

## СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ПРОФИЛАКТИКИ РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

Н.Б. Денисюк

Оренбургская государственная медицинская академия, Оренбург, Россия

### Modern aspects of laboratory diagnosis and prevention of rotavirus infection in children

N.B. Denisyuk

Orenburg State Medical Academy, Orenburg, Russia

**Резюме.** В обзоре рассмотрена проблема ротавирусной инфекции у детей, распространение ее в различных странах мира и актуальность. Представлены современные методы лабораторной диагностики и их использование в различных исследованиях в зависимости от поставленных целей. Оценена роль вакцинации, проведен обзор эффективности и безопасности вакцинации в различных странах и сформулированы предпосылки для вакцинопрофилактики на территории Российской Федерации.

**Ключевые слова:** ротавирусная инфекция, дети раннего возраста, лабораторная диагностика, вакцинация, эффективность.

**Abstract.** This review focuses on the problem of rotavirus infection in children, its distribution in different countries of the world and relevance. Presents modern methods of laboratory diagnostics and their use in different studies, depending on their goals. Evaluate the role of vaccination, the review of the effectiveness and safety of vaccination in different countries and the preconditions for vaccination on the territory of the Russian Federation.

**Key words:** rotavirus infection, early childhood, laboratory diagnosis, vaccination, efficacy.

Острые кишечные инфекции (ОКИ) занимают одно из ведущих мест в структуре инфекционной заболеваемости и экономической значимости инфекционных болезней, при этом наиболее пораженными группами являются дети в возрасте до 1 года [1]. Ротавирусная инфекция (РВИ) является актуальной проблемой практического здравоохранения и ведущей причиной вирусных диарей у детей раннего возраста. По оценке Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно более 500 тыс. детей погибает от ротавирусного гастроэнтерита, что составляет 30% всех летальных исходов у детей младшего возраста [2]. В развитых странах ротавирусами (РВ) обусловлено 30–50% всех диарей, вызывающих обезвоживание и приводящих к госпитализации. С ротавирусами связывают 20–50% случаев вирусных диарей, возникающих в условиях детского стационара (нозокомиальные инфекции). Эти факты определяют необходимость мониторинга данной инфекции и проведения эффективных противоэпидемических мероприятий в отношении ротавируса [3, 4].

Ротавирусная инфекция имеет широкое распространение во всем мире. На сегодняшний день это самая массовая кишечная инфекция практически на всех территориях земного шара. По данным

ВОЗ, заболеваемость в различных странах колеблется в очень широких пределах: от 250 до 3000 на 100 000 детей. Ежегодно в США наблюдается свыше 1 млн случаев тяжелых ротавирусных диарей среди пациентов в возрасте от 1 до 4 лет. Массовые исследования в этой стране показали, что еще до начала программы вакцинации против РВИ 80% детей были серопозитивны, что свидетельствовало о ранее перенесенной ими инфекции. Аналогичные исследования, проведенные в Польше, выявили РВИ практически у каждого третьего ребенка с ОКИ [5–7].

В Российской Федерации (РФ) РВИ распространена повсеместно, с каждым годом уменьшается количество регионов, не регистрирующих РВИ на своей территории на протяжении ряда лет (в 2000 г. таких территорий было 22, в 2010 г. только 2). Увеличивается количество неблагополучных территорий, где заболеваемость населения превышает среднефедеральный уровень более чем в 2 раза. В возрастной структуре заболеваемости преобладают дети до 14 лет (в среднем 90%). В эпидемический процесс вовлекаются преимущественно дети до 2 лет. Заражение грудных детей нередко приводит к тяжелому течению заболевания и летальным исходам. По данным многочисленных исследова-

ний, проводимых в различных регионах РФ, частота ротавирусного гастроэнтерита в структуре ОКИ установленной этиологии колеблется до 40%, а среди детей в возрасте до 3 лет превышает 60% [8–10].

Возбудителем ротавирусного гастроэнтерита является вирус, входящий в обширный род *Rotavirus* семейства *Reoviridae*. Геном ротавируса (РВ) представлен двухцепочечной РНК, объединенной в 11 сегментов. Наличие сегментов создает условия для возникновения реассортантных штаммов. Каждый сегмент РНК кодирует 1 белок, за исключением 11 сегмента, который кодирует 2 белка — NSP5 и NSP6. Наружная оболочка вириона построена из структурных белков VP4 и VP7. Каждый из данных вирусных белков несет типоспецифические антигенные детерминанты, которые индуцируют образование нейтрализующих антител *in vivo*. Наиболее часто выявляемый вирусный структурный белок-VP6 представлен во внутреннем капсиде. Структурные белки VP1, VP2, VP3 образуют сердцевину вириона и синтезируются с неструктурными белками (NSP1, NSP2, NSP3, NSP5) в процессе репликации вируса. Группа и подгруппа ротавируса определяется VP6 — главным структурным белком внутреннего капсида, который является основной мишенью при разработке диагностических тест-систем. Ротавирусы не имеют суперкапсидной липопротеиновой оболочки и не содержат липидов, поэтому они стабильны и чрезвычайно устойчивы в окружающей среде. Отсутствие липидов обуславливает устойчивость к эфиру, хлорсодержащим агентам. Вирус устойчив к ультразвуку, а инфекционность утрачивается при pH выше 10 и при прогревании выше 50°C. Протеолитические ферменты (панкреатин, трипсин, эластаза и др.) усиливают инфекционную активность вируса, и их применяют для успешного культивирования вируса в культурах клеток [11, 12].

Источником инфекции при ротавирусной инфекции является инфицированный человек, больной манифестной или стертой формой, а также вирусоносители. Для детей первого года жизни наиболее частым источником заболевания являются инфицированные ротавирусом матери. Инфицирующая доза РВ очень мала. Вирус обнаруживается в фекалиях с первых дней развития клинических симптомов, и максимум его выделения отмечается в первые 3–6 дней от начала болезни. В течение первых 5 дней болезни в 1 г испражнений может содержаться до  $10^{10}$ – $10^{12}$  вирусных частиц, что определяет наибольшую эпидемиологическую опасность больных для окружающих именно в этот период. Возможность заражения не зависит от дозы вируса, сохранение активности всего нескольких инфекционных частиц РВ может

быть достаточным для заражения. К тому же выделяемый вирус обладает высокой устойчивостью к факторам внешней среды, что играет важную роль в постоянном поддержании определенного уровня эпидемического процесса, проявляющегося в спорадической заболеваемости на протяжении всего года и возникновении сезонных эпидемических вспышек [13].

Широта распространения ротавирусного гастроэнтерита, серьезный вред, наносимый здоровью, и значительный экономический ущерб определяют необходимость наиболее ранней лабораторной диагностики. Необходимость определения этиологической роли ротавирусов в инфекционной патологии человека способствовала разработке новых методов диагностики и внедрению их в практику. Особенно актуальной является разработка методов экспресс-диагностики, так как чрезвычайно важно на ранних этапах провести изоляцию больного и тем самым препятствовать распространению инфекции. Новые лабораторные методы, связанные с определением штаммовых особенностей ротавируса с учетом изменений в геноме, позволяют выявить источник инфекции, пути ее распространения и провести мониторинг популяции ротавирусов, циркулирующих в определенном регионе, что может послужить основой вакцинопрофилактики в регионе [13].

В настоящее время в диагностике РВИ может быть использован комплекс лабораторных исследований, направленных на обнаружение цельных вирионов и вирусных антигенов, вирусной РНК, а также специфических антител. Для обнаружения самого вируса и его антигенов используют электронную микроскопию, диффузную преципитацию, латекс-агглютинацию, иммуноферментный анализ, реакцию иммунофлюоресценции, иммуноэлектрофорез, реакцию гемагглютинации и др. Это наиболее используемая в медицинской практике группа диагностических исследований. Полимеразную цепную реакцию (ПЦР) обычно применяют для определения серотипа ротавируса в эпидемиологических и академических исследованиях. Традиционные серологические тесты — реакция связывания комплемента (РСК) и реакция торможения гемагглютинации (РТГА) находят в настоящее время лишь ограниченное применение. Необходимость исследования парных сывороток крови, забираемых с интервалом 1,5–2 недели, и наличие методов экспресс-диагностики снижают диагностическую ценность серологических реакций. Тем не менее, применение серологических методов имеет не только диагностическое значение, но и дает достоверные сведения об уровне защиты организма, состоянии популяционного иммунитета, циркуляции различных типов ротавирусов в обследуемом регионе. Результаты

серологических обследований могут дать информацию для оптимизации антигенного состава профилактических препаратов и использоваться с целью оценки иммунологической эффективности вакцин [13].

На современном этапе наиболее широкое применение в диагностике ротавирусных гастроэнтеритов имеет иммуноферментный анализ (ИФА). Данная методика позволяет выявить не только ротавирусный антиген в исследуемом материале, но и проводить серотипирование изолятов с помощью моноклональных антител типовой и подгрупповой специфичности. Методика имеет высокие показатели чувствительности и специфичности, высокую скорость проведения исследований и возможность учета результатов в автоматическом режиме, а благодаря простоте выполнения и экономичности является наиболее приемлемой и перспективной для серологической диагностики РВИ. Такой широкий спектр возможностей метода делает его незаменимым в любой лаборатории при проведении исследований. В последние годы на основе новейших достижений генной инженерии и биотехнологии разработан уникальный метод диагностики вирусных инфекционных заболеваний с использованием ПЦР. В работах последних лет приводятся данные по применению ПЦР для G- и P-серотипирования ротавирусов. Авторы показали, что наиболее часто обнаруживали у людей ротавирусы группы А, относящиеся к типам G4[P]8, G1[P]8, G2[P]4, G3[P]8, выявлены существенные географические и сезонные различия в распределении генотипов ротавирусов группы А на различных территориях Российской Федерации. Данные исследования позволяют получить детальную информацию о молекулярных основах эпидемиологической вариации ротавирусов, что чрезвычайно важно в эпидемиологии и для проведения вакцинопрофилактики [9, 10, 13].

Проблема профилактики РВИ чрезвычайно актуальна и привлекает внимание исследователей во всем мире. Обоснованием для создания ротавирусной вакцины является социально-экономическое бремя этой инфекции. По мнению ведущих мировых экспертов в области педиатрии, эпидемиологии и вакцинологии, собравшихся на Ежегодном конгрессе Европейского общества по изучению инфекционных заболеваний у детей (ESPID, Милан, 2013 г.), «вакцинация против ротавируса — это путь к гармоничному симбиозу кишечной микрофлоры у младенца, вакцинируя ребенка против ротавируса, одновременно защищается вся семья, так как источником этой инфекции обычно являются маленькие дети». Начиная с 2005 г., в мире активно осуществляется профилактика ротавирусной инфекции. Накоплен достаточный опыт по эффективности и безопасности ротавирусных

вакцин. В ходе исследований, проводимых в зарубежных странах, выявлен популяционный эффект вакцинации [14].

Показатели заболеваемости ротавирусным гастроэнтеритом не различаются в странах с различным уровнем развития здравоохранения и санитарно-гигиенического обеспечения. Более того, улучшение санитарно-гигиенических условий практически не предупреждает возможность заболевания [15–17]. Особенности строения ротавируса обуславливают устойчивость к факторам окружающей среды, высокую контагиозность и резистентность к стандартным дезинфицирующим средствам, что определяет повсеместную распространенность инфекции и высокие показатели заболеваемости. Ротавирус — самая частая причина внутрибольничного инфицирования, по статистике эта инфекция поражает 500–800 детей из 100 тыс. [18, 19]. Большинство зарубежных публикаций подтверждают данные о более частом внутрибольничном инфицировании детей раннего возраста и новорожденных [20, 21]. Так, по данным О.А. Литвинчук, при проведении исследований в небоксированных отделениях инфекционных стационаров г. Москвы (2008–2010 гг.) в период сезонного подъема заболеваемости доля пациентов с РВИ в детских отделениях была очень велика, и прогнозируемая частота нозокомиальных заболеваний могла быть очень высокой. Эти факты требуют проведения эффективных профилактических мероприятий в отношении ротавирусной инфекции, в частности, вакцинопрофилактики [28].

Возможность создания вакцины определяется современными знаниями антигенной структуры ротавируса и особенностей формирования иммунитета к возбудителю, эпидемиологическими данными о распространении ротавирусных серотипов. Наибольший интерес в клинической вирусологии вызывают ротавирусы группы А, так как к ней относится большинство (свыше 90%) ротавирусов, инфекционных для человека. Белки наружного капсида VP4 и VP7 привлекают особое внимание, поскольку они определяют процесс проникновения вируса в клетку, а также такие важные свойства, как клеточный тропизм и вирулентность ротавируса. Эти белки важны еще и потому, что антитела к ним имеют протективное значение. Поэтому, по аналогии с вирусами гриппа, разработаны методы типирования ротавируса по этим двум поверхностным антигенам [12, 22–24].

Серогруппа А наиболее часто обуславливает ротавирусный гастроэнтерит у человека, вызывая вспышки тяжелой диареи у детей младшего возраста в эндемичных очагах как в развитых, так и в развивающихся странах. Инфицирование человека происходит не только ротавирусами группы А. Серогруппа В более распространена в Азии,

в частности, в Китае; ротавирусы серогрупп В и С чаще вызывают диарею у взрослых и детей старшего возраста. Серотипы описаны для серогруппы А, их классификация основывается на наличии двух поверхностных антигенов VP4 и VP7, к которым в организме человека образуются нейтрализующие антитела. Повсеместно наиболее распространены 4 серотипа: G1 – G4, а в последние годы растет частота выявления G9-серотипа [25, 26].

В 2005 – 2007 гг. в Российской Федерации (РФ) при поддержке ВОЗ проводилось эпидемиологическое исследование в рамках проекта: «Глобальный надзор за ротавирусом. Подготовка к внедрению ротавирусных вакцин». В проекте участвовало 40 стран. В РФ исследование проводилось в 8 городах-миллионниках в различных регионах. Для предварительной оценки эффективности применения ротавирусных вакцин на различных территориях РФ изучалась распространенность ротавирусов группы А и проводилась антигенная характеристика их изолятов. Результаты исследования показали, что доминировали два серотипа: G4 и G1. Доля G4P[8] составила 40%, доля G1P[8] – 45%. Кроме того, были выявлены существенные географические различия в распределении генотипов ротавирусов группы А на территории РФ. Несколько позже Референс-центром РФ по мониторингу возбудителей кишечных инфекций ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора был проведен анализ распространенности [P]G генотипов ротавирусов группы А на различных территориях РФ в период сезонного подъема заболеваемости 2011 – 2012 гг. Данное исследование базировалось на результатах выборочных исследований, проведенных центром в 11 субъектах РФ (Республика Дагестан, Хабаровский и Камчатский края, Московская, Нижегородская, Свердловская, Новосибирская, Иркутская, Томская области, г. Санкт-Петербург и Ненецкий автономный округ). По результатам исследования в зимнем сезоне 2011 – 2012 гг. на территории РФ отмечалась высокая вариабельность в распространении различных антигенных типов ротавирусов группы А. Наибольшую распространенность имел G4[P]8 генотип (50,5%) [27, 28].

После перенесенной ротавирусной инфекции у человека возникает естественный иммунитет к ротавирусу: в сыворотке и желудочно-кишечном тракте выявляются антитела, защищающие от развития тяжелой диареи при повторном инфицировании ротавирусом. Решающую роль в формировании иммунитета к ротавирусам играют мукозальные (интестинальные) IgA-антитела и сывороточные IgG-антитела. Иммунитет после перенесенной ротавирусной инфекции является серотип-специфическим: инфицирование одним серотипом не предотвращает заболевания ротавирусным гастроэнтеритом с другим серотипом. Кроме

того, иммунитет к ротавирусам, приобретаемый в раннем возрасте, является неполным, поэтому дети и взрослые могут переносить ротавирусный гастроэнтерит несколько раз [29 – 31]. Дети могут инфицироваться ротавирусом неоднократно, первая инфекция обычно протекает в возрасте старше 6 месяцев в виде тяжелого гастроэнтерита с дегидратацией. Многочисленные исследования показывают, что иммунитет возрастает с каждой перенесенной инфекцией, причем он эффективно предотвращает развитие тяжелой ротавирусной диареи в последующем и в меньшей степени защищает от легкого или бессимптомного течения болезни. Вакцинопрофилактика ротавирусного гастроэнтерита ориентирована в настоящее время на группу больных, для которых инфекция может иметь наиболее тяжелые последствия, то есть на детей раннего возраста. Учитывая широкую распространенность инфекции, большое количество серотипов и генотипов ротавирусов, вакцинация от ротавирусной инфекции направлена на предотвращение тяжелых форм и летальных случаев этой инфекции у детей раннего возраста [28].

Первые вакцины были созданы на основе моновалентного ротавирусного бычьего и резуштамма. Их эффективность в клинических исследованиях в различных географических регионах значительно отличалась [32, 33]. В последние годы были созданы и зарегистрированы в различных странах мира две ротавирусные вакцины: моновалентная аттенуированная вакцина (RV1) и поливалентная реассортантная живая вакцина (RV5). Несмотря на регистрацию ротавирусных вакцин во многих государствах, в национальные календари профилактических прививок по состоянию на 2012 г. они включены только в 34 странах (большая часть в странах Латинской Америки и Африки), в 135 странах их нет в календарях и еще в 25 они находятся на стадии планирования внедрения. На территории Евросоюза ротавирусные вакцины получили ограниченное распространение: только 4 страны из 27 внедрились в национальные календари профилактических прививок (Австрия, Бельгия, Финляндия и Люксембург). Наиболее длительный опыт применения вакцин имеют США и Австралия [28, 34 – 37].

Моновалентная аттенуированная ротавирусная вакцина (RV1), RotaRix (GSK Biologicals, Бельгия) создана на основе ослабленного штамма ротавируса P1A[8]G1, RIX 4414, который является самым распространенным в США и многих других странах. Вакцинация проводится двумя пероральными дозами вакцины детям в возрасте 6 и 10 недель жизни. Вакцинный штамм реплицируется в тонкой кишке, так же, как и естественный ротавирусный штамм. В 2006 г. вакцина RotaRix была зарегистрирована более чем в 70 странах Латин-

ской Америки, Африки, Азии и Европейского союза. Изучение безопасности вакцины, прежде всего, включало оценку риска инвагинации. Частота инвагинаций после применения вакцины не превышала таковую в группе детей, получавших плацебо, не было отмечено и возрастной зависимости эпизодов инвагинации, как в случае ранее созданной вакцины Rotashield [38, 39]. Клиническая эффективность вакцины RotaRix была доказана в исследовании и составила 85% в отношении последующего развития тяжелого ротавирусного гастроэнтерита. Был отмечен высокий протективный эффект вакцины по отношению к серотипу G1 (91%), к серотипам G3, G4 и G9 (87,3% вместе для всех серотипов), и низкая защита от серотипа G2 (41%). Снижение риска госпитализаций по поводу ротавирусного гастроэнтерита после вакцинации в группе реципиентов составило 85% [21, 39, 40].

Живая оральная пятивалентная реассортантная ротавирусная вакцина (RV5), RotaTeq (Merck&Co., США) была зарегистрирована в США в 2006 г. (в России зарегистрирована в октябре 2012 г.). Она содержит 5 реассортантных вирусов, полученных на основе бычьего и человеческих родительских штаммов [41]. Бычий штамм вируса, использованный при создании вакцины, является непатогенным для человека. Выбор серотипов для создания вакцины обусловлен тем, что более 80% тяжелых ротавирусных гастроэнтеритов во всем мире вызвано именно этими штаммами. Вакцинация предусматривает введение через рот трёх доз детям в возрасте 2, 4 и 6 месяцев. Первая доза вакцины должна быть проведена в период между 6-й и 12-й неделями жизни. Вакцинация должна быть завершена к 32-й неделе жизни. Минимальный интервал между введением доз вакцины составляет 4 недели. Пятивалентная ротавирусная вакцина RotaTeq может использоваться одновременно с другими вакцинами (АКДС-вакциной, инактивированной полиовирусной вакциной, гемофильной вакциной, вакциной против гепатита В, пневмококковой вакциной). Эффективность RotaTeq показана при использовании у недоношенных детей, находящихся в стабильном состоянии. Вакцинация может проводиться и у детей, в семьях которых есть больные с иммунодефицитными состояниями. Вакцинация показала высокую эффективность в отношении снижения числа госпитализаций по поводу ротавирусного гастроэнтерита, вызванного серотипами G1(95%), G3(93%), G4(89%) и G9(100%). После вакцинации RotaTeq риск госпитализации по поводу тяжелого ротавирусного гастроэнтерита в целом снижается на 96%, потребность в экстренной медицинской помощи — на 94%, потребность в обращении к врачу уменьшается на 86% [42 — 44].

На ежегодном конгрессе Европейского общества по изучению инфекционных заболеваний у детей (ESPID, Милан, 2013 г.) были доложены результаты вакцинации детей в различных странах: среди детей младшего возраста через 5 лет после начала массовой вакцинации для профилактики ротавирусной инфекции в Бельгии произошло значительное снижение случаев госпитализаций в связи с ротавирусной инфекцией и острой кишечной инфекцией любой этиологии. Подобные результаты получены в Испании, Италии, Германии и других странах. Было также отмечено, что вакцинация для профилактики ротавирусной инфекции у недоношенных новорожденных характеризовалась безопасностью, идентичной таковой у детей, рожденных в срок. В Мексике, где вакцинация была введена в мае 2007 г., количество госпитализаций детей в возрасте до 5 лет в сезон 2009 г. снизилось на 40%, в Австралии в течение 2 лет после введения вакцинации в июле 2007 г. снижение составило 89 — 94%, в США за 3 года (вакцинация начата с июля 2006 г.) количество госпитализаций снизилось на 58 — 86% [45 — 47].

Экономическая целесообразность программ вакцинации определяется соотношением суммы экономического ущерба от заболеваний, стоимостью вакцинопрофилактики и ее эффективностью. Величины экономического ущерба иллюстрируются большим разбросом значений даже при проведении исследований в одном государстве [48]. В некоторых работах отечественных авторов публикуются данные о сумме экономического ущерба от одного случая ротавирусной инфекции в Российской Федерации и предотвращенные медицинские затраты на терапию РВИ при массовой вакцинации с учетом популяционного эффекта [18, 49, 50, 51].

Эффект применения вакцин, выраженный в снижении частоты летальных исходов, в большинстве публикаций оценивается на основании статистической информации о доле распределения случаев ротавирусной инфекции, сопровождающихся амбулаторным обращением, госпитализацией и нередко летальными исходами. Более 85% всех летальных исходов от РВИ наблюдается в странах Африки и Азии с низкими доходами на душу населения [52]. Именно в данных государствах эффект вакцинации как предотвращение летальных исходов является наиболее выраженным. В странах с высоким уровнем доступности медицинской помощи количество летальных исходов от РВИ очень мало, и эффективность ротавирусных вакцин оценивается в отношении тяжелых форм ротавирусной инфекции. Опыт применения вакцин в различных странах по данным исследователей показал, что эффект вакцинации по предотвращению всех случаев РВИ путем использования

RV1 составляет 70–85%, RV5 – 71–74%, а в отношении тяжелых случаев – 85–93% для RV1 и 98–100% для RV5 [45, 53]. На основании данных, полученных при проведении испытаний эффективности вакцин в конкретных регионах, можно сделать вывод о том, что эффективность на разных территориях может быть разной, даже в отношении РВИ, вызванной одним антигенным типом ротавируса [20]. По данным литературного обзора, эффективность RV5 в отношении форм РВИ, требующих госпитализации (тяжелого и среднетяжелого течения), была высокой вне зависимости от антигенного типа ротавирусов. В исследованиях, проведенных в Центральной Австралии и Бразилии, эффективность RV1 против [P]4G2-типа ротавирусов, составляла в одном случае 51%, а в другом – 85% [46, 54, 55]. В США в первые 2 года применения вакцин эффект снижения показателей госпитализации с РВИ наблюдался также в группе старших детей в возрасте двух-трех лет, которые не были привиты [56]. Аналогичные результаты наблюдались и в других странах. По мнению большинства авторов, этот эффект связан со снижением рисков инфицирования данной возрастной группы со стороны вакцинированных детей. В эти же годы отмечались сезонно-географические изменения подъемов заболеваемости в США. Опыт использования различными странами ротавирусных вакцин доказывает, что в настоящее время они являются наиболее эффективным средством профилактики манифестных форм РВИ на популяционном уровне [43, 47, 57]. Высокая стоимость вакцин является одним из наиболее существенных факторов, ограничивающих включение ротавирусных вакцин в национальные календари профилактических прививок. В настоящее время отдельные государства (Узбекистан, Таджикистан, Киргизия, Молдова) могут рассчитывать на финансовую поддержку со стороны Альянса GAVI (The Global Alliance for Vaccines and Immunisation). Одна из форм финансовой поддержки программ вакцинации заключается в 50% софинансировании Альянсом включения прививок против ротавирусной инфекции в национальные календари [58].

Для России характерно не только низкое количество ассоциированных с РВИ летальных исходов, но и наличие эффективной системы мониторинга этиологии диарейных заболеваний с летальными исходами у детей первых лет жизни. Основным фактором, ограничивающим всеобщее применение ротавирусных вакцин, является высокая стоимость данных препаратов. Определение экономической целесообразности включения ротавирусных вакцин в Национальный календарь профилактических прививок РФ требует проведения независимых фармако-экономических расчетов в различных регионах. Вместе с тем, сегодня,

согласно заключению экспертов ВОЗ, «лучшим раствором для предотвращения тяжелой ротавирусной диареи должна стать ротавирусная вакцина». На сегодняшний день это решение является оптимальным для Российской Федерации, учитывая следующие условия: отсутствие положительной тенденции в коммунальном обустройстве отдельных регионов страны, отсутствие специфических средств лечения ротавирусной инфекции, чрезвычайно высокую контагиозность и широкое распространение ротавирусной инфекции. В настоящее время в различных странах мира зарегистрированы 2 вакцины, показавшие высокую эффективность и безопасность в клинических исследованиях. Применение этих вакцин может способствовать значимому снижению тяжелых форм ротавирусной инфекции у детей раннего возраста, госпитализаций и смертности от ротавирусного гастроэнтерита [18, 49, 51].

#### Литература

1. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2013 году». – 2014. – С. 96–97.
2. Parashar, U.D. Rotavirus and severe childhood diarrhea / U.D. Parashar [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2006. – V. 12. – P. 304–306.
3. Черепанова, Е.А. Особенности эпидемиологии ротавирусной инфекции в Российской Федерации в 2000–2010 годах / Е.А. Черепанова [и др.] // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* – 2012. – № 2 (63). – С. 38–41.
4. Подколзин, А.Т. Надзор за ротавирусной инфекцией по данным госпитализации в отдельных городах РФ за 2005–2007 гг. / А.Т. Подколзин [и др.] // *Инфекционные болезни.* – 2008. – № 6(4). – С. 28–32.
5. Васильев, Б.Я. Острые кишечные инфекции. Ротавирусы и ротавирусная инфекция / Б.Я. Васильев, Р.И. Васильева, Ю.В. Лобзин. – СПб.: Лань, 2000. – 272 с.
6. Гречуха, Т.А. Новые возможности профилактики инфекционных заболеваний. Вакцинация от ротавирусной инфекции / Т.А. Гречуха [и др.] // *Педиатрическая фармакология.* – 2013. – № 10 (6). – С. 6–9.
7. Баранов, А.А. Контроль за инфекциями с преимущественно энтеральной передачей средствами специфической профилактики в Республике Беларусь, Республике Казахстан, Российской Федерации и Украине: современное состояние вопроса / А.А. Баранов [и др.] // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.* – 2008. – № 6. – С. 3–17.
8. Кригер, Е.А. Внутрибольничная ротавирусная инфекция у детей / Е.А. Кригер, О.В. Самадова, С.Ю. Назаренко // *Инфекционные болезни.* – 2013. – № 3. – С. 62–65.
9. Nitsch-Osuch, A. Nosocomial rotavirus gastroenterocolitis in children hospitalized primarily due to respiratory infections / A. Nitsch-Osuch [et al.] // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2013. – V. 755. – P. 267–274.
10. Hu, L. Rotavirus non-structural proteins: structure and function / L. Hu [et al.] // *Current Opinion in Virology.* – 2012. – V. 2. – P. 380–388.
11. Podkolzin, A.T. Hospital based surveillance of rotavirus and other viral agents of diarrhea in children and adults in Russia 2005–2007 / A.T. Podkolzin [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2009. – V. 200. – P. 228–233.

12. Подколзин, А.Т. Позитивные и проблемные аспекты применения ротавирусных вакцин / А.Т. Подколзин [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2013. — № 1 (68). — С. 80–89.

13. Jiang, B. The role of serum antibodies in the protection against rotavirus disease: an overview / B. Jiang [et al.] // Clin Infect Dis. — 2002. — V. 34. — P. 1351–1361.

14. Clark, H.F. Protective effect of WC3 vaccine against rotavirus diarrhea in infants during a predominantly serotype 1 rotavirus season / H.F. Clark [et al.] // J. Infect. Dis. — 1988. — V. 158. — P. 570–587.

15. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Suspension of rotavirus vaccine after reports of intussusception—United States, 1999. Morb. Mortal. Wkly. Rep. — 2004. — V. 53. — P. 786–789.

16. Ruiz-Palacios, G.M. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis / G.M. Ruiz-Palacios [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2006. — V. 354. — P. 11–22.

17. Heaton, P.M. Development of a pentavalent rotavirus vaccine against prevalent serotypes of rotavirus gastroenteritis / P.M. Heaton [et al.] // J. Infect. Dis. — 2005. — V. 192(Suppl.). — P. 17–21.

18. Offit, P.A. RotaTaq: a pentavalent bovine-human reassortant rotavirus vaccine / P.A. Offit [et al.] // Pediatr. Ann. — 2006. — V. 35. — P. 29–34.

19. Shai, S. Rotavirus disease in Germany—a prospective survey of very severe cases / S. Shai [et al.] // Pediatr. Infect. Dis. J. — 2013. — V. 32(2). — P. 62–67.

20. Dey, A. Changes in hospitalizations for acute gastroenteritis in Australia after the national rotavirus vaccination program / A. Dey [et al.] // Med. J. — 2012. — V. 197. — P. 453–457.

21. Костинов, М.П. Экономическая эффективность вакцинации против ротавирусной инфекции в Российской Федерации / М.П. Костинов [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. — 2012. — № 3. — С. 51–55.

22. Шаханина, И.Л. Экономические потери от инфекционной заболеваемости в России: величины и тенденции / И.Л. Шаханина [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2003. — № 4. — С. 19–21.

23. Рудакова, А.В. Оценка предотвращенных затрат на терапию ротавирусной инфекции при вакцинации 5-валентной вакциной в Российской Федерации / А.В. Рудакова [и др.] // Журнал инфектологии. — 2014. — Т. 6, № 2. — С. 71–75.

24. WHO. Global rotavirus surveillance network—a strategic review of the first 5 years (2008–2012) // Weekly Epidemiological Record. — 2014. — V. 89(30). — P. 337–344.

25. WHO. Generic protocol for monitoring of rotavirus vaccination on gastroenteritis disease burden and viral strains. IVB.08.16.

26. Satadi, M.A. Hospital-based surveillance to evaluate the impact of rotavirus vaccination in San Paulo, Brazil / M.A. Satadi [et al.] // Pediatr. Infect. Dis. J. — 2010. — V. 29. — P. 1019–1022.

27. Payne, D.C. Direct and indirect effects of rotavirus vaccination upon childhood hospitalizations in US Counties, 2006–2009 / D.C. Payne [et al.] // Clin. Inf. Dis. — 2011. — V. 53(3). — P. 245–253.

28. Paulke-Korinek, M. Herd immunity after two years of the universal mass vaccination program against rotavirus gastroenteritis in Austria / M. Paulke-Korinek [et al.] // Vaccine. — 2011. — V. 29. — P. 2791–2796.

## References

1. Gosudarstvennyj doklad «O sostoyanii sanitarno-ehpidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossijskoj Federatsii v 2013 godu»; 96–97(in Russian).

2. Parashar U.D. Rotavirus and severe childhood diarrhea / U.D. Parashar [et al.] // Emerg. Infect. Dis. — 2006. — V. 12. — P. 304–306.

3. Cherepanova E.A. Ehpide-miologiya i vaksinoprofilaktika. 2012;2(63);38–41(in Russian).

4. Podkolzin A.T. Infektsionnye bolezni. 2008;6(4);28–32(in Russian).

5. Vasil'ev B.YA. Acute intestinal infections. Rotavirus and rotavirus infection. /Vasiliev BJ, Vasilyeva RI, UV Lobzin/ SPb; 2000(in Russian).

6. Grechukha T.A. Pediatricheskaya farmakologiya 2013;10(6);6–9(in Russian).

7. Baranov A.A. Ehpide-miologiya i Vaksinoprofilaktika 2008;6;3–17(in Russian).

8. Kriger E.A. Infektsionnye bolezni. 2013; 3; 62–65(in Russian).

9. Nitsch-Osuch A. Nosocomial rotavirus gastroenterocolitis in children hospitalized primarily due to respiratory infections/ A. Nitsch-Osuch. [et al.] // Adv.Exp.Med.Biol. — 2013. — V.755. — P. 267–274.

10. Hu L. Rotavirus non-structural proteins: structure and function /L. Hu [et al.] //Current Opinion in Virology. — 2012. — V.2. — P. 380–388.

11. Podkolzin A.T. Hospital based surveillance of rotavirus and other viral agents of diarrhea in children and adults in Russia 2005–2007/ A.T. Podkolzin [et al.] // J. Infect. Dis. — 2009. — V.200. — P. 228–233.

12. Podkolzin A.T. Ehpide-miologiya i vaksinoprofilaktika. 2013;1(68);80–89(in Russian).

13. Jiang B. The role of serum antibodies in the protection against rotavirus disease: an overview /B.Jiang [et al.] //Clin Infect Dis. 2002. V. 34. — P. 1351–1361.

14. Clark H.F. Protective effect of WC3 vaccine against rotavirus diarrhea in infants during a predominantly serotype 1 rotavirus season / H.F. Clark [et al.] // J. Infect. Dis. — 1988. — V.158. — P. 570–587.

15. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Suspension of rotavirus vaccine after reports of intussusception—United States, 1999. Morb. Mortal. Wkly. Rep. — 2004. — V.53. — P. 786–789.

16. Ruiz-Palacios G.M. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis /G.M. Ruiz-Palacios [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2006. — V. 354. — P. 11–22.

17. Heaton P.M. Development of a pentavalent rotavirus vaccine against prevalent serotypes of rotavirus gastroenteritis / P.M. Heaton [et al.] // J. Infect. Dis. — 2005. — V. 192(Suppl.). — P. 17–21.

18. Offit P.A. RotaTaq: a pentavalent bovine-human reassortant rotavirus vaccine /P.A. Offit [et al.] //Pediatr. Ann. — 2006. — V. 35. — P. 29–34.

19. Shai S. Rotavirus disease in Germany—a prospective survey of very severe cases/S. Shai [et al.] // Pediatr. Infect. Dis. J. — 2013. — V. 32(2). — P. 62–67.

20. Dey A. Changes in hospitalizations for acute gastroenteritis in Australia after the national rotavirus vaccination program /A.Dey [et al.] //Med. J. — 2012. — V. 197(8). — P. 453–457.

21. Kostinov M.P. Zhurnal mikrobiologii, ehpidemiologii i immunobiologii. 2012;3;51–55(in Russian).

22. Shakhani I.L. Ehpide-miologiya i infektsionnye bolezni. 2003;4;19–21(in Russian).

23. Rudakova A.V. Zhurnal infektologii.2014;6(2);71-75(in Russian).
24. WHO. Global rotavirus surveillance network-a strategic review of the first 5 years (2008 – 2012) //Weekly Epidemiological Record. – 2014. – V. 89(30). – P. 337–344.
25. WHO. Generic protocol for monitoring of rotavirus vaccination on gastroenteritis disease burden and viral strains. IVB.08.16.
26. Satadi M.A. Hospital-based surveillance to evaluate the impact of rotavirus vaccination in San Paulo, Brazil /M.A.Satadi [et al.] // Pediatr. Infect. Dis. J. – 2010. – V. 29. – P. 1019–1022.
27. Payne D.C. Direct and undirect effects of rotavirus vaccination upon childhood hospitalizations in US Counties, 2006 – 2009 /D.C. Payne [et al.] //Clin. Inf. Dis. -2011. – V. 53(3). – P. 245–253.
28. Paulke-Korinek M. Herd immunity after two years of the universal mass vaccination program against rotavirus gastroenteritis in Austria / M. Paulke-Korinek [et al.] // Vaccine. – 2011. – V. 29. – P. 2791 – 2796.

---

*Автор:*

*Денисюк Нина Борисовна* – доцент кафедры эпидемиологии и инфекционных болезней Оренбургской государственной медицинской академии, к.м.н.; тел.: +7-922-621-12-60, e-mail: denisuknina@mail.ru