

# Viral gastroenterites



**Aneliya Gotseva MD<sup>1</sup>,  
Emilia Naseva<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Laboratory of Virology,  
Military Medical  
Academy, Sofia,  
Bulgaria

<sup>2</sup>Department of Health  
Economics, Faculty of  
Public Health, Medical  
University-Sofia,  
Bulgaria

The viral gastroenterites are amongst the most commonly found infectious diseases worldwide with medico-sociological importance. They continue to be a significant reason for morbidity and mortality in the developing countries, especially amongst the pediatric population. The main syndrome in their clinical flow is the diarrhea syndrome, expressed in different extent. The main therapeutical problem is dehydration.

**keywords:** viral gastroenterites, acute diarrhea, enteric viruses

## ВИРУСНИ ГАСТРОЕНТЕРИТИ

Вирусните гастроентерити са сред най-често срещаните инфекциозни заболявания в световен мащаб, с признато медико-социално значение. Те продължават да бъдат значителна причина за заболяемост и смъртност в развиващите се страни, особено сред педиатричната популация. В клиничното им протичане водещ е диарийният синдром, изразен в различна степен. Основен терапевтичен проблем е дехидратацията.



**д-р Аделия Гоцева<sup>1</sup>,  
Емилия Насева, дм<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Лаборатория Вирусология, ВМА,  
гр. София

<sup>2</sup>Катедра Икономика  
на здравеопазването,  
ФОЗ, МУ-София

Вирусните гастроентерити (ВГЕ) са група остри инфекциозни заболявания с вирусна етиология, характеризиращи се с възпаление на стомашно-чревния тракт. Много и различни вируси могат да причинят остър гастроентерит. През 1972 г. *Kapikian et al.* за пръв път идентифицират вирус (Norwalk virus) във фецес. Една година по-късно *Bishop et al.* наблюдават наличието на ротавирус в дуоденалната лигавица на деца с ГЕ, а през 1975 г. във фекални проби на деца с остра диария са доказани астровируси и ентерални агеновируси<sup>[1]</sup>. Оттогава броят на вирусите, свързани с остър гастроентерит, непрекъснато нараства. Все повече като причинители на диария се идентифи-

цират торовируси, коронавируси и човешки бокавируси<sup>[2]</sup>. До 3-годишна възраст почти всички деца се заразяват с най-често срещаните причинители.

В етиологичната структура на ВГЕ са включени вирусни патогени, принадлежащи към различни вирусни семейства, които притежават РНК или ДНК геном. Ротавирусите, калицивирусите, ентералните агеновируси и астровирусите са четирите основни вирусни причинители на остър гастроентерит в световен мащаб (*Фиг. 1*)<sup>[3,4]</sup>.

ВГЕ са сериозен проблем за общественото здравеопазване както в развиващите се, така и в индустриално развитите страни. Статисти-

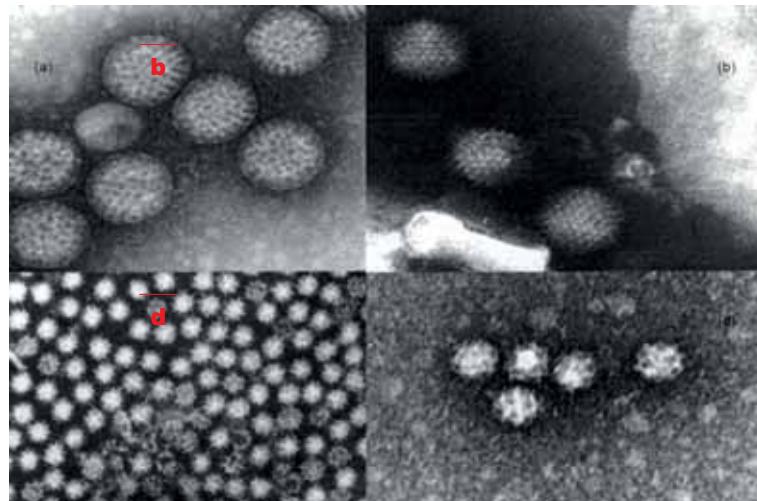
ческите данни сочат по-високата им честота в сѐржавите с ниски доходи и лоши санитарно-битови условия на живот. Често са самоограничаващи се заболявания, но при рискови групи, сред които са малки деца, хора в напреднала възраст и имунокомпрометирани лица, се отчита повишена заболяемост и смъртност<sup>[5]</sup>. В слабо развитите страни ВГЕ са доказано съществена причина за смърт, особено при кърмачета<sup>[6,7]</sup>. Най-високият абсолютен брой смъртни случаи (99 000) е регистриран в Индия (22%) и >50% са съобщени в пет страни, включително Индия, Нигерия, Пакистан, Конго и Етиопия<sup>[8]</sup>.

ВГЕ се отличават с повсеместно

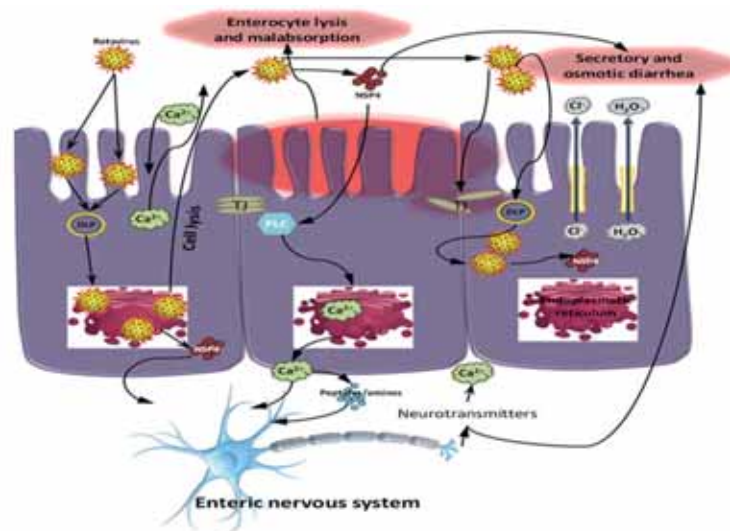
**Ключови думи:**  
вирусни  
гастроентерити,  
остра диария,  
чревни вируси

**а** целогодишно разпространение и фекално-орален механизъм на заразяване. Заболяванията от ротавирусен гастроентерит (ГЕ) в страните с умерен климат са с подчертана зимна сезонност<sup>[9]</sup>. По-често срещани през зимния сезон са и предизвиканите от астро- и калицивирусите (сапо- и норовируси) ГЕ, докато обусловените от ентералните аденовируси са предимно през лятото и есента. Източник на инфекцията са болните или вирусоносителите. Регистрират се спорадични случаи и епидемични взривове в организирани колективи като резултат от консумацията на контаминирана храна или вода. Рота- и норовирусите са изключително устойчиви във външна среда. Излъчват се с фецеса продължително време във висока концентрация, като инфектиращата доза е много ниска (10-100 вирусни частици), което ги прави висококонтагиозни.

ВГЕ съставляват 70-80% от остриите диарии в детска възраст. В около 60% от случаите като водещи етиологични агенти се доказват ротавируси (RV) и норовируси (NVs). В световен мащаб RV са водещ етиологичен агент, като причинител на инфекциозна диария при кърмачета и деца до 5 години. Техният дял възлиза на почти 40% от хоспитализациите по повод на диария<sup>[10]</sup>. Ротавирусът е най-честата причина за тежка диария при деца, което води до болнично лечение на приблизително 55 000 деца всяка година в САЩ<sup>[11]</sup>. Данните сочат, че през 2013 г. RV са отговорни за приблизително 200 000 смъртни случая при деца на възраст <5 години<sup>[12]</sup>. В развиващите се страни ротавирусната инфекция се наблюдава предимно при деца между 4 месеца и 2-годишна възраст<sup>[13]</sup>. Те са важна причина и за нозокомиална диария<sup>[14]</sup>.



**Фигура 1:**  
Електронна микрография на:  
(а) човешки ротавирус;  
(б) ентерален аденовирус;  
(с) човешки астровирус;  
(д) човешки калицивирус



**Фигура 2:**  
Патогенеза на диарийния синдром при ВГЕ

В неонатална възраст е налице носителство. Така наречената „диария на пътуващите“ в 25% от случаите се дължи на тях. Съществува изключително антигенно и генетично разнообразие сред циркулиращите човешки ротавируси. За ротавирусната инфекция е характерно едновременно циркулиране в определен географски регион на няколко щамове. Патогените за човека RV са от групи А, В и С. Епидемиологично най-значими са RV от група А. Те са разпространени в целия свят и са водеща причина за тежка диария при малки деца, като са отговорни и за половината от случаите, изискващи хоспи-

тализация<sup>[15]</sup>. Серогрупа В, наричани ротавируси, причиняващи диария при възрастните (ADRV – adult diarrhea rotavirus), са свързани с епидемии от тежки диарии в Китай, Индия и Бангладеш<sup>[16]</sup>. Серогрупа С дават спорадични случаи на диария при деца в много страни. Почти всички деца придобиват антитела до 3-годишна възраст<sup>[17]</sup>. При имunosupресирани лица заболяването може да протече по-продължително и тежко и с по-дълго вирусно отделяне<sup>[18]</sup>.

Епидемиологичните данни сочат, че норовирусите са най-честите причинители в света на взривове от остри небактериални ГЕ във всички

Възрастни групи и втори по честота вирусни агенти, отговорни за 5-20% от спорадичните случаи на остра диария в детска възраст<sup>[19]</sup>. Смята се, че NVs предизвикват 56 000-71 000 хоспитализации и 570-800 смъртни случаи годишно в САЩ<sup>[20]</sup>. Най-често обуславят развитието на хранителни и водни епидемии. Характерна за тях е вторичната вълна на заразяване, в резултат на което се развива „експлозивна“ епидемия с голям брой заболяли за кратък период от време. Обичайно се регистрират епидемии в затворени или полузатворени колективи, обществения, кораби, училища, домове за стари хора, болнични заведения, центрове за дневни грижи, круизни кораби<sup>[21]</sup>. Норовирусният ГЕ е известен още с наименованието „круизна болест“. За характеризиране на епидемичен взрив като вероятно причинен от норовируси се използват някои клинични и епидемиологични критерии (Kaplan's criteria).

Ентералните вируси се реплицират в чревния епител, като могат да засегнат чревните транспортни системи чрез директно действие върху ентероцитните рецептори или индиректно чрез активиране на автономната нервна система на червата, която участва в процесите на секреция и абсорбция. Вирус-индуцираната хиперсекреция на вода и електролити в интестиналния лумен е основният патолофизиологичен механизъм на острата вирусна диария<sup>[22]</sup>. Въпреки че чревната лигавица служи като защитна бариера, ентералните вируси нарушават нормалната чревна хомеостаза, което води до прекомерна загуба на вода и електролити<sup>[4]</sup>. Най-проученият модел на ВГЕ е този, предизвикан от ротавирусите. Касае се за многофакторен процес. След вирусна адхезия към

повърхността на ентероцитите и последваща пенетрация в клетката, чревните вируси въздействат чрез множество механизми (Фиг. 2). RV селективно увреждат тънкочревния епител и обуславят развитието на тежък диаричен синдром с преходен лактазен дефицит. Резултат от деструкцията на чревните микровили е развитието на вторична дизахаридна недостатъчност и осмотична диария. Диарийният синдром е медиран частично от усилената секреция на течности в чревния лумен, предизвикана от действието на неструктурния протеин NSP4, който изпълнява ролята на ентеротоксин, активиращ клетъчните калциеви канали. Мобилизирането на вътреклетъчния калций, свързано с експресията на NSP4 индуцира и преходна секреция на хлор. Активирането на ентералната нервна система (също се смята, че е зависимо от NSP4) предизвиква секреторна диария и повишен чревен мотилитет<sup>[23]</sup>.

Клиничното протичане на ВГЕ е сходно. Вирусите провокират появата на водниста, профузна диария. Други симптоми могат да включват гадене, повръщане, фебрилитет или коремна болка<sup>[5]</sup>. При 30-40% от заболялите с ротавирусен ГЕ и при 20% от случаите на аденовирусен ГЕ се установяват и катарални прояви. Сред най-честите усложнения са развитието на дехидратация с диселектролитемия и постентеритен синдром (резултат от възлехидратна малабсорбция). Критериите за тежест на заболяването се определят от продължителността и интензивността на диарийния синдром. Според степента на дехидратация се различават леки, средно-тежки и тежки клинични форми на протичане. Рискови фактори за тежко протичане са малнутриция,

недоносеност и имуноен дефицит.

Инкубационният период на ротавирусния ГЕ е от 1 до 3 дни. Заболяването обикновено започва остро, като повръщането често предхожда появата на диария. При около 1/3 от случаите се отбелязва фебрилитет. RV обуславят развитието на тежък диаричен синдром с преходен лактазен дефицит. Тежестта на заболяването варира значително<sup>[24]</sup>. Рискови фактори за по-тежко протичане са недоносеност, малнутриция и имуноен дефицит. Преканата ротавирусна инфекция осигурява краткосрочна протекия спрямо последващи инфекции, но не осигурява доживотен имунитет. Реинфекциите са чести, като всеки следващ диаричен епизод протича по-леко от предходните<sup>[16]</sup>.

Инкубационният период на норовирусните ГЕ най-често е от 12-48 часа<sup>[19]</sup>. В повече от 50% от случаите се появява остро и обилно повръщане като фонтан. Повръщането води до формиране на аерозоли с високо съдържание на вирусни частици, които лесно и бързо замърсяват забикалящата среда. Второстепенни симптоми могат да бъдат фебрилитет, миалгии и главоболие<sup>[25]</sup>. Установена е корелация на клиничните признаци с възрастта. Като основна проява при малки деца се отбелязва повръщането (winter-vomiting disease или stomach-flu), докато при възрастните доминира диарията. Протриран клиничен ход се установява в определени възрастни и рискови групи – кърмачета, стари хора, имунокомпрометирани и трансплантирани пациенти. Докладвано е за възможна асоциация на норовирусна инфекция с некротизиращ ентероколит при новородени, с доброкачествени гърчове при кърмачета и с ек-

зацербации на възпалително чревно заболяване при деца<sup>[26]</sup>.

Чревните аденовируси (AdV гр. F, типове 40 и 41) причиняват гастроентерит, основно при деца до 3-годишна възраст. Разпространяват се спорадично и се откриват при 2-20% от фекалните проби на деца с диаричен синдром.

Обикновено човешките астровируси (HAdV) предизвикват лека, водниста диария, която продължава 2 до 3 дни, свързана с повръщане, треска, анорексия и коремна болка<sup>[27]</sup>. Предизвикват ограничени взривове от чревни инфекции в детска възраст. HAdV инфектира възрастни, имунокомпрометирани, но най-засегнати са децата на възраст под 2 години. Посочват се като важен нозокомиален агент<sup>[28]</sup>. Лицата с имунодефицит отделят HAdVs за продължителен период от време. Чести са коинфекции на HAdV с ротавирус и калицивирус (13 до 65%)<sup>[29]</sup>.

Човешките пареховируси (HPeV) дават предимно безсимптомни инфекции. Основно HPeV1 тип причиняват остри гастроинтестинални заболявания<sup>[30]</sup>. Все повече данни подкрепят тезата, че HPeV са важен патоген в неонатална възраст.

Ранната етиологична диагностика е от съществено значение за терапевтичното поведение, епидемиологичния контрол и превенцията на ВГЕ. Широко използвани в практиката са бързите имунохроматографски тестове (ИХТ) за доказване на вирусни антигени във фекални проби. Най-високочувствителни и специфични са молекулярните методи (PCR – polymerase chain reaction в различни модификации), позволяващи детекция на вирусния геном.

Лечението на ВГЕ е патогенетично

и симптоматично, съпътствано от подходящ диетичен режим. Хоспитализират се деца, които се нуждаят от венозна рехидратация. Оралната рехидратираща терапия трябва да започне възможно най-рано. Кърменето не трябва да се прекъсва<sup>[31]</sup>. Естествено хранените кърмачета се препоръчва да останат на майчина кърма, докато при останалите адаптираното мляко се заменя с безлактозни млека.

Хигиенните мерки са от значение за ограничаване разпространението на ВГЕ. Възможностите за контрол на ротавирусната инфекция включват надзор и профилактика, като най-ефективният начин за превенция е ваксинацията<sup>[24]</sup>. През 2006 г. са лицензирани за употреба две ротавирусни ваксини – Rotarix и Rotateq<sup>[32]</sup>. Те са приложени в 95 страни към април 2018 г.<sup>[10]</sup>. Целта на ваксинацията срещу ротавирусен ГЕ е намаляване тежестта на протичането на инфекцията, както и на нуждата от хоспитализация. Официалното становище на Европейското гружество по детски инфекциозни заболявания (ESPID) и Европейското гружество по детска гастроентерология, хепатология и хранене (ESPGHAN) е включването на ротавирусната ваксина в имунизационните програми на всички европейски страни. Поради значимостта на проблема, в България е приета и действа Национална програма за контрол и лечение на ротавирусен ГЕ (2017-2021). Ротавирусната ваксина е съвместима едновременно с другите детски ваксини. ■

#### Книгопис:

1. Wilhelmi I, Roman E, Sanchez-Fauquier A. Viruses causing gastroenteritis. Clin Microbiol Infect. 2003 Apr; 9 (4): 247-262.
2. Wilhelmi de Cal I, Moledano del Pozo RB, Sánchez-Fauquier A. Rotavirus and

- other viruses causing acute childhood gastroenteritis. Enferm Infect Microbiol Clin. 2008 Nov; 26 Suppl 13:61-5.
3. Dennehy PH. Viral gastroenteritis in children. // The Pediatric Infectious Disease Journal 30 (1). January, 2011.
4. Zachos N.C. Viral Gastroenteritis Molecular Epidemiology and Pathogenesis 2016, Pages 1-21. Chapter 1.1 – Gastrointestinal Physiology and Pathophysiology.
5. Thielman NM, Guerrant RL. Clinical practice. Acute infectious diarrhea. N. Engl. J. Med. 2004 Jan 01; 350(1):38-47.
6. Shane AL, Mody RK, Crump JA et al. 2017 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea. Clin. Infect. Dis. 2017 Nov 29;65(12):1963-1973.
7. King CK, Glass R, Bresee JS, Duggan C., Centers for Disease Control and Prevention. Managing acute gastroenteritis among children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. MMWR Recomm Rep. 2003 Nov 21;52(RR-16):1-16.
8. Tate JE et al. 2008 estimate of worldwide rotavirus-associated mortality in children younger than 5 years before the introduction of universal rotavirus vaccination programs: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2012; 12:136-141.
9. Plotkin, S. et W. Orenstein. Vaccines, fourth ed., 2004, chap.51, 1327-1347.
10. Bányai K. et al. Viral gastroenteritis. The Lancet. Volume 392, Issue 10142, 14–20 July 2018, Pages 175–186.
11. Widdowson MA, Bresee JS, Genish JR, Glass RI. Rotavirus disease and its prevention. Curr Opin Gastroenterol 2005;21:26–31.
12. Tate JE, et al. Global, regional, and national estimates of rotavirus mortality in children < 5 years of age, 2000–2013. Clin Infect Dis. 2016;62 (Suppl. 2):S96–S105.
13. Santos N, Hoshino Y. Global distribution of rotavirus serotypes/genotypes and its implication for the development and implementation of an effective rotavirus vaccine. Rev Med Virol 2005; 15:29–56.11.
14. Umesh D Parashar et al. Diagnosis, management, and prevention of rotavirus gastroenteritis in children. BMJ. 2013 Dec 30; 347: 1 7204.
15. Elhag et al. Prevalence of rotavirus and adenovirus associated with diarrhea among displaced communities in Khartoum, Sudan. BMC Infectious Diseases 2013, 13:209.
16. Fischer TK., Viboud C., Parashar U. et al. Hospitalizations and deaths from diarrhea and rotavirus among children. J Infect Dis. 2007 Apr 15 195 (8):1117-25.
17. Parashar UD, Nelson EA, Kang G. Diagnosis, management, and prevention of rotavirus gastroenteritis in children. BMJ. 2013 Dec 30;347:1 7204.
18. Rayani A. et al. Rotavirus infections in paediatric oncology patients: a matched-pairs analysis. Scand. J. Gastroenterol. 2007 Jan;42(1):81-7.
19. Clark B., McKendrick M. A review of viral gastroenteritis. Curr. Opin.Infect. Dis., 2004, 17.
20. Hall AJ et al. Norovirus disease in the United States. Emerging Infect. Dis. 2013 Aug;19(8):1198-205.
21. Glass, R. I., U. D. Parashar, and M. K. Estes. 2009. Norovirus gastroenteritis. New England Journal of Medicine. 361:1776-85.
22. Gotseva A. D. Velcheva. Viral diarrhea – a common and etiological characteristic. Medical Magazine. 59/11.2018, 14-18.
23. Greenberg HB, Estes MK. Rotaviruses: from pathogenesis to vaccination. Gastroenterology. 2009;136:1939-51.
24. Bernstein, D. Rotavirus overview. The Pediatric Infectious Disease Journal: March 2009– Volume 28–Issue 3–p S50–S53.
25. Daniels N. A., Bergmire-Sweat D. A., Schwab K. J. et al., 2000. A Foodborne Outbreak of Gastroenteritis Associated with Norwalk-likeViruses: First Molecular Traceback to Deli Sandwiches Contaminated during Preparation. Journal of Infectious Diseases; 181:1467-1470.
26. Bernard H. et al. Large multistate outbreak of norovirus gastroenteritis associated with frozen strawberries, Germany, 2012, Eurosurveillance, Volume 19, Issue 8, 27 February 2014.
27. Bosch A, Pintó RM, Guix S. Human astroviruses. Clin Microbiol Rev. 2014; 27: 1048-1074.
28. Jeong HS, A. Jeong A, Cheon Doo-Sung. Epidemiology of astrovirus infection in children. Korean J Pediatr. 2012 Mar; 55(3):77-82.
29. Walter JE, Mitchell DK. Role of astroviruses in childhood diarrhea. Curr Opin Pediatr. 2000. Jun; 12 (3) :275-9.
30. Tapia G., Cinek O., Wits E. et al. Longitudinal observation of parechovirus in stool samples from Norwegian infants. J. Med. Virol. 2008, 80:1835-1842.
31. Guarino A. et al. The management of acute diarrhea in children in developed and developing areas: from evidence base to clinical practice. Journal Expert Opinion on Pharmacotherapy Volume 13, 2012 – Issue 1.
32. Dennehy PH. Rotavirus vaccines: an overview. Clin Microbiol Rev 2008; 21:198-208.