

Генетическая характеристика ротавирусов группы А, циркулирующих в Оренбургском регионе в сезон 2016—2017 гг.

Н. Б. ДЕНИСЮК

ФГБОУ ВО Оренбургский государственный медицинский университет Минздрава России, Оренбург, Россия

Представлены результаты генотипирования фекалий от 53 детей с ротавирусной инфекцией. Для диагностики использовались методики ИФА, ПЦР. В течение эпидемического сезона 2016—2017 гг. в Оренбургском регионе циркулировали 6 генотипов ротавирусов группы А. Частота выявления [P]G генотипов ротавирусов группы А была следующей: G9[P]8 — 54,7%; G4[P]8 — 26,4%; G2[P]4 — 9,5%; G1[P]8 — 5,6%; G3[P]8 — 1,9%, GX[P]8 — 1,9%. Выявлены доминирующие генотипические варианты ротавирусов и показано их региональное многообразие. Генотипы G9[P]8 и G4[P]8 ротавирусов наиболее часто встречались в указанный период. Установлена клиническая характеристика ротавирусной инфекции у детей в зависимости от генотипа в различных возрастных группах.

Ключевые слова: ротавирусная инфекция, заболеваемость, ротавирусы, генотипы, дети

Genetic Characteristics of Rotaviruses Group A Circulating in the Orenburg Region in Season 2016—2017

N. B. Denisjuk

Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

The results of genotyping of feces from 53 children with rotavirus infection are presents. The techniques of enzyme-linked immunosorbent assay and polymerase chain reaction were applied. In the Orenburg region, during epidemic seasons (2016—2017) 6 genotypes of rotaviruses group A were circulating. The frequency of detection of genotypes [P]G of rotaviruses group A was as follows: G9[P]8 — 54.7%; G4[P]8 — 26.4%; G2[P]4 — 9.5%; G1[P]8 — 5.6%; G3[P]8 — 1.9%, GX[P]8 — 1.9%. The dominant genotype alternatives of rotaviruses are detected and their regional diversity of combinations. The genotypes G9[P]8 and G4[P]8 were presented as the most frequently occurring in this period. The clinical characteristics of rotavirus infection in children depending on genotype in different age groups is established.

Keywords: rotavirus infection, morbidity, rotaviruses, genotypes, children

Для цитирования: Н. Б. Денисюк. Генетическая характеристика ротавирусов группы А, циркулирующих в Оренбургском регионе в сезон 2016—2017 гг. Детские инфекции. 2017. 16(4):42-45. DOI: <http://dx.doi.org/10.22627/2072-8107-2017-16-4-42-45>

For citation: N.B. Denisjuk. Genetic characteristics of Group A rotaviruses circulating in the Orenburg region in season 2016-2017. Detskie Infektsii=Children's Infections. 2017. 16(4):42-45. DOI: <http://dx.doi.org/10.22627/2072-8107-2017-16-4-42-45>

Контактная информация: Денисюк Нина Борисовна, к.м.н., доцент кафедры эпидемиологии и инфекционных болезней Оренбургский государственный медицинский университет; Россия, 460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6 +7(3532) 77-61-03, orgma@esoo.ru, denisuknina@mail.ru

Nina Denisjuk, PhD, Associate professor of the Department of Epidemiology and Infectious Diseases Orenburg State Medical University; Orenburg, Russia; denisuknina@mail.ru

По данным ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется более миллиарда случаев острых кишечных инфекций (ОКИ), при этом умирает около 5 миллионов человек [1]. В Российской Федерации наблюдается устойчивая тенденция к росту заболеваемости ОКИ, вызванными установленными и не установленными возбудителями со средним ежегодным темпом прироста 7 и 6% соответственно. В 2015 году в РФ показатель заболеваемости ОКИ среди детей в возрасте до 17 лет составил 545,89 на 100 тыс., при этом наиболее часто болели дети в возрасте до двух лет жизни [2].

Ротавирусная инфекция (РВИ) является проблемой российского здравоохранения, что связано с убиквитарностью инфекции и отсутствием системы вакцинопрофилактики. Вовлечение в эпидемический процесс детей раннего возраста свидетельствуют о высокой эпидемиологической и экономической значимости данной инфекции. По данным ВОЗ, в Европейском регионе каждый год РВИ у детей в возрасте до 5 лет является причиной смерти 10 027 человек. В странах Европейского Содружества ежегодно заболевает 2,8 млн. детей, умирает более 200 детей в возрасте до 5 лет, 87 000 госпитализируется [3]. Ротавирусы являются частой причиной внутрибольничного инфицирования у новорожденных и детей грудного возраста, при этом даже самые жесткие противоэпидемические

мероприятия особо не улучшают ситуацию [4]. Ротавирусы нередко являются причиной летальных исходов у детей раннего возраста [5]. При внедрении ротавирусных вакцин рекомендуется осуществление эпидемиологического надзора и мониторинга за циркуляцией различных серотипов ротавирусов группы А в определенном регионе. ВОЗ координировала проведение эпидемиологических исследований за РВИ в разных странах, в том числе и в России, которые показали высокое бремя РВИ, и рекомендует включить ротавирусную вакцину для детей младшего возраста в национальные программы иммунизации всех стран мира [6]. Использование молекулярно-генетических методов диагностики позволило изучить генетическое многообразие серотипов ротавирусов, к настоящему времени доказано существование географических различий, установлен факт их временного перераспределения, зафиксировано появление новых, эпидемически значимых вариантов ротавирусов [7].

В Оренбургском регионе сохраняются стабильно высокие показатели заболеваемости ОКИ: в 2016 году показатель заболеваемости составил 532,90 на 100 тысяч населения (2015 г. — 499,40; 2014 г. — 509,40). Доля ОКИ вирусной этиологии в 2016 году составила 48,9% (2015 г. — 44,5%; 2014 г. — 40,5%), при этом на долю РВИ в 2016 г. приходилось 97,3% (2015 г. — 95%;

2014 г. — 96,1%). Наиболее поражаемым контингентом при РВИ являются дети до 14 лет, составляющие 98% от общего числа зарегистрированных случаев, причем определяют возрастную структуру дети до 1 года — 23,3% (в 2015 г. — 25,3%), и с 1 года до 2 лет — 50,7% (в 2015 г. — 50,9%). В 2016 году заболеваемость детей РВИ в возрастной категории до года составила 1202,5 (в 2015 г. — 1027,90) на 100 тыс. населения, в возрасте 1—2 лет — 1298,1 (в 2015 г. — 1066,91) на 100 тыс. населения, превысив средний показатель заболеваемости в 14 и 17 раз соответственно [2]. Высокие показатели заболеваемости РВИ, широкое ее распространение в сочетании с высокой контагиозностью и множественностью путей инфицирования, а также отсутствие должного эффекта от самых жестких противоэпидемических мероприятий диктуют необходимость управления инфекционным процессом средствами специфической профилактики. В связи с этим для внедрения вакцинации и оценки эффективности уже созданных вакцин необходимо знание генетического спектра ротавирусов группы А, циркулирующих в период подъема заболеваемости на определенной территории [8].

Цель исследования: провести анализ циркуляции различных генотипов ротавирусов группы А на территории Оренбургского региона в эпидемический сезон 2016—2017 гг.

Материалы и методы исследования

На базе Оренбургской областной клинической инфекционной больницы (главный врач к.м.н. В.Ф. Прусс) проведен отбор образцов фекалий от пациентов с подтвержденной ротавирусной инфекцией (РВИ), госпитализированных в сезон 2016—2017 гг. В исследование были включены дети в возрасте до 5 лет, поступившие в стационар с диагнозом острый гастроэнтерит (предполагаемой вирусной этиологии). В зависимости от возраста пациенты распределились в три группы: до 1 года жизни — 16 детей, от 1 до 2 лет — 18, старше 2 лет — 19. Заболевание протекало в среднетяжелой форме у 36 детей, в тяжелой — у 17. Легких форм среди поступивших не было. Забор материала проводился в первые сутки поступления в стационар, хранение и доставка осуществлялись с выполнением «холодовой цепи». Для обнаружения антигенов ротавирусов в фекалиях больных на базе лаборатории инфекционного стационара применялся метод иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем для выявления антигена ротавируса группы А «Ротавирус-антиген-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-бест», Новосибирск), для экспресс-диагностики использовалась иммунохроматографическая тест-система «Рота-Стик» (Novamed Ltd., Израиль). Молекулярно-генетическая идентификация штаммов ротавирусов проводилась на базе лаборатории молекулярной диагностики и эпидемиологии кишечных инфекций отдела молекулярной диагностики ЦНИИЭ (г. Москва, зав. лабораторией, д.м.н. А.Т. Подколзин). Для выявления и типирования возбудителей ОКИ применялась тест-система «АмплиСенс® ОКИ скрин-FL», набор реагентов для экстракции нуклеиновых кислот «АмплиСенс®Рибо-преп» в соответствии с инструкциями производителя. Для исключения и выявления

смешанных форм кишечной инфекции (вирусной и бактериальной природы) проводилось комплексное бактериологическое исследование фекалий с посевом на соответствующие питательные среды и серологическое исследование крови с аутоштаммами. Течение РВИ, длительность сохранения и выраженность основных клинических симптомов заболевания в зависимости от генотипа и возраста пациента анализировались по данным истории болезни.

Результаты проведенных исследований обрабатывались статистическим методом в соответствии с положениями доказательной медицины, с применением компьютерного анализа и интегрированного пакета прикладных программ Statistika 6, Excel на базе операционной системы Windows XP. Определялось процентное выражение ряда данных (%), среднее арифметическое (M), стандартная ошибка среднего арифметического (m). Достоверность разности между показателями проводилась с использованием t-критерия Стьюдента, различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Уровень вирусной нагрузки позволил провести генотипирование ротавирусов группы А в 53 (98,1%) образцах из 54, представленных для исследования. Частота выявления [P]G генотипов ротавирусов группы А была следующей: G9[P]8 — 54,7%; G4[P]8 — 26,4%; G2[P]4 — 9,5%; G1[P]8 — 5,6%; G3[P]8 — 1,9%, GX[P]8 — 1,9%. Таким образом, в эпидемический сезон 2016—2017 гг. в Оренбургском регионе циркулировали 6 генотипов ротавирусов группы А, при этом доминирующими генотипами были: G9[P]8, G4[P]8. Среди P-генотипов преимущественно регистрировались генотипы [P]8 — 90,1%, среди G генотипов преимущественно регистрировались G9 — 54,7% и G4 — 26,4% (рис. 1).

Референс-центром в период сезонного (2014—2015 гг.) подъема заболеваемости РВИ было проведено изучение образцов фекалий из 11 регионов Российской Федерации (включая Оренбургский регион). Генотипирование проведено в 294 образцах, распределение [P]G-типов ротавирусов группы А было следующим: G4[P]8 — 61,6%; G1[P]8 — 22,5%; G2[P]4 — 3,1%; G3[P]8 — 2,0%; G9[P]8 — 7,1%. Отмечалась выраженная географическая неоднородность в распределении различных генотипов ротавирусов в пределах каждого сезона, при которой генотип, имеющий максимальную распростра-

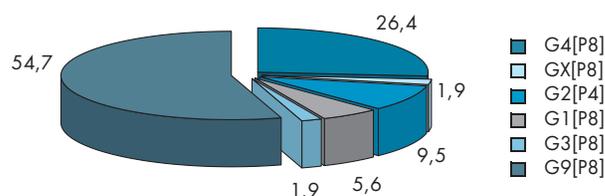


Рисунок 1. Генетическая характеристика ротавирусов группы А, циркулирующих в Оренбургском регионе в сезон 2016—2017 гг.

Таблица 1. Циркуляция [P]G-генотипов ротавирусов группы А в Оренбургском регионе в сезон 2016–2017 гг. в различных возрастных группах (%)

Показатели	Возраст детей в исследуемых группах					
	1 группа, до 1 года, n = 16		2 группа, 1–2 г., n = 18		3 группа, старше 2 лет, n = 19	
Генотипы	абс.	P ± mp %	абс.	P ± mp %	абс.	P ± mp %
G1[P]8	2	3,8 ± 2,63	1	1,9 ± 1,88	—	—
G2[P]4	2	3,8 ± 2,63	3	5,6 ± 3,16	—	—
G3[P]8	1	1,9 ± 1,88	—	—	—	—
G4[P]8	2	3,8 ± 2,63***	3	5,6 ± 3,16	9	17,0 ± 5,16***
G9[P]8	8	15,1 ± 4,92*	11	20,8 ± 5,58**	10	18,8 ± 5,37
GX[P]8	1	1,9 ± 1,88	—	—	—	—

* — достоверность показателей $p < 0,05$ в 1 группе между G9[P]8 и другими генотипами данной возрастной группы, ** — достоверность показателей $p < 0,05$ во 2 группе между G9[P]8 и другими генотипами данной возрастной группы, *** — достоверность показателей $p < 0,05$ по генотипу G4[P]8 между 1 и 3 возрастными группами

Таблица 2. Форма тяжести РВИ в зависимости от комбинации [P]G-генотипов (%)

Показатели	Форма тяжести заболевания			
	1 группа, средне-тяжелая форма РВИ, n = 36		2 группа, тяжелая форма РВИ, n = 17	
Генотипы	абс.	P ± mp %	абс.	P ± mp %
G1[P]8	1	1,9 ± 1,88	2	3,8 ± 2,63
G2[P]4	3	5,6 ± 3,16	2	3,8 ± 2,63
G3[P]8	—	—	1	1,9 ± 1,88
G4[P]8	10	18,8 ± 5,37*	4	7,5 ± 3,62
G9[P]8	21	39,6 ± 6,72*	8	15,2 ± 4,93**
GX[P]8	1	1,9 ± 1,88	—	—

* — достоверность показателей $p < 0,05$ между генотипами G4[P]8 и G9[P]8 в 1 группе, ** — достоверность показателей $p < 0,05$ между 1 и 2 группами по G9[P]8 генотипу

ненность в целом по стране, оказывался минорным на отдельных территориях [9].

Таким образом, полученные в наших исследованиях данные сопоставимы с мониторингом циркуляции ротавирусов группы А в Российской Федерации в указанный эпидемический сезон.

Были выделены некоторые особенности РВИ в зависимости от генотипа ротавируса, возраста пациента, степени тяжести. В современной литературе подобные исследования отражены недостаточно. Так, в 2010 г. исследователями из Италии (G. Zuccotti et al) были изучены и представлены некоторые клинические особенности РВИ в зависимости от генотипа.

Абсолютное количество различных генотипических вариантов, циркулирующих в Оренбургском регионе в сезон 2016–2017 гг. и частота встречаемости [P]G генотипов ротавирусов группы А в различных возрастных группах представлена в таблице 1.

Генотип G9[P]8 был представлен как наиболее часто встречаемый во всех возрастных категориях, при этом достоверно чаще ($p < 0,05$) данный генотипический вариант ротавирусов циркулировал среди детей в возрасте до двух лет. Из 6 циркулирующих в данном сезоне генотипов ротавирусов у детей в возрасте до 1 года опреде-

лены 6 (100%), при этом в этой возрастной группе именно генотип G9[P]8 встречался достоверно чаще ($p < 0,05$). В возрастной категории от 1 года до 2 лет из 6 циркулирующих генотипов ротавирусов определены 4 (66,6%), при этом генотип G9[P]8 также встречался в данном возрасте достоверно чаще других генотипических вариантов ($p < 0,05$). Генотип G9[P]8 у детей в возрасте до двух лет в указанном эпидемическом сезоне встречался достоверно чаще ($p < 0,05$), чем у детей старшей возрастной группы. В возрастной категории старше 2 лет из 6 циркулирующих генотипов ротавирусов определены 2 (33,3%), при этом именно в данной возрастной категории достоверно чаще ($p < 0,05$) циркулировал генотип G4[P]8. Генотипы G3[P]8 и GX[P]8 встречались в единичных случаях у детей в возрасте до 1 года и не циркулировали в других возрастных категориях.

Таким образом, результаты проведенного молекулярно-генетического исследования показали, что в эпидемический сезон 2016–2017 гг. в Оренбургском регионе наибольшее многообразие циркулирующих генотипов ротавирусов группы А отмечено среди детей в возрасте до 1 года, чем младше ребенок по возрасту, тем многообразнее в данной возрастной категории структура циркулирующих генотипов ротавирусов группы А. Некото-

Таблица 3. Выраженность клинических синдромов РВИ в зависимости от комбинации [P]G-генотипов (%)

Показатели	Генотипы							
	G9[P]8, (n= 29)		G4[P]8, (n= 14)		G2[P]4, (n= 5)		G1[P]8, (n= 3)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Температура тела выше 37,5°С более 3 дней	8	27,6	7	50	2	40	2	66,6
Рвота более 3 дней	5	17,2	4	28,6	3	60	2	66,6
Диарея более 5 дней	9	31,0	6	42,8	3	60	3	100
Вялость более 3 дней	4	13,8	3	21,4	1	20	3	100

рые клинические особенности РВИ у детей в зависимости от комбинаций генотипов представлены в таблицах 2 и 3.

Данные клинического и лабораторного обследования детей с РВИ показали, что легких форм среди обследуемых не было. Тяжелую форму заболевания перенесли 17 (32%) детей, при этом в возрасте до 1 года было 11 человек (64,7%). Тяжелые формы РВИ с одинаковой частотой (30%) регистрировались у детей с комбинацией генотипов G9[P]8, G4[P]8. Тем не менее, в группе детей с тяжелыми формами РВИ генотип G9[P]8 встречался в два раза чаще, чем генотип G4[P]8. В единичных случаях с генотипами G3[P]8, G1[P]8 заболевание протекало в тяжелой форме. При РВИ с генотипами G4[P]8, G2[P]4, G1[P]8 основные клинические проявления купировались значительно позже, чем при РВИ с генотипом G9[P]8.

Выводы

1. Молекулярно-генетическое исследование циркуляции ротавирусов группы А среди детей Оренбургского региона в эпидемический сезон 2016—2017 гг. выявило их генетическое многообразие.

2. В период сезонного подъема заболеваемости РВИ (зимний сезон) 2016—2017 гг. в Оренбургском регионе циркулировали 6 генотипов ротавирусов группы А, при этом доминирующими были G9[P]8 и G4[P]8.

3. Наибольшее многообразие циркулирующих генотипов ротавирусов группы А отмечено среди детей в возрасте до одного года жизни (6 генотипов из 6), чем младше возраст ребенка, тем многообразнее структура циркулирующих генотипов.

4. Клинически более тяжелое течение имеет РВИ у детей в возрасте до 1 года с комбинацией генотипов G2[P]4 и G1[P]8.

5. Результаты изучения генетического спектра циркулирующих на территории Оренбургского региона ротавирусов группы А необходимо использовать при решении вопроса профилактики ротавирусной инфекции в данном регионе.

Литература/References:

1. Онищенко Г.Г. Постановление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека №21 от 19.03.2010 «О профилактике острых кишечных инфекций».
[Onishchenko G.G. Resolution of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare No. 21

dated 19.03.2010 «On the Prevention of Acute Intestinal Infections»]. (In Russ).

2. «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Оренбургской области в 2016 году». Государственный доклад. 2017: 138—203.
[On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Orenburg Region in 2016". State report. 2017: 138—203.] (In Russ).

3. World Health Organization. Rotavirus vaccines. WHO position paper-January, 2013. — WHO Weekly Epidemiol. Rec. №5. 2013; 88:49—64.

4. Кригер Е.А., Самодова О.В., Назаренко С.Ю. Внутрибольничная ротавирусная инфекция у детей. Инфекционные болезни. 2013; 11(3): 62—65.
[Kriger E.A., Samodova O.V., Nazarenko S.Ju. Intrahospital rotavirus infection in children. *Infectious Diseases=Infektsionnie Bolezni*. 2013; 11 (3): 62—65.] (In Russ).

5. Подколзин А.Т., Петухов Д.Н., Веселова О.А., Коновалова Т.А., Чернявская О.П., Морозова Н.С., Черепанова Е.А. Позитивные и проблемные аспекты применения ротавирусных вакцин. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2013; 1(68): 80—89.
[Podkolzin A.T., Petuhov D.N., Veselova O.A., Konovalova T.A., Chernyavskaya O.P., Morozova N.S., Cherepanova E.A. Positive and problematic aspects of the use of rotavirus vaccines. *Epidemiology and Vaccinoprophylaxis=Epidemiologija i Vakcinoprofilaktika*. 2013; 1(68): 80—89.] (In Russ).

6. Rotavirus surveillance worldwide — 2009. Weekly epidemiological record. 29 APRIL 2011, 86th year /29 APRIL 2011, 86^e annee №18. 2011; 86:173—176.

7. Podkolzin A.T. et al. Rotavirus grA Surveillance and genotype distribution in Russian Federation in season 2011—2012. Central research Institute of Epidemiology, Enteric Pathogens Monitoring Group (EPMG), Moscow, Russian Federation. 2012. Available on: www.epid-oki.ru

8. Дзюблик И.В., Соловьев С.А. Молекулярно-генетический мониторинг изолятов ротавирусов как основа прогнозирования эффективности противоротавирусных вакцин. Журнал «Рецепт». 2011; 6: 52—58.
[Dzyublik I.V., Soloviev S.A. Molecular-genetic monitoring of rotavirus isolates as a basis for predicting the effectiveness of anti-rotavirus vaccines. *The Journal Recipe=Zhurnal Retsept*. 2011; 6: 52—58.] (In Russ).

9. Зайцева Е.В., Ольнева Т.А., Кулешов К.В., Подколзин А.Т., Шипулин Г.А. Результаты мониторинга антигенных типов ротавирусов гр. А на территории Российской Федерации в период 2011—2015 гг. Клиническая лабораторная диагностика. 2016.
[Zaytseva E.V., Olneva T.A., Kuleshov K.V., Podkolzin A.T., Shipulin G.A. Results of monitoring of antigenic types of rotaviruses. And in the territory of the Russian Federation in the period 2011—2015. *Clinical Laboratory Diagnostics=Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2016.] (In Russ).