

РОТАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ: БИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ В СТРУКТУРЕ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Калиева Анель Сериковна

kalieva_anel@mail.ru

Магистрант ЕНУ им. Л.Н.Гумилева, Астана, Казахстан
Научный руководитель - Тыныкулов Марат Корганбекович

Резюме. В обзоре представлены современные представления о ротавирусах, подробно описаны структурная и молекулярная организация возбудителя, их генетического разнообразия. Приводятся эпидемиологические данные по проявлению многолетней заболеваемости ротавирусной инфекцией в различных странах, в частности, рассмотрена тенденция увеличения заболеваемости ротавирусной инфекцией среди лиц детского возраста по всему миру.

Ключевые слова: ротавирус, вирион, РВИ, дети.

В настоящий момент в любой точке мира одними из главных проблем являются острые кишечные инфекционные заболевания, которые могут уступить ведущее место по частоте встречаемости острым инфекционным заболеваниям дыхательных путей. Ротавирусная инфекция (РВИ) берет огромное влияние среди других острых кишечных инфекций (ОКИ) в связи социальной значимости в большей степени среди детского населения. На данный момент РВИ встречается в любом уголке земного шара с разницей большого числа разнообразия генотипов из-за географических различий того или иного континента. Удельный вес заболеваемости данной болезнью в мировом масштабе занимает примерно 35-55% , что является серьезной проблемой на данный момент и заставляет искать пути уменьшения данной численности. Как показывает статистика ВОЗ, в разных странах частота инфицированных больных достигает от 300 до 4000 на 100 тысяч лиц детского возраста [1].

Согласно продолжительной статистике за долгие годы ротавирусная инфекция наблюдается чаще всего среди лиц детского возраста, однако присутствуют случаи заболевания и взрослым человеком. Дети до 4-хлетнего возраста составляют порядка 82% случаев заболевания РВИ, старше 5 лет до 10 лет составляют лишь 18% случаев. Данное заболевание характеризуется диарейными, рвотными симптомами, что вызывает в последующем дегидратацию организма. Ротавирусы обладают способностью создавать тяжелые формы болезни, а также самообновлять генотипический пейзаж. Вирусы данной этиологии имеют высокую устойчивость против различных внешних окружающих факторов, что делают неэффективными стандартные санитарные мероприятия, оказывающие влияние на борьбу против микроорганизмов бактериального происхождения, что показывают одинаковую распространенность в развитых и развивающихся странах [2].

Симптомы РВИ не были известны людям до 1973 года, когда ротавирусную частицу не изучила австралийский исследователь Р. Бишоп, которая нашла эти частицы в эпителиальных клетках 12-перстной кишки у больных диареей людей. Только спустя 6 лет

после открытия новой частицы ротавирусной этиологии, официально ВОЗ подтвердил термин «ротавирус» вследствие схожести вируса со строением колеса (от лат. *rota* – «колесо») [3].

Ротавирусы являются представителями семейства *Reoviridae*, подсемейства *Sedoreovirinae*, рода *Rotavirus*, который состоит из семи известных групп: A, B, C, D, E, F, G. Данная классификация была утверждена Международным комитетом по таксономии вирусов (International Committee on Taxonomy of Viruses, ICTV). Название данного вируса произошло от слова *rota*, что в переводе с латинского обозначает «колесо» из-за схожести вирусных частиц с маленькими колесиками с широкой центральной частью, 20 короткими «спицами» и круговой рамой вокруг «колеса». Вирусная частица обладает формой с икосаэдрической симметрией с диаметром, достигающей от 66 до 98 нм, включающей в себя поверхностные белковые «иглы». Вирион заключает в себе ядро, состоящий из одиннадцати сегментированного двуцепочечного РНК-генома, который заключен тремя белковыми капсидами и лишен липопротеиновой оболочки. Эти 11 сегментов состоят по 1 гену, кодирующих по одному белку кроме 9 и 11 сегментов, которые содержат информацию по двум белкам NSP5 и NSP6 [4].

Каждый сегмент генома имеет на 5'-конце метилированный кэп и 5'-нетранслируемую последовательность. Далее идет рамка считывания, которая несет информацию о белках, снова последовательность без информации о белках, заканчивающаяся в конце цитидином. Особенность вирусной мРНК заключается в отсутствии полиаденилированного участка. Содержание в каждом сегменте консервативных терминальных участков 6-9 п.н. играют определенную роль во время репликации, транскрипции, трансляции с целью упаковки и регулирования экспрессии генов [5].

Наружный белковый капсид (внешний слой) имеет в своем составе 780 единиц гликопротеина VP7, длина которого – 1062 н.п., имеет 60 шипов, которые образуются димерами VP4. Внутренний капсид содержит 260 тримеров VP6; а внутренний капсид имеет 60 димеров VP2. Один сегмент геномной РНК внутренней оболочки включает в себя одну или несколько молекул РНК-полимеразы VP1 и гуанил-трансферазы VP3. Ядро вируса образуется из генома и гликопротеинов VP1, VP2, VP3 [6].

При исследовании методом электронной микроскопии различают несколько видов ротавирусных частиц, тем самым доказывая наличие их полиморфизма. Это зрелые трехслойные вирионы, которые имеют полный набор оболочек; вирионы, не имеющие наружного капсида; однослойные ядерные образования без двух других оболочек; трубчатые образования, являющиеся продуктами VP6. Среди этих 4 видов патогенетической активностью обладают лишь зрелые вирионы, в то время как остальные виды не обладают такими свойствами.

Как и любые другие микроорганизмы, ротавирусы могут видоизменяться, т.е. обладают тремя механизмами изменчивости: замена одного азотистого основания, перераспределение фрагментов, рекомбинация. Наличие функционирования собственной РНК-полимеразы обуславливает не малую частоту мутаций, что имеется предположение происхождения одной мутации на каждую репликацию генома в среднем. Перегруппировка фрагментов и рекомбинация выполняют незначительную роль в генетическом разнообразии вирусов, но могут играть роль в продолжительности эволюции ротавирусов [7].

Для исследования методов борьбы против ротавирусной инфекции необходимо знать и понимать структурную организацию объекта, его действия в ферментативных процессах. Транскрипционные факторы ротавируса являются высокоэффективными в многократных циклах транскрипции, что было доказано в исследованиях *in vitro*, где сегмент движется вокруг полимеразы VP1, поэтому структура генома предполагает динамичность этого процесса [8]. Ротавирус имеет свойство быть устойчивым к различным химическим веществам, причиной которого является упорядоченность структуры генома, который формирует слои в форме спирали. При действии на них внешних химических факторов упакованные сегменты начинают уплотняться либо расширяться внутри капсида, при этом действие несет обратимый характер. Данные доказательства показывают отличную

устойчивость капсида и эластичность генома к различным внешним условиям [9].

Известно 7 серогрупп, вызывающих инфекции у млекопитающих и птиц. Эти серогруппы различаются по антигенам и выделены по специфическим детерминантам структурных белков VP2 и VP6. Наибольшее клиническое значение имеет серогруппа А. Ротавирусы этой серогруппы являются патогенными для человека и животных и могут вызывать вспышки гастроэнтерита у всех возрастных групп.

Внутри серогруппы А выделяют различные серотипы вируса, определяемые по нейтрализующим антителам к поверхностным белкам VP4 и VP7. Деление на серотипы Р основано на реакции с нейтрализующими антителами к VP4 (вирусному белку, расщепляемому протеазой), а деление на серотипы G — на реакции с нейтрализующими антителами к VP7 (гликопротеидному антигену). Белки VP4 и VP7 содержат эпитопы, обуславливающие образование серотипспецифических нейтрализующих антител. Поскольку участок генома, кодирующий VP7, точно характеризует G-серотип, G-серотипы совпадают с G-генотипами. В отличие от них Р-серотипу может соответствовать несколько Р-генотипов. На сегодняшний день у человека выделено 12 Р-типов и 11 G-серотипов, способных образовывать 132 Р–G-комбинации.

По расчетам Всемирной организации здравоохранения, заболеваемость ротавирусной инфекцией варьируется в пределах от 240 до 3000 на 100 000 детского населения. Свыше 1 млн болезней тяжелой формой ротавирусной инфекции приходится на США каждый год среди детей в возрасте до 4 лет [10]. Похожие исследования проводились и в Польше, зарегистрировавшие ротавирусную инфекцию у каждого третьего ребенка [11]. Широкое влияние РВИ в мире, имеющее в настоящее время высокие гигиенические нормы, показывает большой риск передачи ротавируса. По статистике ВОЗ, 10 025 детей в возрасте до 5 лет погибают в Европе каждый год [12].

Эта проблема заболевания стала настолько актуальной в Европе, что была создана в январе 2007 г. программа EuroRotaNet (Европейская сеть ротавирусов), куда вошли 17 стран Европы. Цель данной программы – прогноз распространения РВИ, а также наблюдение существующих генотипов ротавирусов.

Существует целый ряд факторов, влияющих на распространение РВИ, определяющиеся характерностью клинических проявлений ротавирусной инфекции. Это могут быть легкая форма заболевания, течение инфекции без симптомов, отсутствия наличия патогностических признаков, затрудняющие обследование и диагностирование без лабораторного доказательства. Распознавание вирусоносителей и клинического течения РВИ без каких-либо симптомов имеют огромную роль в развитии эпидемии, поэтому они являются ключевыми сложными моментами в данной инфекции.

Для инфицирования детей в раннем возрасте участвуют всего лишь 10-100 вирионов, что в сравнении с лицами старшего возраста очень мала – 103-105 вирионов [13]. Ротавирусы являются довольно частой причиной инфекции внутри больницы среди детей раннего возраста, объясняющейся легкой передачей возбудителя через грязные руки, детские игрушки, инвентария, высокой стойкостью к дезинфицирующим веществам, а также участием малым количеством вирионов (10-100). Часто вирусоносителями являются прежде всего медицинский персонал (20%), беременные женщины (25% находятся в фекалиях; 8,9% - в цервикальном секрете). Данное заболевание фиксируется ежегодно, где 58 – 81% случаев РВИ приходится в холодное время года (зима - весна, точнее с декабря по апрель) [14]. Отсюда следует, что РВИ считается на сегодняшний день очень актуальной проблемой и требует тщательного исследования для борьбы с ней.

По государственному докладу Российской Федерации можно отметить, что ежегодно увеличивается темп роста заболеваемости ОКИ на 6-7%, среди которых частой встречаемостью обладают РВИ среди детей до одного года жизни, являющиеся наиболее многочисленной группой риска [15].

Затрагивая историю изучения болезни в Казахстане, изучением ротавирусной инфекцией среди детей впервые занялась Сапарова Б.С. в 1990 г. [16]. В последующем была

проведена сравнительная характеристика течения ротавирусного энтерита среди детей с 1990 г. по 2010 г. в Республике Казахстан, где отмечается тенденция роста заболеваемостью РВИ среди детей старше 1 года до 3 лет в 2,03 раз, а общее количество детей, переболевших ротавирусным энтеритом, увеличилось в 1,3 раза за 20 лет [17].

По последним данным Комитета по статистике МНЭ РК, в общей статистике было отмечено возрастание на 70% заболевших ротавирусным энтеритом в декабре 2016 г. по сравнению с 2015г.

Следует отметить, в исследование могут включаться различные популяции пациентов, что заставляет менять частоту ротавирусной инфекции. Так, 34-63% пациентов имеют ротавирусную этиологию среди госпитализированных 54-68% пациентов с симптомами ротавирусного энтерита; доля пациентов, обратившихся самостоятельно к специалистам, мала и составляет 7,6 - 40%. Цифры, приведенные выше, преуменьшают оценку истинной заболеваемости РВИ, т.к. большинство моментов ротавирусного гастроэнтерита не попадают в медицинские учреждения, в которых можно было бы изучить их этиологию. Данные обычно отражают долю пациентов с оказанной им профессиональной медицинской помощью (21-26%) , и могут не отражать общую статистику заболеваемости.

Главной проблемой против борьбы с данным типом вируса заключается в том, что на сегодняшний день нет методик антиротавирусной профилактики, существуют лишь вакцинопрофилактика, которую с каждым годом следует обновлять в связи с генетической пластичностью вирусов, так как ротавирусные частицы содержат в своем составе геном, сегментированный на 11 участков, каждый из которых имеет по одному геному, что позволяет более легкому течению мутаций, рекомбинаций генов, способствующих появлению новых генотипов ротавирусов. На данный момент не до конца ясна полная картина течения биологических процессов в клетке хозяина; направленный тропизм вирусов к эпителиальным клеткам тонкого кишечника; отдельный вклад в участии патогенеза каждого составляющего белка ротавирусной частицы до конца не изучен.

Имея огромное разнообразие генотипов ротавирусов, обновляющуюся с каждым годом, необходимо постоянно обновлять полученную информацию посредством идентификации генов для нахождения новых вариаций генов для различия региональных генофондов; пополнять полученные знания о биологической и генетической характеристике ротавируса; составлять эпидемиологические карты для своевременным наблюдением за состоянием заболеваемости населения [18].

Экологические регионы, имеющие огромный поток людей, прибывающих с разных городов и стран, а также иммигранты стран разной климатических особенностей, остающиеся на короткое время в данной местности, способствуют более интенсивному развитию эпидемий, включая эпидемию, связанную с ротавирусной этиологией. Данная особенность требует тщательного изучения и наблюдения за циркуляцией ротавирусных частиц, преждевременного прогнозирования с целью предотвращения надвигающейся эпидемии, и построения необходимых санитарно-профилактических мероприятий против нарастающей эпидемии РВИ.

Список использованных источников

1. Онищенко Г.Г. Заболеваемость острыми кишечными инфекциями в Российской Федерации // Иммунология. - 2008. - № 1. - С. 18-23.
2. Dennehy P.H. Effects of vaccine on rotavirus disease in the pediatric population // Curr. Opin. Pediatr. – 2012. – Feb; 24(1). – P. 76–84.
3. Mithun K., Kapikian A.Z. Rotavirus vaccines: an overview // Clinical Microbiology Reviews. – 1996. – Vol.9. - №3. – P.423-434.
4. Estes M.K., Cohen J. Rotavirus gene structure and function // Microbiol. Rev. - 1989. - V. 53 (4). - P. 410-449.
5. Jayaram H., Estes M.K., Prasad B.V. Emerging themes in rotavirus cell entry, genome organization, transcription and replication // Virus Res. – 2004. – V. 101 (1). – P. 67-81.

6. Estes M.K, Rotaviruses and their replication // Fields virology, ed. Knipe D.N.. Howley P.M., Griffin D.E. // Lippicott, Williams & Wilkins, Philadelphia - 2001.- P. 1747-1786.
7. Angel J., Franko M.A. Rotaviruses // Mahy B.W.J, Van Regenmortel M.H.V. Encyclopedia of virology. – 3 ed. – Elsevier Ltd, 2008. – P.507 – 513.
8. Arias C.F., Isa P., Guerrero C.A. et al. Molecular biology of rotavirus cell entry // Arch. Med. Res. – 2002. – V. 33 (4). – P. 356-361.
9. Pesavento J.B., Lawton J.A., Estes M.E., Venkataram P.B.V. The reversible condensation and expansion of the rotavirus genome // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. – 2001. – V. 98 (4). – P. 1381
10. Боковой А.Г. Интенсивная терапия в педиатрии: Сетевой учебник. Совместный проект педиатров США, Испании, России и Франции // <http://picuBOOK.net>.
11. Крамарев С.А. Острые кишечные инфекции у детей: клиника, диагностика, лечение // Педиатрия. — 2013. — С. 25-28.
12. World Health Organization. Rotavirus vaccines. WHO position paper-January, 2013. — WHO Wkly Epidemiol Rec. — 2013. — № 5.— 88. — P.49–64.
13. Эпидемиологический надзор, лабораторная диагностика и профилактика ротавирусной инфекции (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ) // Методические указания (МУ 3.1.12957-11). – 2011.
14. Буланова И.А., Титова Л. В. Микроэкологические, эпидемиологические и клинико-лабораторные характеристики рота- и норовирусной инфекции у детей в Архангельской области // Медицинская экология. – Москва, 2009. – С.43-47
15. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2014 году // Государственный доклад. – 2015. — С. 103–105.
16. Сапарова Б.С. Клиническая характеристика ротавирусной инфекции у детей // автореф. на соискание научной степени кандидата медицинских наук. — Алма -Ата, 1910 г. — 16 с.
17. Курмангалиева А.А, Умешева К.А., Укибай М.С. Ротавирусный энтерит у детей в сравнительном аспекте за 20 лет // Вестник КазНМУ. – Алматы, 2013. – № 2
18. Бобровицька А.І., Голубова Т.Ф., Біломеря Т.А., Данилюк А.М., Демкович О.О., Мальцева Л.А., Заяць В.Ю., Захарова Л.А. Некоторые клинико-эпидемиологические аспекты ротавирусной инфекции на современном этапе // Актуальная інфектологія. – Донецк, 2013. – С.61-63