

Морозов Н.А., Кручинин Е.В., Алекберов Р.И., Козлов М.В.,
Мокин Е.А., Набиева Л.В., Шпаковская Я.А., Яниева Ю.С.

Бессимптомное течение ротавирусной инфекции: эпидемиологическая значимость, возрастные и сезонные особенности

ФГБОУ ВО Тюменский Государственный Медицинский Университет, Тюмень

Morozov N.A., Kruchinin E.V., Alekberov R.I., Kozlov M.V., Mokin E.A., Nabiyeva L.V.,
Shpakovskaya Y.A., Yanieva Yu.S.

Asymptomatic rotavirus infection: epidemiological significance, age and seasonal features

Резюме

Ротавирусная инфекция является основной причиной острых гастроэнтеритов у детей раннего возраста. Эпидемиология заболевания обусловлена высокой контагиозностью, антигенным разнообразием возбудителя и активностью контактно-бытовой передачи ротавирусов. Исследование проводилось на базе Инфекционного отделения ГБУЗ ТО ОБ №3 в г.Тобольске среди 480 пациентов в возрасте от 2 недель до 90 лет, обратившихся для обследования на дисбактериоз кишечника. Выявлено широкое распространение бессимптомных форм РВИ среди населения г.Тобольск, дана характеристика зараженности по возрастным группам. Бессимптомные формы составляют основную часть всех случаев ротавирусной инфекции, служат резервуаром вирусного генофонда, источником новых вариантов вируса и играют главную роль в иммунной селекции эпидемических штаммов и развитии эпидемического процесса.

Ключевые слова: ротавирусная инфекция, острый гастроэнтерит, детские инфекции

Summary

Rotavirus infection is the main cause of acute gastroenteritis in young children. The epidemiology of the disease is due to the high contagiousness, antigenic diversity of the pathogen and the activity of contact-household transmission of rotaviruses. The study was conducted on the basis of the Infectious Diseases Department of GBUZ TH OB # 3 in Tobolsk among 480 patients aged from 2 weeks to 90 years who applied for an intestinal dysbacteriosis examination. The wide spread of asymptomatic forms of RVI among the population of Tobolsk was revealed, the characteristics of infection by age groups were given. Asymptomatic forms make up the bulk of all cases of rotavirus infection, serve as a reservoir of the viral gene pool, source of new variants of the virus and play a major role in the immune selection of epidemic strains and the development of the epidemic process.

Keywords: rotavirus infection, acute gastroenteritis, childhood infections

Введение

Высокая контагиозность, активность контактно-бытовой передачи ротавирусов и их антигенное разнообразие определяют характерные особенности эпидемиологии ротавирусной инфекции (РВИ). В странах умеренного климатического пояса наблюдается выраженная сезонность в холодный период года. Ротавирусы группы А – основная причина острых гастроэнтеритов у детей раннего возраста [1-3]. К РВИ наиболее восприимчивы дети в возрасте от 5 до 24 месяцев, у которых заболевание может протекать в тяжелой форме [4]. Источником инфекции чаще всего служат бессимптомные вирусносители в семье. Заболеваемость детей первых месяцев жизни относительно низка, поскольку в это время дети частично защищены материнскими антителами

и другими противовирусными факторами, получаемыми трансплацентарно или с молоком. Ротавирусы типизируют по двум белкам, образующим наружную оболочку вириона – VP4 (Р-типы) и VP7 (G-типы). Они являются основными антигенами, участвующими в нейтрализации вируса. В России преобладают генотипы P[8]G4, P[8]G1, P[8]G3, P[4]G2, P[8]G9, другие встречаются реже или эпизодически. Геном ротавируса состоит из 11 сегментов РНК – генов, кодирующих структурные и неструктурные белки [6, 7]. При микст-инфекции разными генотипами вируса между ними происходит обмен генами и образуются штаммы-реассортанты с новыми свойствами. Социркуляция различных типов ротавирусов и высокая частота мутаций приводят к существованию множества генетических вариантов возбудителя и их изменениям.

Штаммы ротавируса G1P[6], вызывающие бессимптомную инфекцию у новорожденных, в последние годы стали вызывать манифестную инфекцию у детей разного возраста [5, 8]. При изучении ротавируса P[8]G4 показано, что изменения аминокислотных последовательностей белка VP7 (субиния I_c) могли стать причиной повышения вирулентности. Результаты обследования здоровых детей, посещавших детский сад, указывали на возможную циркуляцию авирулентных штаммов ротавируса. Таким образом, известные различия вирулентности ротавирусов позволяют предположить, что часть широко распространенных бессимптомных форм инфекции может быть обусловлена циркулирующей авирулентных вариантов вируса, роль которых в эпидемиологии РВИ не изучена и не учитывается [10, 11].

Цель работы. Изучение возрастных и сезонных особенностей распространения субманифестных форм РВИ и оценка их значения в эпидемиологии инфекции.

Материалы и методы

Изучение частоты бессимптомных форм РВИ в разных возрастных группах населения г.Тобольск проводили в 2016–2018 гг. среди 480 пациентов в возрасте от 2 недель до 90 лет, обратившихся в Инфекционное отделение ГБУЗ ТО ОБ №3 г. Тобольск для обследования на дисбактериоз кишечника. Антиген ротавирусов группы А в копроматериалах выявляли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием набора реагентов «Ротавирус-антиген-ИФА-Бест» в соответствии с инструкцией.

Результаты и обсуждение

Бактериологическое исследование выявило наличие качественных или количественных изменений состава кишечной микрофлоры у 94% обследованных лиц, в единичных случаях выделены сальмонеллы. У большинства обнаружено снижение показателей нормальной микрофлоры, наличие атипичных форм эшерихий или условно-патогенных бактерий, соответствующее дисбактериозу I–II степени. Антиген ротавируса выявлен у 54,7±1,3% детей до 2 лет, у 28,7±1,9% детей 2–14 лет и у 16,6±0,7% пациентов от 15 до 90 лет. В соответствии с различиями частоты инфекции выделено 9 возрастных группах – 0–6, 7–18 и 19–24 месяцев, 2–6 года, 7–15, 16–24, 25–37, 38–65 и 66–90 лет. Установлено, что первичное инфицирование ротавирусом большинства детей (63,3%) происходит впервые 6–10 недель жизни. В возрасте от 0 до 6 месяцев были заражены 62,8±3,2% детей, от 2 до 24 месяцев – 54,±1,9%. Наблюдения в динамике показали, что у детей до 1 года вирусосодержательство может продолжаться не менее 1–3 месяцев. При повторном обследовании 43 взрослых через 2–4 недель после выявления ротавируса получены отрицательные результаты. У 30–45% детей до 1 года и у 22% – от 1 года до 2 лет, выделяющих ротавирус, отмечали симптомы гастроэнтерита, что позволяло диагностировать ротавирусную инфекцию в легкой форме, учитывая результаты бактериологических анализов. У детей старше 2 лет и у взрослых симптомы РВИ отмечали

в единичных случаях. С возрастом частота бессимптомной инфекции постепенно понижается до минимальной (5,8±2,1%) в группе 16–24 года, в более старших группах составляет от 14,6±1,9 до 23,5±2,9%. При изучении сезонных особенностей распространения бессимптомных форм РВИ данные анализировали за 5 периодов года, характерных для многолетней заболеваемости в г.Тобольск: декабрь–март – периоды сезонных зимне-весенних подъемов; апрель–май – периоды снижения заболеваемости; июнь–июль – периоды минимальной заболеваемости; август–сентябрь – ежегодная вторая волна заболеваемости; октябрь–ноябрь – периоды перед началом эпидемического сезона. С августа по ноябрь получены близкие значения зараженности во всех возрастных группах, поэтому результаты за эти месяцы были объединены. Незначительные подъемы зараженности в декабре–марте по сравнению с июнем–июлем отмечены только среди детей в возрасте от 0 до 18 месяцев. В весенне-летние месяцы минимальной заболеваемости (апрель–июль) уровень бессимптомной инфекции среди детей от 18 месяцев до 15 лет на 27% превышает показатели эпидемических периодов (декабрь–март), составляя 48,1±4,1 и 28,3±1,9%. В июне–июле зараженность детей этих возрастных групп составляла 45,8±5,2%. Особенно выражен весенне-летний подъем бессимптомной инфекции у детей в возрасте 19–24 месяцев (71,2±5,3%), что на 32,6% больше, чем в декабре–марте (44,7±5,8%). У пациентов от 25 до 90 лет также имеется тенденция к повышению вирусосодержательства в весенне-летний период (17,1±2,4%) по сравнению с зимним (13,8±1,9%). Таким образом, в результате исследования установлено широкое распространение бессимптомных форм РВИ во все сезоны года.

Популяционный иммунитет к циркулирующим генотипам ротавируса формируется к возрасту 3–5 лет, резко снижая заболеваемость более старших возрастных групп. Но не все полученные нами результаты можно объяснить наличием популяционного иммунитета. Известно, что возможно сохранение возбудителей инфекций на основе малоактивной их циркуляции. При этом не наблюдается доминирования одного варианта и в популяции одновременно присутствуют варианты, отличающиеся по набору свойств. Значение такой поликлональной циркуляции состоит в восстановлении «утраченного» набора генов, обеспечении обмена информацией и определении доминирующих линий возбудителей. Это позволяет объяснить высокие показатели бессимптомной РВИ следующим. После эпидемического сезона активную циркуляцию вирулентных вариантов ротавируса могут затруднять два фактора – повышение уровня иммунной прослойки населения и быстрая инактивация вируса при высоких температурах. Прекращение доминирования эпидемических штаммов увеличивает удельный вес в составе вирусных популяций слабо- или авирулентных вариантов вируса, вызывающих часть бессимптомных форм РВИ как у детей, так и у взрослых. Источником инфекции для новорожденных с бессимптомной РВИ могут быть родители, старшие дети в семье, поэтому эти штаммы циркулируют среди всего населения. Кроме того, ми-

грация населения, туризм создают условия для обмена генотипами ротавирусов между территориями, особенно активного в период летних отпусков и каникул. Таким образом, высокий уровень бессимптомной инфекции в межэпидемических периодах года может быть обусловлен увеличением разнообразия циркулирующих штаммов ротавируса – местными вирулентными генотипами (у иммунных лиц), заносом новых типов вируса и преобладанием авирулентных вариантов с их общей активной циркуляцией. Повышение гетерогенности вирусных популяций способствует образованию большого количества новых реассортантов и генетических вариантов возбудителя. Это позволяет сделать вывод, что бессимптомные формы РВИ, которые значительно превосходят по своему количеству манифестные формы, оказываются основным резервуаром вирусного генофонда и средней, в которой происходят непрерывные процессы формирования и иммунной селекции новых геновариантов вируса, в том числе вирулентных. Таким образом, бессимптомные формы играют главную роль в развитии эпидемического процесса инфекции. Полученные результаты и выводы помогают распознать причины сезонности РВИ в странах зоны умеренного климата. О причинах зимне-весенних подъемов РВИ существуют самые разные точки зрения, предполагающие возможность снижения резистентности детей в сезон гриппа, влияние метеоусловий, водной или аэрозольной передачи возбудителя. Поэтому при РВИ преобладает контактно-бытовой путь передачи инфекции, который реализуется очень быстро и обеспечивает заражение детей в раннем возрасте, тогда как для длительной водной передачи характерна заболеваемость населения старше 3 лет. Изложенное и полученные нами результаты позволяют предположить, что причины зимне-весенней сезонности РВИ заключаются в следующем: в гетерогенных вирусных популяциях постоянно присутствуют слабо- или авирулентные варианты ротавируса, которые преобладают в теплый период года, вызывая бессимптомную инфекцию; каждый больной РВИ выделяет в тысячи раз большее количество ротавируса, чем бессимптомный вирусноноситель. Более массивная и длительная контаминация окружающей среды, повышая риск заражения, обеспечивает вирулентным штаммам значительное преимущество над авирулентными в распространении среди населения; ротавирус быстро инактивируется при летних температурах, что ограничивает активность передачи инфекции, снижая количество заражающихся (контактное число) любым циркулирующим штаммом до такого уровня, при котором его эпидемическое распространение затруднено. Подъема заболеваемости не происходит; в холодный период года выживаемость ротавируса повышается, что создает условия для реализации преимущества вирулентных штаммов в распространении. Нарастающее число больных приводит к доминированию штамма и подъему РВИ. Важнейшую роль эпидемических вариантов ротавируса играют состояние специфического иммунитета населения и социальные условия. Низкий уровень популяционного иммунитета к данным типам возбудителя и высокая плот-

ность населения, значительная часть которого работает в сферах питания и обслуживания отдыхающих, обеспечивают активную передачу инфекции, достаточную для распространения вируса в летних условиях и подъема заболеваемости. Таким образом, обоснованное в работе предположение о широкой циркуляции авирулентных вариантов ротавируса дополняет представления о возбудителе и позволяет дать ответы на актуальные вопросы эпидемиологии и развития эпидемического процесса ротавирусной инфекции.

Заключение

Выявлено широкое распространение бессимптомных форм РВИ среди населения г.Тобольск. Зараженность ротавирусом составляет в группах 0–1 год – 54,7%, 2–15 лет – 28,7%, 16–90 лет – 16,6%. При бессимптомных формах РВИ отсутствует зимне-весенняя сезонность, характерная для заболеваемости. В июне-июле зараженность взрослых не снижается, детей 1–16 лет – на 27% выше, чем в эпидемические периоды. Высокие показатели вирусносительства в теплое время года могут быть обусловлены преобладанием авирулентных вариантов ротавируса, вирулентными штаммами у иммунных лиц и заносом новых генотипов вируса, что указывает на повышение гетерогенности вирусных популяций и возможности формирования множества новых реассортантов и генетических вариантов возбудителя. Бессимптомные формы РВИ, составляющие основную часть всех заражающихся ротавирусами, служат резервуаром вирусного генофонда, источником новых вариантов вируса и играют главную роль в иммунной селекции эпидемических штаммов и развитии эпидемического процесса. Вероятная причина зимне-весенней сезонности РВИ – преимущество в распространении вирулентных штаммов над авирулентными, которое реализуется в условиях низких температур, повышающих выживаемость ротавируса. Ежегодные летне-осенние подъемы РВИ на юге России может вызывать занос из других регионов новых генотипов ротавируса на территорию с благоприятными для их активной циркуляции социальными условиями. ■

Морозов Н.А., Кручинин Е.В., Алекберов Р.И., Козлов М.В., Мокин Е.А., Набиева Л.В., Шпаковская Я.А., Яниева Ю.С., ФГБОУ ВО Тюменский Государственный Медицинский Университет. Адрес для переписки: 625023, Россия, г. Тюмень ул. Одесская д.54

Литература:

1. Васильев Б.Я. Острые кишечные заболевания. Ротавирусы и ротавирусная инфекция. СПб.: Лань. 2014.
2. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей. М.: ГЭОТАР Медицина. 2012.
3. Тихомирова О.В. Ротавирусная инфекция у детей: особенности клинического течения, диагностические подходы и тактика терапии. Учебное пособие для врачей. 2015.
4. Маянский Н.А. Ротавирусная инфекция: эпидемиология, патология, вакцинопрофилактика. Вестник РАМН 2015; 70 (1): 47–55.
5. Кручинин Е.В., Козлов М.В., Мокин Е.А. Прионные болезни: современные клинико-диагностические аспекты. Уральский Медицинский журнал 2018; 12(167): 118-124.
6. Greenberg H.B., Estes M.K. Rotaviruses: from pathogenesis to Vaccination. Gastroenterology 2009; 136: 1939-1951.
7. White L.J., Buttery J., Cooper B. Rotavirus within day care centres in Oxfordshire, UK: Characterization of partial immunity. J. R. Soc. Interface 2008;5 :1481–1490.
8. Rotavirus vaccines: WHO position paper —January 2013. Wkly Epidemiol 2013; 88: 49–64.
9. Matthijssens, J. and Van Ranst, M., Genotype constellation and evolution of group A rotaviruses infecting humans, Curr. Opin. Virol., 2012; 2(4): 26–33.
10. Angel, J., Franco, M.A., and Greenberg, H.B., Rotavirus immune responses and correlates of protection, Curr. Opin. Virol., 2012; 2(4): 419–425.
11. Pêra, F.F., Mutepefa, D.L., Khan, A.M., Els, J.H., Mbewana, S. Engineering and expression of a human rotavirus candidate vaccine in *Nicotiana benthamiana*, Virol. J., 2015; 1(12): 205.