционная болезнь с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя. Характеризуется острым началом с многократной рвоты, умеренной интоксикацией, поражением желудочно-кишечного тракта по типу острого гастроэнтерита и доброкачественным течением.

Ареал распространения

Норовирусная инфекция распространена повсеместно и является серьезной проблемой общественного здравоохранения во всем мире. Информация из большинства стран Азии, Африки, Латинской Америки и Российской Федерации фрагментарна. В Австралии, Канаде, Японии и Китае надзор за вспышками норовирусного гастроэнтерита проводят профильные научно-исследовательские институты и агентства по охране общественного здоровья; в США – центры

контроля и профилактики заболеваний – Centers for Disease Control and Prevention (CDC); в Европе – интернет-проект о вирусах в пищевых продуктах – Foodborne viruses in Europe network, в котором участвуют 54 института из 13 стран (Германия, Дания, Испания, Финляндия, Франция, Англия и Уэльс, Венгрия, Ирландия, Италия, Нидерланды, Норвегия, Швеция и Словения; рис. 1).

Свое название норовирусная инфекция получила из-за г. Норволк (Norwalk, Огайо, США), где в октябре 1968 г. была зарегистрирована крупная вспышка инфекции, в которую были вовлечены около 1/2 детей и учителей школы и почти 1/3 лиц, контактировавших с заболевшими в семьях.

Заболееваемость, смертность

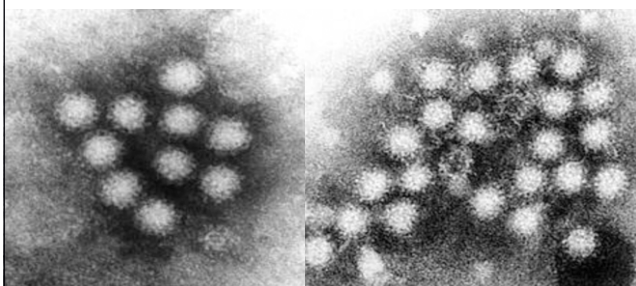
Сведения, получаемые из стран, где созданы системы надзора за вспышками норовирусной инфекции, показывают, что норовирусы вызывают до 90% эпидемических вспышек небактериальных гастроэнтеритов, от 3,5 до 20% вирусных гастроэнтеритов в мире и являются главным этиологическим фактором внутриболь-

Рис. 1. Глобальный обзор данных о распространенности кишечных инфекций вирусной этиологии (Viruses in food: scientific advice to support risk management activities meeting report. Food and Agriculture Organization – FAO and World Health Organization – WHO, 2008).



- Регионы, где ведутся демографические оценки бремени вирусных пищевых инфекций
- Регионы с отдельными вспышками и опубликованными исследованиями среди групп населения, связанных с продовольствием
- Нет данных

Рис. 2. Электронная микрофотография вируса Норволк в кале (трансмиссионный электронный микроскоп, разрешение 50 нм (по данным www.epa.gov/nerlcwww/graphics/norwalk.jpg).



ничных вспышек. В мире ежегодно регистрируется 267 млн случаев норовирусной инфекции. По не установленным пока причинам циркуляция норовирусов резко активизировалась с середины 1990-х годов прошлого века.

Предпринятые в последние годы попытки оценить заболеваемость населения промышленно развитых стран (США, Великобритания, Австралия) норовирусной инфекцией показали, что норовирус (nogatovirus, NV) – наиболее распространенный вирусный агент, вызывающий острый гастроэнтерит у взрослых и причина около 12% острого гастроэнтерита с выраженной диареей у детей младше 5 лет. Общий показатель заболеваемости в развитых странах варьирует от 11 до 3067 случаев на 100 тыс. человек в год. По последним оценкам ежегодно госпитализируются более 1 млн больных норовирусной инфекцией. Только в США ежегодно норовирусы вызывают более 1/2 пищевых вспышек вирусного гастроэнтерита, в холодное время года заболевают до 23 млн человек, из них 50 тыс. нуждаются в госпитализации. В Японии норовирусный гастроэнтерит диагностируется у 61,8% амбулаторных больных с диареей, превышая частоту обнаружения ротавирусов в 5–6 раз.

Значение норовирусной инфекции в кишечной патологии детей первых лет жизни недооценено во всем мире. Норовирусная инфекция занимает 2-е место после ротавирусной инфекции среди причин вирусного гастроэнтерита у детей в мире. Ежегодно в США норовирусная инфекция является причиной более 235 тыс. обращений в клиники, 91 тыс. посещений клиники с выраженной диареей и 23 тыс. госпитализаций среди детей в возрасте до 5 лет.

В Европейских странах ежегодно норовирусной инфекцией болеет от 1 до 20 млн человек. За период с 1 июля 2001 г. по 30 июня 2006 г. в Европе было зафиксировано 7636 вспышек норовирусной инфекции. Европейская служба быстрого оповещения о зараженности пищевых продуктов и кормов для животных – European Rapid Alert System For Food and Feed – сообщила о 23 вспышках норовирусной инфекции в мире (2001–2007 гг.), вызванных употреблением в пищу моллюсков и клубники. Описаны крупные вспышки норовирусной инфекции в 2002 г. в Европе и США, 2004 г. – в Европе, Японии и Австралии. В 2006 г. ВОЗ сообщила о пандемии норовирусной инфекции.

По имеющимся неполным данным, ежегодно в мире от норовирусной инфекции погибают около 200 тыс. детей в возрасте до 5 лет. В США регистрируется около 300 смертей в год (0,001% от общего числа заболевших).

Возбудитель

Норовирус, известный ранее как Норволк-вирус, – представитель генетически разнообразной 4-й группы однопитевых (ssRNA) РНК-содержащих вирусов семейства *Caliciviridae* (рис. 2).

Известны 7 геногрупп норовируса (GI–GVII), из которых только представители GI и GII (реже – GIV), вызы-

вают вспышки острого гастроэнтерита у человека и склонны к глобальному распространению.

В состав 1-й геногруппы (NvGI) входит 9 (по некоторым данным 16) генотипов. Вирусы NvGI вызывают, как правило, спорадические случаи болезни и выявляются у 0,6–17% детей с острым гастроэнтеритом.

Представители NvGII – основной этиологический фактор вспышек норовирусной инфекции в мире и до 80–90% заболеваний детей в возрасте до 5 лет.

Норовирусы длительно сохраняют жизнеспособность в окружающей среде (до месяца), в том числе в хлорированной питьевой воде. Устойчивы к замораживанию, нагреванию, действию некоторых дезинфицирующих средств (этанол, эфир, жирорастворители) и ультрафиолетовому излучению. Инактивируются при pH 3,0–5,0, воздействии температуры выше 60°C и обработке 0,1–0,5% раствора хлорамина (в зависимости от уровня загрязнения).

Эпидемиология

Источник инфекции – человек, выделяющий норовирус в течение 3 нед и более после инфицирования (по некоторым данным, в среднем 28 дней в количестве 10^4 вирусных копий на 1 г фекалий). Пик выделения норовируса приходится на острый период болезни (10^6 вирусных копий на 1 г фекалий) с последующей продолжительной (до 7 нед) экскрецией норовирусов (в количестве 10^3 вирусных копий на 1 г фекалий). Описано длительное (до 119–182 дней) выделение норовируса у иммунокомпрометированных больных без клинических симптомов болезни.

Инфицирующая доза чрезвычайно мала (10 вирусных копий). Каждый больной с норовирусным гастроэнтеритом заражает в среднем 14 человек; после реализации жестких санитарно-гигиенических мер – в среднем 2 человек.

Во внешнюю среду норовирусы выделяются с фекалиями и рвотными массами. Кроме фекально-орального механизма передачи инфекции, реализуемого пищевым (зеленый лук, салат, клубника, мороженое, сэндвичи, устрицы, моллюски и др.), водным и контактно-бытовым путем, имеет значение воздушно-капельный путь передачи норовируса – через вирусосодержащие аэрозоли, образующиеся при рвоте и диарее, которые загрязняют окружающие предметы (фекалии или рвотные массы → руки → обсемененные поверхности → руки → рот). Также на это указывает очень быстрое распространение инфекции в местах скопления большого числа людей (больницы, санатории для пожилых людей, школы, места общественного питания, детские сады, гостиницы, круизные суда, войсковые части и др.). В живых моллюсках норовирусы сохраняют жизнеспособность до 8–10 нед.

Факторы передачи норовируса контактно-бытовым путем – обычно контаминированные поверхности (дверные ручки, клавиатура и мышки компьютеров, пульты дистанционного управления, кухонная мебель, ковры и др.). Источником норовируса часто являются работники общественного питания, члены их семей и персонал медицинских учреждений. Причина развития водных вспышек норовирусной инфекции – вода городских систем водоснабжения, колодцев, закрытых и открытых водоемов, загрязненный сточными водами и контаминированный пищевой лед.

Анализ вспышек норовирусного гастроэнтерита в Европе (2001–2006 гг.) показал, что в 88% случаев заражение происходит при контакте с больным человеком, в 10% случаев – при употреблении обсемененной пищи и в 2% случаев – инфицированной воды. В большинстве случаев контактно-бытовые вспышки вызваны GII.4, пищевые вспышки – NvGI и норовирусами других генотипов. Для вспышек норовирусного гастроэнтерита характерно затяжное и волнообразное течение.

Регистрируются вспышечная, групповая и спорадическая заболеваемость норовирусным гастроэнтеритом. По данным масштабных эпидемиологических исследований в Европе, показатели вспышечной заболеваемости представляют только «вершину айсберга»: регистрируется только 1 из каждых 1562 случаев болезни.

Норовирусная инфекция поражает население всех возрастных групп. Вспышки чаще регистрируются среди детей школьного возраста, молодых (средний возраст – 28 лет) и пожилых людей. Спорадические случаи чаще наблюдаются у детей и пожилых.

Норовирусы активны в течение всего года с типичным подъемом заболеваемости в осенне-зимний период. В тропических странах норовирусная инфекция встречается круглый год с некоторым подъемом в прохладный дождливый сезон. В РФ сезонный подъем спорадической заболеваемости регистрируется в январе-феврале. Разнообразие сезонных пиков на отдельных территориях в разные периоды наблюдения связано с фазой циркуляции эпидемиологических штаммов норовируса и их периодической сменой. Сведения о подъемах заболеваемости в весенние и летние месяцы объясняются, по-видимому, появлением нового эпидемиологического штамма норовируса.

Патогенез и патоморфология

Попадая в организм человека, норовирусы нарушают моторную функцию желудка. Гистологические изменения в слизистой желудка незначительные или отсутствуют, секреторная функция (выработка пепсина и соляной кислоты) не изменяется. Патологический процесс локализуется в тонкой кишке и проявляется нарушением структуры клеток ворсинчатого эпителия, в результате чего развивается умеренная стеаторея, нарушается всасывание углеводов, снижается функциональная активность некоторых ферментов, располагающихся в пограничном клеточном слое. Гистологические изменения максимально выражены в проксимальных отделах тонкой кишки (двенадцатиперстной, реже – тощей, крайне редко – подвздошной), где развиваются атрофия кишечных ворсинок и гипертрофия кишечных желез. Отмечаются снижение ферментативной активности клеток щеточной каемки и развитие вторичной дисахаридазной недостаточности при сохранении уровня аденилатциклазы в слизистой оболочке тонкой кишки. Изменения в слизистой прямой кишки отсутствуют.

В ответ на инфицирование норовирусом в организме развивается иммунный ответ. Начальная стадия (до 4 ч) обеспечивается неспецифическим иммунитетом и направлена на распознавание, уничтожение и элиминацию норовирусов с помощью клеточных и гуморальных механизмов, находящихся в стадии готовности (англ. steady state). Ранний индуктивный ответ (последующие 4–96 ч) формируется как реакция на внедрение в организм инфекционного агента и осуществляется преимущественно механизмами неспецифического иммунитета с участием растворимых медиаторов и разных клеточных элементов. Поздний адаптивный ответ (спустя 96 ч) характеризуется клоноспецифическим распознаванием антигенов, активацией и клональной экспансией эффекторных клеток (Т- и В-лимфоцитов), в результате чего формируется специфический иммунный ответ и иммунологическая память. Ослабление защитных механизмов, например мукозального иммунитета, увеличивает восприимчивость к норовирусной инфекции и может привести к развитию тяжелого течения болезни.

Подавляющее большинство больных норовирусным гастроэнтеритом выздоравливают. Летальные исходы регистрируют крайне редко, преимущественно среди детей раннего возраста, пожилых, больных с тяжелыми

сопутствующими заболеваниями и иммунокомпрометированными пациентами. Возможно длительное бессимптомное выделение норовируса.

Из-за выраженной изменчивости норовируса стойкий иммунитет не формируется. По экспериментальным исследованиям на волонтерах доказано развитие кратковременного (6–14 нед) и долгосрочного (9–15 мес) гомологичного иммунного ответа. Спустя 27–42 мес после перенесенной норовирусной инфекции возможно повторное заражение.

Восприимчивость к норовирусной инфекции высокая. Последние исследования показали, что лица с вариациями протеина MDA-5 (melanoma differentiation associated protein-5, ген-5 дифференциации меланомы), отвечающего за распознавание ssRNA-норовирусов, более восприимчивы к норовирусной инфекции. Замечено, что люди с I группой крови заболевают чаще, в то время как с III и IV группой – менее восприимчивы к норовирусам. Генетически обусловленная штаммоспецифичная невосприимчивость связана с дефектом гена, кодирующего функциональную α -1,2-фукозилтрансферазу (FUT2), или других ферментов, регулирующих экспрессию гликопротеинов HBGAs, являющихся рецепторами для норовируса.

Клиническая картина

После короткого инкубационного периода (от 6 до 48 ч) развивается манифестная или бессимптомная форма норовирусного гастроэнтерита. Заболевание начинается остро. У 37% больных отмечается кратковременное (6–8 ч) повышение температуры до 38,3–38,8°C, как правило, с ознобом, ломотой в теле, миалгиями, головнокружением и головной болью. Большинство больных (79%) жалуются на тошноту, многократную рвоту (69%), к которым быстро присоединяется понос. Рвота у большинства пациентов сохраняется 1–2 дня примерно до 5 раз в сутки. Стул водянистый, желтого или зеленого цвета без патологических примесей. У 1/3 пациентов в кале обнаруживаются примеси слизи и прожилки крови. У 75% больных спорадической норовирусной инфекцией появляются симптомы дегидратации, чаще 1-й степени обезвоживания. Выраженный эксикоз регистрируется только у больных пожилого возраста. Продолжительность дисфункции в среднем составляет 5 дней. Характерны несильные, ноющие боли, реже схваткообразные, в эпигастрии и мезогастррии. У 30% детей, больных норовирусным гастроэнтеритом, развиваются судороги. У 57% больных норовирусная инфекция начинается с появления рвоты и лихорадки, реже – с повышения температуры и жидкого стула. Почти у 1/3 пациентов выявляется катаральный синдром (насморк, кашель, гиперемия зева). У детей с норовирусной инфекцией нередко развиваются бронхолиты.

Как правило, симптомы норовирусного гастроэнтерита сохраняются 12–60 ч. Чаще норовирусная инфекция протекает в форме гастроэнтерита (63%), реже – в форме гастроэнтероколита. В большинстве случаев (65%) регистрируется легкое течение болезни, среди госпитализированных больных преобладают среднетяжелые формы (69%).

Отличительной чертой симптоматики внутрибольничных вспышек норовирусного гастроэнтерита в РФ следует считать отсутствие температурной реакции у 1/2 больных, ее кратковременный характер (41,3% больных), слабый интоксикационный синдром и более редкую в сравнении со спорадическими случаями рвоту (45–56%).

Осложнения при норовирусной инфекции часто наблюдаются у младенцев и пожилых людей. Описана вспышка некротизирующего энтероколита у новорожденных в Филадельфии (США). Документированы случаи длительной норовирус-ассоциированной диареи у

больных, получающих иммуносупрессивную терапию (у реципиентов трансплантантов и др.). Возможно обострение хронического воспалительного заболевания кишечника (язвенный колит, болезнь Крона), сопровождающееся диареей с кровью и требующее госпитализации. Выделение норовируса в таких случаях продолжается длительно. У 0,65% больных норовирусной инфекцией пожилого возраста с патологией сердечно-сосудистой системы и пациентов с хроническим алкоголизмом развиваются осложнения (шок смешанного генеза, регионарное нарушение кровообращения и др.).

У иммунокомпрометированных и лиц, находящихся в состоянии физического стресса, встречаются необычные клинические проявления и осложнения норовирусной инфекции, не позволяющие однозначно рассматривать кишечную инфекцию как заболевание, ограниченное в желудочно-кишечном тракте. Описана вспышка норовирусного гастроэнтерита в военно-полевом госпитале в Афганистане, во время которой у 4 солдат появилась ригидность шейных мышц, светобоязнь, спутанность сознания, у 1 больного развился синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Отклонения лабораторных показателей у больных норовирусной инфекцией регистрируются нечасто. У большинства пациентов (74,8%) в гемограмме – лейкоцитоз в сочетании с лимфопенией. Воспалительные изменения в копрограмме больных минимальные. Электролитные нарушения в виде незначительно выраженной гипокалиемии (3,1–3,8 ммоль/л) наблюдаются у 14,5%. Кратковременная гиперазотемия в 77,8% случаев регистрируется у больных старше 60 лет.

Дифференциальная диагностика

Проводят, в первую очередь, с кишечными инфекциями другой этиологии, прежде всего ротавирусным гастроэнтеритом и острой кишечной инфекцией бактериальной этиологии.

Диагностика

Основывается на типичных клинических проявлениях болезни (острое начало, кратковременное повышение температуры тела, симптомы интоксикации, рвота, водянистая диарея, умеренные боли в животе), эпидемиологической ситуации (групповой характер заболевания в осенне-зимний период) и результатах лабораторных исследований с использованием морфологических, иммунологических и генетических методов. Материалом для исследования служат образцы фекалий и рвотных масс, собранные в начале болезни (желательно первые сутки), и сыворотка крови. Норовирусы не культивируются в клеточных культурах. Биологическая проба не ставится.

Электронная микроскопия в течение длительного времени была единственным методом обнаружения норовируса и по-прежнему применяется для лабораторного подтверждения инфекции. Метод не зависит от применения специфических для определенного возбудителя реагентов (например, антитела или набор праймеров), поэтому при исследовании образца может быть обнаружен не только тот инфекционный агент, наличие которого предполагалось. Чувствительность электронной микроскопии составляет 35–50%.

Разработаны разные варианты иммуноферментных диагностических тест-систем (иммуноферментный анализ с гипериммунной сывороткой животных, иммуноферментный анализ с моноклональными антителами, иммуноферментный анализ с вирусоподобными частицами). В РФ используют иммуноферментный тест III поколения для определения норовирусов гено-

групп GI и GII. Чувствительность тест-систем нового поколения оценивается как 60–90% при специфичности, близкой к 100%, но на практике не превышает 70%.

Для обнаружения вирусной РНК широко используют метод полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией. Для повышения чувствительности обнаружения норовирусов в 10–1000 раз используют «гнездовую» или «полугнездовую» полимеразную цепную реакцию.

Экспресс-диагностика норовирусной инфекции проводится с использованием иммунохимических тестов, выявляющих антигены норовируса. Чувствительность составляет 75–90%, специфичность близка к 100%. Время проведения анализа не превышает 15 мин.

В целом диагностические подходы для обнаружения норовируса не стандартизированы. Наибольшей чувствительностью обладает полимеразная цепная реакция, а наивысшей специфичностью – электронная микроскопия, иммуноферментный анализ по обоим показателям занимает промежуточное положение. Для подтверждения норовирусной этиологии необходимо исследовать из каждой вспышки методом электронной микроскопии не менее 7–12 образцов, методом полимеразной цепной реакции и иммуноферментного анализа – не более 5.

Лечение

Госпитализация больных пожилого возраста с патологией сердечно-сосудистой системы должна осуществляться в ближайшие часы от начала болезни, независимо от тяжести ее течения, в связи с возможным развитием осложнений.

Прогноз

Исход болезни находится в прямой зависимости от клинической формы и тяжести развившихся осложнений, возраста и преморбидного состояния. В прогнозе заболевания необходимо принимать во внимание выраженность изменений показателей мукозального иммунитета (резкое снижение муцина и общего белка в копрофильрате).

Профилактика

Мероприятия в эпидемическом очаге аналогичны проводимым при выявлении ротавирусной инфекции. Активно ведутся исследования, направленные на разработку профилактической вакцины. Используют 2 основных методических подхода – создание нереплицирующихся субъединичных вакцин на основе вирусоподобных частиц, сконструированных из капсидного белка, экспрессируемого в той или иной векторной системе, и создание съедобных вакцин на основе трансгенных растений (табак и картофель). Результаты проведенных испытаний свидетельствуют о перспективности разработки профилактической вакцины против норовирусной инфекции.

Список использованной литературы

1. Сагалова О.И., Брызгалова И.В., Подколзин А.Т., Малеев В.В. Норовирусная инфекция в многопрофильных стационарах для взрослых. *Терапевт. арх.* 2009; 4: 60–4.
2. Atmar RL, Estes MK. The epidemiologic and clinical importance of norovirus infection. *Gastroenterol Clin North Am* 2006; 35 (2): 275–90.
3. Duizer E, Pielaat A, Vennema H et al. Probabilities in norovirus outbreak diagnosis. *J Clin Virol* 2007; 40 (1): 38–42.
4. Glass RI, Bresee J, Jiang B et al. Gastroenteritis viruses. *An overview. Novartis Found Symp* 2001; 238: 5–25.
5. Boxman I. Methods for the detection of foodborne viruses in food; a review. *Background paper prepared for the FAO/WHO Expert Meeting on Viruses in Food; Scientific Advice to Support Risk Management Activities, 21 – 24 May 2007. Bilthoven, The Netherlands.*
6. Wit MA, Widdowson MA, Vennema H et al. Large outbreak of Norovirus: the baker who should have known better. *J Infect* 2007; 55 (2): 188–93.