

ВИРУСНЫЕ ГАСТРОЭНТЕРИТЫ У ДЕТЕЙ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭПИДЕМИОЛОГИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ

К.Д. Ермоленко^{1,2}, Ю.В. Лобзин^{1,3}, Н.В. Гончар^{1,3}

¹ Научно-исследовательский институт детских инфекций, Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия

³ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Viral gastroenteritis in children: modern concepts of epidemiology and prevention

K.D. Ermolenko^{1,2}, Yu.V. Lobzin^{1,3}, N.V. Gonchar^{1,3}

¹ Science Research Institute of Children's Infections, Saint-Petersburg, Russia

² Saint-Petersburg Science Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur, Saint-Petersburg, Russia

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Проанализировано более 60 оригинальных статей и обзоров с целью изучения современного состояния вопросов эпидемиологии и профилактики острых кишечных инфекций (ОКИ) вирусной этиологии в мире.

Интерес к проблеме вирусных ОКИ определяется их широчайшей распространённостью и огромными затратами, связанными с устранением их последствий. Известны как минимум 8 семейств вирусов, являющихся причиной развития острых гастроэнтеритов. В расширение представлений об эпидемиологии вирусных гастроэнтеритов существенный вклад внесла возрастающая доступность современных методов диагностики. Лидирующие позиции в этиологической диагностике вирусных диарей принадлежит полимеразной цепной реакции. Структура вирусных ОКИ в Российской Федерации сопоставима со среднестатистическими мировыми показателями. Наиболее значимыми по частоте возбудителями являются ротавирусы и норовирусы. В статье отражены современные тенденции в эпидемиологии острых вирусных диарейных заболеваний: особенности циркуляции доминирующих и редких серотипов ротавирусов в различных регионах; сезонные изменения доминирующих штаммов ротавирусов; увеличение частоты норовирусных гастроэнтеритов в структуре ОКИ и повышение летальности детей от норовирусной инфекции. Представлены данные о филогенетическом разнообразии норовирусов и особенностях циркуляции GI и GII генотипов. После введения массовой вакцинации против ротавирусов в развитых странах повышается доля астровирусной и аденовирусной инфекции в структуре ОКИ. Высокая частота астровирусной инфекции отмечается у лиц со сниженным иммунитетом. Замечен рост частоты смешанных вирусных и вирусно-бактериальных ассоциаций возбудителей, учащение регистрации ОКИ у детей, вызванных редко встречающимися вирусами и вирусами, поражающими животных.

Приведены сведения об эффективности вакцинации от ротавирусов в различных регионах мира, о раз-

Abstract

More than 60 original articles and reviews were analyzed in order to study the current state of the epidemiology and prevention of acute intestinal infections (AII) of viral etiology in the world.

Interest in a problem of viral AII is determined by their widest prevalence and huge costs associated with the elimination of their consequences. There are at least eight families of viruses that are the cause of acute gastroenteritis. The expansion of the ideas on the epidemiology of viral gastroenteritis has made a significant contribution to increasing the availability of modern diagnostic methods. Leading positions in the etiological diagnosis of viral diarrhea belong to the polymerase chain reaction. The structure of the viral AII in Russia is comparable with the average global rate. The most important frequency agents are rotaviruses and noroviruses. The article reflects the current trends in the epidemiology of acute viral diarrheal diseases: particularly dominant circulating serotypes of rotavirus and rare serotypes in various regions; seasonal changes of dominant strains of rotaviruses; increased frequency of norovirus gastroenteritis in the structure of the AII and increase mortality of children from norovirus infection. Presents data on the phylogenetic diversity of noroviruses and features of GI and GII circulation of genotypes. After the introduction of mass vaccination against rotaviruses in developed countries increases the share of astroviral and adenoviral infection in the structure of the AII. High frequency of astroviral infection is noticed in people with immunodeficiency. Much attention in article is paid to the increase in incidence and mortality of noroviruses, rise in detection rate of mixed viral and viral-bacterial associations and often registration of rare viruses and animal viruses in children.

Presents data on the effectiveness of vaccination against rotaviruses in different regions of the world, the development of new vaccines for the prevention of norovirus gastroenteritis.

New knowledge about the epidemiology of viral gastroenteritis will contribute to the development of effective

работке новых вакцин для профилактики норовирусных гастроэнтеритов.

Новые знания об эпидемиологических особенностях вирусных гастроэнтеритов будут способствовать разработке эффективных мер специфической профилактики, основанных на внедрении вакцинации против наиболее распространённых серогрупп возбудителей и применении вакцинных препаратов с высокой иммуногенностью.

Ключевые слова: кишечные инфекции, вирусные диареи, дети, ротавирусы, норовирусы диагностика, полимеразная цепная реакция, вакцинация.

Введение

Во всех странах мира возбудители вирусной природы являются основной причиной острых кишечных инфекций (ОКИ). По данным Всемирной организации здравоохранения, среди 1 – 1,2 млрд «диарейных» заболеваний, регистрируемых ежегодно, от 49 до 67% приходится на вирусные инфекции [1]. Выбор мер, необходимых для эффективного снижения заболеваемости и контроля за распространением вирусных диарей, является одной из важнейших проблем, стоящих перед системой здравоохранения как в развивающихся, так и в развитых странах [2 – 4].

Вирусные гастроэнтериты наиболее актуальны среди детского населения. Исследованиями последних лет показано, что не менее 5 млн детей ежегодно умирают от кишечных инфекций и их осложнений, и это составляет около 5% от общей детской смертности [2].

Известны как минимум восемь различных семейств вирусов, инфицирование которыми приводит к развитию острой диареи у человека, – Reoviridae (род Rotavirus), Caliciviridae (роды Norovirus, Sapovirus), Adenoviridae (род Mastadenovirus), Astroviridae (род Astrovirus), Picornaviridae (роды Enterovirus, Parechovirus, Kobuvirus – агент Аичи), Coronaviridae (роды Coronavirus, Torovirus), Parvoviridae (род Bocavirus), Picobirnaviridae (род Picobirnavirus) [5]. Наиболее значимыми по частоте возбудителями являются ротавирусы и норовирусы. Их доля в структуре ОКИ составляет от 40 до 79% в зависимости от возрастной группы детей и региона [6, 7]. Однако за последнее десятилетие нозологическая структура острых диарейных заболеваний вирусной этиологии претерпела значительные изменения [7].

В расширение представлений об эпидемиологических особенностях вирусных гастроэнтеритов существенный вклад внесли возрастающая доступность методов лабораторной диагностики и совершенствование методов регистрации и мониторинга ОКИ, позволившие рутинно выявлять разнообразных возбудителей вирусных диарей [8].

measures of specific preventive maintenance, based on the introduction of vaccination against the most common serogroups of pathogens and application of vaccines with high immunogenicity.

Key words: *intestinal infections, viral diarrhea, children, rotaviruses, noroviruses diagnosis, polymerase chain reaction, vaccination.*

Серологические методы и, в частности, иммуноферментный анализ (ИФА) и реакция латекс-агломинации, направленные на обнаружение антигенов вирусов в фекалиях (не только ротавирусов и норовирусов, но и аденовирусов, астровирусов и калицивирусов), до недавнего времени являлись наиболее распространёнными по причине своей сравнительной дешевизны, простоты применения и быстроты получения результата [8, 9].

Данная группа методов уступила место полимеразной цепной реакции (ПЦР). Лидирующие позиции ПЦР-диагностики объясняются возможностью одновременного выявления большого количества возбудителей, а также более высокой чувствительностью по сравнению с серологическими методами: для верификации ОКИ достаточно концентрации 1000 копий вируса в 1 г исследуемого материала [8, 10].

При проведении эпидемиологических исследований и в других научных целях активно применяются электронная микроскопия и иммуно-электронная микроскопия, являющаяся единственным методом, позволяющим одновременно выявлять и типировать несколько вирусных патогенов. Однако метод имеет довольно низкую чувствительность и требует наличия квалифицированного персонала и дорогостоящего оборудования [11].

Помимо традиционных методов, всё активнее внедряются методы автоматизированной диагностики вирусных кишечных инфекций. Разработаны биочипы, предназначенные для идентификации основных возбудителей диарей. Преимуществом данных систем является их сравнительная простота и более низкая себестоимость при обследовании большого количества образцов [10]. Для этиологической диагностики вирусных диарей в современных условиях применяется полногеномное секвенирование, отличающееся высокой достоверностью, а также способностью выявлять ассоциации нескольких возбудителей [11].

Несмотря на наличие целого арсенала средств по диагностике вирусных гастроэнтеритов, частота их верификации невысока [1, 6]. В нашей стране за 2014 г. было зарегистрировано 472 574 случая

ОКИ у детей до 14 лет, установить этиологию возбудителя удалось только у 39,2% пациентов [12, 13]. Частота этиологической диагностики вирусных гастроэнтеритов сопоставима в странах Евросоюза и США, где она составляет 28 – 67% и 58% соответственно [7, 14].

В условиях широчайшей распространённости ОКИ и ограниченности средств, направляемых на их диагностику, возрастает значение эпидемиологических исследований в этой области. В научной литературе имеется большое количество публикаций, посвящённых учету распространённости возбудителей кишечных инфекций в различных регионах мира. Разнообразие накопленного фактического материала обуславливает необходимость динамического изучения данной проблемы с анализом географических особенностей распространения ОКИ.

Цель исследования – изучение вопросов эпидемиологии и профилактики вирусных диарей в различных регионах.

Для реализации поставленной цели было проанализировано более 60 оригинальных статей и обзоров, посвященных распространённости вирусных возбудителей в различных странах, а также в Российской Федерации.

Актуальность изучения эпидемиологии вирусных гастроэнтеритов подтверждается большим количеством работ, публикуемых ежегодно в научных журналах. Так, за последние 5 лет, по данным национальной электронной медицинской библиотеки США (Pubmed), ежегодно публиковалось не менее 1200 оригинальных исследований (рис. 1), причем не менее двух третей работ были посвящены изучению особенностей распространения ротавирусов и норовирусов, что подчеркивает их лидирующее значение в развитии инфекционной патологии желудочно-кишечного тракта.

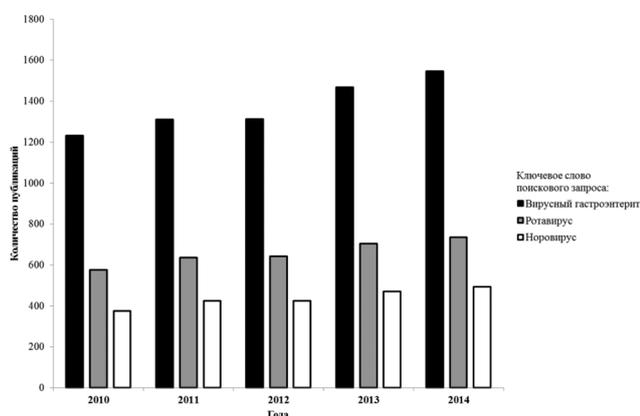


Рис. 1. Количество публикаций, посвященных вирусным гастроэнтеритам, в медицинских журналах, по данным PubMed

Повышенный научный интерес к проблеме вирусных ОКИ определяется их широчайшей распространённостью и огромными затратами, связанными с устранением их последствий. Только в США ежегодно регистрируют не менее 6 млн визитов детей к врачу по поводу ОКИ. Не менее чем у 1 из 50 детей тяжесть состояния требует лечения в круглосуточном стационаре. Вирусные гастроэнтериты различной этиологии являются причиной 7–10% случаев госпитализации детей в возрасте до 18 лет, и на их долю приходится от 3 до 5% дней работы койки, при этом 95% детей, госпитализируемых в странах Европы и США с вирусными гастроэнтеритами, относятся к возрастной группе младше 5 лет [15, 16]. Частота стационарного лечения детей, больных ротавирусной инфекцией (РВИ), в индустриальных странах Европы значительно варьирует (табл. 1), что может быть отчасти связано с различиями в организации медицинской помощи.

Таблица 1

Частота госпитализаций детей младше 5 лет в связи с ротавирусной инфекцией в индустриальных странах [17]

Сравниваемые страны	Частота госпитализации	
	на 100 тыс. детей	по отношению к количеству выявленных эпизодов РВИ
Испания	250	1/80
Голландия	270	1/74
Польша	310	1/65
Швеция	370	1/54
Великобритания	520	1/38
Финляндия	610	1/33
Австралия	750	1/27
Венгрия	840	1/24

Частота обращения за медицинской помощью по поводу вирусных гастроэнтеритов варьирует в зависимости от региона и в среднем составляет от 1 до 5 случаев для 1 ребенка за год [17]. Несмотря на значительное снижение смертности детей от вирусных диарей и частоты среднетяжелой и тяжелой форм данной патологии, у реконвалесцентов отмечается рост числа постинфекционных гастроэнтерологических заболеваний [18].

Этиологическая структура вирусных кишечных инфекций имеет целый ряд региональных особенностей. Нельзя не отметить, что на формирование данных о структуре вирусных диарей существенное влияние оказывает не только наличие

значимой доли бактериальных и паразитарных диарей в странах Африки и Азии, но и недостаточная регистрация и верификация выявленных случаев ОКИ. Большинство случаев вирусных гастроэнтеритов протекают в легкой и среднетяжелой форме и не требуют обращения за медицинской помощью, что также приводит к снижению показателей заболеваемости вирусными кишечными инфекциями по сравнению с реальной эпидемиологической ситуацией.

Структура вирусных кишечных инфекций в Российской Федерации сопоставима со средне-статистическими показателями в мире (табл. 2). Более того, в нашей стране отмечается относительное доминирование вирусных возбудителей, превосходящее некоторые страны Европейского региона.

Таблица 2

Частота вирусных гастроэнтеритов различной этиологии среди детей, госпитализированных в круглосуточные стационары [19, 20]

Возбудители вирусных гастроэнтеритов	Частота вирусных гастроэнтеритов, %	
	во всем мире	в Российской Федерации
Ротавирусы	39,4	41,7
Норовирусы	15,6	21,8
Аденовирусы	4,7	3,1
Астровирусы	2,9	1,4
Суммарная доля вирусных возбудителей	59,4	68,1

Эпидемиологические особенности ротавирусной инфекции

В настоящее время наиболее хорошо изучена распространённость РВИ, показатели которой в различных регионах варьируют от 19 до 57% (табл. 3). До внедрения вакцинации против РВИ даже в экономически развитых странах во время повышения заболеваемости вирусными ОКИ в холодные месяцы года частота ротавирусных гастроэнтеритов превышала 50% всех случаев острых диарейных заболеваний. Однако в последнее время доля ротавирусных гастроэнтеритов в странах с обязательной вакцинацией против РВИ стала кардинально снижаться.

Наиболее высокая распространенность ротавирусных гастроэнтеритов отмечается в развивающихся странах Азии и Африки. В Европе доля РВИ в структуре ОКИ колеблется: от 19,1% в Дании до 55,2% в Испании. В нашей стране сохраняется тенденция к росту заболеваемости РВИ среди детского населения. По данным разных авторов, ротавирус ответственен за развитие 40% случаев ОКИ у детей до 14 лет [20], а в возрастной категории до 5 лет — 55–60% [21, 24].

Накоплена обширная информация о большом генетическом и антигенном многообразии ротавирусов, вызывающих ОКИ у людей [22, 25]. В большинстве случаев РВИ у детей ассоциирована с вирусами серогруппы А. Среди ротавирусов человека группы А различают 10 G серотипов (детерминируются гликопротеином VP7), 9 «Р»-серотипов (детерминируются протеазочувствительным белком VP4) и 11 [Р]-генотипов. Гены, кодирующие VP4 и VP7, могут подвергаться независимому перераспределению, что увеличивает многообразие

Таблица 3

Распространённость ротавирусных гастроэнтеритов у детей младше 5 лет в различных регионах среди пациентов с установленной этиологией ОКИ [19–23]

Годы проведения исследований	Регион	Количество исследований	Диагностический метод	Количество обследованных детей	Доля лиц с ротавирусным гастроэнтеритом, %
2006–2014	Европа	23	ПЦР, ИФА	15 170	32,3
2010–2015	Азия	12	ПЦР, ИФА	21 134	37,2
2012	Австралия	1	ПЦР	1300	37,8
2006–2009	Северная Америка	3	ПЦР	21 560	22,1
2005–2006	Южная Америка	2	ПЦР, ИФА	16 237	20,2
2012–2015	Африка	4	ПЦР	2237	44,3
2010–2013	Весь мир	242	ПЦР, ИФА	228 277	38,2

природных штаммов ротавируса за счет существования различных комбинаций G и [P].

К настоящему времени показано существование географических различий в распространенности различных серотипов и генотипов кишечных вирусов, установлен факт их временного перераспределения, зафиксировано появление большого количества нетипируемых штаммов и постоянно сообщается о находках новых, эпидемически значимых вариантов ротавирусов. Показаны существенные отличия в клинико-иммунологических особенностях течения РВИ, вызываемой различными серотипами возбудителя. Большое значение в наше время приобрели эпидемиологические исследования распространенности различных серотипов ротавирусов (табл. 4) [26].

В Российской Федерации до 50% случаев РВИ связано с серотипом ротавируса G4P[8], реже встречаются вирусы серотипа G1P[8] [20, 21].

Получены доказательства в поддержку идеи о сезонных изменениях штаммов ротавирусов группы А, представляющих собой возможный приспособительный механизм, который используется вирусами для того, чтобы избежать коллективного иммунитета (приобретенного населением в результате предыдущих инфекций) и, таким образом, сохраняться в популяции [29]. Фиксируется появление принципиально новых клинически и эпидемиологически значимых генетических вариантов ротавирусов группы С и очень редких для человека генотипов ротавирусов, вызывающих диарею у животных [30]. Тем не менее, повсеместное относительное постоянство циркуляции доми-

нирующих серотипов ротавирусов является важным фактором дизайна создаваемых поливалентных вакцин для профилактики ОКИ у детей [21].

Эпидемиологические особенности норовирусной инфекции

Важную роль в развитии ОКИ всё чаще играют норовирусы. Норовирусная инфекция (НВИ) у детей инициируется очень небольшим количеством вирусных частиц и характеризуется кратковременным постинфекционным иммунитетом. Последнее, наряду с выраженной способностью вируса к изменчивости, является причиной высокой заболеваемости и низкой эффективности вакцинальных препаратов, доступных для практического использования [31].

Среди всех возбудителей кишечных инфекций НВИ занимает третье место по количеству летальных исходов у детей, уступая только ротавирусам и шигеллам. По данным Всемирной организации здравоохранения, только в 2013 г. от норовирусных гастроэнтеритов погибло не менее 71 тыс. детей. Норовирус ответственен за возникновение не менее 1/5 всех острых гастроэнтеритов у детей в странах с низкой смертностью от ОКИ [6]. Норовирусы также являются наиболее частой причиной эпидемических вспышек кишечных инфекций (в США доля этого инфекционного агента составляет до 90%).

Распространенность норовирусных гастроэнтеритов в разных странах у детей младше 5 лет весьма колеблется и заметно отличается вне зависимости от принадлежности стран к тому или иному континенту (табл. 5).

Таблица 4

Доминирующие и редкие серотипы ротавирусов в регионах мира

Регион	Комбинация G-P		Годы наблюдений	Ссылки
	Доминирующие серотипы	Редкие серотипы		
Европа	G2P[8], G1P[8], G2P[4], G9P[8]	G2P[10], G4P[10], G8P[4], G9P[11], G10P[8]	2006 – 2007	26
Азия	G1P[8], G9P[8], G2[4], G12P[6]	G2[4], G12P[6]	2001 – 2006	25
Северная Америка	G1P[8], G2P[4], G3P[8]	G9P[8], G9P[6], G1P[4], G1P[6], G2P[8], G3P[9]	1996 – 1999	27
Южная Америка	G1P[8], G4 P[8], G2 P[4], G3P[8]	G9P[8], G9P[4], G9P[6], G1P[4], G1P[6], G2P[6], G4P[4]	1996 – 2003	28
Африка	G1P[8], G8P[6]	G4P[6]	2007 – 2010	19

Распространённость норовирусных гастроэнтеритов у детей младше 5 лет в различных регионах мира среди пациентов с установленной этиологией кишечных инфекций [20, 32, 33]

Регионы мира	Метод выявления возбудителя	Количество обследованных пациентов	Доля лиц с норовирусным гастроэнтеритом, %
Европа			
Германия*	ПЦР	217	21
Англия	ПЦР	2422	36
Голландия	ПЦР	857	16
Россия	ПЦР	4155	21,8
Азия			
Индия	ПЦР	350	16
Китай	ПЦР	4123	26
Южная Америка			
Перу	ПЦР	233	31
Чили	ПЦР	162	5
Северная Америка			
США	ПЦР	2314	17
Канада	ПЦР	8703	20

* — в исследование вошли дети в возрасте до 16 лет.

В отдельных странах НВИ занимают наибольшую долю в структуре ОКИ у детей, что подтверждают данные обследования 644 госпитализированных детей с острым гастроэнтеритом в Турции в 2009 г., когда самой частой причиной заболевания была признана НВИ (42,4% случаев), в то время как РВИ выявлялась реже — в 23% случаев [33].

Имеются сведения, что в экономически развитых странах Европы острые вирусные диареи у взрослых в 49% случаев также обусловлены НВИ [32]. Более того, данный возбудитель в последнее время был определен в качестве основной причины диареи путешественников в США, Мексике, Гватемале и Индии [34].

Одним из важных направлений эпидемиологических исследований является изучение спектра серотипов норовируса и определение связи тяжести клинической картины НВИ с определенными серотипами возбудителя [33]. Полученные данные показывают, что при манифестных формах НВИ и бессимптомном носительстве норовирусов имеет место высокая степень разнообразия генотипов возбудителя (рис. 2).

Более распространены норовирусы GII генотипа. Вирусы GI-генотипа чаще, чем вирусы GII-генотипа, ассоциированы с водными вспышками кишечных инфекций по причине более высокой их устойчивости в водной среде. Кроме того, по-

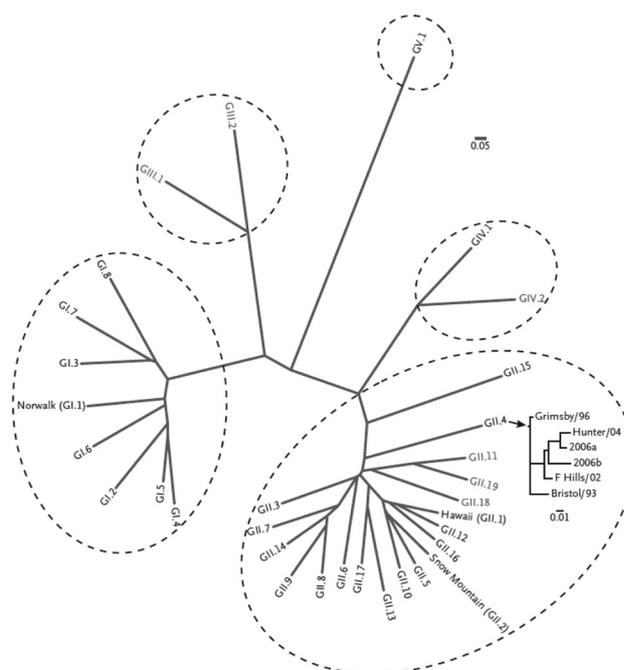


Рис. 2. Филогенетическое древо норовирусов. Рисунок с внесенными изменениями заимствован [9]

казана высокая частота обнаружения норовирус-генотипа GI при бессимптомном носительстве [35]. Однако стоит отметить, что до последнего времени проведено сравнительно мало исследований, направленных на установление господствующих групп норовирусов в различных регионах мира.

Было, в частности, показано, что норовирус-генотипа GII.4 является одной из главных причин острых гастроэнтеритов у детей по всему миру [36]. Норовирус данного генотипа был идентифицирован также у значительной доли детей (27,3% случаев) с персистирующей диареей в Китае [37]. В то же время норовирусы других генотипов — GII.2, GII.3, GII.6, GII.8, GII.7, GII.12, GII.14, GI.4, GI.5 — встречаются значительно реже [38]. Имеются сведения о постоянном обновлении набора инфицирующих штаммов норовируса генотипов GII и GI в динамике многолетнего наблюдения эпидемического процесса [36].

В течение нескольких последних лет штаммы норовирусов, обычно выявляемые у пожилых пациентов с диареей, все чаще обнаруживают и у детей. При этом частота острых гастроэнтеритов вирусной этиологии зависит от времени года (более высокая в холодный период) и возраста детей (более высокая у детей до двух лет) [39].

Дальнейшее изучение эпидемиологии НВИ может способствовать совершенствованию мер профилактики данного заболевания по причине наличия существенных отличий в особенностях иммунного ответа к различным генотипам норовирусов. Так, напряженность постинфекционного иммунитета (частота положительной сероконверсии и среднегеометрический уровень антител) у реконвалесцентов ОКИ норовирусной этиологии, обусловленной генотипом GI, значительно меньше, чем при таковой, обусловленной генотипом GII, что может способствовать повторному инфицированию [40]. В свою очередь, бессимптомное «носительство» диареегенных норовирусов, очевидно, имеет определенное значение в поддержании эпидемического процесса и является одной из причин внутрибольничного заражения, что доказывают факты обнаружения норовирусов у пациентов, госпитализированных при отсутствии признаков диарейного синдрома [38].

Эпидемиологические особенности смешанных и редких вирусных кишечных инфекций

Результаты, полученные при обследовании методом ПЦР на широкий спектр возбудителей пациентов с симптомами ОКИ, позволили по-новому взглянуть на проблему сочетания вирусных агентов. Исследователи из Малайзии отмечали ко-инфекцию ротавирусной и норовирусной этиологии у 41% пациентов с инфекционными диареями. Авторами была установлена возможность частого

одновременного инфицирования детей младше 5 лет (до 36%) сочетанием норовирусов с другими возбудителями вирусной природы: адено-, астро-, бокавирусами [41].

По данным молекулярно-генетического анализа, 225 образцов фекалий детей до 14 лет, больных острым гастроэнтеритом, проведенного в Бразилии, сочетание норовирусов с аденовирусами составило 16%, с ротавирусами — 12%; у 4% пациентов отмечалось сочетание норовирусов с астровирусами [21]. Высокая частота смешанных вирусных ОКИ у пациентов детского возраста отмечается и по данным европейских исследователей. Среди 143 детей, госпитализированных в круглосуточные стационары в Голландии, сочетание нескольких вирусных патогенов наблюдалось в 40% случаев [42].

Столь значимая частота выявления сочетанных вирусных инфекций заставила более внимательно относиться к более редким, чем норовирусы и ротавирусы, возбудителям кишечных инфекций, среди которых астровирусы в последнее время вызывают наибольший научный интерес. Астровирусы являются второй по значимости после ротавирусов причиной эпидемических вспышек ОКИ в таких регионах, как Юго-Восточная Азия, Северная и Латинская Америка, а вклад астровирусов в спорадическую инфекционную заболеваемость варьирует от 4 до 17%. После введения массовой вакцинации против РВИ в развитых странах доля астровирусной инфекции в структуре ОКИ превышает 20%. Высокая частота астровирусной инфекции отмечается у лиц со сниженным иммунитетом: у ВИЧ-инфицированных лиц с хронической персистирующей диареей астровирус выделяется в 12% случаев [21]. Кроме того, по результатам эпидемиологических исследований было установлено, что не менее 70% клинически здоровых детей в возрасте от 3 до 10 лет в США имеют антитела к этим вирусам [43].

Доля аденовирусной инфекции в общей структуре вирусных гастроэнтеритов также значительно меньше, чем норовирусной и ротавирусной. По данным разных авторов, аденовирусы серогрупп 40 и 41, тропные к кишечному эпителию, вызывают от 3 до 15% эпизодов острых гастроэнтеритов, причем чаще у детей в возрасте до 2 лет. Особенностью аденовирусного гастроэнтерита является более длительный инкубационный период, составляющий 8–10 дней, что затрудняет своевременное определение источника инфекции [43].

Развитие мер специфической профилактики вирусных кишечных инфекций у детей

Особенностью вирусных кишечных инфекций является отсутствие значимого эффекта от проводимых санитарно-гигиенических мер на общую

инфекционную заболеваемость населения. Это объясняется, в первую очередь, высокой устойчивостью кишечных вирусов в окружающей среде и низкой инфицирующей дозой возбудителей. В ряде исследований было показано, что мероприятия, направленных на улучшение санитарного состояния населения, недостаточно для эффективной защиты населения от вирусных кишечных инфекций [44].

В современных условиях широкое распространение получила специфическая профилактика РВИ. В странах Евросоюза с 2006 г. принята программа вакцинации двумя препаратами: Rotarix (Glaxo Smith Kline; Бельгия) и RotaTeq (Merckand Co; Лион, Франция). Обе вакцины показали высокую эффективность и безопасность в крупных клинических исследованиях [45]. Rotarix (RV1) вводится двукратно и является одновалентной человеческой вакциной, основанной на штамме ротавируса G1P [46]. RotaTeq (RV5) вводится трехкратно и является пентавалентной вакциной, содержащей пять человеческих и бычьих штаммов (G1, G2, G3, G4 и P1A) [47]. К началу 2014 г. ротавирусная вакцинация реализована на национальном уровне в Австрии, Бельгии, Люксембурге, Финляндии, Греции, Норвегии и Великобритании. Но, если в первых четырех странах вакцинировано 90% детей соответствующего возраста, то в остальных странах уровень охвата населения вакцинацией ниже: 23,4% в Греции и менее чем 10% в Норвегии и Великобритании [47].

В США вакцинация от ротавирусов введена с 2006 г. Rotarix вакцинируют детей в возрасте 2 и 4 месяцев, а RotaTeq вводят детям в возрасте 2, 4 и 6 месяцев. Активное внедрение вакцины RotaTeq в США и в Австралии в 2007 г. привело к резкому увеличению общей распространенности ротавирусов G3P-генотипа в 2007 – 2008 гг. Это не привело к снижению доли ротавирусов в общей структуре ОКИ, однако на фоне данного явления наблюдалось значительное снижение частоты тяжелых форм РВИ, трехкратное уменьшение летальных исходов и снижение длительности стационарного лечения пациентов на 43% [48].

Несмотря на столь значительную эффективность вакцинации против РВИ на Европейском континенте и в Северной Америке, ряд независимых исследований свидетельствуют о значительно меньшем успехе вакцинации в других регионах земного шара.

В период с августа 2009 г. по май 2014 г. 21 африканская страна (в хронологическом порядке: Южная Африка, Ботсвана, Марокко, Судан, Гана, Руанда, Малави, Танзания, Гамбия, Буркина-Фасо, Эфиопия, Ливия, Замбия, Бурунди, Мали, Камерун, Сьерра-Леоне, Республика Конго, Ангола, Мадагаскар и Зимбабве) включили программы вакцина-

ции от РВИ в национальную программу иммунизации [21]. В то же время данные клинических испытаний, проведенных в пяти африканских странах, показали низкую иммуногенность и эффективность как вакцины Rotarix, так и RotaTeq по сравнению с результатами, наблюдаемыми в Америке и Европе [45]. Различия полученных результатов подчеркивают необходимость тщательного мониторинга изменений штаммового состава ротавирусов в отдельном регионе для оценки рисков возможного снижения эффективности вакцинации, а также необходимости разработки новых вакцин, в том числе с учетом иммунологических особенностей представителей различных рас.

Разработка мер специфической профилактики против других кишечных вирусов оказалась значительно менее успешна. Новые вакцины против норовирусов генотипа GI, хотя и показали свою эффективность в клинических испытаниях, не одобрены для вакцинации широких групп пациентов. На различных стадиях находится испытания 7 вакцин против норовирусов (две для орального введения, три для интраназального введения и две для внутримышечного введения). Одной из основных проблем, стоящих перед создателями вакцин против НВИ, является малая длительность поствакцинального иммунитета. В большинстве исследований на здоровых добровольцах длительность эффективной поствакцинальной защиты составила от 4 до 9 месяцев [47]. По-прежнему широко обсуждаются вопросы экономической целесообразности применения вакцинации для профилактики норовирусных и других вирусных гастроэнтеритов в условиях широчайшего генетического разнообразия возбудителей и относительно невысокой частоты летальных исходов у больных вирусными кишечными инфекциями [48].

Заключение

Вирусные диареи на сегодняшний день составляют не менее 50 – 70% острых гастроэнтеритов у взрослых и детей. Особую значимость данная патология имеет для лиц детского возраста, сохраняя одно из лидирующих мест среди причин детской смертности и в структуре совокупных медицинских затрат на лечение.

Выявление новых тенденций в молекулярной эволюции диареогенных вирусов необходимо для предотвращения будущих эпидемий, создает новые возможности изучения клинико-лабораторных особенностей различных моно- и микст-форм вирусных ОКИ у детей и определения индивидуальной стратегии и тактики лечебно-диагностического процесса.

Несмотря на достигнутый успех в расширении представлений об эпидемиологии вирусных гастроэнтеритов в различных регионах Российской

Федерации, необходимо проведение дальнейших исследований для уточнения истинной структуры ОКИ вирусной этиологии и получения информации о наиболее распространённых генетических группах возбудителей.

Получение новейшей информации об эпидемиологических особенностях вирусных гастроэнтеритов в нашей стране будет способствовать разработке наиболее эффективных мер профилактики, основанных на широком внедрении вакцинации против наиболее распространённых серогрупп возбудителей и с применением вакцинного препарата, обладающего максимально высокой иммуногенностью в конкретной популяции.

Литература

1. WHO. World health statistics 2010. — WHO, 2010.
2. Lanata CF, Fischer-Walker CL, Olascoaga AC. Child Health Epidemiology Reference Group of the World Health Organization and UNICEF. Global causes of diarrheal disease mortality in children younger 5 years of age: a systematic review. *PLoS One*. 2013; 8(9): e72788.
3. Lozano R, Naghavi M, Foreman K. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2013; 380(9859): 2095-128.
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Rotavirus surveillance-worldwide, 2001-2008. *MMWR*. 2008; 57(46): 1255.
5. Oh DY, Gaedicke G, Schreier E. Viral agents of acute gastroenteritis in German children: prevalence and molecular diversity. *J of Med Virol*. 2003; 71(1): 82-93.
6. Ahmed SM, Hall AJ, Robinson AE. Global prevalence of norovirus in cases of gastroenteritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2014; 14(8): 725-30.
7. Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis*. 2003; 9(5): 565.
8. De Bruin E, Duizer E, Vennema H, Koopmans MP. Diagnosis of Norovirus outbreaks by commercial ELISA or RT-PCR. *J Virol Meth*. 2006; 137: 259.
9. Glass RI, Parashar UD, Estes MK. Norovirus gastroenteritis. *New Engl J of Med*. 2009; 361(18): 1776-85.
10. Martínez MA, de los Dolores Soto-del M, Gutiérrez RM, et al. DNA microarray for detection of gastrointestinal viruses. *J of Clin Microbiol*. 2015; 53(1): 136-45.
11. Sachsenröder J, Braun A, Machnowska P, et al. Metagenomic identification of novel enteric viruses in urban wild rats and genome characterization of a group A rotavirus. *J of Gener Virol*. 2014; vir. 0.070029-0.
12. Роспотребнадзор Форма № 1, 2014.
- Куличенко, Т.В. Острая инфекционная диарея у детей / Т.В. Куличенко, М.Д., Бакрадзе, Ю.С. Патрушева // Педиатрическая фармакология. — 2009. — № 3. — С. 102—109.
13. Flahault A, Hanslik T. Epidemiology of viral gastroenteritis in France and Europe. *Bull de l'Académie nationale de médecine*. 2010; 194(8): 1415-24.
14. Glass RI, Bresee J, Jiang B, Gentsch J, et al. Gastroenteritis viruses: an overview. *Novartis Foundation Symposium*. Chichester; New York: John Wiley; 1999, 2001: 5-25.
15. Patel MM, Steele D, Gentsch JR, et al. Real-world impact of rotavirus vaccination. *Pediatr Infect Dis J*. 2011; 30(1): S1-5.
16. Chiba S, Estes MK, Nakata S, Calisher CH. Viral gastroenteritis. *Springer Science & Business Media*. 2012; Vol. 2.
17. Nataro JP. Hot Topics in Infection and Immunity in Children. *Springer: New York*. 2013; IX: Diarrhea among children in developing countries: 73-80.
18. Lanata CF, Walker CL, Olascoaga AC, et al. Child Health Epidemiology Reference Group of the World Health Organization and UNICEF. Global causes of diarrheal disease mortality in children younger 5 years of age: a systematic review. *PLoS One*. 2013; 8(9): 72788.
19. Лукьянова, А.М. Клинико-эпидемиологическая характеристика вирусных диарей у детей / А.М. Лукьянова, М.К. Бехтерева, Н.Н. Птичникова // Журнал инфектологии. — 2014. — Т. 6, № 1. — С. 60—66.
20. Das JK, Salam RA, Bhutta ZA. Global burden of childhood diarrhea and interventions. *Curr Opin in Infect Dis*. 2014; 27(5): 451-458.
21. World Health Organization (2011) Rotavirus surveillance worldwide — 2009. *WHO Wkly Epidemiol Rec* 86: 174—76.
22. Kirkwood CD, Roczo-Farkas S, Bishop RF, Barnes GL. Australian Rotavirus Surveillance Program annual report, 2012 // *New South*. 2013; 2: 10.
23. Денисюк, Н.Б. Современные аспекты лабораторной диагностики и профилактики ротавирусной инфекции у детей / Н.Б. Денисюк // Журнал инфектологии. — 2015. — Т. 7, № 1. — С. 31—38.
24. Mandal S, Mandal MD. Is Rotavirus Gastroenteritis a Global Emerging / *Re-Emerg Probl. Transl Med*. 2014; 4(143): 2161-1025.1000143.
25. De Donno A, Grassi T, Bagordo F. Emergence of unusual human rotavirus strains in Salento, Italy, during 2006—2007. *BMC Infect Dis*. 2009; 9(1): 43.
26. Griffin DD, Kirkwood CD, Parashar UD, et al. Surveillance of rotavirus strains in the United States: identification of unusual strains. *J of Clin Microbiol*. 2000; 38(7): 2784-7.
27. Parra GI, Espinola EE, Amarilla AA, et al. Diversity of group A rotavirus strains circulating in Paraguay from 2002 to 2005: detection of an atypical G1 in South America. *J of Clin Virol*. 2007; 40(2): 135-41.
28. Parra GI. Seasonal shifts of group A rotavirus strains as a possible mechanism of persistence in the human population. *J of Med Virol*. 2009; 81(3): 568-71.
29. Ch'ng LS, Lee WS, Kirkwood CD. Rare rotavirus strains in children with severe diarrhea, Malaysia. *Emerg Infect Dis*. 2011; 17(5):948.
30. Karst SM, Wobus CE, Goodfellow IG. Advances in norovirus biology. *Cell host & microbe*. 2014; 15(6): 668-80.
31. Dennehy PH. Viral gastroenteritis in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2011; 30(1): 63-4.
32. Glass RI, Parashar UD, Estes MK. Norovirus gastroenteritis. *New Engl J of Med*. 2009; 361(18): 1776-85.
33. Frenck R, Bernstein DI, Xia M. Predicting susceptibility to norovirus GII. 4 by use of a challenge model involving humans. *J of Infect Dis*. 2012: 514.
34. Matthews JE, Dickey BW, Miller RD. The epidemiology of published norovirus outbreaks: a review of risk factors associated with attack rate and genogroup. *Epidemiol and Infect*. 2012; 140(7): 1161-72.
35. Desai R, Hembree CD, Handel A, et al. Severe outcomes are associated with genogroup 2 genotype 4 norovirus outbreaks: a systematic literature review. *Clin Infect Dis*. 2012; 55:189-93.
36. Liu P, Wang X, Lee JC, et al. Genetic susceptibility to norovirus GII. 3 and GII. 4 infections in Chinese pediatric diarrheal disease. *Pediatric Infect Dis J*. 2014; 33(11): e305-9.
37. Parashar UD, Li JF, Cama R, et al. Human caliciviruses as a cause of severe gastroenteritis in Peruvian children. *J of Infect Dis*. 2004; 190(6): 1088-92.

38. Moyo S, Hanevik K, Blomberg B, et al. Genetic diversity of norovirus in hospitalized diarrhoeic children and asymptomatic controls in Dar es Salaam. *Infect, Genet and Evol.* 2014; 26: 340-7.
39. De Wit MA, Koopmans MP, Kortbeek LM, et al. Gastroenteritis in sentinel general practices, The Netherlands. *Emerg Infect Dis.* 2001; 7(1): 82.
40. Mason J, Iturriza-Gomara M, O'Brien SJ. Campylobacter infection in children in Malawi is common and is frequently associated with enteric virus co-infections. *PLoS One.* 2013; 8(3): e59663.
41. Friesema IHM, De Boer RF, Duizer E. Etiology of acute gastroenteritis in children requiring hospitalization in the Netherlands. *Europ J of Clin Microbiol & Infect Dis.* 2012; 31(4): 405-15.
42. Chhabra P, Payne DC, Szilagyi PG. Etiology of viral gastroenteritis in children younger 5 years of age in the United States, 2008 – 2009. *J of Infect Dis.* 2013; 208(5): 790-800.
43. World Health Organization. Rotavirus vaccines. WHO position paper – January, 2013. *WHO Wkly Epidemiol Rec.* 2013; 88: 49-64
44. Bhan A, Green SK. Balancing safety, efficacy and cost: Improving rotavirus vaccine adoption in low-and middle-income countries. *J Glob Health.* 2011; 1:148-53.
45. Widdowson MA, Meltzer MI, Zhang X. Cost-effectiveness and potential impact of rotavirus vaccination in the United States. *Pediatrics.* 2007; 119(4): 684-97.
46. Simmons K, Gambhir M, Leon J, Lopman B. Duration of immunity to norovirus gastroenteritis. *Emerg Infect Dis.* 2013; 19(8): 1260.
47. Blazevic V, Lappalainen S, Nurminen K. Norovirus VLPs and rotavirus VP6 protein as combined vaccine for childhood gastroenteritis. *Vaccine.* 2011; 29(45): 8126-33.
11. Sachsenröder J, Braun A, Machnowska P, et al. Metagenomic identification of novel enteric viruses in urban wild rats and genome characterization of a group A rotavirus. *J of Gener Virol.* 2014; vir.0.070029-0.
12. Rospotrebnadzor Forma № 1, 2014.
13. Kulichenko TV, Bakradze MD, Patrusheva JuS. 2009; 3:102-9 (in Russian).
14. Flahault A, Hanslik T. Epidemiology of viral gastroenteritis in France and Europe. *Bull de l'Académie nationale de médecine.* 2010; 194(8): 1415-24.
15. Glass RI, Bresee J, Jiang B, Gentsch J, et al. Gastroenteritis viruses: an overview. *Novartis Foundation Symposium.* Chichester; New York: John Wiley; 1999, 2001: 5-25.
16. Patel MM, Steele D, Gentsch JR, et al. Real-world impact of rotavirus vaccination. *The Pediatr Infect Dis J.* 2011; 30(1): S1-5.
17. Chiba S, Estes MK, Nakata S, Calisher CH. *Viral gastroenteritis.* Springer Science & Business Media. 2012; Vol. 2.
18. Nataro JP. *Hot Topics in Infection and Immunity in Children.* Springer: New York, 2013; IX: Diarrhea among children in developing countries: 73-80.
19. Lanata CF, Walker CL, Olascoaga AC, et al. Child Health Epidemiology Reference Group of the World Health Organization and UNICEF. Global causes of diarrheal disease mortality in children younger 5 years of age: a systematic review. *PLoS One.* 2013; 8(9): 72788.
20. Luk'janova AM, Behtereva MK, Ptichnikova NN. *Zhurnal infektologii.* – 2014; 6(1): 60-6 (in Russian).
21. Das JK, Salam RA, Bhutta ZA. Global burden of childhood diarrhea and interventions. *Curr Opin in Infect Dis.* 2014; 27(5), 451-8.
22. World Health Organization (2011) Rotavirus surveillance worldwide – 2009; WHO weekly epidemiol record 86: 174 – 76.
23. Kirkwood CD, Roczo-Farkas S, Bishop RF, Barnes GL. Australian Rotavirus Surveillance Program annual report, 2012 // *New South.* 2013; 2: 10.
24. Denisjuk NB. *Zhurnal infektologii.* 2015; 7(1): 31-8 (in Russian).
25. Mandal S, Mandal MD. Is rotavirus gastroenteritis a global emerging / Re-Emerg Probl. *Transl Med.* 2014; 4(143): 2161-1025.1000143.
26. De Donno A, Grassi T, Bagordo F. Emergence of unusual human rotavirus strains in Salento, Italy, during 2006 – 2007. *BMC Infect Dis.* 2009; 9(1): 43.
27. Griffin DD, Kirkwood CD, Parashar UD, et al. Surveillance of rotavirus strains in the United States: identification of unusual strains. *J of Clin Microbiol.* 2000; 38(7): 2784-7.
28. Parra GI, Espinola EE, Amarilla AA, et al. Diversity of group A rotavirus strains circulating in Paraguay from 2002 to 2005: detection of an atypical G1 in South America. *J of Clinl Virol.* 2007; 40(2): 135-41.
29. Parra GI. Seasonal shifts of group A rotavirus strains as a possible mechanism of persistence in the human population. *J of Med Virol.* 2009; 81(3): 568-71.
30. Ch'ng LS, Lee WS, Kirkwood CD. Rare rotavirus strains in children with severe diarrhea, Malaysia. *Emerg Infect Dis.* 2011; 17(5): 948.
31. Karst SM, Wobus CE, Goodfellow IG. Advances in norovirus biology. *Cell host & microbe.* 2014; 15(6): 668-80.
32. Dennehy PH. Viral gastroenteritis in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2011; 30(1): 63-4.
33. Glass RI, Parashar UD, Estes MK. Norovirus gastroenteritis. *New Engl J of Med.* 2009; 361(18): 1776-85.
34. Frenck R, Bernstein DI, Xia M. Predicting susceptibility to norovirus GII. 4 by use of a challenge model involving humans. *J of Infect Dis.* 2012: 514.

References

1. WHO. World health statistics 2010. – WHO, 2010.
2. Lanata CF, Fischer-Walker CL, Olascoaga AC. Child Health Epidemiology Reference Group of the World Health Organization and UNICEF Global causes of diarrheal disease mortality in children younger 5 years of age: a systematic review. *PLoS One.* 2013; 8(9): e72788.
3. Lozano R, Naghavi M, Foreman K. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2013; 380(9859): 2095-128.
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Rotavirus surveillance-worldwide, 2001-2008. *MMWR.* 2008; 57(46): 1255.
5. Oh DY, Gaedicke G, Schreier E. Viral agents of acute gastroenteritis in German children: prevalence and molecular diversity. *J of Med Virol.* 2003; 71(1): 82-93.
6. Ahmed S.M., Hall AJ, Robinson AE. Global prevalence of norovirus in cases of gastroenteritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2014; 14(8): 725-30.
7. Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis.* 2003; 9(5): 565.
8. De Bruin E, Duizer E, Vennema H, Koopmans MP. Diagnosis of Norovirus outbreaks by commercial ELISA or RT-PCR. *J Virol Meth.* 2006; 137: 259.
9. Glass RI, Parashar UD, Estes MK. Norovirus gastroenteritis. *New Engl J of Med.* 2009; 361(18): 1776-85.
10. Martínez MA, de los Dolores Soto-del M, Gutiérrez RM, et al. DNA microarray for detection of gastrointestinal viruses. *J of Clin Microb.* 2015; 53(1): 136-45.

35. Matthews JE, Dickey BW, Miller RD. The epidemiology of published norovirus outbreaks: a review of risk factors associated with attack rate and genogroup. *Epidemiol and Infect.* 2012; 140(7): 1161-72.
36. Desai R, Hembree CD, Handel A, et al. Severe outcomes are associated with genogroup 2 genotype 4 norovirus outbreaks: a systematic literature review. *Clin Infect Dis.* 2012; 55:189-93.
37. Liu P, Wang X, Lee JC, et al. Genetic susceptibility to norovirus GII. 3 and GII.4 infections in Chinese pediatric diarrheal disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2014; 33(11): e305-9.
38. Parashar UD, Li JF, Cama R, et al. Human caliciviruses as a cause of severe gastroenteritis in Peruvian children. *J of Infect Dis.* 2004; 190(6): 1088-92.
39. Moyo S, Hanevik K, Blomberg B, et al. Genetic diversity of norovirus in hospitalized diarrhoeic children and asymptomatic controls in Dar es Salaam. *Infect, Genet and Evol.* 2014; 26: 340-7.
40. De Wit MA, Koopmans MP, Kortbeek LM, et al. Gastroenteritis in sentinel general practices, The Netherlands. *Emerg Infect Dis.* 2001; 7(1): 82.
41. Mason J, Iturriza-Gomara M, O'Brien SJ. Campylobacter infection in children in Malawi is common and is frequently associated with enteric virus co-infections. *PLoS One.* 2013; 8(3): e59663.
42. Friesema IHM, De Boer RF, Duizer E. Etiology of acute gastroenteritis in children requiring hospitalization in the Netherlands. *Europ J of Clin Microb & Infect Dis.* 2012; 31(4): 405-15.
43. Chhabra P, Payne DC, Szilagyi PG. Etiology of viral gastroenteritis in children younger 5 years of age in the United States, 2008 – 2009. *J of Infect Dis.* 2013; 208(5): 790-800.
44. World Health Organization. Rotavirus vaccines. WHO position paper – January, 2013. *Wkly Epidemiol Rec.* 2013; 88: 49-64
45. Bhan A, Green SK. Balancing safety, efficacy and cost: Improving rotavirus vaccine adoption in low-and middle-income countries. *J Glob Health.* 2011; 1:148-53.
46. Widdowson MA, Meltzer MI, Zhang X. Cost-effectiveness and potential impact of rotavirus vaccination in the United States. *Pediatrics.* 2007; 119(4): 684-97.
47. Simmons K, Gambhir M, Leon J, Lopman B. Duration of immunity to norovirus gastroenteritis. *Emerg Infect Dis.* 2013; 19(8): 1260.
48. Blazevic V, Lappalainen S, Nurminen K. Norovirus VLPs and rotavirus VP6 protein as combined vaccine for childhood gastroenteritis. *Vaccine.* 2011; 29(45): 8126-33.

Авторский коллектив:

Ермоленко Константин Дмитриевич — очный аспирант Научно-исследовательского института детских инфекций, научный сотрудник лаборатории иммунологии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера; тел.: + 7-952-371-28-80; 8(812)234-60-40, e-mail: kostyaermolenko@yandex.ru

Лобзин Юрий Владимирович — директор Научно-исследовательского института детских инфекций, заведующий кафедрой инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор, академик РАН; тел.: 8(812)234-60-04, e-mail: niidi@niidi.ru

Гончар Наталья Васильевна — и.о. руководителя отдела кишечных инфекций, старший научный сотрудник Научно-исследовательского института детских инфекций, профессор кафедры педиатрии и неонатологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор; тел.: + 7-921-369-32-97; 8(812)234-60-40, e-mail: nvgonchar@yandex.ru