

DOI: 10.15690/vsp.v16i4.1773

Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}, М.В. Федосеенко¹, Е.А. Вишнёва¹, В.К. Таточенко¹,
Л.Р. Селимзянова^{1, 2}, Д.С. Чемакина^{1, 2}

¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Вакцинация против ротавирусной инфекции: 10-летний мировой опыт успешного применения

Контактная информация:

Федосеенко Марина Владиславовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения вакцинопрофилактики детей с отклонениями в состоянии здоровья, отдела стандартизации и клинической фармакологии НМИЦ здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2/62, тел.: +7 (499) 134-20-92, e-mail: titovamarina@mail.ru

Статья поступила: 28.07.2017 г., принята к печати: 28.08.2017 г.

Статья содержит обзор результатов научных исследований, опубликованных за последние несколько лет, подтверждающих значительное социально-экономическое бремя ротавирусной инфекции и ее весомый вклад в заболеваемость и смертность детского населения планеты. Авторами представлены доказательства эффективности использования иммунизации в условиях рутинного графика профилактических прививок младенцев как в развитых, так и развивающихся странах. Показано значимое снижение уровня смертности и госпитализаций вследствие тяжелых форм ротавирусного гастроэнтерита в течение первых лет внедрения ротавирусной вакцинации, что обозначило положительный тренд развития здравоохранения.

Ключевые слова: ротавирусные вакцины, эффективность вакцинации, дети, национальная программа иммунизации.

(Для цитирования: Намазова-Баранова Л.С., Федосеенко М.В., Вишнёва Е.А., Таточенко В.К., Селимзянова Л.Р., Чемакина Д.С. Вакцинация против ротавирусной инфекции: 10-летний мировой опыт успешного применения. *Вопросы современной педиатрии*. 2017; 16 (4): 273–285. doi: 10.15690/vsp.v16i4.1773)

273

РОТАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ: ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Ротавирусная инфекция (РВИ) в течение последних 5 лет вышла на лидирующие общемировые позиции среди причин смертности детей первых 5 лет жизни от вакцинопредотвратимых инфекций (WHO, 2008) [1]. Преобладающая доля фатальных случаев регистрирует-

ся в развивающихся странах, при этом около половины (49%) приходится на 5 государств (Индия, Пакистан, Нигерия, Эфиопия и Республика Конго) [2]. Однако, в целом, во всем мире РВИ признается ведущим возбудителем тяжелых форм острых гастроэнтеритов у детей младше 5 лет жизни, что приводит к смертельному исхо-

Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2}, Marina V. Fedoseenko¹, Elena A. Vishneva¹, Vladimir K. Tatochenko¹,
Lilia R. Selimzianova^{1, 2}, Daria S. Chemakina^{1, 2}

¹ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Vaccination Against Rotavirus Infection: 10-Year Global Experience of Successful Use

The article reviews the results of scientific researches published over the past few years that confirm the significant socioeconomic burden of rotavirus infection and its significant contribution to the morbidity and mortality of the world's children's population. The authors presented evidence of the effectiveness of immunization in the routine schedule of preventive vaccinations of infants in both developed and developing countries. A significant reduction in mortality and admissions due to severe forms of rotavirus gastroenteritis during the first years of introduction of rotavirus vaccination was shown, which marked a positive trend in the development of health care.

Key words: rotavirus vaccines, vaccination effectiveness, children, national immunization program.

(For citation: Namazova-Baranova Leyla S., Fedoseenko Marina V., Vishneva Elena A., Tatochenko Vladimir K., Selimzianova Lilia R., Chemakina Daria S. Vaccination Against Rotavirus Infection: 10-Year Global Experience of Successful Use. *PVoprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2017; 16 (4): 273–285. doi: 10.15690/vsp.v16i4.1773)

ду 37% таких пациентов каждый год, или 5% всех детей данной возрастной категории [3, 4]. В среднем РВИ становится причиной ~40% всех случаев госпитализации по причине тяжелых острых кишечных инфекций (ОКИ) как в развитых, так и в развивающихся странах [5].

В России заболеваемость ротавирусной инфекцией на протяжении последних 10 лет неуклонно растет и в 2016 г. составила 83,24 на 100 тыс. населения (рис. 1). Очевидно, что одной из причин, обусловивших данную динамику, является улучшение качества лабораторной диагностики этиологии ОКИ, что позволяет более детально обозначить основных возбудителей острых гастроэнтеритов у населения России [6].

Так, А.А. Плоскиревой с соавт. описана этиологическая характеристика возбудителей заболевания у 3945 детей г. Москвы в возрасте от 1 мес до 14 лет, госпитализированных в период 2008–2015 гг. с симптомами ОКИ [7]. У больных с первичным инфицированием на долю вирусных гастроэнтеритов пришлось 75,9% случаев, бактериальных гастроэнтеритов — 24,1%. При этом ротавирусная природа гастроэнтеритов превалировала и была подтверждена у 64,9% пациентов, норовирусная — у 31,0%, астро-, аденовирусная и др. — у 4,1% детей. Наиболее тяжелые формы острого гастроэнтерита, потребовавшие терапии в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, в большинстве случаев (89,8%) были вызваны РВИ [7].

Исследование этиологической структуры вирусных гастроэнтеритов у госпитализированных детей, проведенное в 2009–2013 гг. в Санкт-Петербурге (НИИДИ ФМБА России), также позволило определить ротавирус в качестве ведущего возбудителя ОКИ на основании его верификации у 44,6–58,9% пациентов [8].

В многоцентровом исследовании, проведенном на территории нескольких крупных российских городов (Москва, Санкт-Петербург, Краснодар, Красноярск, Новосибирск, Ярославль, Ханты-Мансийск, Владивосток), оценивалась этиология острых гастроэнтеритов у детей в возрасте младше 5 лет, обратившихся за амбулаторной медицинской помощью [9]. Ротавирусная этиология гастроэнтеритов была подтверждена методом полимеразной цепной реакции в образцах фекалий 31,0% детей (у 151 из 487), распределение генотипов возбудителя обозначено следующим образом: G4P[8] — 38,9%, G1P[8] — 34,2%, G3P[8] — 6%, G9P[8] — 6%, G2P[4] — 2%, G4P[4] — 0,7%.

Острые гастроэнтериты ротавирусной этиологии характеризуются более тяжелым течением (оценка по шкале Vesikari [10] $11,4 \pm 2,2$ балла) в сравнении

с неротавирусными гастроэнтеритами (оценка по шкале Vesikari 9 ± 3), а также более высокими затратами родителей пациентов с ротавирусными гастроэнтеритами (РВГЭ) [9].

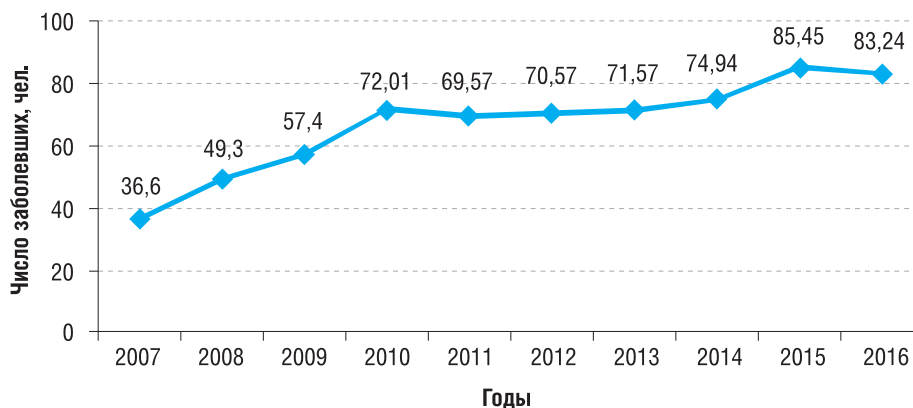
Проблема РВИ усугубляется еще более при наличии нозокомиальных форм данной патологии. Согласно результатам систематического обзора, проведенного американскими исследователями в 2006 г., доля нозокомиальных случаев инфекции в общей структуре РВИ в разных странах варьировала от 14 до 51% [11]. В Российской Федерации, к сожалению, отсутствуют данные официальной статистики по данным форм ротавирусной инфекции. В то же время имеются сведения, что достаточно большое количество от общего числа госпитализируемых детей с РВГЭ заболевают в амбулаторных условиях, еще часть пациентов заражается в других стационарах [12]. По данным Л.В. Феклисовой с соавт., в 13,5% случаев у пациентов педиатрических (неинфекционных) отделений были получены положительные результаты обследования на экскрецию ротавирусов при отсутствии манифестных кишечных расстройств во время их пребывания в стационаре, что позволило рассматривать данных пациентов как носителей ротавирусов [13].

Нозокомиальные РВИ являются серьезным экономическим бременем для здравоохранения, связанным как с увеличением пребывания пациентов в стационарах, так и поддержанием резервуара инфекции в связи с недостаточной эффективностью первичных мер профилактики РВИ. Так, по данным представленного выше систематического обзора, дополнительные затраты на лечение одного случая нозокомиальной РВИ составили от 500 до 2500 долларов США; в Польше ежегодные затраты на терапию нозокомиальных РВИ достигли 4,5 млн долларов США [11].

Ротавирусная инфекция в Российской Федерации расценивается как одно из ведущих экономически затратных инфекционных заболеваний [6]. Тенденция последних 12 лет (2005–2016 гг.) указывает на рост экономической значимости ОКИ как установленной, так и неустановленной этиологии в среднем на 2–3 пункта, уступая лишь острым респираторным инфекциям и туберкулезу. РВГЭ оказывает значительную нагрузку на медицинские учреждения как стационарного, так и амбулаторного звена. Наряду с прямыми расходами (обусловленными непосредственно оказанием медицинской помощи) с РВИ связаны и косвенные затраты (уход за ребенком и оформление листа нетрудоспособности, пропуск рабочих дней), которые вследствие высокого уровня заболеваемости также оказываются значитель-

Рис. 1. Динамика заболеваемости ротавирусной инфекцией в Российской Федерации, на 100 тыс. населения [6]

Fig. 1. Dynamics of the incidence of rotavirus infection in the Russian Federation, per 100 thousand population [6]



ными. В частности, российские эксперты оценили затраты на 1 случай РВИ в 17 394 руб. [14].

Единственным общепризнанным инструментом, имеющим значимое влияние на эпидемический процесс ротавирусной инфекции, в настоящее время является вакцинопрофилактика [15]. На основании позиции Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), опубликованной впервые в 2009 г., вакцинация против РВИ должна быть включена во все национальные программы вакцинации независимо от экономического уровня развития страны, причем рассматриваться в качестве приоритетной [15]. При этом необходимо достичь максимального охвата профилактическими прививками детей первого года жизни, что позволит полностью контролировать заболеваемость РВГЭ и предупредить наиболее тяжелые формы инфекции среди детей раннего возраста.

По данным на ноябрь 2016 г., вакцинация против ротавируса была внедрена в национальные программы иммунизации 86 (44%) государств мира, включая 38 (52%) стран, получающих поддержку Глобального альянса по вакцинам и иммунизации (Global Alliance for Vaccines and Immunisation, GAVI¹), и в среднем в 2016 г. охват прививками против РВИ составил 26% всего населения планеты (Program for Appropriate Technology in Health, 2017) [16]. К августу 2017 г. число государств, полностью или частично использующих массовую иммунизацию младенцев против РВИ, достигло 92 [17].

С 2006 г. лицензированы и успешно применяются две аттенуированные ротавирусные вакцины — пентавалентная реассортантная *Ротатек* (Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды) и моновалентная *Ротарикс* (ГлаксоСмитКляйн Трейдинг, Бельгия, не сертифицированная в Российской Федерации). Несмотря на схожую эффективность и безопасность моно- и пентавалентных ротавирусных вакцин, взаимозаменяемость при проведении полной схемы иммунизации не изучена [15]. Кроме этого, в некоторых странах применяются вакцины национального производства. Например, в Индии в 2014 г. зарегистрирована термостабильная оральная пентавалентная вакцина *Ротавак* на основе бычьих ротавирусов, апробированная в Нигере и показавшая высокий уровень эффективности (66,7%) [18]. Во Вьетнаме в 2007 г. лицензирована и используется вакцина *Ротавин-М1*. В 2000 г. в Китае была лицензирована реассортантная тривалентная ротавирусная вакцина на основе овечьих и человеческих штаммов ротавируса, в настоящее время проводятся предрегистрационные исследования для выхода вакцины на международный рынок [19].

В Российской Федерации до настоящего времени иммунизация против РВИ не была внесена в Национальный календарь профилактических прививок. Охват вакцинацией на территории нашей страны за прошедший 2016 г. составил всего 1,97% целевой когорты, что в целом не может оказать значимого влияния на показатели заболеваемости РВГЭ [6]. Однако, на сегодняшний день иммунизация против РВИ проводится в ряде регионов Российской Федерации на основании календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям, а также включена в региональные графики иммунизации за счет средств местного бюджета здравоохранения. В связи с этим наиболее высокие показатели

охвата населения вакцинацией в 2016 г. были отмечены в Ненецком автономном округе (47%), Сахалинской области (39%), Камчатском крае (19%) и в Москве (18%) [6].

ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА КАК ОБЩЕПРИЗНАННЫЙ ИНСТРУМЕНТ ВЛИЯНИЯ НА ЭПИДЕМИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Оценка эффективности ротавирусной вакцинации

К настоящему времени в мировой практике накоплен большой опыт вакцинации против ротавируса, подтверждена ее иммунологическая и клиническая эффективность [15]. Оценка иммунологической эффективности вакцин проводится в ходе доклинических и предрегистрационных исследований. В последующем в условиях массового применения анализируется эпидемиологическая эффективность иммунизации. В частности, *конечными точками эпидемиологического процесса, оптимально отражающими эффективность вакцинации против РВИ*, принято считать следующие показатели:

- сокращение числа всех случаев РВГЭ;
- сокращение числа случаев тяжелых форм РВГЭ;
- сокращение числа случаев острых гастроэнтеритов (ОГЭ) любой этиологии;
- сокращение числа госпитализаций с РВГЭ;
- сокращение числа амбулаторных обращений за медицинской помощью по поводу РВГЭ;
- сокращение числа случаев смерти от ОГЭ.

Выбор наиболее «чувствительных» показателей эпидемиологической эффективности вакцинации против ротавируса определяет степень экономического развития государства, в котором проводится рутинная иммунизация, и уровень смертности детского населения. Для развитых стран Европы и США при оценке результатов массовой иммунизации наиболее показательны сокращение уровня тяжелых форм РВГЭ, обращений за амбулаторной помощью и случаев госпитализации по поводу РВГЭ. В странах с высоким уровнем смертности детского населения от диареи, к которым относятся государства Африки и Азии с низким экономическим уровнем развития и качеством оказания медицинской помощи, эпидемиологическая эффективность вакцинации против РВИ наиболее заметна в сокращении числа случаев смерти от РВГЭ [2, 15]. Следствием такого дифференцированного подхода к оценке результатов стали выявленные в ходе клинических исследований различия — более низкая эффективность вакцинации в государствах с низким уровнем доходов населения по сравнению с развитыми странами. Однако, учитывая значимое бремя РВИ и высокий уровень смертности от вакцинопредотвратимой диареи в этих государствах, польза проводимой вакцинации неоспорима [19, 20].

Первыми государствами, внедрившими иммунизацию против ротавируса в 2006 г., были страны Северной и Южной Америки, некоторые государства Европы и Азии, продемонстрировавшие высокий уровень эффективности вакцинации — до 85–95% [2, 13]. Проведенные в дальнейшем, начиная с 2012 г., исследования в странах Азии и Африки с низким уровнем дохода населения позволили оценить эффективность иммунизации против ротавируса как умеренную — на уровне 50–64% [21–23].

В 2008 г. под руководством ВОЗ была организована Глобальная сеть эпидемиологического надзора за РВИ (Global Rotavirus Surveillance Network, GRSN) [4], деятельность которой направлена на непрерывный эпидемиоло-

¹ GAVI — партнерство ряда частных и правительственных организаций — оказывает поддержку населению беднейших стран с целью повышения доступа к детской вакцинации.

гический мониторинг за РВИ в странах как включивших, так и не включивших вакцинацию против ротавируса в рутинные графики прививок. Необходимость эпидемиологического надзора за РВИ уже после внедрения массовой иммунизации обусловлена контролем за тенденцией заболеваемости, изменениями циркулирующих штаммов возбудителя с целью использования полученных результатов для оценки эффективности вакцинации и дальнейшего планирования стратегии иммунизации. В различных странах мира созданы национальные референс-лаборатории и определена сеть медицинских организаций для отслеживания и наблюдения за РВИ, где суммируются данные за определенный период на закрепленной территории о числе случаев регистрируемых ОГЭ, которые в дальнейшем аккумулируются в единую базу данных. Консультативной группой экспертов подготовлены рекомендации, направленные на дальнейшее совершенствование и стандартизацию процесса эпидемиологического надзора за РВИ [4]. В период 2011–2012 гг. в результате деятельности организации по всему миру у 36% обследованных детей ($n=75\ 353$) из 55 государств был выделен ротавирус, преимущественно среди младенцев в возрасте 6–11 мес жизни (42%). Генотипический «портрет» возбудителя, составленный в течение 2009–2012 гг., был представлен 5 штаммами и выглядел таким образом: G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] и G9P[8].

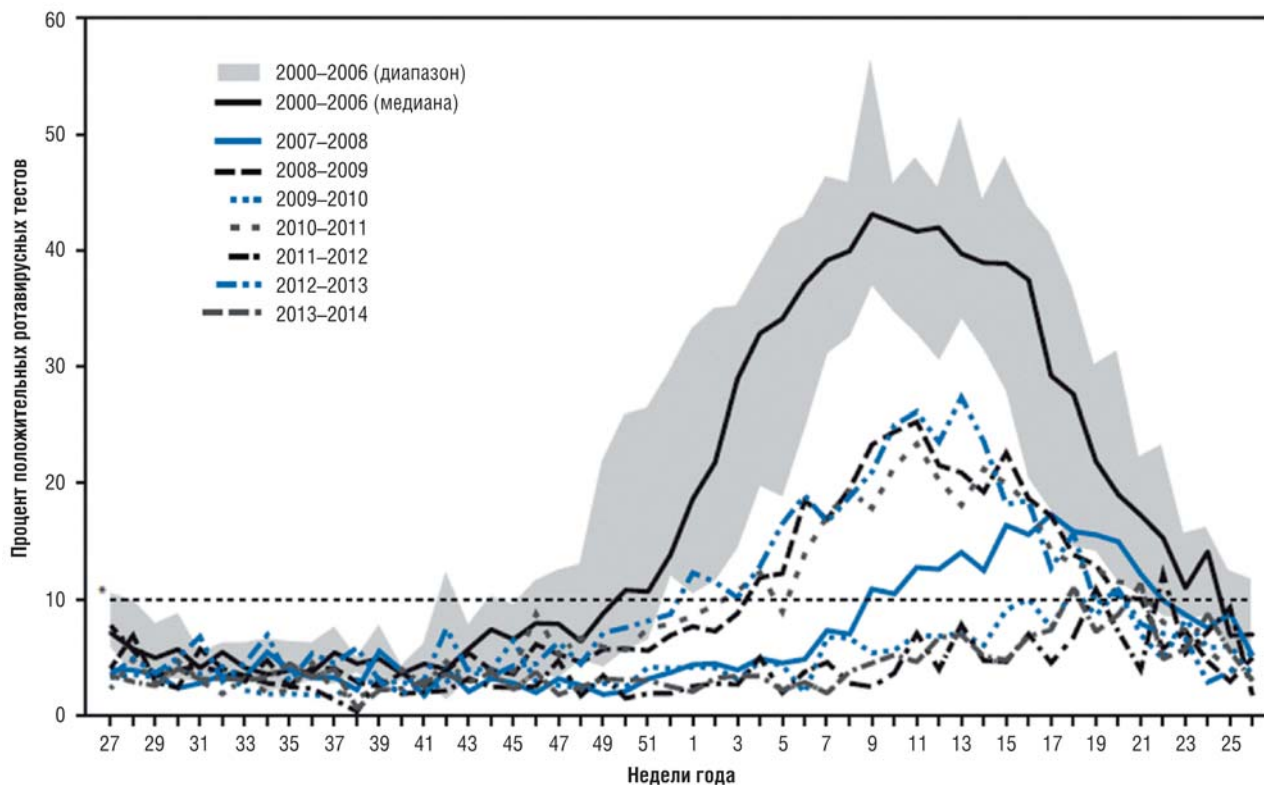
Результаты данных скоординированной GRSN, полученных в период 2008–2013 гг. из 77 стран мира, легли в основу анализа динамики сокращения числа смертельных случаев от диареи среди детей младше 5 лет [2].

Установлено, что уровень смертности детей в возрасте до 5 лет от РВИ в зависимости от географического места их проживания снизился с 528 000 случаев в 2000 г. (465 000–591 000) до 215 000 в 2013 г. (197 000–233 000). Несомненно, одной из ведущих причин такого значимого падения смертности от РВИ стало внедрение вакцинации против ротавируса. Частота выявления ротавируса в образцах фекалий у госпитализированных детей с ОКИ за этот период также имела тенденцию к снижению — с 42,5% (37,4–47,5) в 2000 г. до 37,3% (34,2–40,5) в 2013 [2].

Мониторинг эпидемиологии РВИ на территории США с 2000 г. осуществляется Национальной системой по надзору за респираторными и кишечными вирусами (National Respiratory and Enteric Virus Surveillance System, NREVSS), включающей не менее 66 лабораторий, еженедельно сообщающей о случаях выявления ротавирусологических образцов среди населения страны. Согласно данным отчетности (2007–2014 гг.), наряду со значимым снижением заболеваемости РВИ, установившимся после внедрения вакцинации против ротавируса на уровне 74–90%, отмечается снижение количества проб с выделением возбудителя РВИ на 57,8–89,9% [23]. В поствакцинальном периоде 2007–2014 гг. эпидемиологические сезоны РВИ характеризовались поздним началом, низким уровнем подъема заболеваемости (10,9–27,3%) и более короткой продолжительностью (0–18 нед) по сравнению с данными довакцинального периода 2000–2006 гг. — 43,1% и 26 нед соответственно (рис. 2) [24].

Рис. 2. Продолжительность эпидемического сезона и подъем заболеваемости ротавирусными инфекциями в США в до- и поствакцинальный периоды 2000–2014 гг., по данным NREVSS [24]

Fig. 2. Duration of the epidemic season and the rise in the incidence of rotavirus infections in the United States in the pre- and post-vaccination periods of 2000–2014, according to NREVSS



Примечание. * — пунктирной линией отмечено 10% пороговое значение количества положительных тестов, которое используется для определения начала и окончания сезона ротавирусных инфекций.

Note. * — the dotted line indicates a 10% threshold for the number of positive tests used to determine the beginning and the end of the rotavirus infection season.

Одним из крупнейших в мировой практике клинических исследований является предрегистрационное исследование эффективности и безопасности пентавалентной ротавирусной вакцины (ПВРВВ; The Rotavirus Efficacy and Safety Trial; REST V260-006), проведенное на территории 11 стран Европы, США, государств Латинской Америки в период 2001–2004 гг. и включившее почти 70 000 младенцев. Результаты исследования продемонстрировали высокую эпидемиологическую эффективность ПВРВВ в странах с различным уровнем экономического дохода населения и оказания медицинской помощи. В течение первого эпидемического сезона после вакцинации эффективность вакцины для профилактики тяжелых форм РВГЭ составила 98%, против РВГЭ любой степени тяжести — 74%; в течение 2 лет после вакцинации снижение риска развития тяжелых форм РВГЭ достигло 88%; частота госпитализаций с РВГЭ снизилась на 95,8%, а частота обращений в приемные отделения неотложной помощи по поводу РВГЭ — на 93,7% [13, 25].

Впервые после регистрации ротавирусных вакцин обзорное исследование эффективности было проведено в 2008 г. на основе метаанализа. В него были включены результаты 29 исследований применения моновалентной ротавирусной вакцины (МВРВВ, n=101 671) и 12 исследований использования пентавалентной ротавирусной вакцины (ПВРВВ, n=84 592) [19]. Метаанализ показал, что в первые 2 эпидсезона после вакцинации моновалентным препаратом **МВРВВ** сокращение частоты тяжелых РВГЭ в странах с низкой смертностью от диарей составило 80%, в странах с высокой смертностью — 40%. Частота тяжелых случаев ОГЭ, вызванных любыми причинами, в странах с низкой смертностью сократилась на 35–40%, в странах с высокой смертностью — на 15–30%. У детей до 2 лет жизни, проживающих в странах с низким уровнем смертности, вакцинация предотвращала до 85% случаев тяжелых РВГЭ и 37% случаев тяжелых диарей независимо от этиологии, тогда как в государствах с высоким уровнем смертности применение МВРВВ привело к сокращению числа тяжелой формы РВГЭ на 42% и способствовало снижению на 18% любых диарей в тяжелой форме [19].

При использовании пентавалентной вакцины (**ПВРВВ**) отмечалось сокращение числа случаев тяжелых форм РВГЭ в государствах с низкой смертностью на 80%, в странах с высокой смертностью — на 40–57%; частота всех случаев тяжелых ОГЭ независимо от этиологии в странах с низкой смертностью снизилась на 73–96%, в странах с высокой смертностью — на 15% [19]. Среди младенцев первого года жизни показатели эффективности были более значимы. Так, в странах с низким уровнем смертности (например, в Финляндии) применение ПВРВВ позволило предотвратить 87% тяжелых случаев РВГЭ и до 72% диарей тяжелой формы независимо от этиологии. В странах с высоким уровнем смертности

в результате вакцинации ПВРВВ произошло сокращение случаев тяжелых РВГЭ на 57%, тогда как для оценки влияния вакцинации на частоту случаев тяжелых диарей, вызванных любыми причинами, данных было недостаточно. Среди детей до 2-летнего возраста результаты исследования с высоким уровнем доказательности были установлены лишь в странах с высоким уровнем смертности и составили 41% в отношении сокращения случаев тяжелых РВГЭ и 15% для профилактики тяжелых форм диарей любой этиологии [19].

В рамках пострегистрационного наблюдения недавно были опубликованы результаты первой декады использования вакцинации против ротавируса (2006–2016 гг.), представленные в виде метаобзора исследований, проведенных в 27 странах мира с различным уровнем экономического развития и уровнем смертности детского населения до 5 лет жизни [26, 27]. Общая оценка эффективности вакцинации проводилась с учетом уровня госпитализации, обращений за неотложной медицинской помощью и амбулаторных посещений по поводу РВИ. Уровень эффективности иммунизации против ротавируса имел зависимость от уровня смертности детского населения, регистрируемого в государстве. Эффективность была более заметна в странах с низкой детской смертностью. Однако постепенно, с расширением опыта использования иммунизации против ротавируса в развивающихся странах разница уровня эффективности стала менее значимой (табл. 1) [27].

Кроме того, проведенный метаанализ позволил подтвердить эффективность моно- и пентавалентных ротавирусных вакцин против тяжелых форм РВГЭ и числа случаев смерти от РВГЭ [26]. Снижение уровня смертности от ОГЭ любой этиологии среди детей первого года жизни было зарегистрировано в странах со средним и высоким уровнем смертности — 45 и 30% соответственно, в целом — 31% [27]. Несколько более выраженная эффективность вакцинации в отношении предотвращения смертности от ОГЭ отмечена в группе детей до 5-летнего возраста: 50; 36 и 42% для стран с низкой, средней и высокой детской смертностью соответственно, что может указывать на действие непрямого эффекта ротавирусных вакцин. Подобная картина наблюдалась и при анализе эффективности вакцинации в отношении сокращения госпитализаций по поводу ОГЭ [27].

В зависимости от типа вакцин эффективность значительно не различалась (табл. 2, 3) [26]. В частности, эффективность МВРВВ составила в среднем 84; 75 и 57% в странах с низкой, средней и высокой детской смертностью соответственно. ПВРВВ продемонстрировала эффективность на уровне 90% в государствах с низким уровнем смертности среди детей и 45% — в странах с высокой смертностью.

Наиболее высокий уровень эффективности вакцинации достигался при массовом охвате профилактическими прививками и был заметен в отношении наиболее тяжелых форм ротавирусных заболеваний, что подтверждено

Таблица 1. Средний уровень эффективности ротавирусных вакцин в странах с разным уровнем детской смертности (адапт. из [27])

Table 1. The average level of effectiveness of rotavirus vaccines in countries with different infant mortality rates (adapted from [27])

Страны в зависимости от смертности детского населения до 5 лет жизни	Сокращение госпитализаций, %	
	с ОГЭ	с РВГЭ
В целом	38	67
Низкий уровень смертности	41	71
Средний уровень смертности	30	59
Высокий уровень смертности	46	60

Примечание. ОГЭ — острый гастроэнтерит, РВГЭ — ротавирусный гастроэнтерит.

Note. ОГЭ — acute gastroenteritis, РВГЭ — rotavirus gastroenteritis.

Таблица 2. Средний уровень эффективности моновалентной ротавирусной вакцины в странах с разным уровнем детской смертности (рассчитано с учетом модели случайных эффектов) (адапт. из [26])

Table 2. The average level of effectiveness of a monovalent rotavirus vaccine in countries with different infant mortality rates (calculated considering a random effect model) (adapted from [26])

Страны в зависимости от смертности детского населения до 5 лет жизни	Уровень эффективности, %
Низкий уровень: Австралия, Бельгия, Канада, Израиль, Португалия, Испания, США, Тайвань	82
Средний уровень: Бразилия, Армения, Колумбия, Мексика, Молдова, Эль-Сальвадор	66
Высокий уровень: Боливия, Ботсвана, Гана, Гватемала, Малави, Танзания, Замбия	58

Таблица 3. Средний уровень эффективности пентавалентной ротавирусной вакцины в странах с разным уровнем детской смертности (рассчитано с учетом модели случайных эффектов) (адапт. из [26])

Table 3. The average level of effectiveness of a pentavalent rotavirus vaccine in countries with different infant mortality rates (calculated considering a random effect model) (adapted from [26])

Страны в зависимости от смертности детского населения до 5 лет жизни	Уровень эффективности, %
Низкий уровень: Австралия, Финляндия, Израиль, Португалия, Испания, США, Тайвань	88
Высокий уровень: Гватемала, Никарагуа, Руанда	49

преимущественным сокращением числа госпитализаций по сравнению с обращениями за неотложной помощью, а также на основании оценки тяжести проявления РВГЭ с использованием балльной шкалы тяжести РВГЭ Vesikari [10]. Незаконченная схема иммунизации обеспечивала значимый уровень защиты против РВИ, однако он не достигал уровня эффективности полноценного графика прививок. На протяжении второго года жизни эффективность вакцинации имела тенденцию к снижению, особенно в странах Африки и Азии со средним и высоким уровнем смертности детского населения [26].

Полученные результаты 10-летнего опыта применения вакцинации против ротавируса позволяют ВОЗ рекомендовать ее внедрение в национальные программы иммунизации всех стран мира, используя при этом как моно-, так и пентавалентную вакцины.

Эффективность вакцинации против ротавируса в экономически развитых государствах

В ряде развитых стран, имеющих продолжительный опыт рутинного применения вакцинации против ротавируса, к настоящему времени накопилось достаточно большое число исследований, подтверждающих эффективность вакцинопрофилактики в отношении заболеваемости РВГЭ и уровня тяжелых форм ОГЭ, требующих госпитализации (табл. 4) [28]. Так, первым государством, использующим с 2006 г. прививку против РВИ в рамках рутинного календаря, стали США. Этот опыт позволил впервые оценить эпидемиологическую эффективность ротавирусной вакцинации. Уже в 2008 г. количество подтвержденных случаев РВГЭ снизилось на 64%, количество госпитализаций по поводу РВГЭ сократилось на 45% [37]. Кроме того, по данным американских иссле-

Таблица 4. Эффективность вакцинации против ротавируса в отношении госпитализаций по поводу ротавирусного гастроэнтерита среди детей младше 5 лет (адапт. из [28])

Table 4. The effectiveness of rotavirus vaccination in reference to admissions for rotavirus gastroenteritis in children under 5 years (adapted from [28])

Страна	Вакцина	Довакцинальный период, годы	Поствакцинальный период, годы	Снижение уровня ежегодной госпитализации с РВГЭ, %	
Австрия [29]	МВРВВ, ПВРВВ	2001–2005	2008	76–79 (дети, 0–2 года)	
Австралия	Общенациональный [30]	МВРВВ, ПВРВВ	2001–2007	2007–2009	87 (дети, 0–7 лет)
	Новый Южный Уэльс [31]	МВРВВ	1998–2006	2007–2009	54–79 (дети, 0–5 лет)
	Канберра [31]	МВРВВ	1998–2006	2007–2009	68–88 (дети, 0–5 лет)
	Северная территория [31]	МВРВВ	1998–2006	2007–2009	45–67 (дети, 0–5 лет)
Бельгия [32]	МВРВВ, ПВРВВ	2004–2006	2007–2010	58–80 (дети 0–5 лет)	
Финляндия [33]	ПВРВВ	2001–2006	2009–2012	78 (дети, 0–16 лет)	
США	ПВРВВ [34]	2003–2006	2007–2009	66–83 (дети, 0–5 лет)	
	ПВРВВ [35]	2006	2007–2009	55–89 (дети, 0–3 года)	
	МВРВВ, ПВРВВ [36]	2001–2006	2007–2011	60–94 (дети, 0–5 лет)	

Примечание. РВГЭ — ротавирусный гастроэнтерит, МВРВВ/ПВРВВ — моновалентная/пентавалентная ротавирусная вакцина.

Note. РВГЭ — rotavirus gastroenteritis, МВРВВ/ПВРВВ — monovalent/pentavalent rotavirus vaccine.

дователей, с началом массовой иммунизации против РВИ эффективность иммунизации в профилактике РВГЭ любой тяжести составила 68–75% и 100% — в отношении тяжелой формы [38], уровень госпитализации пациентов с РВГЭ среднетяжелых и тяжелых форм также значительно снизился — на 86% [39].

В исследованиях, проведенных в Австрии, Финляндии и Бельгии, отмечено значимое снижение уровня госпитализаций по поводу РВГЭ в течение первых 2–3 лет внедрения вакцинации против ротавируса в национальный календарь профилактических прививок (см. табл. 4). По данным эпидемиологических исследований, в результате внедрения вакцинации против РВИ удалось добиться снижения госпитализаций по поводу РВГЭ среди детей младше 5 лет на 49–92%, госпитализаций и смертности по причине ОКИ любой этиологии — на 17–55 и 22–50% соответственно [40]. В частности, по результатам исследования S. Hartwig с соавт. [41], показатель предотвращенных госпитализаций по причине ОКИ после внедрения вакцинации в Финляндии составил 1646 и 2303 в группе детей 0–2 и 0–16 лет соответственно.

В Бельгии наиболее высокий уровень эффективности МВРВВ зарегистрирован в группе детей 3–11 мес — 91% (75–97%), у детей старше 12 мес — 90% [13]. При охвате 90% число положительных анализов на ротавирус во всех возрастных категориях снизилось на 90% по сравнению с довакцинальным периодом, а число РВГЭ — на 80%. В Австрии при охвате 72–87% детского населения в разных регионах снижение частоты РВГЭ достигло 61–98%, а госпитализации детей младше 5 лет с РВГЭ — на 74%, в том числе невакцинированных детей 32–60 мес — на 22% [13]. В Финляндии в результате внедрения рутинной вакцинации ПВРВВ госпитализация детей с РВГЭ снизилась в Тампере на 86%, в Оулу — на 79%, госпитализация по поводу любого случая ОКИ — на 70 и 50% соответственно; через 4 года действия прививочной программы сокращение госпитализаций с РВГЭ достигло 94,4% [41, 42].

Наглядным примером сокращения заболеваемости РВГЭ в результате внедрения вакцинации в рутинный график прививок экономически развитых государств могут служить данные эпидемиологического наблюде-

ния, проведенного в Великобритании (рис. 3) [43]. Только в течение первого года применения рутинной иммунизации против ротавируса зарегистрировано более чем 3-кратное снижение лабораторно подтвержденных случаев РВГЭ среди населения Великобритании и Уэльса.

Эффективность ротавирусной вакцинации в развивающихся странах

Внедрение ротавирусных вакцин в странах Латинской Америки происходило постепенно с момента их лицензирования и при активной поддержке GAVI. Эффективность внедрения подтверждена результатами 12 пострегистрационных исследований, проведенных в Аргентине, Бразилии, Мексике, Венесуэле, Боливии, Эль-Сальвадоре и Никарагуа. В среднем сокращение числа случаев РВГЭ составило 53%, предотвращение случаев госпитализации по поводу РВГЭ и тяжелых случаев РВГЭ — 73 и 74% соответственно (табл. 5) [44].

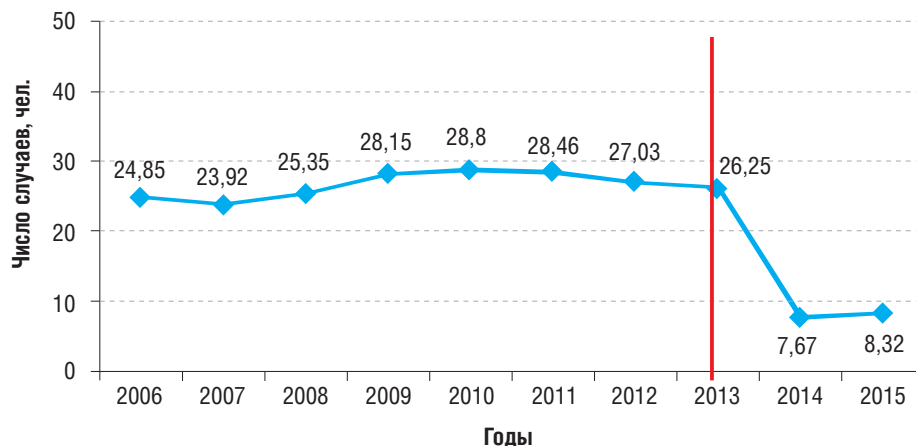
В ряде государств, таких как Мексика, Бразилия и Панама, внедрение иммунизации против ротавирусной инфекции в национальный календарь прививок сопровождалось существенным снижением уровня смертности от диареи на 22–50% среди детей до 5-летнего возраста [45, 48, 53, 54].

В довакцинальную эпоху Боливия характеризовалась наиболее высокими показателями детской смертности от тяжелых РВГЭ среди стран Латинской Америки и потому стала одной из первых, внедрившей в 2008 г. профилактическую прививку против РВИ в рутинный график иммунизации при поддержке GAVI. В дальнейшем в ходе 5-летнего наблюдения в поствакцинальном периоде (2009–2013 гг.) была продемонстрирована эффективность иммунизации против ротавируса, выразившаяся в сокращении числа случаев смерти от РВГЭ, госпитализаций и обращений за амбулаторной помощью на 52,5; 30,2 и 12,9% соответственно [50]. Причем наиболее значимое сокращение показателей отмечалось в группе детей первого года жизни, а самое выраженное сокращение числа случаев смерти регистрировалось в период традиционного подъема заболеваемости РВИ.

Эффективность МВРВВ в странах Африки, подтвержденная результатами исследований, проведенных в Южной

Рис. 3. Динамика лабораторно подтвержденных случаев ротавирусного гастроэнтерита на территории Англии и Уэльса, на 100 тыс. населения, 2006–2015 гг. [43]

Fig. 3. Dynamics of laboratory-confirmed cases of rotavirus gastroenteritis in England and Wales, per 100 thousand population, 2006–2015 [43]



Примечание. Вертикальной чертой обозначена дата внедрения прививки против ротавирусных инфекций в национальный график иммунизации Великобритании (01 июля 2013 г.)

Note. The vertical line indicates the date of introduction of the vaccine against rotavirus infections in the UK national immunization schedule (July 1, 2013)

Таблица 5. Сокращение числа случаев болезни (ротавирусного гастроэнтерита), смертельных случаев и уровня госпитализаций среди детей в возрасте до 5 лет в странах Латинской Америки в поствакцинальном периоде (адапт. из [44])

Table 5. Reduction in the number of medical cases (rotavirus gastroenteritis), deaths and admission rates among children under 5 years in Latin America in the post-vaccination period (adapted from [44])

Страна	Год внедрения вакцинации	Доля сокращения эпидемических показателей ротавирусной инфекции, %			
		Число случаев смерти от РВГЭ	Число заболеваний	Число госпитализаций	Число случаев смерти от всех ОВГЭ
Бразилия	2006	22–39	25,1	17–55	22 [45]
Венесуэла	2006	н/д	н/д	19–26 [46]	57–64 [46]
Эль-Сальвадор	2006	н/д	40,1	28–37 [47]	0–36 [46]
Панама	2006	32–50	н/д	30–37	50 [48]
Эквадор	2007	н/д	37,3	н/д	н/д
Никарагуа	2007	н/д	44,4	40 [49]	н/д
Боливия	2008	37,5 [44] 52,5 [50]	40,1	40,8 [44] 30,2 [50]	36–43 [46]
Колумбия	2009	н/д	38,3	н/д	н/д
Гондурас	2009	н/д	н/д	20–27 [46]	16–20 [46]
Мексика	2009	46	34,8	40 [51]	43–55 [52]
Гватемала	2010	н/д	н/д	н/д	н/д
Гайана	2010	н/д	н/д	н/д	н/д
Парагвай	2010	н/д	н/д	н/д	н/д
Доминиканская Республика	2012	н/д	н/д	н/д	н/д

Примечание. РВГЭ — ротавирусный гастроэнтерит, ОВГЭ — острый вирусный гастроэнтерит; н/д — нет данных.

Note. РВГЭ — rotavirus gastroenteritis, ОВГЭ — acute viral gastroenteritis; н/д — not available.

Африке и Малави, составляет 59–64% против тяжелых форм РВГЭ среди детей первого года жизни [55, 56]. Эффективность ПВРВВ в Гане, Кении и Мали достигает 64% [57]. В странах Азии (Вьетнам, Бангладеш) показатели эффективности в отношении профилактики тяжелых форм РВГЭ у младенцев до одного года жизни несколько ниже — 51% [21, 57]. Несмотря на умеренную степень эффективности ротавирусных вакцин в развивающихся странах Африки, подсчитано, что с учетом более высокой заболеваемости РВИ в Малави на 100 привитых младенцев было предотвращено 7 случаев РВГЭ тяжелой формы, в ЮАР — 4 случая [56].

Таким образом, внедрение ротавирусной вакцинации за последние 5 лет в странах Латинской Америки, Африки и Азии параллельно с эффективными мероприятиями эпидемиологического надзора, проводимыми GRSN, предоставили отличную возможность оценить эффективность ротавирусных вакцин в пострегистрационный период. В частности, пострегистрационные исследования, проведенные в большинстве государств Латинской Америки в результате внедрения иммунизации в национальные календари, подтвердили эффективность ротавирусных вакцин [45, 48, 53, 54].

Опыт применения пентавалентной вакцины в Российской Федерации

В ряде регионов России также были проведены исследования, оценившие эффективность вакцинации против ротавируса.

В рамках программы профилактики РВИ в Тюменской области с 2014 г. проводится специфическая иммунизация младенцев с применением ПВРВВ. По результатам исследования, проведенного О.А. Рычковой и соавт. [58], продемонстрирована эффективность и безопасность ротавирусной вакцинации у 1000 детей раннего

возраста. В период с 2014 по март 2015 г. оценивались заболеваемость ОКИ и РВИ, а также случаи стационарного лечения среди вакцинированных и невакцинированных детей первых 2 лет жизни. Установлено, что привитые против РВИ дети в 2 раза реже, чем их невакцинированные сверстники, переносили ОКИ и в 4 раза реже госпитализировались в стационары по поводу ОГЭ. Среди вакцинированных младенцев в период наблюдения зафиксировано лишь 4 случая РВИ, один из которых потребовал стационарного лечения [58].

Оценка эффективности ротавирусной иммунизации проведена в Красноярском крае в период с июля 2015 по июнь 2016 г. в ходе вакцинации 1267 детей г. Ачинска, что составило 90% от когорты всех новорожденных [59]. В 2016 г. по сравнению с довакцинальным периодом 2014 г. продемонстрировано снижение количества госпитализаций в детское инфекционное отделение по поводу ОКИ на 24,7%. При этом сокращение числа случаев госпитализации отмечено как среди вакцинируемой когорты детского населения до 12 мес жизни (на 39,1%), так и среди детей в возрасте 12–36 мес, не подлежащих вакцинации (на 26,5%) [59]. Кроме того, зарегистрирована отрицательная динамика обращений за неотложной медицинской помощью по поводу острой диареи: сокращение числа обращений среди всего населения составило 12,0%, среди детского населения — 5,7%, среди взрослого — 12,1%; эвакуация бригадами скорой неотложной помощи в инфекционные стационары в целом снизилась на 10,2% [59].

Основываясь на результатах внедрения массовой вакцинации других стран, включение профилактической прививки против РВИ в Национальный календарь профилактических прививок Российской Федерации приведет к снижению заболеваемости РВГЭ среди вакцинированных более чем на 85%, вероятно, в течение

ние 1–2 лет [60]. Снижение заболеваемости ОКИ среди младенцев вакцинируемой когорты должно составить 40–50%, а уровень заболеваемости РВГЭ должен упасть на 75–90%. С учетом клинико-экономической оценки проф. М.П. Костинова, при высоком охвате младенческой вакцинацией ее эффективность может достигнуть 83,8% в отношении РВГЭ в целевой когорте детей [14].

Непрямые эффекты иммунизации против ротавируса (групповой иммунитет)

Дополнительное защитное действие вакцинации против ротавируса, проявляющееся снижением частоты госпитализаций и числа смертельных случаев вследствие РВГЭ среди невакцинированной популяции, подтверждено исследователями разных стран [29, 35, 61, 62]. Подобный непрямой эффект основан на прерывании передачи вируса в популяции вследствие «очищения» когорты выделения и распространения возбудителя в ходе педиатрической иммунизации.

Многочисленные исследования свидетельствуют, что уже в первые годы внедрения иммунизации против ротавируса достижение широкого охвата прививками приводит к сокращению показателей заболеваемости РВИ среди детей более старшего возраста, не подлежащих вакцинации (табл. 6) [35]. Так, снижение уровня госпитализаций по поводу РВГЭ было зарегистрировано в 2006–2009 гг. в 3 округах США — как в группе вакцинированных, так и в группе более старших, в основном невакцинированных детей — и составило 87% в группе младенцев 6–11 мес жизни, 96% среди детей 12–23 мес жизни и 92% в группе детей 24–35 мес жизни [35]. По данным D. Lortman и соавт., в США зарегистрировано снижение частоты РВГЭ и среди непривитых детей в возрасте 5–14 лет (на 25%), и у лиц в возрасте 15–24 лет (на 7%) [66]. В Австралии в 2006–2007 гг. в ходе универсальной иммунизации младенцев против РВИ с использованием ПВРВВ заболеваемость РВГЭ снизилась более чем на 50% в возрастной группе 2–4 лет, которая не могла быть привита [67]. Кроме того, внедрение специфической иммунизации в универсальные педиатрические графики вакцинации привело к статистически значимому сокращению уровня заболеваемости и во взрослой популяции [61]. Так, вакцинация против ротавируса, проводимая среди грудных

детей в США в рамках рутинного графика, позволила снизить уровень заболеваемости РВИ среди их старших братьев и сестер, а также их молодых родителей в разные эпидемиологические сезоны 2008–2011 гг. [68]. В частности, достоверно значимое снижение уровня госпитализаций с РВГЭ и ОГЭ любой этиологии умеренной и тяжелой степени тяжести было зарегистрировано среди женщин 20–29 лет, а также мужчин 30–39 лет. Сокращение числа обращений в отделения неотложной терапии по причине ОГЭ выявлено среди женщин 20–29 лет и детей в возрасте 5–19 лет [68]. В целом, в США на фоне широкой вакцинации младенцев упало количество обращений взрослых пациентов по поводу РВГЭ (на 48,4%), что, несомненно, свидетельствует о формировании популяционного иммунитета в ходе иммунизации ПВРВВ [69].

Принимая в расчет значимость непрямого эффекта ротавирусных вакцин, английскими исследователями была разработана математическая модель эффективности вакцинации, в соответствии с которой в условиях рутинной иммунизации младенцев на протяжении 10–20 лет ожидается сокращение уровня тяжелых форм РВГЭ на 64–100% и РВГЭ любой тяжести — на 55–100% [70]. В Бельгии групповой эффект оценивался по сокращению обращений за неотложной медицинской помощью на 40% в первый год после внедрения вакцинации против ротавируса и на 15% — во второй год после расширения педиатрического графика иммунизации [71].

Успешное применение ротавирусных вакцин в странах Латинской Америки также позволило подсчитать потенциальную эффективность рутинной иммунизации, которая к 2025 г. позволит предупредить 141 случай амбулаторных посещений по поводу РВГЭ и сохранит более 16 000 детских жизней на каждую 1000 вакцинированных младенцев [72].

Исследователи разных стран признают непрямые эффекты в качестве важного компонента, определяющего экономическую эффективность вакцинации [62, 66]. Предполагается, что косвенные выгоды иммунизации против ротавируса должны стать не менее актуальными в долгосрочной перспективе в экономически развитых странах, где эффективность и охват профилактическими прививками превышают 90%. Напротив, в развивающихся странах, где эффективность и охват, как правило, несколько ниже, эффект группового имму-

Таблица 6. Динамика уровня госпитализаций по поводу ротавирусного гастроэнтерита среди вакцинированных и невакцинированных детей (адапт. из [35])

Table 6. Dynamics of admission rates for rotavirus gastroenteritis among vaccinated and unvaccinated children (adapted from [35])

Страны		Снижение госпитализаций по поводу РВГЭ, %	
		Среди детей, подлежащих вакцинации	Среди старших детей, не подлежащих вакцинации
США [35]		87–96	92
Австралия	Квинсленд [63]	50–70	30–70
	Новый Южный Уэльс [63]	51–88	48–73
	Канберра [63]	59–89	74–100
Бельгия [64]		65–80	20–64
Австрия [29]		76–79	35
Бразилия, Сан-Паоло [65]		56–69	24
Эль-Сальвадор [47]		79–86	41–81

Примечание. РВГЭ — ротавирусный гастроэнтерит.

Note. РВГЭ — rotavirus gastroenteritis.

нитета вакцинации против ротавируса может обеспечить существенно большую выгоду, чем ожидалось на основе прямой эффективности [62].

Эффективность ротавирусной вакцинации среди особых групп детей

За последние годы опубликованы новые данные об эффективности ротавирусных вакцин *среди ВИЧ-инфицированных младенцев*. Так, результаты одного из исследований среди детей, имевших перинатальный контакт с вирусом иммунодефицита человека, подтверждают иммунологическую эффективность и безопасность ротавирусной вакцинации [73]. Кроме того, в Южной Африке было подтверждено снижение заболеваемости РВГЭ среди вакцинированных ВИЧ-инфицированных младенцев младше 2-летнего возраста [55].

Дополнительные эффекты вакцинации

Одним из дополнительных преимуществ внедрения ротавирусной вакцинации в национальные программы иммунизации можно признать опосредованное влияние на повышение охвата другими педиатрическими вакцинами. В частности, в Австралии применение ПВРВВ, имеющей строгие временные интервалы введения, способствовало своевременности введения 3-й дозы АКДС-вакцины, в отношении которой чаще всего традиционно регистрируется отставание от графика. Мотивация родителей к своевременной иммунизации против РВИ привела к тому, что выросли показатели охвата 3-й вакцинацией АКДС в рекомендуемые сроки в среднем на 5–12% по сравнению с когортой вакцинируемых детей до введения вакцинации против РВИ в национальный календарь профилактических прививок, а также позволила увеличить охват иммунизацией первыми дозами АКДС до 97–99% [74].

На фоне углубления знаний о системном влиянии РВИ на организм вакцинации против ротавируса отводится дополнительная роль в предупреждении развития неинфекционных заболеваний, таких как неврологическая и аутоиммунная формы патологии [75]. Появляются новые научные данные, заложившие основу представлений о РВИ как одном из этиологических факторов развития различных форм системных заболеваний. Клинические наблюдения и научные исследования на моделях животных свидетельствуют об участии вирусного антигена в развитии таких заболеваний, как энцефалит, энцефалопатия, эпилепсия и фебрильные судороги, гепатит, тромбоцитопеническая пурпура, миастения, целиакия и др. [75]. Одной из гипотез рассматривается влияние ротавируса на нервные клетки кишечной стенки. Кроме того, в 2007 г. Blutt и соавт. [76] сумели выделить антигены вирусной РНК ротавируса в образцах крови детей с РВГЭ, а также в других органах и тканях, в результате чего предположительно и могут развиваться внекишечные проявления РВИ. Например, исследователи из Турции приводят результаты наблюдения за 353 детьми, перенесшими РВГЭ [77]. У 9,6% таких пациентов впоследствии отмечалось развитие внекишечных форм заболеваний, таких как генерализованные судороги, энцефалит, асептический менингит, нейтропения и бактериемия. D. Раупе и соавт. уже сумели продемонстрировать защитный эффект вакцинации против внекишечных проявлений РВИ. Так, в крупномасштабном исследовании (n=250 000) было показано, что полный курс вакцинации против ротавируса в течение 1 года приводит к снижению частоты первого эпизода развития судорог на 18% у привитых младенцев в сравнении

с невакцинированными детьми и на 21% — при всех эпизодах судорог [78].

Экономический эффект ротавирусной вакцинации

Согласно расчетам американских исследователей, в результате внедрения в 2006 г. рутинной иммунизации против РВИ сэкономленные ресурсы, обусловленные предотвращением 66 000 случаев госпитализаций по поводу РВГЭ, составили 204 млн долларов США. На долю группового иммунитета среди невакцинированной когорты населения (дети старшего возраста и взрослые) приходится 4–10% общей эффективности вакцинации против ротавируса, что составляет 15% от общего числа предотвращенных госпитализаций и 20% сохраненных прямых медицинских расходов [66].

В России на основании модели экономической эффективности было подсчитано, что внедрение массовой вакцинации против ротавируса позволит предупредить ежегодно в среднем 1394 обращения за амбулаторной помощью по поводу РВГЭ, а также 686 случаев госпитализации в расчете на 10 тыс. вакцинированных младенцев. При условии высокого охвата профилактическими прививками (95% новорожденных) удастся снизить затраты, связанные с РВИ, в течение первых 10 лет от начала вакцинальной кампании на 45,31 млрд руб., в числе которых 18,98 млрд руб. — затраты на амбулаторные случаи РВИ, 26,33 млрд руб. — на случаи РВИ, потребовавшие госпитализации. В целом предотвращенные затраты бюджета здравоохранения составят 20,04 млрд руб., предотвращенные непрямые затраты — 25,27 млрд руб. [79].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, учитывая эпидемиологическое, социальное и экономическое бремя ротавирусной инфекции на территории Российской Федерации, а также общемировой опыт применения вакцинации против ротавируса, доказавший высокий уровень ее эффективности, включение вакцинации против ротавирусной инфекции в первую часть Национального календаря прививок РФ должно рассматриваться одной из наиболее приоритетных задач здравоохранения на 2017–2018 гг. Внедрение вакцинации с охватом не менее 95% позволит обеспечить максимальное положительное влияние на показатели общественного здоровья и существенно снизить расходы системы здравоохранения.

С целью дальнейшего отслеживания изменений уровня заболеваемости РВИ и возможной смены этиологически значимых генотипов возбудителя ВОЗ настоятельно рекомендует продолжать эпидемиологический мониторинг даже после внедрения иммунизации против ротавируса в Национальную программу профилактических прививок.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Опубликовано при поддержке компании MSD.

FINANCING SOURCE

Published with the support of MSD company.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Л. С. Намазова-Баранова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Пьер Фабр, Genzyme Europe B.V., ООО «Астра Зенека Фармасьютикалз», Gilead / PRA «Фармасьютикал Рисерч Ассошиэйтс СиАйЭс», Teva Branded Pharma ceuti cal products R&D, Inc / ООО «ППД Девелопмент (Смоленск)», «Сталлержен С.А.» / «Квинтайлс ГезмбХ» (Австрия).

М.В. Федосеенко — получение гонораров от компании Sanofi, Pfizer за чтение лекций.

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Leyla S. Namazova-Baranova — obtaining research grants from pharmaceutical companies Pierre Fabre, Gencite Europe B.V., AstraZeneca Pharmaceuticals LLC, Gilead / PRA Pharmaceutical Research Associates CIS, Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc / PPD Development LLC (Smolensk), Stallergen C.A. / Quintiles Geismbh (Austria).

Marina V. Fedoseenko — receiving fees from Sanofi, Pfizer for lecturing.

The other contributors confirmed the absence of a reportable conflict of interests..

ORCID

Л.С. Намазова-Баранова

<http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

М.В. Федосеенко

<http://orcid.org/0000-0003-0797-5612>

Е.А. Вишнёва

<http://orcid.org/0000-0001-7398-0562>

Л.Р. Селимзянова

<http://orcid.org/0000-0002-3678-7939>

Д.С. Чемакина

<http://orcid.org/0000-0002-3598-9600>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

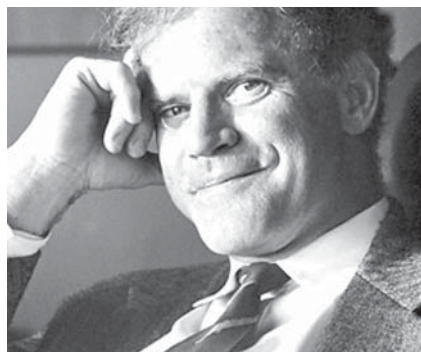
1. who.int [Internet]. Distribution of the estimated deaths among children under 5 years of age, from diseases that are preventable by vaccination in 2008 [cited 2017 Jul 1]. Available from: http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/estimates/en/.
2. Tate JE, Burton AH, Boschi-Pinto C, et al. 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.
3. Tate JE, Burton AH, Boschi-Pinto C, et al. 2008 estimate of worldwide rotavirus-associated mortality in children younger than 5 years before the introduction of universal rotavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(2):136–141. doi: 10.1016/S1473-3099(11)70253-5.
4. WHO Global rotavirus surveillance network — a strategic review of the first 5 years (2008–2012). *Wkly Epidemiol Rec*. 2014;89(30):340–344.
5. Bernstein DI. Rotavirus overview. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(3 Suppl):S50–53. doi: 10.1097/INF.0b013e3181967bee.
6. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году». — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2017. — 220 с. [Gosudarstvennyi doklad «O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiiskoi Federatsii v 2016 godu». Moscow: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ei i blagopoluchiya cheloveka; 2017. 220 p. (In Russ).]
7. Плоскирева А.А. Острые кишечные инфекции вирусной этиологии у детей: клиника, диагностика и терапия: Автореф. ... докт. мед. наук. — М.; 2016. — 49 с. [Ploskireva AA. Ostrye kishchnye infektsii virusnoi etiologii u detei: klinika, diagnostika i terapiya. [dissertation abstract] Moscow; 2016. 49 p. (In Russ).]
8. Лукьянова А.М., Бехтерева М.К., Птичникова Н.Н. Клинико-эпидемиологическая характеристика вирусных диарей у детей // Журнал инфектологии. — 2014. — Т.6. — №1 — С. 60–66. [Lukjanova AM, Bekhtereva MK, Ptichnikova NN. Clinical and epidemiological characteristic viral diarrhea in children. *Jurnal infektologii*. 2014;6(1):60–66. (In Russ).]
9. Lobzin YV, Kharit SM, Goveia MG, et al. Burden of childhood rotavirus disease in the outpatient setting of the Russian Federation. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36(5):472–476. doi: 10.1097/INF.0000000000001472.
10. Vesikari T, Van Damme P, Giaquinto C, et al. European Society for Paediatric Infectious Diseases consensus recommendations for rotavirus vaccination in Europe: update 2014. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(6):635–643. doi: 10.1097/Inf.0000000000000683.
11. Chandran A, Heinzen RR, Santosham M, Siberry GK. Nosocomial rotavirus infections: a systematic review. *J Pediatr*. 2006;149(4):441–447. doi: 10.1016/j.jpeds.2006.01.054.
12. Таточенко В.К. Вакцинопрофилактика ротавирусной инфекции // Медицинский совет. — 2016. — №7 — С. 36–38. [Tatochenko VK. Rotavirus vaccination. *Medical Council*. 2016;(7): 36–38. (In Russ).] doi: 10.21518/2079-701x-2016-07-36-38.
13. Феклисова Л.В., Шаповалова Р.Ф., Лиханская Е.И., и др. Экскреция ротавирусов в фекалиях пациентов педиатрических

- стационаров в течение года // Врач. — 2016. — №10 — С. 77–82. [Fekllsova LV, Shapovalova RF, Likhanskaya EI, et al. Fecal rotaviruses excretion in patients at children's hospitals during a year. *Vrach (Moscow, Russia)*. 2016;(10):7–82. (In Russ).]
14. Костинов М.П., Зверев В.В. Экономическая эффективность вакцинации против ротавирусной инфекции в Российской Федерации // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. — 2012. — №3 — С. 50–55. [Kostinov MP, Zverev VV. Ekonomicheskaya effektivnost' vaksinatсии protiv rotavirusnoi infektsii v Rossiiskoi Federatsii. *Journal of microbiology, epidemiology, and immunobiology*. 2012;(3):50–55. (In Russ).]
15. Rotavirus vaccines: an update. *Wkly Epidemiol Rec*. 2009;84(50):533–540.
16. Loharikar A, Dumolard L, Chu S, et al. Status of new vaccine introduction — worldwide, September 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65(41):1136–1140. doi: 10.15585/mmwr.mm6541a3.
17. who.int [Internet]. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2016 global summary [cited 2017 Jul 8]. Available from: http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/schedules.
18. Santosham M, Steele D. Rotavirus vaccines - a new hope. *N Engl J Med*. 2017;376(12):1170–1172. doi: 10.1056/NEJMe1701347.
19. Soares-Weiser K, MacLehose H, Bergman H, et al. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(2):CD008521 doi: 10.1002/14651858.CD008521.pub3.
20. Ruiz-Palacios GM, Perez-Schael I, Velazquez FR, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med*. 2006;354(1):11–22. doi: 10.1056/NEJMoa052434.
21. Zaman K, Dang DA, Victor JC, et al. Efficacy of pentavalent rotavirus vaccine against severe rotavirus gastroenteritis in infants in developing countries in Asia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9741):615–623. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60755-6.
22. Breiman RF, Zaman K, Armah G, et al. Analyses of health outcomes from the 5 sites participating in the Africa and Asia clinical efficacy trials of the oral pentavalent rotavirus vaccine. *Vaccine*. 2012;30 Suppl 1:A24–A29. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.08.124.
23. Cunliffe NA, Witte D, Ngwira BM, et al. Efficacy of human rotavirus vaccine against severe gastroenteritis in Malawian children in the first two years of life: A randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Vaccine*. 2012;30 Suppl 1:A36–A43. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.09.120.
24. Aliabadi N, Tate JE, Haynes AK, Parashar UD. Sustained decrease in laboratory detection of rotavirus after implementation of routine vaccination — United States, 2000–2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64(13):337–342.
25. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med*. 2006;354(1):23–33. doi: 10.1056/NEJMoa052664.
26. Jonesteller CL, Burnett E, Yen C, et al. Effectiveness of Rotavirus Vaccination: a systematic review of the first decade of global post-licensure data, 2006–2016. *Clin Infect Dis*. 2017;65(5):840–850. doi: 10.1093/cid/cix369.

27. Burnett E, Jonesteller CL, Tate JE, et al. Global impact of rotavirus vaccination on childhood hospitalizations and mortality from diarrhea. *J Infect Dis*. 2017;215(11):1666–1672. doi: 10.1093/infdis/jix186.
28. Patel MM, Glass R, Desai R, et al. Fulfilling the promise of rotavirus vaccines: how far have we come since licensure? *Lancet Infect Dis*. 2012;12(7):561–570. doi: 10.1016/S1473-3099(12)70029-4.
29. Paulke-Korinek M, Kundi M, Rendi-Wagner P, et al. Herd immunity after two years of the universal mass vaccination program against rotavirus gastroenteritis in Austria. *Vaccine*. 2011;29(15):2791–2796. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.01.104.
30. Buttery JP, Lambert SB, Grimwood K, et al. Reduction in rotavirus-associated acute gastroenteritis following introduction of rotavirus vaccine into Australia's National Childhood vaccine schedule. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(1 Suppl):S25–S29. doi: 10.1097/INF.0b013e3181fefdee.
31. Pendleton A, Galic M, Clarke C, et al. Impact of rotavirus vaccination in Australian children below 5 years of age: a database study. *Hum Vaccine Immunother*. 2013;9(8):1617–1625. doi: 10.4161/hv.24831.
32. Standaert B, Gomez JA, Raes M, et al. Impact of rotavirus vaccination on hospitalisations in Belgium: comparing model predictions with observed data. *PLoS One*. 2013;8(1):e53864. doi: 10.1371/journal.pone.0053864.
33. Vesikari T, Uhari M, Renko M, et al. Impact and effectiveness of RotaTeq® vaccine based on 3 years of surveillance following introduction of a rotavirus immunization program in Finland. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(12):1365–1373. doi: 10.1097/Inf.0000000000000086.
34. Yen C, Tate JE, Wenk JD, et al. Diarrhea-associated hospitalizations among US children over 2 rotavirus seasons after vaccine introduction. *Pediatrics*. 2011;127(1):E9–E15. doi: 10.1542/peds.2010-1393.
35. Payne DC, Staat MA, Edwards KM, et al. Direct and indirect effects of rotavirus vaccination upon childhood hospitalizations in 3 US Counties, 2006-2009. *Clin Infect Dis*. 2011;53(3):245–253. doi: 10.1093/cid/cir307.
36. Leshem E, Moritz RE, Curns AT, et al. Rotavirus vaccines and health care utilization for diarrhea in the United States (2007–2011). *Pediatrics*. 2014;134(1):15–23. doi: 10.1542/peds.2013-3849.
37. Staat MA, Payne DC, Donauer S, et al. Effectiveness of pentavalent rotavirus vaccine against severe disease. *Pediatrics*. 2011;128(2):e267–275. doi: 10.1542/peds.2010-3722.
38. Wang FT, Mast TC, Glass RJ, et al. Effectiveness of the pentavalent rotavirus vaccine in preventing gastroenteritis in the United States. *Pediatrics*. 2010;125(2):e208–213. doi: 10.1542/peds.2009-1246.
39. Cortese MM, Parashar UD; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2009;58(RR-2):1–25.
40. Tate JE, Parashar UD. Rotavirus vaccines in routine use. *Clin Infect Dis*. 2014;59(9):1291–1301. doi: 10.1093/cid/ciu564.
41. Hartwig S, Uhari M, Renko M, et al. Hospital bed occupancy for rotavirus and all cause acute gastroenteritis in two Finnish hospitals before and after the implementation of the national rotavirus vaccination program with RotaTeq. *BMC Health Serv Res*. 2014;14:632. doi: 10.1186/s12913-014-0632-z.
42. Hemming-Harlow M, Vesikari T, Uhari M, et al. Sustained high effectiveness of RotaTeq on hospitalizations attributable to rotavirus-associated gastroenteritis during 4 Years in Finland. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2016;piw061. doi: 10.1093/jpids/piw061.
43. www.gov.uk [Internet]. Public Health England. Rotavirus data 2006 to 2015 November 2016. National laboratory data for residents of England and Wales [cited 2017 Jul 1]. Available from: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/598374/Rotavirus_2016_Data.pdf.
44. Santos VS, Marques DP, Martins-Filho PR, et al. Effectiveness of rotavirus vaccines against rotavirus infection and hospitalization in Latin America: systematic review and meta-analysis. *Infect Dis Poverty*. 2016;5(1):83. doi: 10.1186/s40249-016-0173-2.
45. do Carmo GM, Yen C, Cortes J, et al. Decline in diarrhea mortality and admissions after routine childhood rotavirus immunization in Brazil: a time-series analysis. *PLoS Med*. 2011;8(4):e1001024. doi: 10.1371/journal.pmed.1001024.
46. De Oliveira LH, Giglio N, Ciapponi A, et al. Temporal trends in diarrhea-related hospitalizations and deaths in children under age 5 before and after the introduction of the rotavirus vaccine in four Latin American countries. *Vaccine*. 2013;31 Suppl 3:C99–108. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.05.065.
47. Yen C, Armero Guardado JA, Alberto P, et al. Decline in rotavirus hospitalizations and health care visits for childhood diarrhea following rotavirus vaccination in El Salvador. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(1 Suppl):S6–S10. doi: 10.1097/INF.0b013e3181fefaf05.
48. Bayard V, DeAntonio R, Contreras R, et al. Impact of rotavirus vaccination on childhood gastroenteritis-related mortality and hospital discharges in Panama. *Int J Infect Dis*. 2012;16(2):e94–98. doi: 10.1016/j.ijid.2011.09.003.
49. Becker-Dreps S, Melendez M, Liu L, et al. Community diarrhea incidence before and after rotavirus vaccine introduction in Nicaragua. *Am J Trop Med Hyg*. 2013;89(2):246–250. doi: 10.4269/ajtmh.13-0026.
50. Inchauste L, Patzi M, Halvorsen K, et al. Impact of rotavirus vaccination on child mortality, morbidity, and rotavirus-related hospitalizations in Bolivia. *Int J Infect Dis*. 2017;61:79–88. doi: 10.1016/j.ijid.2017.06.006.
51. Quintanar-Solares M, Yen C, Richardson V, et al. Impact of rotavirus vaccination on diarrhea-related hospitalizations among children < 5 years of age in Mexico. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(1 Suppl):S11–S15. doi: 10.1097/INF.0b013e3181fefb32.
52. Gastanaduy PA, Sanchez-Urbe E, Esparza-Aguilar M, et al. Effect of rotavirus vaccine on diarrhea mortality in different socioeconomic regions of Mexico. *Pediatrics*. 2013;131(4):E1115–E1120. doi: 10.1542/peds.2012-2797.
53. Richardson V, Hernandez-Pichardo J, Quintanar-Solares M, et al. Effect of rotavirus vaccination on death from childhood diarrhea in Mexico. *N Engl J Med*. 2010;362(4):299–305. doi: 10.1056/NEJMoa0905211.
54. Lanzieri TM, Linhares AC, Costa I, et al. Impact of rotavirus vaccination on childhood deaths from diarrhea in Brazil. *Int J Infect Dis*. 2011;15(3):e206–210. doi: 10.1016/j.ijid.2010.11.007.
55. Groome MJ, Page N, Cortese MM, et al. Effectiveness of monovalent human rotavirus vaccine against admission to hospital for acute rotavirus diarrhoea in South African children: a case-control study. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(11):1096–1104. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70940-5.
56. Madhi SA, Cunliffe NA, Steele D, et al. Effect of human rotavirus vaccine on severe diarrhea in African infants. *N Engl J Med*. 2010;362(4):289–298. doi: 10.1056/NEJMoa0904797.
57. Armah GE, Sow SO, Breiman RF, et al. Efficacy of pentavalent rotavirus vaccine against severe rotavirus gastroenteritis in infants in developing countries in sub-Saharan Africa: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9741):606–614. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60889-6.
58. Рычкова О.А., Казакевич Г.В., Дубинина О.А., и др. Профилактика ротавирусной инфекции: путь расширения региональной программы вакцинации Тюменской области // *Фарматека*. — 2016. — №11 — С. 106–111. [Rychkova OA, Kazakevich GV, Dubinina OA, et al. Prevention of rotavirus infection: the way of expansion of the regional vaccination program in Tyumen Region. *Farmateka*. 2016;(11):106–111. (In Russ).]
59. Южакова А.Г., Мартынова Г.П. Вакцинопрофилактика ротавирусной инфекции: социальная значимость и эффективность // *Журнал инфектологии*. — 2017. — Т.9. — №2 — С. 65–71. [Yuzhakova AG, Martynova GP. Vaccine prevention of rotavirus infection: social significance and effectiveness. *Journal Infectology*. 2017;9(2):65–71. (In Russ).] doi: 10.22625/2072-6732-2017-9-2-65-71.
60. Lopman BA, Payne DC, Tate JE, et al. Post-licensure experience with rotavirus vaccination in high and middle income countries; 2006 to 2011. *Curr Opin Virol*. 2012;2(4):434–442. doi: 10.1016/j.coviro.2012.05.002.
61. Lambert SB, Faux CE, Hall L, et al. Early evidence for direct and indirect effects of the infant rotavirus vaccine program in Queensland. *Med J Aust*. 2009;191(3):157–160.
62. Patel MM, Steele D, Gentsch JR, et al. Real-world impact of rotavirus vaccination. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(1 Suppl):S1–5. doi: 10.1097/INF.0b013e3181fefaf1f.

63. Field EJ, Vally H, Grimwood K, Lambert SB. Pentavalent rotavirus vaccine and prevention of gastroenteritis hospitalizations in Australia. *Pediatrics*. 2010;126(3):e506–512. doi: 10.1542/peds.2010-0443.
64. Raes M, Strens D, Vergison A, et al. Reduction in pediatric rotavirus-related hospitalizations after universal rotavirus vaccination in Belgium. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(7):e120–125. doi: 10.1097/INF.0b013e318214b811.
65. Safadi MA, Berezin EN, Munford V, et al. Hospital-based surveillance to evaluate the impact of rotavirus vaccination in Sao Paulo, Brazil. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(11):1019–1022. doi: 10.1097/INF.0b013e3181e7886a.
66. Lopman BA, Curns AT, Yen C, Parashar UD. Infant rotavirus vaccination may provide indirect protection to older children and adults in the United States. *J Infect Dis*. 2011;204(7):980–986. doi: 10.1093/infdis/jir492.
67. Anderson E. Rotavirus decreased in adults after widespread vaccination among children [Internet]. IDSA 49th Annual Meeting [updated 2011 October 21; cited 2017 Aug 1]. Available from: <https://www.healio.com/pediatrics/vaccine-preventable-diseases/news/online/%7B6ae3569a-8446-4f3a-bb14-2f45a70a59aa%7D/rotavirus-decreased-in-adults-after-widespread-vaccination-among-children>.
68. Cortese MM, Dahl RM, Curns AT, Parashar UD. Protection against gastroenteritis in US households with children who received rotavirus vaccine. *J Infect Dis*. 2015;211(4):558–562. doi: 10.1093/infdis/jiu503.
69. Anderson EJ, Shippee DB, Weinrobe MH, et al. Indirect protection of adults from rotavirus by pediatric rotavirus vaccination. *Clin Infect Dis*. 2013;56(6):755–760. doi: 10.1093/cid/cis1010.
70. Pitzer VE, Atkins KE, de Blasio BF, et al. Direct and indirect effects of rotavirus vaccination: comparing predictions from transmission dynamic models. *PLoS One*. 2012;7(8):e42320. doi: 10.1371/journal.pone.0042320.
71. Standaert B, Strens D, Alwan A, Raes M. Medium- to long-term impact of rotavirus vaccination on hospital care in Belgium: a 7-year follow-up of the Rotavirus Belgium Impact Study (RotaBIS). *Infect Dis Ther*. 2016;5(1):31–44. doi: 10.1007/s40121-015-0099-1.
72. Atherly D, Dreifelbis R, Parashar UD, et al. Rotavirus vaccination: cost-effectiveness and impact on child mortality in developing countries. *J Infect Dis*. 2009;200 Suppl 1:S28–S38. doi: 10.1086/605033.
73. Uprety P, Lindsey JC, Levin MJ, et al. Inflammation and immune activation in antiretroviral-treated human immunodeficiency virus type 1-infected African infants and rotavirus vaccine responses. *J Infect Dis*. 2017;215(6):928–932. doi: 10.1093/infdis/jix060.
74. Wendy B. Vaccination with 3-dose paediatric rotavirus vaccine (RotaTeq): impact on the timeliness of uptake of the primary course of DTPa vaccine. *Vaccine*. 2012;30(35):5293–5297. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.04.071.
75. Rivero-Calle I, Gomez-Rial J, Martinon-Torres F. Systemic features of rotavirus infection. *J Infect*. 2016;72 Suppl:S98–S105. doi: 10.1016/j.jinf.2016.04.029.
76. Blutt SE, Matson DO, Crawford SE, et al. Rotavirus antigenemia in children is associated with viremia. *PLoS Med*. 2007;4(4):660–668. doi: 10.1371/journal.pmed.0040102.
77. Dalgıç N, Haşim Ö, Pullu M, et al. Is rotavirus diarrhea a systemic viral infection? *Çocuk Enf Derg*. 2010;4(2):48–55.
78. Payne DC, Baggs J, Zerr DM, et al. Protective association between rotavirus vaccination and childhood seizures in the year following vaccination in US children. *Clin Infect Dis*. 2014;58(2):173–177. doi: 10.1093/cid/cit671.
79. Рудакова А.В., Харит С.М., Усков А.Н., Лобзин Ю.В. Оценка предотвращенных затрат на терапию ротавирусной инфекции при вакцинации 5-валентной вакциной в Российской Федерации // *Журнал инфектологии*. — 2014. — Т.6. — №2 — С. 71–75. [Rudakova AV, Kharit SM, Uskov AN, Lobzin Yu V. Otsenka predotvrashchennykh zatrat na terapiyu rotavirusnoi infektsii pri vaktsinatsii 5-valentnoi vaktsinoi v Rossiiskoi Federatsii. *Zhurnal infektologii*. 2014;6(2);71–75 (In Russ).]

Из истории медицины



Кэри Муллис — изобретатель ПЦР (1944)

Как-то в 2,5-часовой поездке на дачу, находясь за рулем, Кэри выключил музыку и стал размышлять... об абортax. Женщина имела право на прерывание беременности, если в ДНК плода обнаруживалась опечатка — мутация, вызывающая серповидноклеточную анемию. «Ситес» — одна из первых биотехнологических корпораций, в которой работал Кэри, хотела разработать генную экспресс-диагностику и предложить ее клиникам. Но диагностика получалась дорогостоящей: ДНК выделяли, подсаживали в яйцеклетку мыши, потом смотрели, не болел ли анемией клонированный мышончок. Для этого нужны были квалифицированные биохимики и 3 недели, за которые суррогатная мать-мышь произведет на свет клон. Вот бы сделать прибор, куда лаборант помещает материал, нажимает кнопку, и через пару дней все готово!

Муллис хотел сделать клонирование *in vitro* — без мыши. При делении клетки спираль ДНК расплетается на 2 нити. Этого можно добиться простым нагревом до 95°C, когда ДНК денатурирует и распадается на эти же 2 нити. В клетке молекулу ДНК копирует фермент полимеразы. Он давно выделен биохимиками, его заказывают по каталогу. После охлаждения смеси с денатурированной ДНК можно добавить в пробирку полимеразу с нуклеотидами, из которых фермент построит копию ДНК. Потом снова нагреть и охладить пробирку, и опять добавить полимеразу с нуклеотидами: из 2 копий ДНК получается уже 4.

Тогда Кэри начал считать, что будет, если написать компьютерную программу, которая повторит процесс 10 раз — это 1024 копии. А если 30 раз? Это уже 1 млрд 73 млн 741 тыс. 834 копии. Такую кучу ДНК уже способны засечь приборы и без участия мышей.

И тут пришла мысль, что вот так можно размножить любой фрагмент ДНК. Если в пробе есть фрагмент ДНК бактерии, она скопируется 1 073 741 824 раза, и можно легко установить наличие инфекции. Это озарение так взволновало Кэри, что он зарисовал схемами своей ПЦР всю бумагу на даче.

Вернувшись в город, он бросился в библиотеку смотреть, не приходила ли кому-нибудь в голову его простенькая идея. Оказалось — нет. Кэри сделал сообщение на производственном семинаре. Но каждый из собравшихся пытался объяснить, почему это не сработает, и никто не желал помогать.

Изобретатель пожаловался Рону Куку, который делал ему машину синтеза ДНК, обещал, что при первой же возможности проведет свою компьютерную реакцию в те 10% рабочего времени, которые отпущены «на забавы». А друг советовал: «Не надо. Они же не хотят. Не оставь записей. Уволься, пережди год, тогда сделай реакцию и патентуй!»

В полночь 9 сентября 1983 г. Кэри заложил смесь ДНК с полимеразой в пробирку, нагрел которой контролировал компьютер. За 36 ч ничего не произошло — он копировал слишком длинный ген слишком слабой полимеразой.

Довести ПЦР до ума удалось только к 1985 г. Муллис направил статью о своем изобретении в *Nature* — не приняли, показалось неинтересно. Статья прошла в *Science*, и то не с первого раза (что не помешало тому же редактору *Science* в 1989-м объявить полимеразу «молекулой года»).

ПЦР очень скоро оценили врачи. Она обнаруживает любой патоген, если в пробе найдется хоть одна бактерия или частица вируса, даже задолго до того, как этот враг размножится и вызовет болезнь.

Технология пришла кстаи в условиях всеобщей паники по поводу недавно открытого СПИДа. Сколько людей обрело покой и сон, увидев «О» в результатах своей ПЦР на ВИЧ! Но Муллис и тут занял особую воинственную позицию, утверждая, что иммунодефицит вызывается не только ВИЧ, но и рядом других ретровирусов. Однако эта теория не получила признания.

(по материалам интернет-ресурсов)