

<https://doi.org/10.34883/PI.2024.13.3.041>



Алагова М.В., Ермоленко К.Д. 

Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

Клинико-эпидемиологическая характеристика острых гастроэнтеритов, вызванных ротавирусами различных генотипов, у детей (обзор литературы)

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: все авторы внесли равный вклад в написание статьи.

Подана: 10.06.2024

Принята: 23.09.2024

Контакты: ermolenko.kd@yandex.ru

Резюме

Обзор посвящен вопросам изучения современного состояния клинической картины, эпидемиологии, циркуляции генотипов ротавирусов в России и в мире.

Проанализировано более 50 оригинальных статей и обзоров, в основном зарубежных, наибольшее количество статей посвящено циркулирующим штаммам ротавирусов, вопросам вакцинации против ротавирусной инфекции. В статье отражены современные тенденции в эпидемиологии ротавирусной инфекции (РВИ): особенности циркуляции доминирующих и редких серотипов ротавирусов в различных регионах; сезонные изменения доминирующих штаммов ротавирусов; оценка заболеваемости и возможных летальных исходов у детей от РВИ. Представлены данные о генетическом разнообразии ротавирусов и особенностях циркуляции различных генотипов в стране и в мире. Приведены сведения об эффективности вакцинации от ротавирусов в различных регионах мира, о разработке новых вакцин для профилактики ротавирусных гастроэнтеритов. Несмотря на наличие вакцин против РВИ в нашей стране, заболеваемость находится на высоком уровне, что говорит о недостаточном охвате вакцинацией, а также, возможно, о необходимости определения тех генотипов ротавирусов, которые циркулируют в нашей стране, и на основе данной информации – разработки новых вакцин.

Ключевые слова: дети, ротавирус, ротавирусная инфекция, диарея, кишечные инфекции

Alagova M., Ermolenko K. ✉

Children's Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases, St. Petersburg, Russia

Clinical and Epidemiological Characteristics of Acute Gastroenteritis Caused by Rotaviruses of Various Genotypes in Children (Literature Review)

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: all authors contributed equally to the writing of the article.

Submitted: 10.06.2024

Accepted: 23.09.2024

Contacts: ermolenko.kd@yandex.ru

Abstract

The review is devoted to the issues of studying the current state of the clinical picture, epidemiology, circulation of rotavirus genotypes in Russia and in the world.

More than 50 original articles and reviews, mostly foreign, were analyzed, the largest number of articles are devoted to circulating strains of rotaviruses, issues of vaccination against rotavirus infection. The article reflects modern trends in the epidemiology of rotavirus infection (RVI): features of the circulation of dominant and rare serotypes of rotaviruses in different regions; seasonal changes in dominant strains of rotaviruses; assessment of morbidity and possible fatal outcomes in children from RVI. Data on the genetic diversity of rotaviruses and the features of the circulation of various genotypes in country and in the world. The article provides information on the effectiveness of rotavirus vaccination in various regions of the world, on the development of new vaccines for the prevention of rotavirus gastroenteritis. Despite the availability of vaccines against RVI in our country, the incidence is high, which indicates insufficient vaccination coverage, and also, perhaps, the need to determine the genotypes of rotaviruses that circulate in our country and, based on this information, develop new vaccines.

Keywords: children, rotavirus, rotavirus infection, diarrhea, intestinal infections

■ ВВЕДЕНИЕ

Диарейные заболевания являются одной из ведущих причин заболеваемости и смертности детей в возрасте до 5 лет, особенно в странах с низким уровнем дохода, и вызывают более 500 000 смертей в год во всем мире. До 1970-х годов этиологический агент гастроэнтеритов у детей во многих случаях не был идентифицирован, но прорывом в диагностике кишечных инфекций можно считать 1973 год, когда были идентифицированы вирусные частицы в образцах биоптатов двенадцатиперстной кишки у детей с тяжелой диареей и в образцах фекалий у детей с острой диареей. Название «ротавирус» (адаптировано от латинского слова «rota», что переводится как «колесо») было присвоено этому открытому вирусу из-за его отчетливого морфологического вида, напоминающего спицы колеса. Вскоре было подтверждено, что ротавирусы являются основной причиной опасной для жизни диареи у младенцев

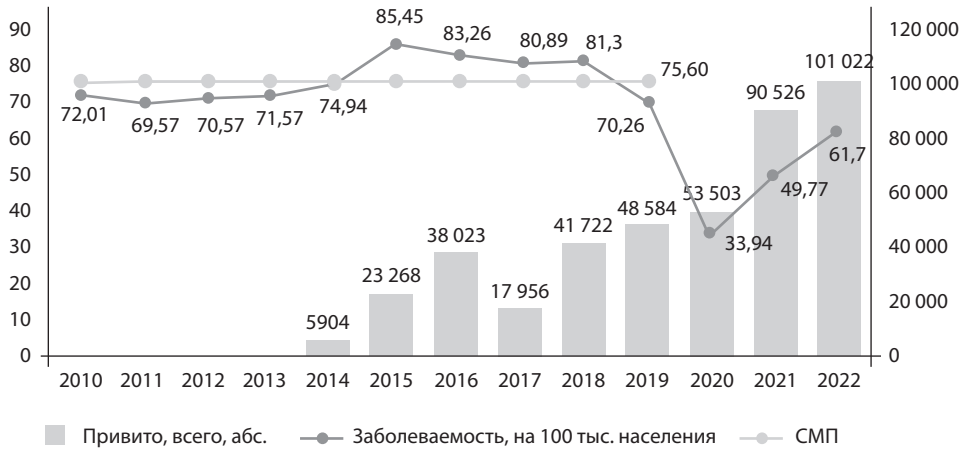


Рис. 1. Динамика заболеваемости ротавирусной инфекцией (показатель на 100 тыс. населения) и количество привитых против ротавирусной инфекции (абс.) в Российской Федерации, 2010–2022 гг. Заимствовано из [6]

Fig. 1. Dynamics of rotavirus infection morbidity (rate per 100 thousand population) and the number of vaccinated against rotavirus infection (abs.) in the Russian Federation, 2010–2022. Taken from [6]

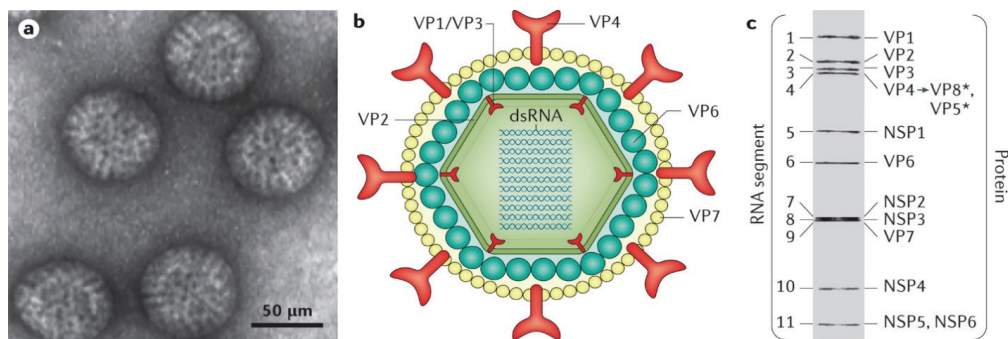
и детей в возрасте до 5 лет во всем мире, а также у лиц молодого возраста, вскармливающих и птиц [3, 11, 12, 20].

Как правило, к 5 годам почти все дети в мире хоть раз переносят ротавирусную инфекцию – примерно 258 миллионов случаев инфекционной диареи у детей в возрасте до пяти лет связаны с ротавирусной инфекцией (рис. 1) [20, 42]. Хотя распространенность случаев у детей, госпитализированных с диареей, одинакова во всем мире (это около 30–50%), более 90% летальных случаев ротавирусных инфекций описаны в странах с низким уровнем дохода, что, вероятно, может быть связано с ограничением медицинской помощи, отсутствием доступной регидратационной терапии, а также с наличием сопутствующих заболеваний (например, с белково-энергетической недостаточностью) [12, 18, 20, 49].

Хотя вакцинация против ротавирусной инфекции на 80–90% эффективна против тяжелого течения заболевания в странах с высоким уровнем дохода, уровни специфических антител, достаточных для нейтрализации вируса, обнаружены только у 30–50% вакцинированных [16, 19, 42, 56]. К настоящему времени показано существование географических различий в распространенности различных серотипов и генотипов ротавируса, установлен факт их временного перераспределения, зафиксировано появление большого количества нетипируемых штаммов и постоянно сообщается о находках новых, эпидемически значимых вариантов ротавируса.

Этиология и эпидемиология

Ротавирусы представляют собой вирусы с двухцепочечной РНК без оболочки, которые имеют сложную архитектуру из трех концентрических капсидов, окружающих геном из 11 сегментов (рис. 2). Сегменты РНК кодируют шесть структурных вирусных белков (VP1, VP2, VP3, VP4, VP6 и VP7) и шесть неструктурных белков (NSP1, NSP2, NSP3, NSP4, NSP5 и NSP6). Структурные белки определяют специфичность к клеткам



Nature Reviews | Disease Primers

Рис. 2. а) Электронная микрофотография трехслойных частиц ротавируса. **б)** Схема поперечного сечения ротавируса. Вирус состоит из внутреннего капсидного слоя (вирусный белок (VP) 2), среднего капсидного слоя (VP6) и внешнего капсидного слоя (VP7 и спайковый белок VP4). VP4 расщепляется на VP8* и VP5*. Структурный белок VP2, ферменты VP1 и VP3 и вирусный геном составляют ядро вириона. Белок среднего капсидного слоя (VP6) определяет видовую, групповую и подгрупповую специфичность. Внешний капсидный слой состоит из двух белков, VP7 и VP4, которые вызывают иммунный ответ у инфицированных, приводящий к выработке специфических антител к ротавирусу. **в)** Электрофоретический профиль 11 сегментов РНК ротавирусов. Адаптировано из [20]

Fig. 2. a) Electron micrograph of three-layer rotavirus particles. **b)** Schematic of the cross-section of rotavirus. The virus consists of an inner capsid layer (viral protein (VP) 2), a middle capsid layer (VP6) and an outer capsid layer (VP7 and the spike protein VP4). VP4 is cleaved into VP8* and VP5*. The structural protein VP2, the enzymes VP1 and VP3 and the viral genome make up the virion core. The middle capsid layer protein (VP6) determines species, group and subgroup specificity. The outer capsid layer consists of two proteins, VP7 and VP4, which elicit an immune response in infected individuals leading to the production of specific antibodies to rotavirus. **c)** Electrophoretic profile of 11 rotavirus RNA segments. Adapted from [20]

хозяина, проникновение в клетку и ферментативные функции, необходимые для производства вирусных транскриптов, и содержат эпитопы, которые генерируют иммунные ответы. Неструктурные белки участвуют в репликации генома и противодействии врожденному иммунному ответу (особая роль для NSP1) и включают вирусный энтеротоксин NSP4 [17, 20, 55].

В основе классификации десяти различных видов ротавирусов (А–J) лежат последовательность и антигенные различия структурного вирусного белка VP6. Ротавирусы группы А дополнительно классифицируются на различные генотипы на основе различий в последовательности сегментов 7 и 4 РНК (кодирующих VP7 и VP4 соответственно). Именно они составляют основу номенклатуры, используемой для штаммов ротавируса вида А, посредством которой различают подтипы гликопротеина (G, или VP7) и белка, расщепляемого протеазой (P, или VP4).

На сегодняшний день было идентифицировано 32 генотипа G и 47 генотипов P ротавируса вида А, хотя в глобальном масштабе преобладают шесть типов G (то есть G1, G2, G3, G4, G9 и G12) и три типа P (то есть P[4], P[6] и P[8]). Кроме того, на шесть штаммов ротавируса вида А обычно приходится >90% глобально циркулирующих ротавирусов вида А: G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8], G9P[8] и G12P[8] [19, 23].

Сезонность ротавирусной инфекции (РВИ) как для мира, так и для Российской Федерации традиционно описывается как зимне-весенняя [1]. В целом по Российской



Федерации подъем заболеваемости регистрируется в феврале и марте, минимальные показатели заболеваемости регистрируются в июне. На территории большей части субъектов РФ отмечается одна сезонная волна заболеваемости ротавирусной инфекцией, однако в Краснодарском, Ставропольском краях и в Ростовской области описывается в литературе и вторая волна заболеваемости, которая регистрируется в августе-сентябре [1, 3].

Циркулирующие генотипы ротавирусов в России и в мире

Накоплено много сведений о значительном генетическом и антигенном многообразии ротавирусов, вызывающих ОКИ у людей [17, 55]. В большинстве случаев РВИ у детей ассоциирована с вирусами серогруппы А (98% случаев РВИ). Ротавирусы серогруппы С распространены повсеместно и ответственны за возникновение спорадических случаев РВИ. Вирусы серогруппы В имеют эндемическое распространение в ряде стран Юго-Восточной Азии и Африки [55].

В Российской Федерации до 50% случаев РВИ связаны с серотипом ротавируса G4P[8], реже встречаются вирусы серотипа G1P[8] [1, 2, 8, 36]. В целом по стране, по данным литературы, описана следующая характеристика циркулирующих генотипов ротавирусов группы А: G4[P]8 – 42,5%, G1[P]8 – 19,7%, G3[P]8 – 15,2%, G2[P]4 – 7,8% и G9[P]8 – 4,9% (рис. 3).

Так, в работе 2022 г. под авторством Петруши О.А., Корчевой Е.Р., Минтаева Р.Р. и др. оценивались циркулирующие в Москве штаммы ротавирусов за 5-летний промежуток 2015–2020 гг. и были выявлены следующие закономерности: снизилась

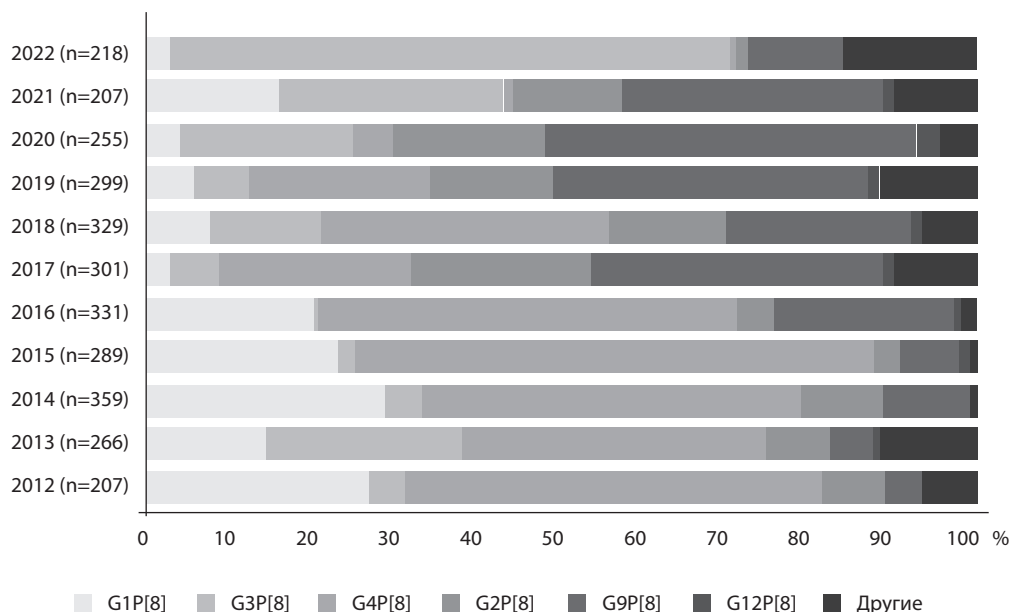


Рис. 3. Распространенность преобладающих генотипов ротавирусов в Российской Федерации в 2012–2022 гг. [6]

Fig. 3. Prevalence of prevailing rotavirus genotypes in the Russian Federation in 2012–2022 [6]

встречаемость генотипа G4P[8]I1, который играл лидирующую роль в предыдущие годы; в то же время выросло количество случаев госпитализации с РВИ, вызванной штаммом G9P[8]I1. Также в исследуемый период отмечено появление штаммов РВА предположительно животного происхождения как в единичных случаях (G4P[6]I1), так и в значительном количестве (реассортантный G3P[8]I2), что является свидетельством важной роли межвидовой трансмиссии в эволюции РВА, патогенных для человека [7].

При анализе многолетней циркуляции РВ в Нижнем Новгороде видно, что в сезоны 2012–2014 гг. зафиксировано преобладание генотипа G4P[8] (74,4%). Затем в 2014–2015 гг. его долевого вклад снизился до 37,4% на фоне усиления активности циркуляции штаммов с генотипом G9P[8] (35,0%). К сезону 2016–2017 гг. доля последнего достигла 63,1%, сократившись в следующем сезоне до 40,6%. В 2018–2019 гг. отмечены дальнейшее уменьшение доли G9P[8] до 25,1% и преобладание генотипа G2P[4] (41,2%), однако к сезону 2019–2020 гг. вариант G9P[8] вновь стал превалировать (56,5%), вытеснив G2P[4] на второе место (21,8%). Таким образом, в Нижнем Новгороде отмечены смена доминирующего генотипа G4P[8] на G9P[8] в 2015 г. и колебания доли генотипов G9P[8] и G2P[4] за период 2017–2020 гг. [1, 2].

Указанные генотипы также циркулируют и на территории Турции: G9P[8] был наиболее распространенной комбинацией G/P, обнаруженной в 40,5% штаммов, за которыми следовали G1P[8] (21,6%), G2P[8] (9,3%), G2P[4] (6,5%), G3P[8] (3,5%) и, наконец, G4P[8] (3,4%) [24].

В исследовании, проведенном в 2017 и 2018 годах в Японии, также часто встречаются штаммы G9P[8]. В 2017 г. наиболее распространенным штаммом был G2P[4] (40,0%), за ним следовали G3P[8] (DS-1-подобный) (28,0%), G8P[8] (10,0%), G3P[8] (Wa-подобный) (8,0%), G9P[8]-E1 (8,0%) и микст-формы (6,0%). Но в 2018 г. наиболее распространенными штаммами были G3P[8] (DS-1-подобный) (28,6%) и G9P[8]-E2 (28,6%), за которыми следовали G9P[8]-E1 (19,0%), G2P[4] (9,5%), G8P[8] (9,5%) и смешанная инфекция (4,8%). Шесть штаммов G9P[8]-E2, обнаруженных в 2018 г., показали нетипичную совокупность генотипов (G9P [8]-I1-R1-C1-M1-A1-N1-T1-E2-H1), о которых ранее не сообщалось [26].

Также было проведено исследование молекулярно-генетической структуры циркулирующих в Оренбургском регионе генотипов ротавирусов группы А. Наиболее часто встречались ротавирусы следующих генотипов: G4P[8] – 55,3%, G9P[8] – 20,8%. Штаммы с генотипами G2P[4] (7,9%), Mixt (5,9%), G1P[8] (4,3%) обнаруживались, но циркулировали эпизодически, с неустойчивыми показателями в течение сезонов. Генотипы G3P[9] (0,6%), G12P[8] (0,6%), G2P[8] (0,3%) регистрировались в единичных случаях, что позволяет отнести их к числу редких и не оказывающих значительного влияния на заболеваемость в целом. В отдельные эпидемические сезоны была получена высокая частота выявления сочетанных (Mixt) форм (11,6% в сезон 2013–2014 гг. и 20,4% в сезон 2015–2016 гг.).

При оценке распространенности генотипов ротавирусов в Америке за период 2009–2016 гг. удалось выявить следующие закономерности: в целом, 94,0% из исследуемых штаммов принадлежали к одной из шести глобально важных распространенных комбинаций генотипов человека (G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8], G9P[8] и G12P[8]). Преобладающим генотипом в течение сезонов 2009–2011 гг. был G3P[8], что составляет 27,5% всех положительных образцов. Генотип G12P[8] заменил G3P[8]



Таблица 1

Доминирующие и редкие серотипы ротавирусов в регионах мира

Table 1

Dominant and rare serotypes of rotaviruses in the world regions

Регион	Доминирующий серотип	Редкий серотип	Годы наблюдений	Ссылки
Европа	G2P[8], G1P[8], G2P[4], G9P[8]	G2P[10], G4P[10], G8P[8]	2015–2018	42, 44
Азия	G8P[8], G9P[8], G2P[4], G1P[8]	G9P[11], G10P[8], G4P[6]	2019–2021 2008–2018	21 40
Северная Америка	G1P[8], G2P[4], G3P[8], G12P[8]	G2[6], G12P[6], G6P[14]	2009–2016	18
Южная Америка	G9P[4], G9P[8], G1P[8], G2P[4]	G9P[6], G1P[4]	2010–2013	43, 45
Африка	G1P[8], G2P[4], G9P[8], G3P[8]	G1P[4], G2P[8], G9P[4], G12P[4]	2010–2015	41

в качестве доминирующего генотипа в 2012 г. и оставался преобладающим вплоть до 2016 г., составляя 44,5% всех положительных образцов. Третьим по частоте обнаруживаемым генотипом был G2P[4] – 12,6%. Штаммы G1P[8], G9P[8] и G4P[8] присутствовали в 6,9%, 3,4% и 0,3% случаев в целом соответственно (табл. 1).

Клинические проявления

У детей с РВИ отмечалось частое выявление водянистой диареи (85,0%), многократной рвоты (83,3%) и катарального респираторного синдрома (40,0%). На основании анализа клинической картины РВИ оказалось возможным условно выделить два клинических варианта заболевания: один – с доминированием гастроэнтеритического синдрома (многократная рвота, водянистая диарея, субфебрильная лихорадка, дегидратация I–II степени), другой – с доминированием интоксикационного синдрома (высокая или фебрильная лихорадка, единичные эпизоды рвоты, жидкий или кашицеобразный стул не более 3 раз в сутки) [3, 5, 8, 17].

При оценке клинических проявлений инфекции у детей (в зависимости от циркулирующих штаммов ротавирусов) в исследовании, проведенном в Москве на базе Тушинской инфекционной больницы, были обнаружены следующие закономерности: гастроэнтерит у госпитализированных в стационар детей был вызван относительно новым для московского региона генотипом G9P[8] в сравнении с доминирующим в предыдущие годы G4P[8] и протекал с меньшей частотой интоксикации и кратностью дефекаций, чаще на фоне отягощенного (аномалии развития и патология ЖКТ) преморбидного состояния. Изменение структуры генотипов ротавируса группы А с увеличением доли G9P[8] не сопровождалось более тяжелым течением гастроэнтерита у пациентов, госпитализированных в стационар. Установлены меньшая частота интоксикации, кратности рвоты, дефекаций и повышения активности АСТ у пациентов с гастроэнтеритом, вызванным G9P[8], но более выраженный абдоминальный синдром, чаще протекающий на фоне патологии ЖКТ и аномалий развития [5].

Примечательна публикация группы авторов, которые оценивали клиническую картину и генотиповое разнообразие ротавирусов у новорожденных детей в Корее. Были обнаружены следующие результаты: у всех детей, независимо от уровня гестационного возраста (доношенный/недоношенный), места заражения

(внебольничное/внутрибольничное инфицирование), был обнаружен один штамм ротавируса – G4[P6]; были выявлены различия в клинических проявлениях и возможных осложнениях у доношенных и недоношенных детей: вздутие живота, отсутствие аппетита, стул с кровью, осложненные явлениями некротизирующего энтероколита и кишечной непроходимости, чаще встречались у недоношенных детей, тогда как лихорадка и водянистая диарея, а также неврологические осложнения (судороги, повреждения белого вещества головного мозга) чаще встречались в группе доношенных детей [36].

Различия в клинической картине и возможных осложнениях у доношенных и недоношенных детей также рассматриваются в исследовании, проведенном в Греции, где тоже подтверждаются данные о том, что у недоношенных детей чаще возникает стул с кровью, вздутие живота, которые могут в дальнейшем осложняться некротизирующим энтероколитом и даже перфорацией кишечника. Генотипы, выявленные у новорожденных в рамках исследования, были следующими: G4P[8] (58,7%), G1P[8] (14,7%), G12P[8] (9,3%), G3P[8] (9,3%), G12P[6] (5,3%), G9P[8] (1,3%) и G2P[4] (1,3%). И, что интересно, наблюдалась статистически значимая корреляция между сезоном года и распределением генотипов. В частности, G4P[8] чаще встречался летом, весной и осенью, в то время как G3P[8] и G1P[8] чаще встречались зимой. Зависимость клинических проявлений от генотипа ротавируса в данном исследовании не оценивалась [37].

Аналогичное исследование среди новорожденных проводили и в Китае, в провинции Юньнань, и были выявлены следующие закономерности: ротавирусные инфекции у младенцев и детей раннего возраста в провинции Юньнань включали девять генотипов, среди которых преобладал G9P[8] (n=412, 71,2%), за ним следовали G2P[4] (n=56, 9,7%), G8P[8] (n=32, 5,5%), G9P[4] (n=21, 3,6%), G2P[8] (n=20, 3,5%), G3P[8] (n=19, 3,3%), G4P[8] (n=10, 1,7%), G3P[4] (n=8, 1,4%) и один образец, положительный на G4P[6]. Также сравнивались клинические проявления инфекции в зависимости от генотипа вируса: генотипом, наиболее вероятно вызывающим диарею, был G2P[4], а дети, инфицированные G9P[8] и G8P[8], имели тенденцию к развитию более тяжелых форм ротавирусной инфекции, тогда как частота лихорадки и электролитных нарушений существенно не различалась среди других генотипов (табл. 2) [34].

Первое исследование, связывающее ротавирусную инфекцию с ЦНС, было опубликовано Salmi et al. в 1978 г. [50], в нем были представлены два клинических случая детей с ротавирусным гастроэнтеритом, где у одного развился фатальный синдром Рейе, а у другого – энцефалит с медленным выздоровлением. С тех пор вызванное ротавирусом поражение ЦНС у детей раннего возраста ассоциировалось с судорогами [23, 44], менингитом, энцефалитом, синдромом Гийена – Барре [53, 58]. Фактическая частота этих симптомов со стороны ЦНС остается неясной, но, по оценкам, составляет от 2% до 6% [53]. Тем не менее механизмы, с помощью которых ротавирус вызывает воздействие на ЦНС, все еще изучаются.

В недавних исследованиях описано, что ротавирусы могут поражать и другие органы и ткани, включая нервную систему, печень, поджелудочную железу и т. д.; таким образом, термин «гастроэнтерит, вызванный ротавирусом» уступает место более широкому понятию «заболевание, вызванное ротавирусом». Основными внекишечными проявлениями, связанными с РВИ, были неврологические осложнения,



Таблица 2
Клинические характеристики генотипов ротавирусов
Table 2
Clinical characteristics of rotavirus genotypes

Генотип	Всего человек	Клинические проявления РВИ				
		Лихорадка, Y/N	Рвота, Y/N	Нарушения электролитного баланса, Y/N	Диарея, Y/N	Внекишечные проявления заболевания, Y/N
G2P[4]	71	46/52	12/60	6/61	51/69	16/71
G2P[8]	14	8/10	2/8	0/4	9/12	1/7
G3P[4]	8	3/5	–	–	4/7	0/4
G3P[8]	27	20/25	7/23	3/22	17/27	3/20
G4P[8]	8	3/8	2/8	1/7	5/8	0/6
G8P[8]	33	19/26	7/27	4/31	20/32	0/2
G9P[8]	412	341/401	137/401	47/369	214/398	32/378

Примечание: адаптировано из [34].

а именно судороги, энцефалиты. Однако в последние годы появляются данные о том, что ротавирус является триггером для развития аутоиммунных заболеваний, таких как целиакия и диабет 1-го типа (СД1) [33].

Вакцинация против ротавирусной инфекции

Почему же так важно внедрить вакцинацию против РВИ в рутинную практику? В нескольких странах, внедривших плановую детскую вакцинацию против ротавируса, зарегистрировано меньше случаев тяжелой диареи и ротавирусного заболевания, требующих госпитализации, и снижение смертности от диареи на 22–50%.

По оценкам, ротавирусная вакцина предотвратила 28 800 (95% случаев, 14 600–46 700) смертей в 2016 г., в том числе 24 200 (95% случаев, 12 300–38 700) в странах Африки, 1620 (95% случаев, 870–2600) в Латинской Америке и 1410 (95% случаев, 850–2300) в Юго-Восточной Азии, Восточной Азии и Океании [16, 17, 56].

К сожалению, охват вакцинацией против РВИ детей в целом по РФ как в 2021 г. (6,23%), так и в 2022 г. (7,15%) остается крайне низким для оказания влияния на заболеваемость и эпидемический процесс [6].

Для чего так важно оценивать ситуацию по циркулирующим на территории штаммам ротавирусов? Применение вакцин против РВИ может способствовать увеличению скорости появления мутаций, затрагивающих области антигенных участков, что в свою очередь может способствовать уклонению вируса от иммунного ответа. В связи с этим постоянный мониторинг штаммов ротавирусов и анализ их генотиповой и антигенной изменчивости имеет научно-практическое значение для теоретической оценки эффективности применения вакцинации против РВИ и влияния на типовую структуру ротавирусной популяции.

К примеру, было проведено исследование 6366 последовательностей генов RV VP8* штаммов P[8], P[4] или P[6], выделенных в период с 1974 по 2017 г. в 77 странах, которые в дальнейшем сравнили с последовательностями трех вакцинных штаммов P2-VP8: Wa (США, 1974, G1P[8]), DS-1 (США, 1976, G2P[4]) и 1076 (Швеция, 1983, G2P[6]).

Филогенетический анализ показал, что 94,9% (4328/4560), 99,8% (1141/1143) и 100% (663/663) штаммов P[8], P[4] и P[6] соответственно, о циркуляции которых было известно в мире в период с 1974 по 2018 г., принадлежали к невакцинным линиям. Эти штаммы P[8], P[4] и P[6] отличались в среднем на 9%, 5% и 6% по аминокислотам от соответствующих вакцинных штаммов, что может давать недостаточный иммунный ответ после вакцинации [29, 42].

В будущем планируется обеспечение более доступных ротавирусных вакцин, что станет важной частью обеспечения полного охвата вакцинацией во всех странах мира. В 2018 г. в ВОЗ прошла предварительная квалификация двух новых ротавирусных вакцин – Ротавак и ROTASII, в данный момент вакцины используются только в Индии, но в дальнейшем планируется их использование по всему миру [16, 56].

Ротавак – это моновалентная живая аттенуированная ротавирусная вакцина против G9P[11]. ROTASII – это пентавалентная живая аттенуированная пероральная вакцина на основе реассортантного штамма крупного рогатого скота и человека, обладает уникальной особенностью термостабильности в лиофилизированной форме, сохраняя стабильность до 18 месяцев при 40 °C [13, 21, 32].

Также есть вакцины, лицензированные на национальном уровне, которые могут сыграть важную роль в расширении доступности ротавирусной вакцинации. Например, во Вьетнаме разработали вакцину Ротавин-М1 – это живая ослабленная замороженная пероральная вакцина, полученная из штамма ротавируса человека (G1P[8]), выделенного у ребенка, госпитализированного с диареей в Нячанге, Вьетнам [16, 40, 56].

Кроме того, разработана Ланьчжоуская ротавирусная вакцина (LLR), которая представляет собой живую ослабленную пероральную вакцину на основе штамма ротавируса ягненка (G10P[15]), впервые выделенного в 1985 г., – она лицензирована исключительно в Китае [16, 25, 39]. Она доступна в Китае с 2000 г., однако вакцина не является частью национального календаря прививок в Китае, и, следовательно, охват ею относительно низок.

В стадии активной разработки сейчас находится еще несколько вакцин, например, RV3-BB (PT BioFarma, Бандунг, Индонезия) – пероральная вакцина на основе ослабленного неонатального штамма ротавируса G3P[6]. Предполагается, что за счет способности вакцины реплицироваться в кишечнике новорожденного даже в присутствии материнских антител она будет предназначена для введения младенцам и детям до года с целью обеспечения ранней защиты от ротавируса [14, 16, 56].

Другой стратегией развития вакцинации, которая в настоящее время изучается, является разработка ротавирусных вакцин, вводимых парентерально. Такие вакцины могли бы, предположительно, преодолеть некоторые проблемы пероральных вакцин, связанные со снижением их эффективности [56]. Одной из таких нереплицирующихся ротавирусных вакцин (NRRV), находящихся в стадии разработки, является субъединичная вакцина P2-VP8-P[8], совсем недавно проверенная на южноафриканских малышах и младенцах [16, 29].

Также разрабатывается вакцина на основе субъединицы VP6, которая включает в себя вирусоподобные частицы норовируса (VLP) для формирования комбинированной вакцины [54, 55]. Этот пример продемонстрировал хорошую иммунологическую реакцию на мышинных моделях.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сведения, полученные в рамках исследований о составе типичных, доминирующих в регионе генотипов популяций ротавирусов, характеристика их антигенных свойств являются действительно важными и дадут возможность для определения оптимального состава вакцин, а также выявления завозных, редких, мутантных и других генотипов циркулирующих штаммов ротавирусов. Все это в совокупности позволит снизить заболеваемость ротавирусной инфекцией и смертность от нее у детей и повысить качество жизни во всех странах мира, включая страны с низким доходом.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kiseleva V, Faizuloev E, Meskina E, et al. Molecular-Genetic Characterization of Human Rotavirus A Strains Circulating in Moscow, Russia (2009–2014). *Viral Sin.* 2018;33(4):304–313. doi: 10.1007/s12250-018-0043-0
2. Veselova O.A., Petuhov D.N., Podkolzin A.T. Data on the circulation of group A rotaviruses in the Russian Federation in the winter season 2011–2012. *Collection of scientific papers for the 50th anniversary of the Central Research Institute of Epidemiology of Russian Federal State Agency for Health and Consumer Rights.* 2013:34–36. (in Russian)
3. Veselova O.A., Podkolzin A.T., Shipulin G.A. Circulation of different [P]G types of rotavirus gr. A in the Russian Federation 2012–2013. *Molecular Diagnostics – 2014. VIII All-Russian scientific and practical conference with international participation. Moscow, 18 – 20 March 2014.* Moscow, march 18–20, 2014. T. 1; pp. 374–375. (in Russian)
4. Gorelov A.V., Usenko D.V. Rotavirus infection in children. *Issues of modern paediatrics.* 2008;7(6):78–84. (in Russian)
5. Denisyyuk N.B. Genetic characterisation of group A rotaviruses circulating in the Orenburg region in different epidemic seasons. *Infectology Magazine.* 2021;13(3):82–91. Available at: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2021-13-3-82-91>. (in Russian)
6. Meskina E.R., Ushakova A.YU., Fajzuloev E.B., Bahtoyarov G.N., Kiselyova V.V. Comparative characteristics of gastroenteritis caused by rotaviruses of genotypes G4P[8] and G9P[8] in children hospitalised in Moscow. (epidemiologic season 2012–2013). *Infectious diseases.* 2017;15(1):23–28. doi: 10.20953/1729-9225-2017-1-23-28. (in Russian)
7. *On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2022: State report.* Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2023. 368 p. 2023; 368 p. (in Russian)
8. Petrusha O.A., Korchevaya E.R., Mintayev R.R. Molecular and genetic features of group A rotaviruses detected in Moscow in 2015–2020. *Magazine of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology.* 2022;1:7–19. (in Russian)
9. Podkolzin A.T. *Epidemiological and clinical characteristics of acute intestinal infections of viral etiology in the Russian Federation* (PhD Thesis). Moscow. 2015. (in Russian)
10. Podkolzin A.T., Veselova O.A., Yakovenko M.L. Analysis of the structure of lethal outcomes in young children with acute intestinal infections. *Infectious diseases.* 2013;2:38–44. (in Russian)
11. Podkolzin A.T., Petuhov D.N., Veselova O.A. Positive and problematic aspects of rotavirus vaccines. *Epidemiology and Vaccine Prophylaxis.* 2013;1:80–89. (in Russian)
12. Podkolzin A.T., Kurochkina D.E., Shipulin G.A. Seasonal and territorial peculiarities of distribution of rotavirus infection morbidity in the Russian Federation. *Epidemiology and infectious diseases.* 2015;20(2):52–54. (in Russian)
13. Ardura-Garcia C, Kreis C, Rakic M, et al. Rotavirus disease and health care utilisation among children under 5 years of age in highly developed countries: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine.* 2021;39(22):2917–2928. doi:10.1016/j.vaccine.2021.04.039
14. Bhandari N, Rongsen-Chandola T, Bavdekar A, et al. India Rotavirus Vaccine Group. Efficacy of a monovalent human-bovine (116E) rotavirus vaccine in Indian infants: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2014; 383:2136–2143.
15. Bines JE, At Thobari J, Satria CD, et al. Human neonatal rotavirus vaccine (RV3-BB) to target rotavirus from birth. *N Engl J Med* 2018; 378:719–730
16. Bucardo F., Nordgren J. (2015). Impact of vaccination on the molecular epidemiology and evolution of group A rotaviruses in Latin America and factors affecting vaccine efficacy. *Infection, genetics and evolution: journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases*, 34, 106–113. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2015.06.013>
17. Burke RM, Tate JE, Kirkwood CD, Steele AD, Parashar UD. Current and new rotavirus vaccines. *Curr Opin Infect Dis.* 2019;32(5):435–444. doi:10.1097/QCO.0000000000000572
18. Burnett E, Parashar UD, Tate JE. Global Impact of Rotavirus Vaccination on Diarrhea Hospitalizations and Deaths Among Children <5 Years Old: 2006–2019. *J Infect Dis.* 2020;222(10):1731–1739. doi:10.1093/infdis/jiaa081
19. Caddy S., Papa G., Borodavka A., & Desselberger U. (2021). Rotavirus research: 2014–2020. *Virus research*, 304, 198499. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2021.198499>
20. Carl D. Kirkwood, Genetic and Antigenic Diversity of Human Rotaviruses: Potential Impact on Vaccination Programs, *The Journal of Infectious Diseases*, Volume 202, Issue Supplement_1, September 2010, Pages S43–S48, <https://doi.org/10.1086/653548>
21. Crawford SE, Ramani S, Tate JE, et al. Rotavirus infection. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17083. Published 2017 Nov 9. doi:10.1038/nrdp.2017.83
22. Dang DA, Nguyen VT, Vu DT, et al. A dose-escalation safety and immunogenicity study of a new live attenuated human rotavirus vaccine (Rotavin-M1) in Vietnamese children. *Vaccine* 2012; 30 Suppl 1:A114–A121.
23. Desselberger U. (2014). Rotaviruses. *Virus research*, 190, 75–96. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2014.06.016>
24. DiFazio M.P., Braun L., Freedman S., Hickey P. Rotavirus-induced seizures in childhood. *J. Child. Neurol.* 2007;22:1367–1370. doi: 10.1177/0883073807307083.
25. Durmaz R, Kalaycioglu AT, Acar S et al. (2014) Prevalence of Rotavirus Genotypes in Children Younger than 5 Years of Age before the Introduction of a Universal Rotavirus Vaccination Program: Report of Rotavirus Surveillance in Turkey. *PLoS ONE.* 9(12): e113674. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113674>

26. Fu C, Wang M, Liang J, et al. Effectiveness of Lanzhou lamb rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis requiring hospitalization: a matched case-control study. *Vaccine*. 2007; 25:8756–8761.
27. Fujii Y, Oda M, Somura Y, Shinkai T. Molecular Characteristics of Novel Mono-Reassortant G9P[8] Rotavirus A Strains Possessing the NSP4 Gene of the E2 Genotype Detected in Tokyo, Japan. *Jpn J Infect Dis*. 2020;73(1):26–35. doi:10.7883/yoken.JJID.2019.211
28. Gómez-Rial, J., Curras-Tuala, M. J., Rivero-Calle (2018). Rotavirus intestinal infection induces an oral mucosa cytokine response. *PLoS one*, 13(4), e0195314. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195314>
29. Gómez-Rial, J., Rivero-Calle, I., Salas, A., & Martínón-Torres, F. (2020). Rotavirus and autoimmunity. *The Journal of infection*, 81(2), 183–189. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.041>
30. Groome MJ, Koen A, Fix A, et al. Safety and immunogenicity of a parenteral P2-VP8-P[8] subunit rotavirus vaccine in toddlers and infants in South Africa: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2017; 17:843–853.
31. Hellysaz A, Hagbom M. Understanding the Central Nervous System Symptoms of Rotavirus: A Qualitative Review. *Viruses*. 2021;13(4):658. Published 2021 Apr 11. doi:10.3390/v13040658
32. Ianiro, G., Delogo, R., Fiore, L., Ruggeri, F. M., & RotaNet-Italy Study Group (2016). Genetic variability of VP7, VP4, VP6 and NSP4 genes of common human G1P[8] rotavirus strains circulating in Italy between 2010 and 2014. *Virus research*, 220, 117–128. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2016.04.018>
33. Isanaka S, Guindo O, Langendorf C, et al. Efficacy of a low-cost, heat-stable oral rotavirus vaccine in niger. *N Engl J Med* 2017; 376:1121–1130.
34. J. Gomez-Rial, S. Sanchez-Batan, I. Rivero-Calle, J. Pardo-Seco, J.M. Martinon-Martinez, A. Salas, Rotavirus infection beyond the gut. *Infect Drug Resist*, 12 (2019), pp. 55–64
35. Jiang H, Zhang Y, Xu X, et al. Clinical, epidemiological, and genotypic characteristics of rotavirus infection in hospitalized infants and young children in Yunnan Province. *Arch Virol*. 2023;168(9):229. Published 2023 Aug 14. doi:10.1007/s00705-023-05849-9
36. Kim DS, Byun JC, Ryou NH, Kim CS. Clinical Characteristics of Symptomatic Rotavirus Infection in Newborn Infants and Genotype Analysis. *Perinatology*. 2022 Sep;33(3):143–151. <https://doi.org/10.14734/PN.2022.33.3.143>
37. Koukou D, Chatzichristou P, Trimis G et al. (2015) Rotavirus Gastroenteritis in a Neonatal Unit of a Greek Tertiary Hospital: Clinical Characteristics and Genotypes. *PLoS ONE*. 10(7): e0133891. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133891>
38. Lestari, F. B., Vongpunswad, S., Wanlapakorn, N., & Poovorawan, Y. (2020). Rotavirus infection in children in Southeast Asia 2008–2018: disease burden, genotype distribution, seasonality, and vaccination. *Journal of biomedical science*, 27(1), 66. <https://doi.org/10.1186/s12929-020-00649-8>
39. Li D, Xu Z, Xie G, et al. Genotype of Rotavirus vaccine strain LLR in China is G10P[15]. *Bing Du Xue Bao* 2015; 31:170–173.
40. Luan le T, Trang NV, Phuong NM, et al. Development and characterization of candidate rotavirus vaccine strains derived from children with diarrhoea in Vietnam. *Vaccine* 2009; 27 Suppl 5:F130–F138.
41. Lundgren, O., & Svensson, L. (2001). Pathogenesis of Rotavirus diarrhea. *Microbes and Infection*, 3, 1145–1156.
42. Mijatovic-Rustempasic S, Jaimes J, Perkins C, et al. Rotavirus Strain Trends in United States, 2009–2016: Results from the National Rotavirus Strain Surveillance System (NRSSS). *Viruses*. 2022;14(8):1775. Published 2022 Aug 15. doi:10.3390/v14081775
43. Naik SP, Zade JK, Sabale RN, et al. Stability of heat stable, live attenuated Rotavirus vaccine (ROTASIL®). *Vaccine*. 2017; 35:2962–2969.
44. Oh K.W., Moon C.H., Lee K.Y. Association of Rotavirus with Seizures Accompanied by Cerebral White Matter Injury in Neonates. *J. Child. Neurol*. 2015;30:1433–1439. doi: 10.1177/0883073814568153.
45. Omatola CA, Olaniran AO. Rotaviruses: From Pathogenesis to Disease Control-A Critical Review. *Viruses*. 2022;14(5):875. Published 2022 Apr 22. doi:10.3390/v14050875
46. Pérez-Ortín, R., Vila-Vicent, S., Carmona-Vicente, N., Santiso-Bellón, C., Rodríguez-Díaz, J., & Buesa, J. (2019). Histo-Blood Group Antigens in Children with Symptomatic Rotavirus Infection. *Viruses*, 11(4), 339. <https://doi.org/10.3390/v11040339>
47. Pikul KV, Bobyreva LE, Kushnereva TV, Il'chenko VI, Priluckiy KY. Rotavirus infection in children as of today (literature review). *Wiad Lek*. 2017;70(3 pt 2):622-627.
48. Quaye, O., McDonald, S., Esona, M. D. (2013). Rotavirus G9P[4] in 3 countries in Latin America, 2009–2010. *Emerging infectious diseases*, 19(8), 1332–1333. <https://doi.org/10.3201/eid1908.130288>
49. Sadiq, A., Bostan, N., Jadoon Khan, & Aziz, A. (2022). Effect of rotavirus genetic diversity on vaccine impact. *Reviews in medical virology*, 32(1), e2259. <https://doi.org/10.1002/rmv.2259>
50. Salmi T.T., Arstila P., Koivikko A. Central nervous system involvement in patients with rotavirus gastroenteritis. *Scand. J. Infect. Dis*. 1978;10:29–31. doi: 10.3109/inf.1978.10.issue-1.06.
51. Seheri, L. M., Magagula, N. B., Peenze et al. (2018). Rotavirus strain diversity in Eastern and Southern African countries before and after vaccine introduction. *Vaccine*, 36(47), 7222–7230. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.11.068>
52. Sharma, S., Hagbom, M., Svensson, L., & Nordgren, J. (2020). The Impact of Human Genetic Polymorphisms on Rotavirus Susceptibility, Epidemiology, and Vaccine Take. *Viruses*, 12(3), 324. <https://doi.org/10.3390/v12030324>
53. Smeets C.C., Brussel W., Leyten Q.H., Brus F. First report of Guillain-Barre syndrome after rotavirus-induced gastroenteritis in a very young infant. *Eur. J. Pediatr*. 2000;159:224. doi: 10.1007/s004310050057.
54. Tamminen K, Lappalainen S, Huhti L, et al. Trivalent combination vaccine induces broad heterologous immune responses to norovirus and rotavirus in mice. *PLoS One* 2013; 8:e70409.
55. Tate JE, Burton AH, Bosch-Pinto C, Parashar UD; World Health Organization–Coordinated Global Rotavirus Surveillance Network. 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. doi:10.1093/cid/civ1013
56. Troeger C, Khalil IA, Rao PC, et al. Rotavirus Vaccination and the Global Burden of Rotavirus Diarrhea Among Children Younger Than 5 Years [published correction appears in JAMA Pediatr. 2022 Feb 1; 176(2):208]. *JAMA Pediatr*. 2018;172(10):958–965. doi:10.1001/jamapediatrics.2018.1960
57. Velasquez, D. E., & Jiang, B. (2019). Evolution of P[8], P[4], and P[6] VP8* genes of human rotaviruses globally reported during 1974 and 2017: possible implications for rotavirus vaccines in development. *Human vaccines & immunotherapeutics*, 15(12), 3003–3008. <https://doi.org/10.1080/021645515.2019.1619400>
58. Wong C.J., Price Z., Bruckner D.A. Aseptic meningitis in an infant with rotavirus gastroenteritis. *Pediatr. Infect. Dis*. 1984;3:244–246. doi: 10.1097/00006454-198405000-00014
59. Yandle, Z., Coughlan, S., Dean, J. (2020). Group A Rotavirus Detection and Genotype Distribution before and after Introduction of a National Immunisation Programme in Ireland: 2015–2019. *Pathogens (Basel, Switzerland)*, 9(6), 449. <https://doi.org/10.3390/pathogens9060449>
60. Ziqin Dian, Yi Sun, Guigian Zhang (2021) Rotavirus-related systemic diseases: clinical manifestation, evidence and pathogenesis. *Critical Reviews in Microbiology*, 47:5, 580–595, DOI: 10.1080/1040841X.2021.1907738