

## СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Смиян Е.А.

Сумской государственной университет, Украина, г.Сумы,

Кафедра педиатрии последипломного образования с курсами ПП и ДИ (Зав. кафедрой – проф. Смийан А.И.; научный руководитель – проф., академик АНАМН Украины Майданник В.Г.)

E-mail: md.smiyan@gmail.com

В статье, на основании данных из литературных источников, проанализированы особенности патогенеза ротавирусной инфекции. Несмотря на многочисленные исследования, которые проводятся в этом направлении в отечественной и зарубежной литературе, вопрос патогенеза остается предметом обсуждений, что требует проведения дальнейших исследований для его изучения.

Modern view on pathogenesis of rotavirus infection

Smiian E.A.

The article, based on data from the literature, especially analyzed the pathogenesis of rotavirus infection. Despite numerous studies that are carried out in this direction in domestic and foreign literature, the question of the pathogenesis remains a matter of debate that requires further research to study it.

Особое внимание заслуживают острые кишечные инфекции (ОКИ), которые занимают второе место после острых вирусных респираторных инфекций в структуре детской заболеваемости [1, 2]. Ротавирусная инфекция (РВИ) является причиной 40 – 70 % случаев ОКИ и на сегодняшний день это самая распространённая кишечная инфекция на территории всего земного шара [3]. Пик заболеваемости РВИ приходится на детей возрастом от 6 до 24 месяцев [4,5.]. Около 3 млн. детей по всему миру каждый год умирает от диареи, из них 440 тыс. смертельных случаев приходится на долю РВИ [6]. На сегодняшний день РВИ является весомой медико-социальной проблемой во всем мире за счет высоких показателей заболеваемости и смертности, а также значительных экономических затрат и последствий [7].

Цель работы: изучение литературных источников касающихся особенностей патогенеза ротавирусной инфекции.

Методы исследования: обработано 29 обзорных статей и книг, как отечественных так и зарубежных, которые касались вопроса особенностей патогенеза.

Ротавирусы относятся к семейству Reoviridae [8]. Диаметр вирусных частиц составляет 65 – 75 нм [9]. Вирус имеет две белковые оболочки – внешний и внутренний капсиды. [10]. За счет группоспецифических антигенов вирус делят на семь серогрупп: А, В, С, D, Е, F, G [1]. Гены кодируют шесть структурных (VP1-VP4, VP6, VP7) и пять неструктурных белков (NSP1-5) ротавируса, наличие антител к которым определяет восприимчивость организма человека к инфекции [11, 12].

Возможность заражения вирусом зависит от целого ряда причин: рН желудочного сока, наличие ингибитора трипсина в секретах двенадцатиперстной кишки (фактор, который подавляет репродукцию вируса), уровня секреторного IgA, особенностей морфологии слизистой (соотношение числа зрелых клеток к незрелым энтероцитам микроворсинок) и т.д. [13, 14, 15, 16]. Быстрое проникновение вируса в желудочно-кишечный тракт происходит за счет стойкости к воздействию желчи и протеолитических ферментов [17, 18, 19]. Вирусная частица прикрепляется к специфическим рецепторам, которые находятся на зрелых дифференцированных клетках цилиндрического эпителия (энтероцитах) слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и верхних отделах тонкого кишечника [20]. Экспериментальные исследования показали, что при проникновении вируса внутрь эпителиальной клетки важную роль играет липидный состав мембраны клетки, особенно наличие холестерина [21]. Далее происходит внедрение и репликация вируса в клетках ворсинчатого эпителия, что вызывает повреждение цитоскелета эпителиоцитов и их отторжение, что приводит к нарушению нормальных пищевых и абсорбционных процессов, а также снижению экспрессии сахаразы-изомальтазы на апикальной поверхности микроворсинки. Ротавирусные частицы в клетках кишечного эпителия вызывают экспрессию гена на кончиках ворсин, в связи с чем неструктурный белок NSP4 с инфицированных клеток выделяется в просвет кишечника, где связывается с белками межклеточного вещества – молекулами ламинина и фибронектина, которые локализируются на базальной мембране, таким образом запуская патологический процесс. Характерными изменениями при РВИ, являются резкое укорочение, расширение и отек ворсинок слизистой оболочки, а также повышенная митотическая активность крипт эпителия. В дальнейшем происходит ускорение движение эпителиальных клеток от основы крипты до верхушки микроворсинки, образуется пул низкодифференцированных клеток кубического эпителия, который является функционально незрелым [22]. Многие авторы поддерживают гипотезу о том, что снижение

дисахаридазной активности, базируется на деструкции апикальной части ворсинок энтероцитов инфицированных ротавирусом. По мнению N.-Jourdan с соавт.(1998), низкая дисахаридазная активность может быть вследствие незначительных или вообще, при отсутствии гистопатологических изменений в кишечнике, активность сахаразы-изомальтазы и апикальная экспрессия специфические, и селективно уменьшаются при репликации вируса без выраженной деструкции клетки. Последние научные исследования показали, что ротавирусный белок NSP4 является специфическим энтеротоксином, который способен вызывать секреторную диарею и запускать механизмы развития дисахаридазной активности, что приводит к уменьшению всасывания дисахаридов и реабсорбции воды с кишечника [23]. Таким образом вода с относительно низкоосмолярной тканевой жидкости активно перемещается в зону с высокой осмолярностью – в химус и пищевой комок, становится причиной водянистой «осмотической» диареи, которая является основным клиническим проявлением болезни [24]. Нарушается микрофлора кишечника, резко снижается её способность ферментировать сахара и инактивировать метаболиты, которые повышают проницательность кишечного эпителия. Фактически происходит развитие осмосекреторной диареи с потерей жидкости и электролитов, что приводит к эксикозу различной степени тяжести [25]. Под действием ротавируса в инфицированных клетках тонкого кишечника нарушаются процессы кальциевого обмена, которые приводят к изменению архитектоники клетки, нарушению межклеточных взаимосвязей, активации нервных структур стенки кишечника. Ca(2+) является определяющим фактором в ротавирусном цитопатогенезе, так он регулирует актин цитоскелета через актин-связывающие белки. Трансмембранный гликопротеид NSP4, является энтеротоксином и секреторным антагонистом с плейотропными свойствами. Влияет на функцию и взаимосвязь эпителиальных клеток, стимулирует Ca(2+) – зависимую проницательность клеток и нарушение целостности эпителиальной клетки [26]. Это свидетельствует про новый механизм ротавирус – индуцированной диареи, вследствие чего вирусный энтеротоксин инициирует патологические пути сигнальной трансдукции, которые изменяют проникновение эпителиальных клеток и секрецию хлорида [27]. Считается, что ротавирус, вызывая воспаление в кишечнике, нарушает функцию кишечной нервной системы. На данный момент этот вопрос требует дальнейшего изучения. На сегодняшний день известно, что распространённость ротавируса проходит путем передачи нервных импульсов, особенно в поздней фазе, когда реактивная гиперемия с отеком ткани и вазодилатацией превалирует над некрозом верхушек ворсин.

Ротавирус тропен к высококодифференцированным клеткам эпителия микроворсин. Замена этих клеток на низкокодифференцированные, а значить функционально незрелые – явление также и защитное [28, 29]. Следовательно, выздоровлению способствует как мобилизация комплекса

противовирусной защиты, так и отсутствие возможности вирусу размножаться. Можно предположить, что диарея используется для очищения и санации организма от вируса.

Выводы: Вопрос патогенеза ротавирусной инфекции на современном этапе в педиатрии остается дискуссионным, а значить и патогенетическая терапия. Имеются данные, которые свидетельствуют про возможную хронизацию процесса у детей с иммуносупрессией, диктует необходимость, более тщательного изучения механизмов развития РВИ.

### Литература

1. Абатуров О.Є., Степанова Ю.Ю., Кривуша О.Л., Герасименко О.М. Підходи до лікування ротавірусної інфекції у дітей // Современная педиатрия. 2013. № 1(49). С. 129–133.
2. Чернишова Л.И., Харченко Ю.П., Юрченко И.В. Проблема ротавірусної діареї у дітей // Современная педиатрия. 2011. №1(35). С. 31-34.
3. Дзюблик І.В. Ротавірусна інфекція у дітей: особливості етіології, патоімуногенезу та епідеміології // Ваше здоров'я. — 2004. — № 41 (767).
4. Soriano-Gabarro M., Mrukowicz J., Vesikari T. Burden of rotavirus disease in European Union countries // J. Pediatr. Infect. Disease. 2006. Vol. 25, № 1. P. 7-11.
5. Parashar U.D., Gibson C.J., Bresee J.S., Glass R.I. Rotavirus and severe childhood diarrhea // Emer. Infect. Diseases. 2006. Vol. 12, № 2. P. 304-306.
6. Perez N. Rotaviruses: the clinical impact // European Rotavirus Journal. 2005. V. 1, Issue 1. P. 8-9.
7. Крамарев С.А., Загордонец А.В. Ротавирусная инфекция: эпидемиология и профилактика // Здоровье ребенка. 2011. №1(28). С. 53 – 55.
8. Oliver Gleizes, Ulrich Desselbergr, Vladimir Tatochenko et al. Nosocomial Rotavirus Infection in European Countries // The Pediatric Infectious Disease Journal. 2006. Vol. 25 (1). P. 12-19.
9. Furuya Y., Katayama T., Miyahara K., Kobayaashit A., Funabiki T. Detection of the rotavirus A genome from the cerebrospinal fluid of a gastroenteritis patient: a case report // Jpn. J. Infect. Dis. 2007. Vol. 60. P. 148 – 149.
10. Синчук Н.И. «Зимняя диарея»: новые возможности защиты детей от ротавирусной инфекции // Современная педиатрия. 2011. № 4(38). С. 111 – 114 .
11. Blutt S.E., Matson D.O., Crawford S.E. et al. Rotavirus antigenemia in children is associated with viremia // PLoS Medicine. 2007. 4, 4. e12.
12. Matthijssens J. [et al.] Recommendations for the classification of group A rotaviruses using all 11 genomic RNA segments // Arch. Virol. 2008. Vol. 158, № 8. P. 1621-1629

13. Lepage Philippe. Rotavirus infection in Europe: Time for effective prevention? // *The Pediatric Infectious Disease Journal*. — 2006. — Vol. 25 (1). — P. 5-6.
14. Stranger B.E., Nica A.C., Forrest M.S. [et al.] Population genomics of human gene expression // *Nat. Genet.* 2007. № 39. P. 1217–1224.
15. Sartori A. [et al.] M. Rotavirus morbidity and mortality in children in Brazil // *Rev. Panam. Salud. Publica.* 2008. Vol. 23, № 2, P. 92-100.
16. Petri W.A., Miller J.M., Binder H.J. [et al.] Enteric infections, diarrhea, and their impact on function and development // *J. Clin. Invest.* 2008. № 118 (4). P. 1277–1290.
17. Kelly L. W., Sarah E. B., Crawford S. E. Rotavirus Infection Enhances Lipopolysaccharide-Induced Intussusception in a Mouse Model // *J Virol.* 2006. Vol. 80. N. 24. P. 12377-12386.
18. Pelling A.E., Horton M.A. An historical perspective on cell mechanics // *Pflugers Arch.* 2008. № 456 (1). P. 3–12.
19. Гагарина И.В., Мигманов Т.Э., Цветкова Н.А. [и др.] Острые диарейные инфекции на современном этапе // *Журнал инфектологии.* 2010. Т. 2, № 4. С. 55–56.
20. Шунько Є.Є., Дзюблик І.В., Омельченко Л.В., Соловійов С.О. Ротавіруси групи А та аденовіруси у новонароджених з перинатальною патологією: клініко – вірусологічне спостереження // *Современная педиатрия.* 2011. № 2(36). С. 89 – 95 .
21. Вирусные диареи у детей и взрослых / Под ред. В.П. Малого. – СПб., 2011. – 104с.
22. Parashar U.D., Gibson C.J., Bresee J.S., Glass R.I. Rotavirus and Severe Childhood Diarrhea // *J. Emerg. Infect. Dis.* 2006. Vol. 12. N. 3. P.421-459.
23. Халиуллина С.В, Анохина В.А., Гутор И.А. Вторичная лактазная недостаточность в клинике ротавирусных кишечных инфекций у детей // *Практич. медицина.* 2010. № 6(45). С. 44-47.
24. Lorrot M., Vasseur M. Physiopatology of Rotavirus diarrhea // *J. Arch. Pidiatr.* 2007. Vol. 14, №3. P. 145-151.
25. Ramig, R. F. Pathogenesis of intestinal and systemic rotavirus infection // *J. Virol.* - 2004. - Vol. 78, № 19. - P. 10213-10220.
26. Berkova Z. [et al.] Expression of rotavirus NSP4 alters the actin network organization through the actin remodeling protein cofilin // *J. Virol.* 2007. Vol. 81. №7. P.3545-3553.
27. Lorrot M., Vasseur M. How do rotavirus NSP4 and bacterial enterotoxins lead differently to diarrhea? // *J. Virol.* - 2007. - Vol. 21, № 4. - P 31.
28. Macpherson A J., Geuking M.B., McCoy K.D. Immune responses that adapt the intestinal mucosa to commensal intestinal bacteria // *Immunology.* 2005. Vol. 115 N 2. P. 153-162.
29. Lopez T., Camacho M., Zayas M. et al Silencing the Morphogenesis of Rotavirus // *J Virol.* 2005. Vol. 79. N 1. P. 184-192.

Смиян Е.А. Современный взгляд на особенности патогенеза ротавирусной инфекции. / Е.А. Смьян  
// Материалы XIII научной конференции молодых ученых и специалистов с международным  
участием «Молодые ученые – медицине», 22-24 марта 2014, г. Владикавказ, С. 267–270.