

Научные обзоры



© ЮЖАКОВА А.Г., МАРТЫНОВА Г.П.

УДК 616.98 : 578. 823. 91 – 085. 371 – 053. 2

ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

А.Г. Южакова, Г.П. Мартынова

ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого
Министерства здравоохранения РФ, ректор – д.м.н., проф. И.П. Артюхов;
кафедра детских инфекционных болезней с курсом ПО, зав. – д.м.н., проф. Г.П. Мартынова.

Резюме. Ротавирусы – один из ведущих этиологических факторов кишечных инфекций. Эпидемиологические исследования подтверждают высокую частоту распространенности ротавирусных гастроэнтеритов (РВГЭ) у детей до 5 лет. ВОЗ с 2009 года рекомендует включение рутинной вакцинации против ротавирусной инфекции в национальные программы иммунизации всех стран. Обзор включает историю создания вакцины против ротавирусной инфекции, опыт применения, эпидемиологическую эффективность, безопасность, экономическую эффективность.

Ключевые слова: ротавирусная инфекция, вакцинация, безопасность, эффективность.

VACCINE PROPHYLAXIS OF ROTAVIRUS INFECTION IN CHILDREN

A.G. Yuzhakova, G.P. Martynova

Krasnoyarsk State Medical University name after Professor V. F. Voyno-Yasenetsky

Abstract. Rotaviruses are leading etiological factors of intestinal infections. Epidemiological studies confirm the high prevalence rate of rotavirus gastroenteritis (RVGE) in children up to 5 years. WHO since 2009 recommends the inclusion of routine rotavirus vaccination in the national immunization programs of all countries. The review includes the history of the vaccine creation, the experience of using, epidemiological efficacy, safety, economic efficiency.

Key words: rotavirus infection, vaccination, safety, efficiency.

Острые кишечные инфекции (ОКИ) выделены Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в группу социально значимых болезней, в связи с чем, снижение заболеваемости населения, совершенствование диагностики, повышение эффективности лечения и профилактики рассматриваются как приоритетное направление государственной политики в сфере здравоохранения.

На современном этапе значительно изменилась этиологическая структура кишечных инфекций с преобладанием вирусных диарей, лидером среди которых является ротавирусная инфекция (РВИ) [26, 29, 31, 32, 34, 36, 42, 46]. Анализ литературных данных по результатам проведенных исследований в период с 1986 г. по 2004 г. показал, что частота обнаружения ротавируса с 2000 г. по 2004 г. была выше, чем в период с 1986 по 1999 гг., что указывает на недооценку распространения РВИ [13].

Особенностью РВИ на современном этапе является мировое распространение с развитием интенсивного эпидемического процесса от регистрации спорадических случаев до вспышечной заболеваемости вследствие множества путей передачи, малой инфицирующей дозы – около $4,6 \times 10^4$ частиц ротавируса может уже вызывать клинические проявления заболевания, и длительности выделения возбудителя – от 4 до 57 дней [2]. Микробиологические особенности возбудителя также поддерживают эпидемический процесс, ротавирус чрезвычайно стабилен в окружающей среде [1].

Кроме того, биологические свойства ротавируса определяют широкий спектр клинических проявлений инфекции – от бессимптомного течения и легких форм до развития тяжелых и генерализованных вариантов болезни. Исследования зарубежных и российских уче-

ных свидетельствуют, что ротавирус поражает не только слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. Внекишечные проявления инфекции, в том числе поражение легких, сердца, печени, поджелудочной железы, селезенки, почек, мочевого пузыря, надпочечников, головного мозга были описаны L.M. Kraft (США) в ходе проведенных исследований на животных моделях еще в 1963 г. Только через 10 лет, в 1973 г. ротавирусы были определены, как причина гастроэнтеритов, и выделены в отдельный род и семейство *Reoviridae* [30, 40, 41, 45]. Проявления РВИ, как многокомпонентного инфекционного процесса, подтверждались многочисленными наблюдениями и сообщениями в литературе в последующие годы [4, 9, 55].

Системность поражения при РВИ объясняется доказанной в исследованиях последних лет вирусемией и подтверждается обнаружением антигена ротавируса в сыворотке крови у 66,7 % детей, а также обнаружением ротавирусной РНК в ротавирус-положительных сыворотках в 50,0 % случаях [18].

Формирование нозокомиальных очагов РВИ – это доказанный факт не только в исследованиях зарубежных авторов. Результаты российских исследований совпадают с данными наблюдений за уровнем заболеваемости кишечной инфекции, связанной с оказанием медицинской помощи в Европейских странах [7, 8, 9, 10, 11, 56].

Ротавирусная инфекция является причиной в среднем около полумиллиона детских смертей ежегодно. При этом, более 80% всех смертей зафиксировано прежде всего в странах Южной Азии и Африки, расположенных к югу от Сахары (Индия, Нигерия, Демократическая Республика Конго, Эфиопия и Пакистан). Статистические данные свидетельствуют о ежедневной регистрации 1205 смертей [20, 35].

Клинические наблюдения, проведенные в последние два десятилетия (1990 - 2011 гг.) продолжают подтверждать глобальное распространение ротавируса и его роль в развитии летальных исходов. Так по оценке Claudio F. Lanata (2013) ротавирус явился причиной 197 000 смертей среди детей младше 5 лет в период между 1990 и 2011 гг., то есть каждый час умирает 23 ребенка [25].

Особенности эпидемиологического процесса РВИ, огромный экономический ущерб, отсутствие

специфической терапии послужили темами для обсуждения вопросов и принятия решений в организации и внедрения профилактических мероприятий, направленных против РВИ.

Как уже было сказано, ротавирусы, как причина гастроэнтеритов, были описаны в 1973 году R.F. Bishop et al., когда при проведении электронной микроскопии биоптатов слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки от детей с острым энтеритом в эпителиальных клетках были обнаружены вирусные частицы [17]. Уже через несколько лет, в 1976 г., Timo Vesikari (Финляндия), изучая этиологию гастроэнтеритов у детей с помощью электронной микроскопии, установил, что ротавирус явился причиной 54 % случаев госпитализаций в сезон декабрь – июнь 1977 г. [48].

Первые исследования по вакцинопрофилактике РВИ начались после проведенных исследований в ветеринарии. В 1983 г. взрослые добровольцы, включая группу самих исследователей, получили одну дозу вакцины (рабочее название RIT4237), и было отмечено, что в группе вакцинируемых было меньше случаев заболеваний, чем в группе плацебо. Тогда и была определена одна из конечных точек эффективности вакцинации – 90 % защиты [48].

Прошло более 10 лет, прежде чем в 1998 г. была лицензирована реассортантная тетравалентная вакцина на основе ротавирусов макак-резус и человеческих, которая уже через год (в 1999 г.) была снята с производства из-за увеличения числа случаев инвагинации кишечника в первые 2 недели после начала вакцинации в сравнении с заболеваемостью в популяции [54]. Еще в начале 1990-х годов Т. Vesikari была высказана идея о создании реассортантного препарата, содержащего антигены крупного рогатого скота. В итоге многолетнего сотрудничества с компанией Мерк, в США в 2006 г., была лицензирована пентавалентная ротавирусная вакцина (ПВРВВ) – живая пероральная вакцина (RV 5) [48]. В том же 2006 году прошла процедуру лицензирования моновалентная ротавирусная вакцина (RV 1) на основе ослабленного человеческого штамма ротавирусов G1P8 (ГлаксоСмитКляйн, Байолоджикалз, Бельгия). Применяемые в настоящее время на международном рынке две пероральные ротавирусные вакцины

считаются в равной степени безопасными и эффективными, и их различия заключаются в антигенном составе и схеме вакцинации [39].

Только две страны в мире – Китай и Индия разработали вакцинные препараты и применяют их исключительно в своих странах. В Китае одобрена и используется с 2001 г. овечья ротавирусная вакцина LLR. Однако, общедоступных сведений о ее эффективности недостаточно, и как отмечают китайские исследователи, необходима разработка более эффективной, безопасной и менее дорогостоящей ротавирусной вакцины [23]. В Индии применяется вакцина 116E, оценка ее эффективности также отсутствует в общем доступе [37].

Пентавалентная ротавирусная вакцина (ПВРВВ) – живая пероральная вакцина, в состав которой входит пять реассортантных штаммов ротавируса (бычьих и человеческих) – G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8], G9P[8], которые более чем 90 % случаев являются причиной всех РВГЭ [47].

28 сентября 2010 г. на церемонии в г. Нью-Йорке ПВРВВ удостоена премии Галена, которая является эквивалентом Нобелевской премии и высшей наградой в области фармацевтических исследований и присуждается за разработку и выпуск на рынок продуктов, развивающих мировое здравоохранение [58].

Эффективность вакцинации против РВИ продемонстрирована в крупных клинических исследованиях. Весь период наблюдений был условно разделен на три фазы. I и II фазы (период 1993 – 2000 гг.) были этапами исследований вакцин-предшественников. Важные результаты I и II фаз были использованы для создания рецептурного состава, количества применяемых доз реассортантной вакцины [50]. Клиническая эффективность ПВРВВ оценивалась в III (финальную) фазу исследований вакцин против РВИ.

В III фазу клинической эффективности (период 2001 – 2004 гг.) было проведено масштабное многолетнее, международное, рандомизированное, двойное-слепое, плацебо контролируемое исследование REST (Rotavirus Safety and Efficacy Trial) – изучение эффективности и безопасности вакцинации. Участие приняли 11 стран (396 объектов), в которых

35365 здоровых детей в возрасте от 6 до 12 недель получили 3 дозы ПВРВВ с интервалом 4 – 10 недель. Группа плацебо составила 34776 человек. В США, странах Европы, Южной Америки, Тайване группа вакцинируемых детей составила 34035 человек, группа плацебо – 34003 человек. В 2002 – 2004 гг. в Финляндии наблюдались 1312 детей, в том числе 651 человек – группа вакцинируемых и 661 – группа плацебо. Полученные результаты свидетельствовали о сокращении на 94,5 % числа госпитализаций и обращений за неотложной помощью, связанных с G1-G4 серотипами ротавирусных гастроэнтеритов, развивающихся через 14 или более дней после получения третьей дозы. Эффективность в первый сезон после проведенной вакцинации определилась как уменьшение числа случаев РВГЭ любой степени тяжести на 74,0 %; уменьшение числа тяжелых РВГЭ на 98,0 %. Результатами наблюдения во время второго сезона явилось уменьшение числа случаев РВГЭ любой степени тяжести на 62,6 %; уменьшение числа тяжелых РВГЭ на 88,0 % [24].

Эффективность вакцинации продолжала оцениваться в расширенном исследовании в Финляндии – FES (Finnish extension study), в котором в течение трех сезонов от последней полученной дозы ПВРВВ наблюдали группу из 23000 детей, которые ранее участвовали в исследовании REST. Результаты наблюдения показали снижение числа РВГЭ (госпитализаций и обращений за медицинской помощью) независимо от серотипа ротавируса на 93,8 %. Эффективность вакцинации у детей в возрасте 4 – 11 месяцев, 12 – 23 месяцев и 24 – 35 месяцев составила 93,9%, 94,4 % и 85,9 % соответственно. Кроме того, в течение всего периода наблюдения отмечалось снижение числа госпитализаций и обращений за медицинской помощью по поводу любого острого гастроэнтерита на 62,4 % [49]. В Финляндии после введения всеобщей вакцинации ПВРВВ в 2009 г. в процессе 3-летнего (2009-2012 гг.) наблюдения отмечено снижение числа госпитализаций на 92,1% среди детей, получивших полный курс. Среди всех детей в возрасте до 16 лет число госпитализаций по поводу РВГЭ сократилось на 78% [43].

В рамках исследования REST дополнительно оценивалась эффективность вакцинации среди недоно-

шенных детей (гестационный возраст <37 недель), которая для всех серотипов при любой тяжести заболевания составила 73,0 %. Среди 73 детей, получивших вакцину, зарегистрировано 3 случая заболевания и 11 случаев среди 78 детей из группы плацебо.

За всеми детьми, участвовавшими в клинических испытаниях, проводился тщательный контроль в виде опроса за развитием побочных эффектов, включая инвагинацию в течение 1 года. После получения каждой дозы препарата законные представители ребенка опрашивались по поводу развития нежелательных явлений на 7, 14 и 42 день. В группе детей, получивших вакцинацию (36150 человек), частота побочных эффектов (случаи гастроэнтерита, судороги, пневмонии, повышение температуры) в целом составила 2,4 % и была схожей частотой нежелательных явлений в группе плацебо – 2,6 % среди 35536 человек. После введения первой дозы вакцины в течение одного года было зарегистрировано 12 случаев инвагинации в группе вакцинируемых и 15 случаев в группе плацебо. Таким образом, полученные данные свидетельствовали о незначительном различии побочных проявлений в группе вакцинируемых и в группе плацебо, тем самым подтверждая безопасность препарата [28, 53].

На основании проведенных исследований был рекомендован курс вакцинации ПВРВВ, который состоит из трех пероральных доз с интервалом между введениями от 4 до 10 недель. Первую дозу препарата вводят детям в возрасте от 6 до 12 недель. Все три дозы рекомендуется ввести до достижения ребенком возраста 32 недель. ПВРВВ можно вводить одновременно с любыми антигенами, входящими в состав как моновалентных, так и комбинированных вакцин: дифтерийным анатоксином, столбнячным анатоксином, бесклеточной коклюшной вакциной, конъюгированной вакциной против *Haemophilus influenzae type b*, инактивированной полиомиелитной вакциной, вакциной против вируса гепатита В, гексавалентной вакциной (содержащей вышечисленные компоненты), конъюгированной пневмококковой вакциной, менингококковой вакциной серогруппы С. При этом снижения выработки защитных антител при одновременном введении нескольких вакцин и ПВРВВ отмечено не было.

Исследования показали эффективную защиту от заболевания до завершения полного курса вакцинации. Даже после получения одной дозы вакцины отмечалось снижение количества госпитализаций и амбулаторных обращений по поводу G1-G4 РВГЭ или РВГЭ независимо от серотипа на 100% [20, 52].

Поствакцинальные наблюдения, проведенные в 11 странах, продемонстрировали эффективность вакцины против тяжелого РВГЭ на 98% в течение первого ротавирусного сезона и на 88% в течение второго сезона. А так же отмечалось устойчивое сокращение числа госпитализаций через 3 года после вакцинации [16, 21, 22, 51, 57].

По данным отчетности национальных лабораторий респираторных и кишечных вирусов (NREVSS), организованных в 23 регионах США, после введенной в 2006 г. вакцинации против РВИ, ежегодно, в течение 7 поствакцинальных лет (2007 – 2014 гг.), наблюдалось значительное и устойчивое снижение заболеваемости на 74% – 90%, а так же отмечалось позднее начало и меньшая продолжительность сезонов повышенной заболеваемости РВИ, причем несколько лет характеризовались невыраженной сезонностью. В сравнении с довакцинальным периодом, снизилось количество ротавирусологических проб в группе невакцинируемых детей и взрослых, что характеризовалось, как популяционный эффект [14, 15, 44].

Математические модели эффективности вакцинации, которые разработали английские исследователи, прогнозируют снижение заболеваемости тяжелым РВГЭ на 64-100% и уменьшение любого РВГЭ на 55-100% при получении всех трех доз вакцины в течение 10-20 лет после введения препарата [38].

Анализ 68 экономических оценок вакцинации против РВИ, проведенный Samuel Aballea et al. (2014), в том числе 58 исследований по вопросам экономической эффективности и 22 исследования в области анализа «затраты-полезность», продемонстрировал различные уровни эффективности: от 90,0 % в развитых странах до 50,0 % в развивающихся странах. Авторы делают акцент на эффективность при введении рутинной вакцинации, так как, прежде всего, это достаточная доля детей, получивших полный курс вакцинации [13]. В тех странах, где

уровень экономического развития и медицинской помощи достаточны и летальные исходы от РВИ регистрируются редко, эффективность ротавирусной вакцинации предложено оценивать в отношении тяжелых форм инфекции [53].

В странах Латинской Америки, Южной Африки и Вьетнама эффективность ротавирусной вакцины варьировала от 72 до 83%, а в регионах Азии и Африки от 39 до 49%. Не установлено точных причин этих закономерностей, но многочисленные наблюдения за эффективностью вакцинации в вышеуказанных странах позволили выдвинуть ряд предположений: недостаточный иммунный ответ у определенных групп населения, вследствие высокой частоты возникновения повторного инфицирования из-за большого разнообразия штаммов ротавируса; более высокий уровень материнских антител, поступающих к младенцу трансплацентарно или через грудное молоко; особенности микронутриентной системы и ее недостаточность; избыточный рост бактерий в тонком кишечнике («тропическая энтеропатия»); сопутствующие гельминтозы [27]. Тем не менее, считается, что вакцинация в этих странах необходима, с учетом бремени ротавируса, его системного влияния на детский организм, и является экономически эффективной [33].

Накопленные данные о безопасности и эффективности вакцинации послужили для того, чтобы эксперты ВОЗ в 2009 г., и далее в 2013 г. уже совместно с ЮНИСЕФ разработали Комплексный Глобальный план действий по профилактике и контролю за инфекционными заболеваниями, в том числе и диареей (GAPPD). Максимальное снижение детской смертности от диарей до 2025 г. — это одна из целей, указанных в плане. Одной из стратегий в достижении цели является обеспечение всеобщего охвата иммунизацией против РВИ [60]. По данным ВОЗ (январь 2016 г.) вакцинация против РВИ внедрена в национальные программы иммунизации 83 стран мира. В 2016 г. организовать вакцинацию планируют еще 8 стран [59].

В настоящие годы группой ученых под руководством Timo Vesikari ведется работа над созданием комбинированной норовирусной-ротавирусной вакцины, основанной на гуморальном ответе на

вирусный белок VP6, в отличие от имеющихся сведений о механизме иммунного ответа, обусловленного выработкой антител к белкам вируса VP4 и VP7 [19, 48].

В Российской Федерации согласно ориентировочным экспертным оценкам в 2014 г. экономический ущерб от кишечных инфекций, вызванных неустановленными возбудителями (КИНЭ) составил 12 815 798,5 тыс. рублей, от кишечных инфекций, вызванных установленными возбудителями, в том числе вирусными составил 5 864 616,1 тыс. рублей. В рейтинговой оценке экономического ущерба, наносимого инфекционными болезнями (без туберкулеза и ВИЧ-инфекции) КИНЭ являются вторыми после ОРВИ [3].

Учитывая, что доля нерасшифрованных случаев кишечных инфекций в условиях sporadicческой заболеваемости, как в России, так и в странах Европы, составляет до 60% ввиду высокой стоимости проведения лабораторных исследований, за этими цифрами скрываются вирусные диареи [9]. В Российской Федерации РВИ официально регистрируется с 1990 г. Показатель заболеваемости РВИ в период 1993 — 2014 гг. увеличился более чем в 10 раз (с 3,2 до 74,9 на 100 тыс. населения).

Россия имеет возможность контролировать заболеваемость РВИ. 1 октября 2012 года в нашей стране была зарегистрирована и применяется в настоящее время ПВРВВ (Мерк, Шарп и Доум Корп., США). Данные о регистрации: ЛП-001865 от 01.10.2012 г. [5]. Приказом Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2014 № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» вакцинация против РВИ была внесена в число профилактических прививок по эпидемическим показаниям [1]. Красноярский край, как и ряд других регионов России, с 2014 года включил вакцинацию против РВИ в региональный календарь прививок.

Отечественные исследования в России указывают на высокую эффективность внедрения программы вакцинации против РВИ. Так, по оценке М.П. Костинова (2012) эффективность вакцинопрофилактики составит 83,8 % при 95 % охвате вак-

цинацией [6]. Рудаковой А.В. и соавторами (2014) представлены доказательства того, что рутинная вакцинопрофилактика ПВРВВ ежегодно позволит предупредить в амбулаторной сети в среднем 1394 случая РВИ, среди случаев заболеваний, требующих госпитализации – 686, в расчете на 10 000 вакцинированных детей. Вакцинация в течение 10 лет позволит снизить затраты на амбулаторные случаи РВИ на 18,98 млрд. рублей и на случаи, требующих госпитализации – 26,33 млрд. рублей. При этом прямые предотвращенные затраты системы здравоохранения составят 20,04 млрд. рублей, предотвращенные непрямые затраты – 25,27 млрд. рублей [12].

Таким образом, в настоящий момент вакцинация против РВИ это единственный способ контролировать заболеваемость. Результаты многочисленных наблюдений свидетельствуют о снижении заболеваемости в когорте вакцинируемых и в целом в популяции, снижении и предотвращении числа случаев тяжелых форм заболеваний и летальных исходов, снижении числа госпитализаций и амбулаторных посещений, а так же связанных с ними затрат. Инвестиции в здравоохранение (частное партнерство или государственные программы) позволят улучшить социально-экономическое благосостояние населения через сохранение жизни и здоровья своих детей.

Литература

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике ротавирусной инфекции у детей, 2015 (Министерство здравоохранения Российской Федерации, Союз педиатров России). – С. 7.
2. Брико Н.И., Горелов А.В. Ротавирусная инфекция: современный взгляд на проблему // Медицинский вестник. – 2013. – № 14-15. – С. 663-664.
3. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2014 году». – С. 93-96.
4. Денисюк Н.Б. Современные аспекты лабораторной диагностики и профилактики ротавирусной инфекции у детей // Журнал инфектологии. – 2015. – Т. 7, № 1. – С. 31-38.
5. Информационно-правовое обеспечение Гарант [Электронный ресурс] / 2012. – Режим доступа: <http://ivo.garant.ru/#/document/51528004:0>
6. Костинов М.П., Зверев В.В. Экономическая эффективность вакцинации против ротавирусной инфекции в Российской Федерации // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2012. – № 3. – С. 50-55.
7. Литвинчук О.А., Горелов А.В., Подколзин А.Т. Клинические особенности внутрибольничных острых кишечных инфекций у детей // Инфекционные болезни. – 2012. – Т. 10, № 1. – С. 223.
8. Миленина В.М., Стасенко В.А., Вайтович М.А., Богомолов О.В. Особенности эпидемиологии внутрибольничной инфекции ротавирусной этиологии в городском клиническом перинатальном центре по материалам исследований, проведенных в 2002 – 2004 годах // Актуальные проблемы здоровья населения Сибири: гигиенические и эпидемиологические аспекты: материалы V межрегион. науч.-практ. конф с международ. участием. – Омск, 2004. – Т. 1, – С. 197-203.
9. Подколзин А.Т., Веселова О.А., Яковенко М.А., Коновалова Т.А., Петухов Д.Н., Яцышина С.Б., Воробьева Н.С., Шипулин Г.А. Анализ структуры летальных исходов у детей младшего возраста при острых кишечных инфекциях // Инфекционные болезни. – 2013. – № 2. – С. 38-44.
10. Подколзин А.Т., Петухов Д.Н., Веселова О.А., Коновалова Т.А., Чернявская О.П., Морозова Н.С., Черепанова Е.А. Позитивные и проблемные аспекты применения ротавирусных вакцин // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2013. – № 1. – С. 80-89.
11. Послова Л.Ю., Ковалишена О.В., Чубукова О.А., Сергеева А.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика ротавирусной инфекции в детском многопрофильном стационаре // Медицинский альманах. – 2015. – Т. 40, № 5. – С. 60-65.
12. 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.
13. Aballea S., Millier A., Quilici S., Carroll S., Petrou S., Toumi M. A critical literature review of health economic evaluations of rotavirus vaccination

- // *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. – 2013. – Vol. 9, №. 6. – P. 1272–1288.
14. Aliabadi N., Tate J.E., Haynes A.K., Parashar U. D. Sustained Decrease in Laboratory Detection of Rotavirus after Implementation of Routine Vaccination — United States, 2000–2014 // *Morbidity and Mortality Weekly Report Weekly*. – 2015. – Vol. 64, №. 13. – P. 337-342.
15. Anderson E.J., Shippee D.B., Weinrobe M.H., Davila M.D., Katz B.Z., Reddy S., Cuyugan M.G., Lee S.Y., Simons Y.M., Yogev R., Noskin G.A. Indirect Protection of Adults From Rotavirus by Pediatric Rotavirus Vaccination. Declining Rotavirus in Adults // *CID*. – 2013. – Vol. 56, №. 15. – P. 755-760.
16. Bergman H., Soares-weiser K., Maclehorse H., Cunliffe N., Garner P. Research Poster Presentation: PIN2 Safety and Efficacy of RV1 and RV5 Rotavirus Vaccines // *Value in Health*. – 2012. – Vol. 15, №. 4, A 237.
17. Bishop R.F. Discovery of rotavirus: Implications for child health // *J. Gastroenterol. Hepatol*. – 2009. – Vol. 24, – P. 81-85.
18. Blutt S. E., Kirkwood C. D., Parreno V., Warfield K.L., Ciarlet M., Estes M.K., Bok K., Bishop R.F., Conner M.E. Rotavirus antigenaemia and viraemia: a common event? – 2003. – *Lancet* Vol. 362. – P. 1445-1449.
19. Chandran A., Fitzwater S., Zhen A., Santosham M. Prevention of rotavirus gastroenteritis in infants and children: rotavirus vaccine safety, efficacy, and potential impact of vaccines // *Biologics*. – 2010. – Vol. 4. – P. 213–229.
20. Dennehy P.H., Vesikari T., Matson D.O., Itzler R.F., Dallas M.J., Goveia M.G., DiNubile M.J., Heaton P.M., Ciarlet M. Efficacy of the pentavalent rotavirus vaccine, RotaTeq® (RV5), between doses of a 3-dose series and with less than 3 doses (incomplete regimen) // *Hum. Vaccin*. – 2011. – Vol. 7 №. 5. – P. 563-568.
21. Gastanaduy P.A., Curns A.T., Parashar U.D., Lopman B.A. Gastroenteritis Hospitalizations in Older Children and Adults in the United States Before and After Implementation of Infant Rotavirus Vaccination // *JAMA*. – 2013. – Vol. 310, №. 8. – P. 851-853.
22. Giaquinto C., Dominiak-Felden G., Van Damme P., Myint T.T., Maldonado Y.A., Spoulou V., Mast T.C., Staat M.A. Summary of effectiveness and impact of rotavirus vaccination with the oral pentavalent rotavirus vaccine: A systematic review of the experience in industrialized countries // *Human Vaccines*. – 2011. – Vol. 7, №. 7. – P. 734-748.
23. He Q., Wang M., Xu J., Zhang C., Wang H., Zhu Wei, Fu C. Rotavirus Vaccination Coverage among Children Aged 2-59 Months: A Report from Guangzhou, China // *PLOS ONE*. – 2013. – Vol. 8, №. 6. – P. 1-4.
24. Itzler R., Koch G., Matson D.O., Gothefors L., Damme P.V., DiNubile M. J., Heaton P.M. Robustness of the healthcare utilization results from the Rotavirus Efficacy and Safety Trial (REST) evaluating the human-bovine (WC3) reassortant pentavalent rotavirus vaccine (RV5) // *BMC Pediatr*. – 2010. – Vol. 11, №. 10. – P. 42.
25. Lanata C.F., Fischer-Walker C.L., Olascoaga A.C., Torres C.X., Aryee M. J., Black R. E. Global Causes of Diarrheal Disease Mortality in Children <5 Years of Age: A Systematic Review // *PLOS ONE*. – 2013. – Vol. 8, №. 9, – P. 1-11.
26. Lin Che-Liang, Chen Shou-Chien, Liu Shyun-Yeu, Chen Kow-Tong. Disease Caused by Rotavirus Infection // *Open Virol. J*. – 2014. – Vol. 8. – P. 14-19.
27. Lopman B.A., Pitzer V.E., Sarkar R., Gladstone B., Patel M., Glasser J., Gambhir M., Atchiso C., Grenfell B.T., Edmunds W.J., Kang G., Parashar U. D. Understanding Reduced Rotavirus Vaccine Efficacy in Low Socio-Economic Settings // *PLOS ONE*. – 2012. – Vol. 7, №. 8. – P. 1-12.
28. Loughlin J., Mast T.C., Doherty M.C., Wang F.T., Wong J., Seeger J.D. Postmarketing evaluation of the short-term safety of the pentavalent rotavirus vaccine // *Pediatr. Infect. Dis. J*. – 2012. – Vol. 31, №. 3. – P. 292-296.
29. Mattei A., Sbarbati M., Fiasca F., Angelone A.M., Mazzei M.C., Di Orio F. Temporal trends in hospitalization for rotavirus gastroenteritis: a nationwide study in Italy, 2005-2012 // *Hum. Vaccin Immunother*. – 2015. – Vol. 12, №. 2. – P. 534-539.
30. Maureen L., Brian L., Parvin A., Gentsch J., Glaser C., Iliam S., Chang Hwa-Gan H., Ward R., Glass R.I. Rotavirus and Central Nervous System Symptoms: Cause or Contaminant? Case Reports and Review // *Oxford Journals Medicine & Health Clinical Infectious Diseases*. – 2001. – Vol. 33, №. 7. – P. 932-938.

31. Musawi M., Zainaldeen H., Shafi F., Anis S., DeAntonio R. Rotavirus gastroenteritis in children under 5 years in the Kingdom of Bahrain: hospital-based surveillance // *Clin. Epidemiol.* – 2013. – Vol. 5. – P. 269-275.
32. Nan X., Jinyuan W., Yan Z., Maosheng S., Hongjun L. Epidemiological and clinical studies of rotavirus-induced diarrhea in China from 1994-2013 // *Hum. Vaccin Immunother.* – 2014. – Vol. 10, № 12. – P. 3672-3680.
33. Paternina-Caicedo A., De la Hoz-Restrepo F., Alvis-Guzmán N. Epidemiological and Economic Impact of Monovalent and Pentavalent Rotavirus Vaccines in Low and Middle Income Countries: A Cost-effectiveness Modeling Analysis // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2015. – Vol. 34, № 7. – P. 176-184.
34. Patton J.T. Rotavirus Diversity and Evolution in the Post-Vaccine World // *Discov. Med.* – 2012. – Vol. 13, № 68. – P. 85-97.
35. Payne D.C., Boom J.A., Staat M.A., Edwards K.M., Szilagyi P.G., Klein E.J., Selvarangan R., Azimi P.H., Harrison C., Moffatt M., Johnston S.H., Sahni L.C., Baker C.J., Rench M.A., Donauer S., McNeal M., Chappell J., Weinberg G.A., Tasslimi A., Tate J.E., Wikswo M., Curns A.T., Sulemana I., Mijatovic-Rustempasic S., Esona M.D., Bowen M.D., Gentsch J.R., Parashar U.D. Effectiveness of Pentavalent and Monovalent Rotavirus Vaccines in Concurrent Use Among US Children <5 Years of Age, 2009–2011 // *Clinical Infectious Diseases* Vol. 57, № 1. – P. 13-20.
36. Phillips G., Lopman B., Rodrigues L.C., Tam C. C. Asymptomatic Rotavirus Infections in England: Prevalence, Characteristics, and Risk Factors // *American Journal of Epidemiology.* – 2010. – Vol. 171, № 9. – P. 1023-1030.
37. Piple J.K., Puliyel J. 116E rotavirus vaccine may have less impact in India than projected // *Vaccine.* – 2015. – Vol. 33, № 51. – P. 7142.
38. Pitzer V.E., Atkins K.E., de Blasio B.F., Van Effelterre T., Atchison C.J., Harris J.P., Shim E., Galvani A.P., Edmunds W.J., Viboud C., Patel M.M., Grenfell B.T., Parashar U.D., Lopman B.A. Direct and Indirect Effects of Rotavirus Vaccination: Comparing Predictions from Transmission Dynamic Models // *PLOS ONE.* – 2012. – Vol. 7, № 8. – P. 1-13.
39. Plosker G.L. Pharmacoeconomic Spotlight on Rotavirus Vaccine RIX4414 (Rotarix™) in Developed Countries // *Drugs in R&D.* – 2012. – Vol. 12, № 4. – P. 239.
40. Ramig R. F. Pathogenesis of Intestinal and Systemic Rotavirus Infection // *J. Virol.* – 2004. – Vol. 78, № 19. – P. 10213–10220.
41. Salmi T.T., Arstila P., Koivikko A. Central nervous system involvement in patients with rotavirus gastroenteritis // *Scand. J. Infect. Dis.* – 1978. – Vol. 10, № 1. – P. 29-31.
42. Tajiri H., Takeuchi Y., Takano T., Ohura T., Inui A., Yamamoto K., Higashidate Y., Kawashima H., Toyoda S., Ushijima K., Ramakrishnan G., Rosenlund M., Holl K. The burden of rotavirus gastroenteritis and hospital-acquired rotavirus gastroenteritis among children aged less than 6 years in Japan: a retrospective, multicenter epidemiological survey // *BMC Pediatr.* – 2013. – Vol. 13. – P. 83.
43. Tam C.C., O'Brien S.J. Economic Cost of Campylobacter, Norovirus and Rotavirus Disease in the United Kingdom // *PLOS ONE.* – 2016. – P. 1-12.
44. Tate J.E., Haynes A., Payne D.C., Cortese M., Lopman B.A., Manish P.M., Parashar U. D. Trends in national rotavirus activity before and after introduction of rotavirus vaccine into the national immunization program in the United States, 2000 to 2012 // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2013. – Vol. 32, № 7. – P. 741-744.
45. Teitelbaum J.E., Daghistani R. Rotavirus causes hepatic transaminase elevation // *Dig. Dis. Sci.* – 2007. – Vol. 52, № 12. – P. 3396-3398.
46. Thompson C.N., Phan My V.T., Hoang N. Van Minh. A Prospective Multi-Center Observational Study of Children Hospitalized with Diarrhea in Ho Chi Minh City, Vietnam // *American Society of Tropical Medicine and Hygiene* – 2015. – Vol. 92, № 5. – P. 1045-1052.
47. Van Damme P., Giaquinto C., Maxwell M., Todd P., Van der Wielen M. Distribution of rotavirus genotypes in Europe, 2004–2005: the REVEAL study // *J. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 195, № 1. – P. 17-25.
48. Vesikari T. From rubella to rotavirus, and beyond // *Hum. Vaccin. Immunother.* – 2015. – Vol. 11, № 6. – P. 1302-1305.
49. Vesikari T., Karvonen A., Ferrante S.A., Ciarlet M. Efficacy of the pentavalent rotavirus vaccine,

RotaTeq(R), in Finnish infants up to 3 years of age: the Finnish Extension Study // *Eur. J. Pediatr.* – 2010-11. – Vol. 169, №. 11. – P. 1379-1386.

50. Vesikari T., Matson D.O., Dennehy P., Damme P.V., Santosham M., Rodriguez Z., Dallas M.J., Heyse J.F., Goveia M.G., Black S.B. Safety and Efficacy of a Pentavalent Human – Bovine (WC3) Reassortant Rotavirus Vaccine // *New England Journal of Medicine.* – 2006. – Vol. 354, №. 1. – P. 23-33.

51. Wang F.T., Mast T.C., Glass R.J., Loughlin J., Seeger J.D. Effectiveness of the pentavalent rotavirus vaccine in preventing gastroenteritis in the United States. 2010-02 // *Pediatrics.* – 2010. – Vol. 125, №. 2. – P. 208-213.

52. Wang F.T., Mast T.C., Glass R.J., Seeger J.D. Effectiveness of an incomplete RotaTeq (RV5) vaccination regimen in preventing rotavirus gastroenteritis in the United States // *The Pediatric Infectious Disease Journal.* – 2012. – Vol. 32, №. 3

53. WHO Weekly epidemiological record. – 2011. – Vol. 86, №. 30. – P. 317–324.

54. WHO Weekly epidemiological record. – 2007. – Vol. 82, №. 32. – P. 285-296.

55. Yu J., Jung K., Kan H. Comparative Study between Febrile Convulsions and Benign Convulsions Associated with Viral Gastroenteritis // *Journal of Epilepsy Research.* – 2011. – Vol. 1, №. 1. – P. 19-26.

56. Zlomy M., Kofler S., Orth D., Wurzner R., Heinz-Erian P., Streng A., Prelog M. The impact of Rotavirus mass vaccination on hospitalization rates, nosocomial Rotavirus gastroenteritis and secondary blood stream infections // *BMC Infectious Diseases.* – 2013. – Vol. 13. – P. 112.

57. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report for RotaTeq [Электронный ресурс] / ЕМА/СНМР/797399/2010 Patient Health Protection, 2014. – Режим доступа: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000669/WC500177566.pdf

58. Prix Galien USA committee honors life saving innovations 30.09.2010 [Электронный ресурс] / *News-Medical.net*, 2010. – Режим доступа: <http://www.news-medical.net/news/20100930/Prix-Galien-USA-committee-honors-life-saving-innovations.aspx>.

59. Vaccine in National Immunization Programme Update [Электронный ресурс] / WHO/IVB Database, 2016. – Режим доступа: <https://docviewer.yandex.ru/?url=yadisk%3A%2F%2Fdisk%2FЗагрузки%2FВОЗ%202016%20карты%20вакцинации%20РВИ%20идр%20вакцины.pptx&name=ВОЗ%202016%20карты%20вакцинации%20РВИ%20идр%20вакцины.pptx&c=57d04f1c1afa>.

60. WHO Ending Preventable Child Deaths from Pneumonia and Diarrhoea by 2025. The integrated Global Action Plan for Pneumonia and Diarrhoea (GAPPD) [Электронный ресурс] / WHO, 2013. – Режим доступа: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79200/1/9789241505239_eng.pdf

References

1. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S. Federal clinical guidelines for the vaccine prophylaxis of rotavirus infection in children, 2015 (Ministry of Health of the Russian Federation, the Union of Pediatricians of Russia). – P. 7.

2. Briko N.I., Gorelov A.V. Rotavirus: contemporary view on the problem // *Medical Bulletin.* – 2013. – № 14-15. – P. 663-664.

3. The State Report "On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2014". – P. 93-96.

4. Denisyuk N.B. Current aspects of laboratory diagnosis and prophylaxis of rotavirus infection in children // *Journal of Infectology.* – 2015. – Vol. 7, № 1. – P. 31-38.

5. Informational and legal support Garant [Electronic resource] / 2012 – Access: <http://ivo.garant.ru/#/document/51528004:0>.

6. Kostinov M.P., Zverev V.V. Economic efficiency of vaccination against rotavirus infection in the Russian Federation // *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology.* – 2012. – № 3. – P. 50-55.

7. Litvinchuk O.A., Gorelov A.V., Podkolzin A.T. The clinical features of nosocomial acute enteric infections in children // *Infectious Diseases.* – 2012. – Vol. 10, № 1. – P. 223.

8. Milenina V.M., Stasenko V.L., Vaitovich M.A., Bogomolov O.V. Features of the epidemiology in

the nosocomial infection of rotavirus etiology in the Municipal Clinical Perinatal Center based on studies conducted in 2002 - 2004 years // Actual problems of the Siberian population health: hygienic and epidemiological aspects: materials of the V Inter-Regional scientific-practical. Conf. with Intern. participation. – Omsk, 2004. – Vol. 1. – P. 197-203.

9. Podkolzin A.T., Veselova O.A., Yakovenko M.L., Konovalova T.A., Petukhov D.N., Yatsyshina S.B., Vorobyova N.S., Shipulin G.A. Analysis of the structure of deaths among young children at acute intestinal infections // Infectious Diseases. – 2013. – № 2. – P. 38-44.

10. Podkolzin A.T., Petukhov D.N., Veselova O.A., Konovalova T.A., Chernyavskaya O.P., Morozova N.S., Cherepanova E.A. Positive and problematic aspects of the use of rotavirus vaccines // Epidemiology and Vaccine Prophylaxis. – 2013. – № 1. – P. 80-89.

11. Poslova L.Yu., Kovalishena O.V., Chubukova O.A., Sergeeva A.V. Clinical and epidemiological characteristics of rotavirus infection in children's multidisciplinary hospital // Medical Almanac. – 2015. – Vol. 40, №5. – P. 60-65.

12. Rudakova A.V., Harit S.M., Uskov A.N., Lobzin Yu.V. Evaluation of the prevented costs for treatment of rotavirus infection at vaccination by 5-valent vaccine in the Russian Federation // Journal of Infectology. – 2014. – Vol.6, № 2. – P. 71-75.

13. Aballea S., Millier A., Quilici S., Carroll S., Petrou S., Toumi M. A critical literature review of health economic evaluations of rotavirus vaccination // Human Vaccines & Immunotherapeutics. – 2013. – Vol. 9, №. 6. – P. 1272 – 1288.

14. Aliabadi N., Tate J.E., Haynes A.K., Parashar U. D. Sustained Decrease in Laboratory Detection of Rotavirus after Implementation of Routine Vaccination – United States, 2000 – 2014 // Morbidity and Mortality Weekly Report Weekly. – 2015. – Vol. 64, №. 13. – P. 337-342.

15. Anderson E.J., Shippee D.B., Weinrobe M.H., Davila M.D., Katz B.Z., Reddy S., Cuyugan M.G., Lee S.Y., Simons Y.M., Yogev R., Noskin G.A. Indirect Protection of Adults From Rotavirus by Pediatric Rotavirus Vaccination. Declining Rotavirus in Adults // CID. – 2013. – Vol. 56, №. 15. – P. 755-760.

16. Bergman H., Soares-weiser K., Maclehose H., Cunliffe N., Garner P. Research Poster Presentation: PIN2 Safety and Efficacy of RV1 and RV5 Rotavirus Vaccines // Value in Health. – 2012. – Vol. 15, №. 4, A 237.

17. Bishop R.F. Discovery of rotavirus: Implications for child health // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2009. – Vol. 24, – P. 81-85.

18. Blutt S. E., Kirkwood C. D., Parreno V., Warfield K.L., Ciarlet M., Estes M.K., Bok K., Bishop R.F., Conner M.E. Rotavirus antigenaemia and viraemia: a common event? – 2003. – Lancet Vol. 362. – P. 1445-1449.

19. Chandran A., Fitzwater S., Zhen A., Santosham M. Prevention of rotavirus gastroenteritis in infants and children: rotavirus vaccine safety, efficacy, and potential impact of vaccines // Biologics. – 2010. – Vol. 4. – P. 213 – 229.

20. Dennehy P.H., Vesikari T., Matson D.O., Itzler R.F., Dallas M.J., Goveia M.G., DiNubile M.J., Heaton P.M., Ciarlet M. Efficacy of the pentavalent rotavirus vaccine, RotaTeq® (RV5), between doses of a 3-dose series and with less than 3 doses (incomplete regimen) // Hum. Vaccin. – 2011. – Vol. 7 №. 5. – P. 563-568.

21. Gastanaduy P.A., Curns A.T., Parashar U.D., Lopman B.A. Gastroenteritis Hospitalizations in Older Children and Adults in the United States Before and After Implementation of Infant Rotavirus Vaccination // JAMA. – 2013. – Vol. 310, № 8. – P. 851-853.

22. Giaquinto C., Dominiak-Felden G., Van Damme P., Myint T.T., Maldonado Y.A., Spoulou V., Mast T.C., Staat M.A. Summary of effectiveness and impact of rotavirus vaccination with the oral pentavalent rotavirus vaccine: A systematic review of the experience in industrialized countries // Human Vaccines. – 2011. – Vol. 7, №. 7. – P. 734-748.

23. He Q., Wang M., Xu J., Zhang C., Wang H., Zhu Wei, Fu C. Rotavirus Vaccination Coverage among Children Aged 2-59 Months: A Report from Guangzhou, China // PLOS ONE. – 2013. – Vol. 8, №. 6. – P. 1-4.

24. Itzler R., Koch G., Matson D.O., Gothefors L., Damme P.V., DiNubile M. J., Heaton P.M. Robustness of the healthcare utilization results from the Rotavirus Efficacy and Safety Trial (REST) evaluating the human-bovine (WC3) reassortant pentavalent rotavirus vaccine (RV5) // BMC Pediatr. – 2010. – Vol. 11, №. 10. – P. 42.

25. Lanata C.F., Fischer-Walker C.L., Olascoaga A.C., Torres C.X., Aryee M. J., Black R. E. Global Causes of Diarrheal Disease Mortality in Children <5 Years of Age: A Systematic Review // PLOS ONE. – 2013. – Vol. 8, №. 9, – P. 1-11.
26. Lin Che-Liang, Chen Shou-Chien, Liu Shyun-Yeu, Chen Kow-Tong. Disease Caused by Rotavirus Infection // Open Virol. J. – 2014. – Vol. 8. – P. 14-19.
27. Lopman B.A., Pitzer V.E., Sarkar R., Gladstone B., Patel M., Glasser J., Gambhir M., Atchiso C., Grenfell B.T., Edmunds W.J., Kang G., Parashar U. D. Understanding Reduced Rotavirus Vaccine Efficacy in Low Socio-Economic Settings // PLOS ONE. – 2012. – Vol. 7, №. 8. – P. 1-12.
28. Loughlin J., Mast T.C., Doherty M.C., Wang F.T., Wong J., Seeger J.D. Postmarketing evaluation of the short-term safety of the pentavalent rotavirus vaccine // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2012. – Vol. 31, № 3. – P. 292-296.
29. Mattei A., Sbarbati M., Fiasca F., Angelone A.M., Mazzei M.C., Di Orio F. Temporal trends in hospitalization for rotavirus gastroenteritis: a nationwide study in Italy, 2005-2012 // *Hum. Vaccin Immunother.* – 2015. – Vol. 12, №. 2. – P. 534-539.
30. Maureen L., Brian L., Parvin A., Gentsch J., Glaser C., Illiam S., Chang Hwa-Gan H., Ward R., Glass R.I. Rotavirus and Central Nervous System Symptoms: Cause or Contaminant? Case Reports and Review // *Oxford Journals Medicine & Health Clinical Infectious Diseases.* – 2001. – Vol. 33, № 7. – P. 932-938.
31. Musawi M., Zainaldeen H., Shafi F., Anis S., DeAntonio R. Rotavirus gastroenteritis in children under 5 years in the Kingdom of Bahrain: hospital-based surveillance // *Clin. Epidemiol.* – 2013. – Vol. 5. – P. 269-275.
32. Nan X., Jinyuan W., Yan Z., Maosheng S., Hongjun L. Epidemiological and clinical studies of rotavirus-induced diarrhea in China from 1994-2013 // *Hum. Vaccin Immunother.* – 2014. – Vol. 10, №. 12. – P. 3672-3680.
33. Paternina-Caicedo A., Dela Hoz-Restrepo F., Alvis-Guzman N. Epidemiological and Economic Impact of Monovalent and Pentavalent Rotavirus Vaccines in Low and Middle Income Countries: A Cost-effectiveness Modeling Analysis // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2015. – Vol. 34, № 7. – P. 176-184.
34. Patton J.T. Rotavirus Diversity and Evolution in the Post-Vaccine World // *Discov. Med.* – 2012. – Vol. 13, №. 68. – P. 85-97.
35. Payne D.C., Boom J.A., Staat M.A., Edwards K.M., Szilagyi P.G., Klein E.J., Selvarangan R., Azimi P.H., Harrison C., Moffatt M., Johnston S.H., Sahni L.C., Baker C.J., Rench M.A., Donauer S., McNeal M., Chappell J., Weinberg G.A., Tasslimi A., Tate J.E., Wikswo M., Curns A.T., Sulemana I., Mijatovic-Rustempasic S., Esona M.D., Bowen M.D., Gentsch J.R., Parashar U.D. Effectiveness of Pentavalent and Monovalent Rotavirus Vaccines in Concurrent Use Among US Children <5 Years of Age, 2009–2011 // *Clinical Infectious Diseases* Vol. 57, №. 1. – P. 13-20.
36. Phillips G., Lopman B., Rodrigues L.C., Tam C. C. Asymptomatic Rotavirus Infections in England: Prevalence, Characteristics, and Risk Factors // *American Journal of Epidemiology.* – 2010. – Vol. 171, №. 9. – P. 1023-1030.
37. Piple J.K., Puliye J. 116E rotavirus vaccine may have less impact in India than projected // *Vaccine.* – 2015. – Vol. 33, №. 51. – P. 7142.
38. Pitzer V.E., Atkins K.E., de Blasio B.F., Van Effelterre T., Atchison C.J., Harris J.P., Shim E., Galvani A.P., Edmunds W.J., Viboud C., Patel M.M., Grenfell B.T., Parashar U.D., Lopman B.A. Direct and Indirect Effects of Rotavirus Vaccination: Comparing Predictions from Transmission Dynamic Models // PLOS ONE. – 2012. – Vol. 7, №. 8. – P. 1-13.
39. Plosker G.L. Pharmacoeconomic Spotlight on Rotavirus Vaccine RIX4414 (Rotarix™) in Developed Countries // *Drugs in R&D.* – 2012. – Vol. 12, № 4. – P. 239.
40. Ramig R. F. Pathogenesis of Intestinal and Systemic Rotavirus Infection // *J. Virol.* – 2004. – Vol. 78, №. 19. – P. 10213–10220.
41. Salmi T.T., Arstila P., Koivikko A. Central nervous system involvement in patients with rotavirus gastroenteritis // *Scand. J. Infect. Dis.* – 1978. – Vol. 10, №. 1. – P. 29-31.
42. Tajiri H., Takeuchi Y., Takano T., Ohura T., Inui A., Yamamoto K., Higashidate Y., Kawashima H., Toyoda S., Ushijima K., Ramakrishnan G., Rosenlund M., Holl

- K. The burden of rotavirus gastroenteritis and hospital-acquired rotavirus gastroenteritis among children aged less than 6 years in Japan: a retrospective, multicenter epidemiological survey // *BMC Pediatr.* – 2013. – Vol. 13. – P. 83.
43. Tam C.C., O'Brien S.J. Economic Cost of Campylobacter, Norovirus and Rotavirus Disease in the United Kingdom // *PLOS ONE.* – 2016. – P. 1-12.
44. Tate J.E., Haynes A., Payne D.C., Cortese M., Lopman B.A., Manish P.M., Parashar U. D. Trends in national rotavirus activity before and after introduction of rotavirus vaccine into the national immunization program in the United States, 2000 to 2012 // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2013. – Vol. 32, № 7. – P. 741-744.
45. Teitelbaum J.E., Daghistani R. Rotavirus causes hepatic transaminase elevation // *Dig. Dis. Sci.* – 2007. – Vol. 52, №. 12. – P. 3396-3398.
46. Thompson C.N., Phan My V.T., Hoang N. Van Minh. A Prospective Multi-Center Observational Study of Children Hospitalized with Diarrhea in Ho Chi Minh City, Vietnam // *American Society of Tropical Medicine and Hygiene* – 2015. – Vol. 92, №. 5. – P. 1045-1052.
47. Van Damme P., Giaquinto C., Maxwell M., Todd P., Van der Wielen M. Distribution of rotavirus genotypes in Europe, 2004–2005: the REVEAL study // *J. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 195, №. 1. – P. 17-25.
48. Vesikari T. From rubella to rotavirus, and beyond // *Hum. Vaccin. Immunother.* – 2015. – Vol. 11, №. 6. – P. 1302-1305.
49. Vesikari T., Karvonen A., Ferrante S.A., Ciarlet M. Efficacy of the pentavalent rotavirus vaccine, RotaTeq(R), in Finnish infants up to 3 years of age: the Finnish Extension Study // *Eur. J. Pediatr.* – 2010-11. – Vol. 169, №. 11. – P. 1379-1386.
50. Vesikari T., Matson D.O., Dennehy P., Damme P.V., Santosham M., Rodriguez Z., Dallas M.J., Heyse J.F., Goveia M.G., Black S.B. Safety and Efficacy of a Pentavalent Human – Bovine (WC3) Reassortant Rotavirus Vaccine // *New England Journal of Medicine.* – 2006. – Vol. 354, №. 1. – P. 23-33.
51. Wang F.T., Mast T.C., Glass R.J., Loughlin J., Seeger J.D. Effectiveness of the pentavalent rotavirus vaccine in preventing gastroenteritis in the United States. 2010-02 // *Pediatrics.* – 2010. – Vol. 125, №. 2. – P. 208-213.
52. Wang F.T., Mast T.C., Glass R.J., Seeger J.D. Effectiveness of an incomplete RotaTeq (RV5) vaccination regimen in preventing rotavirus gastroenteritis in the United States // *The Pediatric Infectious Disease Journal.* – 2012. – Vol. 32, №. 3
53. WHO Weekly epidemiological record. – 2011. – Vol. 86, №. 30. – P. 317–324.
54. WHO Weekly epidemiological record. – 2007. – Vol. 82, №. 32. – P. 285-296.
55. Yu J., Jung K., Kan H. Comparative Study between Febrile Convulsions and Benign Convulsions Associated with Viral Gastroenteritis // *Journal of Epilepsy Research.* – 2011. – Vol. 1, №. 1. – P. 19-26.
56. Zlamy M., Kofler S., Orth D., Wurzner R., Heinz-Erian P., Streng A., Prelog M. The impact of Rotavirus mass vaccination on hospitalization rates, nosocomial Rotavirus gastroenteritis and secondary blood stream infections // *BMC Infectious Diseases.* – 2013. – Vol. 13. – P. 112.
57. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report for RotaTeq [Electronic Resource] / EMA/CHMP/797399/2010 Patient Health Protection, 2014. – URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000669/WC500177566.pdf
58. Prix Galien USA committee honors life saving innovations 30.09.2010 [Electronic Resource] / News-Medical.net, 2010. – URL: <http://www.news-medical.net/news/20100930/Prix-Galien-USA-committee-honors-life-saving-innovations.aspx>.
59. Vaccine in National Immunization Programme Update [Electronic Resource] / WHO/IVB Database, 2016. – URL: <https://docviewer.yandex.ru/?url=yadisk%3A%2F%2Fdisk%2FЗагрузки%2FВОЗ%202016%20карты%20вакцинации%20РВИ%20идр%20вакцины.pptx&name=ВОЗ%202016%20карты%20вакцинации%20РВИ%20идр%20вакцины.pptx&c=57d04f1c1afa>.
60. WHO Ending Preventable Child Deaths from Pneumonia and Diarrhoea by 2025. The integrated Global Action Plan for Pneumonia and Diarrhoea (GAPPD) [Electronic Resource] / WHO, 2013. – URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79200/1/9789241505239_eng.pdf

Сведения об авторах

Южакова Алина Геннадьевна – аспирант кафедры детских инфекционных болезней с курсом ПО, ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022 г. Красноярск, ул. Партизана Железняка г.1; e-mail: Yuzalina@yandex.ru.

Мартынова Галина Петровна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней с курсом ПО, ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022 г. Красноярск, ул. Партизана Железняка г.1; тел.: 8 (391) 224-32-95; e-mail: doc-martynova@yandex.ru.

Authors

Yuzhakova Alina Gennadyevna – Postgraduate Student of the Department of Children Infectious Diseases, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation;

Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., 660022, Krasnoyarsk, RF; e-mail: Yuzalina@yandex.ru.

Martynova Galina Petrovna – Doctor of Medical Science, Professor, Head of the Department of Children Infectious Diseases, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation.

Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., 660022, Krasnoyarsk, RF; Phone: 8 (391) 2243295; e-mail: doc-martynova@yandex.ru.

Оригинальные исследования



© СЛЕПОВ Е.В., СЕМЕНОВ Э.В., МАЗАЕВ А.В., КУРТАСОВА Л.М., ЗУКОВ Р.А.

УДК 616-092.18 - 616-006.62

ХАРАКТЕРИСТИКА АПОПТОЗА, НЕКРОЗА И ОСОБЕННОСТЕЙ КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА В ОПУХОЛЕВОЙ ТКАНИ ПРИ УРОТЕЛИАЛЬНОЙ КАРЦИНОМЕ

Е.В. Слепов^{1,3}, Э.В. Семенов^{2,3}, А.В. Мазаев³, Л.М. Куртасова², Р.А. Зуков^{2,3}

¹ФГАОУ ВО Сибирский федеральный университет Министерства образования и науки РФ, ректор – академик РАН Е. А. Ваганов; кафедра медицинской биологии

Института фундаментальной биологии и биотехнологии, зав. – д.б.н., проф. Е.И. Шишацкая;

²ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор – д.м.н., проф. И.П. Артюхов; кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом последипломного образования, зав. – д.м.н., доцент Р.А. Зуков; кафедра клинической иммунологии, зав. – д.м.н., проф. Н.И. Камзалакова, ³КГБУЗ Красноярский краевой клинический онкологический диспансер имени А.И. Крыжановского, гл. врач – к.м.н. А.А. Модестов.

Цель исследования. Оценка показателей апоптоза, некроза и клеточного цикла в уротелиальной карциноме в сравнении с неизменным уротелием.

Материалы и методы. Изучение показателей апоптоза и некроза, а также исследование различных фаз клеточного цикла осуществлялось методами проточной цитофлуориметрии с использованием специфических флуоресцентных красителей у 119 больных с инвазивной уротелиальной карциномой.

Результаты. Количество некротизирующихся клеток в опухоли больше, чем в здоровой ткани. Соотношение клеток, находящихся на этапах раннего и позднего апоптоза в здоровой ткани выше в 4 раза, чем в опухолевой. Основная часть клеток в опухолевой и здоровой ткани обнаружены на S-фазе клеточного цикла, причем в уротелиальной карциноме таких клеток больше. В опухоли количество делящихся, а также находящихся в подготовке к делению клеток меньше, чем в неизменной ткани.

Заключение. Выявленные особенности подтверждают существующие представления о биологических основах опухолевого роста при инвазивной уротелиальной карциноме. Уменьшение в опухоли количества клеток на начальных этапах апоптоза может отражать работу защитных механизмов, направленных на снижение естественных процессов элиминации. Изученные особенности клеточного цикла описывают интенсивный синтетический статус ткани опухоли. Полученные данные позволяют глубже понять механизмы возникновения рецидива опухоли и ее прогрессирования, а также имеют значение в разработке подходов по их предотвращению у больных раком мочевого пузыря.

Ключевые слова: апоптоз, некроз, клеточный цикл, уротелий, уротелиальная карцинома.