

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АРБИДОЛА В ЭПИДЕМИЧЕСКОМ ОЧАГЕ РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

В.В. Малышев¹, А.В. Семена², В.С. Петухов¹, И.О. Мясников³

¹ НИИЭМ им. Пастера, Санкт-Петербург

² Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

³ ТО Управления Роспотребнадзора по Вологодской обл. в г. Череповце, Череповец

Experience in application Arbidol disease area rotavirus

V.V. Malyshev¹, A.V. Semena², V.S. Petukhov¹, I.O. Myasnikov³

¹ Pasteur Institute of Epidemiology and Microbiology, Saint-Petersburg

² Military Medical Academy by S.M. Kirov, Saint-Petersburg

³ Office Rospotrebnadzor Vologda region in the city of Cherepovets, Cherepovets

Резюме. Профилактика ротавирусной инфекции у взрослых, особенно в организованных коллективах, остается нерешенной проблемой. Это и явилось основанием к применению в качестве профилактического средства в организованных коллективах, где отмечается появление ротавирусной инфекции, отечественного противовирусного препарата Арбидол. В открытом сравнительном исследовании участвовали 500 мужчин в возрасте от 18 до 22 лет. Наряду с общими противозидемическими мероприятиями по профилактике острых кишечных инфекций в опытной группе (300 человек) применен Арбидол (0,2 г 1 раз в день внутрь в течение 10 дней). Группу сравнения составили 200 человек. Наблюдение проводилось в течение 3-х месяцев после проведения профилактического курса. В результате в группе, которая получала Арбидол, заболеваемость ротавирусной инфекцией была достоверно меньше ($p < 0,001$), чем в группе сравнения. При сравнении полученных данных в отношении больных ОКИ неустановленной этиологии отмечается, что в опытной группе число заболевших было достоверно меньше ($p < 0,001$), чем в контрольной. Таким образом, использование Арбидола в комплексе с организационно-противозидемическими мероприятиями позволяет снизить заболеваемость ротавирусной инфекцией.

Ключевые слова: острые кишечные инфекции, ротавирусная инфекция, эпидемический очаг.

Введение

Вызываемые кишечными вирусами (КВ) инфекции человека представляют собой острые антропонозные заболевания с фекально-оральным механизмом передачи и способные к эпидемическому распространению. Эти инфекции имеют тенденцию к росту [1, 2, 3, 4]. Анализ уровня заболеваемости кишечными антропонозами за период 1994 – 2008 гг. свидетельствует о высокой значимо-

Abstract. Prevention of rotavirus infection in adults, especially in organized groups, remains an unresolved problem. That was the basis for use as a prophylactic agent in the organized collectives, where there is an emergence of rotavirus infection, an antiviral drug domestically Arbidol. In an open comparative study involved 500 men aged 18 to 22 years. Along with the general anti-epidemic measures for the prevention of acute intestinal infections in the experimental group (300 people) used Arbidol (0,2 g 1 per day for 10 days). Group comparisons were 200 people. The observation was carried out within 3 months after the prophylactic course. As a result, in the group treated Arbidol, the incidence of rotavirus infection was significantly lower ($p < 0,001$) than in the comparison group. When comparing the data obtained for patients with acute intestinal unknown etiology indicates that in the experimental group the number of cases was significantly lower ($p < 0,001$) than in controls. Thus, the use Arbidol in conjunction with organizational control measures can reduce the incidence of rotavirus infection.

Key words: Disease area, acute intestinal infection, rotavirus infection.

сти этих инфекций для населения России. Вирусные кишечные антропонозы (ВКА) характеризуются значительным полиморфизмом клинической картины. Помимо полиомиелита, КВ вызывают полиомиелитоподобные заболевания, асептический менингит и энцефалит, эпидемическую миалгию, миокардиты и перикардиты, герпангину, эпидемический геморрагический конъюнктивит, диарею, эпидемическую рвоту, гепатит, а также общие ли-

хорадочные заболевания с сыпью и без нее [1, 3, 4]. Один и тот же КВ может вызывать несколько различных клинических синдромов и, наоборот, многие идентичные синдромы могут вызываться разными вирусами.

При использовании специфических лабораторных методов обнаружения кишечных вирусов и их маркеров у больных, вирусоносителей, а также в водных объектах внешней среды, питьевой воде и продуктах питания, в смывах с предметов медицинского назначения и инструментария в лечебных учреждениях был подтвержден фекально-оральный механизм передачи как основной механизм передачи КВ. Наибольшее выделение КВ во внешнюю среду происходит в основном с фекалиями больных и вирусоносителей, и именно это поддерживает их непрерывную циркуляцию среди людей [1, 3, 4]. В 1 г фекалий может содержаться до 10^6 – 10^{11} вирусных частиц [1, 3, 5, 6]. Резервуаром инфекции являются больные ВКА или вирусоносители.

КВ являются наиболее устойчивыми вирусами в отношении внешних воздействий. Они стабильны в широком диапазоне рН 2–рН 11. Однако по кислотоустойчивости аттенуированные и вирулентные штаммы отличаются. Энтеровирусы начинают инактивироваться при повышении температуры более 50°C , что сопровождается повреждением вирусного капсида и выходом нуклеотида в окружающую среду. Однако ряд представителей КВ требуют более продолжительного воздействия. Так, для полной инактивации представителя семейства Enteroviridae – вируса гепатита А, требуется несколько минут кипячения [1, 3, 6, 7].

Низкие температуры стабилизируют КВ. При минусовых температурах они не теряют инфекционности в течение многих недель и месяцев, а то и лет (при температуре -20°C – -80°C). Лиофильное высушивание быстро инактивирует их, что возможно связано с удалением из вириона молекул воды и разрушением капсида. Под влиянием прямого солнечного света и ультрафиолетовых лучей энтеровирусы инактивируются. Считают, что при этом происходит «сшивка» РНК вируса и белкового капсида. Резистентность КВ к действию различных физических и химических факторов обусловлена простотой и жесткостью их структуры. Это обеспечивает возможность длительного выживания вирусов в окружающей среде. Сохранению КВ способствует наличие органических загрязнений, а также адсорбция на минеральных частицах [7, 8].

КВ репродуцируются в цитоплазме чувствительных клеток. Продолжительность цикла составляет 6–7 ч. В результате в клетке образуется от нескольких десятков до нескольких сотен зрелых вирионов. Количество их зависит от вида клеток и типа вирусов [1, 2, 3].

Носительство КВ широко распространено и, как правило, протекает бессимптомно. Уровень носительства КВ в различные сезоны года может колебаться, по данным разных авторов, от 5 до 95% [5, 6].

На фоне массового носительства КВ и широкого их распространения во внешней среде эпидемический процесс ВКА может проявляться как в виде sporadic случаев заболеваний, так и эпидемических вспышек различной интенсивности.

Анализируя эпидемический процесс ВКА, вполне уместно говорить о его саморегуляции, подтверждением чему является достаточное изучение их цикличности, проявлений эпидемического процесса, сезонности, формирования внутренних резервуаров возбудителей в воинских и других организованных коллективах [1, 3, 4].

Доказательством этому служит то, что известный эпидемиологический параллелизм проявлений с другими сходными вирусными заболеваниями ВКА позволяет говорить об общих закономерностях эпидемического процесса разных по этиологии заболеваний (гастроэнтериты и диареи энтеровирусной, ротавирусной, калицивирусной и другой природы, вирусные гепатиты). Практически общим является частое сочетание у больных клинико-эпидемиологической характеристики заболеваний и появление одинаковых синдромов, что затрудняет как клиническую, так и эпидемиологическую диагностику ВКА.

Во всех объектах внешней среды и, в первую очередь в водных, удавалось выделять КВ. Причем ряд авторов [2, 3, 6, 8] указывают август – сентябрь, как период максимального обнаружения энтеровирусов. В наших многолетних исследованиях циркуляции КВ период максимального обнаружения ротавирусов и вируса гепатита А соответствовал декабрю – апрелю (до 90% в годовом обнаружении вирусных патогенов). Однако единичные находки регистрировались и в другие периоды года. Энтеровирусы ЕСНО, Коксаки А и Коксаки В действительно в большем проценте случаев обнаруживались нами у военнослужащих в эпидемических очагах ОКИ в августе – октябре (до 65% в годовом обнаружении энтеровирусов).

Удельный вес кишечных вирусных инфекций в общей структуре этиологически нерасшифрованных ОКИ достигает 60–80% и более, причем на долю ротавирусной инфекции (РВИ) приходится 5–40%, а в отдельных эпидемических очагах – до 98% [2, 3, 6, 8]. По данным ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется более 180 млн заболеваний ротавирусной инфекцией и около 800 тыс. из них – с летальным исходом. Есть основания полагать, что практически каждый человек переболевает ротавирусной инфекцией, что подтверждается обна-

ружением специфических противовирусных IgG-антител у 60–90% детей уже в 6-летнем возрасте. Вместе с тем, защитный титр антител с возрастом снижается, что может привести к повторному заболеванию. Также повторные случаи ротавирусной инфекции вызваны наличием различных типов вируса и отсутствием перекрестного иммунитета. Вирус обнаруживается в фекалиях больных с первых дней болезни. Установлено, что переболевший человек способен выделять ротавирус с фекалиями в течение 2–3 недель и более, представляя высокую эпидемиологическую опасность для окружающих [2, 3, 6, 8].

В последние годы практически во всех регионах РФ происходит неуклонный рост заболеваемости ротавирусной инфекцией как у детей, так и среди взрослого населения. Так, в Санкт-Петербурге за 2000–2002 гг. заболеваемость ротавирусной инфекцией среди детей возросла с 64,7 до 104,4 на 100 тыс. населения. По нашим данным, при вспышках острых кишечных инфекций у взрослых в организованных коллективах ротавирусная инфекция составляет до 50% всех случаев ОКИ неустановленной этиологии [2, 3, 6, 7, 8].

Цель исследования

Профилактика ротавирусной инфекции у взрослых, особенно в организованных коллективах, остается нерешенной проблемой. Это и явилось основанием к применению в качестве профилактического средства в организованных коллективах, где отмечается появление ротавирусной инфекции, отечественного противовирусного препарата Арбидол-ЛЭНС (ЗАО «ФармСтандарт», Москва, рег. №0001143/02-2001).

Материалы и методы исследования

Организованные коллективы были сформированы в периоды с марта 2004 г. по июль 2005 г. из лиц, прибывших, в основном, из областных и районных городов Центральной части России. В данном коллективе в течение весны – лета 2005 г. отмечался рост случаев острых кишечных инфекций, в том числе и ротавирусной этиологии, по сравнению с аналогичным периодом 2004 г. В открытом сравнительном исследовании участвовали 500 мужчин в возрасте от 18 до 22 лет. Наряду с общими противоэпидемическими мероприятиями по профилактике острых кишечных инфекций в опытной группе (300 человек) применен Арбидол (0,2 г 1 раз в день в течение 10 дней). Группу сравнения составили 200 человек. Наблюдение проводилось в течение 3-х месяцев после проведения профилактического курса. У заболевших острыми кишечными инфекциями этиология заболевания устанавливалась по результатам бактериологических (посев) и вирусологических (ИФА) исследований фекалий.

Результаты и их обсуждение

Результаты исследования представлены в таблице 1.

Таблица 1

Влияние Арбидола на заболеваемость ротавирусной инфекцией у взрослых (n=500)

Диагноз	Число заболевших		
	Опытная группа n-300	Группа сравнения n-200	
Острые кишечные инфекции	Абс.	29	81
	Частотность	9,7	40,5
	95% доверительный интервал вероятности Ip95%	6,6÷13,3	33,8÷47,4
	t-крит. Стьюдента с поправкой Фишера	8,18	
	p	p<0,001	
В том числе вызванная:			
Ротавирусы	Абс.	3	19
	Частотность	1,0%	9,5%
	95% доверительный интервал вероятности	0,2÷2,4	5,8÷13,9
	t-крит. Стьюдента с поправкой Фишера	4,67	
	p	p<0,001	
Неустановленной этиологии	Абс.	9	24
	Частотность	8,7%	31,0%
	95% доверительный интервал вероятности	6,1÷12,1	22,7÷41,7
	t-крит. Стьюдента с поправкой Фишера	3,93	
	p	p<0,001	

Как видно из представленных данных, в группе получавших Арбидол, заболеваемость ротавирусной инфекцией была достоверно меньше ($p<0,001$), чем в группе сравнения. При сравнении полученных данных в отношении больных ОКИ неустановленной этиологии отмечается, что в опытной группе число заболевших было достоверно меньше ($p<0,001$), чем в контрольной. Полученные данные еще раз подтверждают профилактическую эффективность Арбидола в отношении как кишечных инфекций вообще, так и ротавирусной инфекции в частности.

При изучении тяжести течения ротавирусной инфекции в обеих группах получены следующие данные (таблица 2).

Таблица 2

Влияние Арбидола на тяжесть течения ротавирусной инфекции у взрослых (n=22)

Всего больных	Опытная группа	Группа сравнения	
	3	19	
В том числе по тяжести течения:			
легкая	Абс.	3	10
	Частотность	100%	52,6%
	95% доверительный интервал вероятности $I_p95\%$	71,3	30,7÷74,1
	t-крит. Стьюдента с поправкой Фишера	2,44	
	p	p<0,05	
средней степени тяжести	Абс.	-	10
	Частотность	-	47,4
	95% доверительный интервал вероятности $I_p95\%$	28,7	25,9÷69,3
	t-крит. Стьюдента с поправкой Фишера	2,44	
	p	p<0,05	
тяжелая	-	-	-

Оценивая полученные данные, можно говорить о том, что при применении Арбидола ротавирусная инфекция протекает в большинстве случаев в легкой степени ($p<0,05$).

У всех пациентов заболевание начиналось остро. В $89,2\pm 3,8\%$ случаев начальный период заболевания, то есть до формирования полной клинической картины ротавирусной инфекции, составлял от 12 до 24 часов, в $10,8\pm 3,8\%$ случаев этот период составил от 24 до 48 часов. Отмечается достоверное преобладание случаев с продолжительностью начального периода заболевания до 24 часов над числом случаев с продолжительностью этого периода более суток ($P<0,05$). В этот период больные отмечали недомогание, общую слабость, повышенную утомляемость, головную боль, озноб, умеренно выраженные катаральные явления (заложенность носа, першение в горле), урчание и неприятные ощущения в животе.

При характеристике синдрома общей интоксикации отмечено, что повышение температуры тела выше $37,0^\circ\text{C}$ при поступлении в стационар наблюдалось у $66,7\pm 5,1\%$ больных ротавирусной инфекцией. Этот симптом встречался у $79,6\%$ больных среднетяжелой формой. Повышение температуры тела при легком течении заболевания отмечено

у $59,9\%$ пациентов, что достоверно реже ($p<0,05$), чем при среднетяжелом течении ротавирусной инфекции. Высота температурной реакции соответствовала тяжести болезни. Так, при легкой форме ротавирусной инфекции температура тела до $37,0^\circ\text{C}$ была у $40,1\%$ пациентов, не превышала $37,5^\circ\text{C}$ у $45,6\%$ и только у $14,3\%$ она достигала уровня $37,8-38,0^\circ\text{C}$. В случае среднетяжелого течения ротавирусной инфекции, напротив, температура тела не превышала 37°C у $21,6\%$ пациентов, повышение температуры тела до $37,5^\circ\text{C}$ встречалось только у $24,3\%$; лихорадка на уровне $37,6-38,0^\circ\text{C}$ выявлена у $29,8\%$ пациентов и у $24,3\%$ она превышала 38°C . Лихорадка выше $39,1^\circ\text{C}$ в наших исследованиях не встречалась. Таким образом, больные со среднетяжелым течением ротавирусного заболевания характеризовались более частым повышением температуры тела, а высота лихорадочной реакции была выше, чем у больных с легким течением.

Одним из признаков общей интоксикации также является слабость. В наших наблюдениях этот признак встречался в $92,3\%$ случаев, и степень его выраженности не коррелировала со степенью тяжести течения заболевания. Головная боль, наблюдаемая нами в $47,6\%$ случаев ротавирусной инфекции, была несильной и не имела определенной локализации.

Поражение желудочно-кишечного тракта отмечалось у всех больных. Так, тошнота при ротавирусной инфекции, по нашим наблюдениям, встречалась чаще, чем рвота, — в $83,4\%$ случаев. При легком течении заболевания тошнота беспокоила $81,3\%$ пациентов. При среднетяжелом течении этот симптом встречался несколько чаще, чем при легкой форме ротавирусной инфекции, — у $86,4\%$ пациентов.

Рвота была у $78,1\%$ заболевших. При легком течении ротавирусной инфекции она встречалась достоверно реже — $62,7\%$ случаев. При среднетяжелом течении она была у всех заболевших. При легком течении ротавирусной инфекции рвота, как правило, была однократной, реже — повторной. При среднетяжелом течении ее кратность не превышала трех. В наших наблюдениях, при легком течении ротавирусного заболевания, рвота была только в первый день болезни. При среднетяжелом течении у $91,8\%$ пациентов ее продолжительность также не превышала одних суток и только у $8,2\%$ она была и на второй день заболевания.

Постоянным синдромом являлась диарея, которая встречалась у всех больных. В наших наблюдениях кишечные расстройства возникали с первого — второго дня болезни. Своей максимальной выраженности они достигали к концу первых — началу вторых суток болезни. При легком течении ротавирусной инфекции макси-

мальная частота стула в разгар заболевания не превышала 5 раз в сутки: у 57,6% до 3 раз в сутки, у 30,5% до 4 и у 11,8% до 5 раз в сутки. При среднетяжелой форме ротавирусной инфекции максимальная частота стула не превышала 7–8 раз в сутки в 72,9% случаев, у 21,6% заболевших она составляла 9–10 раз и только 5,6% пациентов – до 12 раз. При легком течении ротавирусной инфекции, сроки нормализации стула составили 2–3 дня. При среднетяжелом течении этот период не превышал 3–5 дней.

При проведении дополнительного обследования 390 человек (271 в контрольной группе и 119 в группе сравнения), контактных с заболевшими острыми кишечными инфекциями, у 3-х человек в группе сравнения обнаружено выделение ротавирусов без каких-либо клинических проявлений, что составило 2,5% от числа обследованных. При наблюдении за лицами с установленным бессимптомным выделением, уже в повторно взятом у них через 2 дня копро материале, ротавирусный антиген при вирусологическом исследовании не был выявлен. За этот период не было отмечено появления каких-либо признаков заболевания. Учитывая вышеизложенное, можно говорить о самостоятельном прекращении бессимптомного выделения ротавирусов.

Выводы

Таким образом, использование Арбидола в комплексе с организационно-противоэпидемическими мероприятиями позволяет снизить заболеваемость острыми кишечными инфекциями ротавирусной этиологии.

Наличие бессимптомных носителей представляет наибольшую эпидемическую опасность для организованного коллектива, где преобладает, вероятно, контактно-бытовой путь передачи. Выявить и изолировать в эпидемическом очаге бессимптомных вирусовыделителей можно только при целенаправленном вирусологическом обследовании. В контрольной группе, получавшей Арбидол, бессимптомных носителей выявлено не было.

Литература

1. Основы санитарной вирусологии / Г.А. Багдасарян [и др.]. – М.: Медицина, 1977. – 200 с.
2. Букринская А.Г. Ротавирусная инфекция / А.Г. Букринская, Н.М. Грачева, В.И. Васильева – М.: Медицина, 1989. – 223 с.
3. Васильев Б.Я. Острые кишечные заболевания. Ротавирусы и ротавирусная инфекция / Б.Я. Васильев, Р.И. Васильева, Ю.В. Лобзин – Серия «Мир медицины». – СПб.: Издательство «Лань», 2000. – 272 с.
4. Ворошилова М.К. Энтеровирусные инфекции человека / Ворошилова М.К. – М.: Медицина, 1979. – 360 с.
5. Лобзин Ю.В. Этиология и клинико-эпидемиологическая характеристика вирусных кишечных антропонозов в войсках / Ю.В. Лобзин, П.И. Огарков, В.В. Малышев, А.В. Семена // Воен.-мед. журн. – 2002. – Т. 323, №11. – С. 52–58.
6. Машиллов В.П. Ротавирусный гастроэнтерит у взрослых. / В.П. Машиллов // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 1997. – №5. – С. 51–54.
7. Малышев В.В. Клинико-эпидемиологическая и молекулярная характеристика ротавирусной инфекции у взрослых / В.В. Малышев, А.В.Семена // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2004. – №2–3. – С. 87.
8. Малышев В.В. Молекулярно-эпидемиологическая характеристика вспышки ротавирусной инфекции в организованном коллективе / В.В. Малышев, А.В. Семена // Клиническая микробиология и антимикробная терапия. – 2005. – Т.7. – №2. – Пр.1. – С. 41.

Контактная информация:

Семена А.В. Тел: 89112191996 E-mail: semenaav@mail.ru