

Н.А. Маянский^{1, 2}, А.Н. Маянский³, Т.В. Куличенко^{1, 2}¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация³ Нижегородская государственная медицинская академия, Российская Федерация

Ротавирусная инфекция: эпидемиология, патология, вакцинопрофилактика

Диарея остается ведущей причиной инфекционной заболеваемости и смертности детей младше 5 лет. Среди инфекционных агентов, вызывающих диарею, лидирует ротавирус, наряду с которым основными возбудителями являются норовирус, энтеропатогенная и энтеротоксигенная *Escherichia coli*. Ротавирусы передаются фекально-оральным путем, характеризуются высокой контагиозностью и устойчивостью во внешней среде, что связано с особенностями строения вирусного капсида, обладающего трехслойной структурой. Это облегчает их передачу, особенно в детских коллективах и лечебных учреждениях. Ротавирусная инфекция (пик заболеваемости в странах с умеренным климатом приходится на зимние и весенние месяцы) протекает в виде острого гастроэнтерита с диареей и разной степенью дегидратации. Патогенез диареи в основном связан с повреждением ворсинок тонкого кишечника, которое приводит к нарушению ионного транспорта и всасывания. У многих детей инфицирование протекает бессимптомно, однако в этом случае вирусы так же выделяются с фекалиями и могут служить источником нового заражения и поддержания циркуляции вируса в популяции. Для специфической профилактики ротавирусной инфекции разработаны вакцины, которые показали свою эффективность для предотвращения тяжелых ротавирусных гастроэнтеритов, а также смертности от диарей любой этиологии.

Ключевые слова: дети, ротавирус, диарея, вакцинация.

(Вестник РАМН. 2015; 1: 47–55)

47

Введение

Диарейные заболевания занимают второе место в структуре смертности от инфекций детей младше 5 лет по всему миру. В 2011 г. инфекционная диарея стала причиной 9,9% из 6,9 млн смертей в этой возрастной группе, причем более 70% умерших были младше 2 лет [1]. К главным возбудителям инфекционной диареи, в т.ч. со смертельным исходом, относят ротавирус, калицивирус (норовирус), энтеропатогенные и энтеротоксигенные *Escherichia coli*, которые в совокупности ответственны более чем за 50% всех смертей от диареи и ее тяжелых форм у детей младше 5 лет в глобальном масштабе. Среди указанных возбудителей лидирует ротавирус, доля которого составляет 39,4% от общего числа эпизодов диареи, при которых изучали этиоло-

гию, а среди этиологически расшифрованных вирусных диарей ротавирус выявляется в 65% случаев, причем 17,8% смертельных диарей связаны с ротавирусом. Таким образом, ежегодно с ротавирусным гастроэнтеритом связано 197 тыс. смертей, т.е. каждый час от этой инфекции погибает 23 ребенка [2].

Эпидемиология диарей и ротавирусной инфекции

Эпидемиология диарей имеет региональные особенности. Бремя тяжелых диарейных инфекций наиболее ощутимо в странах Африки и Юго-Восточной Азии, где регистрируется подавляющее большинство смертельных случаев [2]. В этом же регионе высока доля инвазивных бактериальных и паразитарных диарей. В Европе преоб-

N.A. Mayanskiy^{1, 2}, A.N. Mayanskiy³, T.V. Kulichenko^{1, 2}¹ Scientific Centre of Children Health, Moscow, Russian Federation² Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation³ State Medical Academy, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Rotavirus Infection: Epidemiology, Pathology, Vaccination

Diarrheal infections remain the major cause of morbidity and mortality among children under 5 years of age. The rotavirus holds the leading position among principal diarrheal pathogens that include also norovirus, enteropathogenic and enterotoxigenic *Escherichia coli*. Rotaviruses are transmitted by the fecal-oral route and are extremely contagious and stable in the environment. This facilitates viral transmission, particularly in daycare centers and hospitals. Rotavirus infection causes acute gastroenteritis with diarrhea and dehydration of various degrees resulting primarily from destruction of intestinal villus enterocytes with subsequent impairment of the ion transport and absorption. The incidence of rotavirus infection peaks during the winter and spring in countries with temperate climate. Many children have asymptomatic infection that supports rotavirus circulation in the population. Several vaccines have been developed for specific prophylaxis of rotavirus infections and demonstrated protection from severe acute rotavirus gastroenteritis and all-cause diarrheal mortality.

Key words: children, rotavirus, diarrhea, vaccination.

(Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk — Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2015; 1: 47–55)

Таблица 1. Этиологическая структура острых диарей в детской популяции

Патоген	Доля патогена в структуре острой диареи установленной этиологии, %		
	В мире в целом ^а [2]	Европа ^б [2]	РФ ^в [3]
Вирусы	59,4	84,1	68,1 ^г
В том числе:			
Ротавирус	32,8	55,4	41,7
Калицивирус (норовирус)	13,6	31	21,8
Аденовирус	4,7	5,8	3,2
Астровирус	2,9	1,9	1,4
Бактерии	36,5	15,9	15,2
Паразиты	6,1	0	Не определяли

Примечание. Этиология диареи была установлена: ^а — в 66% случаев, ^б — в 47% случаев, ^в — в 58% случаев, ^г — в 15,2% случаев этиология диареи была определена как смешанная вирусно-бактериальная.

48

ладают вирусные диареи, из них более половины связаны с ротавирусом (табл. 1). По оценкам европейских экспертов, на 23,6 млн детей младше 5 лет, проживающих в странах Евросоюза, ежегодно приходится 3,6 млн эпизодов ротавирусного гастроэнтерита, т.е. частота составляет 1 случай клинически значимой инфекции на 7 детей ежегодно [4]. В результате инфекции погибает 231 ребенок, более 87 тыс. госпитализируются, и еще около 700 тыс. обращаются за медицинской помощью [5]. Большинство эпизодов ротавирусного гастроэнтерита протекают с умеренными проявлениями и благополучно разрешаются в домашних условиях, однако в Европе примерно 20% пациентов обращаются в лечебные учреждения, а 1 из 54 заболевших детей госпитализируют [5]. Ротавирусная инфекция определяет серьезное экономическое бремя, включая не только прямые расходы при оказании медицинской помощи, но и непрямые убытки за счет временной нетрудоспособности родителей в связи с необходимостью ухода за ребенком [4].

Доля ротавирусного гастроэнтерита из общего числа случаев острого гастроэнтерита у детей до 5 лет в европейских странах варьирует от 25,3% (в Греции) до 63,5% (в Норвегии). В других странах эта доля составляет 36–45% [4]. Следует отметить, что частота ротавирусной инфекции может сильно меняться в зависимости от того, какую популяцию пациентов включают в исследование. Так, среди госпитализированных пациентов доля ротавирусного гастроэнтерита составляет 53–69%; из числа обратившихся в отделения неотложной помощи с симптомами гастроэнтерита у 35–63% больных имеет ротавирусную этиологию; доля ротавируса среди пациентов, обследовавшихся у специалистов первичного звена, ниже и варьирует от 7,7 до 41,3% [4].

Вероятно, что приведенные цифры недооценивают истинную заболеваемость ротавирусной инфекцией. Это связано с тем, что многие случаи ротавирусного гастроэнтерита не попадают в поле зрения медицинских учреждений, в которых могла бы быть выявлена их этиология. Для ведения конкретного пациента точный этиологический диагноз не требуется, поэтому данные могут отражать не общую заболеваемость, а некоторую долю пациентов (примерно 20–25%), которым потребовалась профессиональная медицинская помощь [4, 5].

В большинстве стран Европы пик заболеваемости ротавирусной инфекцией приходится на холодные месяцы года (зиму и весну, т.е. с декабря по апрель-май) [2]. Аналогичные данные приводят и для Российской Федерации (РФ) [6].

Внутрибольничная ротавирусная инфекция

Серьезной проблемой является внутрибольничный ротавирусный гастроэнтерит. Его определяют как острый

гастроэнтерит, вызванный ротавирусом и возникший через 48–72 ч после госпитализации по причинам, не связанным с диареей [5, 7]. По данным метаанализа, опубликованного в 2012 г. [7], в странах Европы и Северной Америки заболеваемость внутрибольничным ротавирусным гастроэнтеритом составляет 1,6–4,4 случая на 100 госпитализаций и обладает выраженной сезонностью, совпадающей с подъемом частоты внебольничной инфекции. Чаще всего болеют пациенты младше 2 лет, госпитализированные в пиковый сезон: в этой группе заболеваемость составляет 6,4–9,9 случаев на 100 госпитализаций [7]. Источником внутрибольничной инфекции могут служить как пациенты с ротавирусным гастроэнтеритом, поскольку госпитализация предполагает тяжелое течение инфекции, которое обычно сопровождается более длительной экскрецией вируса, так и бессимптомные взрослые выделители, включая больничный персонал [5, 7].

Этиология диарей в Российской Федерации

В литературе последних 10 лет нам встретилось всего 2 крупных исследования, посвященных изучению этиологии диарей у детей в РФ. Одна работа включала результаты обследования 1848 детей, госпитализированных с диареей в клиники Москвы в 2002–2004 гг. [6], другая была проведена в Санкт-Петербурге и включала 5535 пациентов за период 2009–2013 гг. [3]. Обе работы показали примерно одинаковую структуру этиологии диарейных инфекций, поэтому для удобства мы приводим цифры более позднего исследования [3]. Доминирующей группой возбудителей диарейных инфекций были вирусы, которые составили 68% от числа этиологически расшифрованных диарей (см. табл. 1). Ротавирус был выявлен у 41,7% пациентов, еще 21,8% случаев были связаны с калицивирусом (норовирусом). Аденовирусные (3,2%) и астровирусные (1,4%) диареи встречались гораздо реже. Бактериальные возбудители были причиной диареи примерно в 15% расшифрованных случаев, еще у 15,2% детей были обнаружены вирусно-бактериальные ассоциации (см. табл. 1). Большинство пациентов с ротавирусным гастроэнтеритом (55–60%) были младше 6 лет [3].

Таким образом, этиологическая структура диарейных инфекций у детей в РФ близка к таковой в Европейском регионе. В общемировых данных весомую долю занимают бактериальные возбудители диареи с преобладанием энтеропатогенных (15,3%) и энтеротоксигенных (6,9%) *E. coli*, которые регистрируются преимущественно в Африке и странах Юго-Восточной Азии. В Европе эти возбудители не встречаются, а бактериальные диареи обусловлены главным образом *Salmonella spp.* и *Campylobacter spp.* [2]. В РФ, помимо этих двух возбудителей, обнаруживают

также *Shigella spp.* и энтеропатогенные *E. coli* и *Yersinia enterocolitica*. Энтеротоксигенные *E. coli* при острых диареях выявляют редко (<1%) [6].

Отметим, что объективную картину этиологического спектра возбудителей острой инфекционной диареи можно получить только с применением современных лабораторных методов, включающих наряду с рутинными микробиологическими методами и молекулярные способы идентификации возбудителей. Бактериологическое выявление микроорганизмов семейства энтеробактерий, практикуемое во многих инфекционных стационарах РФ, в настоящее время нельзя считать адекватным, т.к. оно дает надежные результаты лишь у 1 из 10 пациентов [6]. Так, использование метода полимеразной цепной реакции позволило А.Т. Подколзину и соавт. добиться расшифровки диареи у 81% пациентов [6]. Обычно эта цифра ниже и составляет 50–70% [2, 3].

Патология

История открытия ротавирусов

Открытие ротавирусов стало возможным благодаря усилиям исследователей из Королевского детского госпиталя в Мельбурне (Австралия) под руководством R. Townley и R. Bishop в 1973 г. [8]. Они занимались изучением целиакии и других состояний, связанных с мальабсорбцией, для чего разработали методику быстрой и безопасной биопсии тонкого кишечника. Указанная техника была использована для оценки гистологической картины двенадцатиперстной кишки при острых гастроэнтеритах у детей. Результаты показали выраженное воспаление в верхних отделах тонкого кишечника, которое сочеталось с атрофией ворсинок, напоминавшей целиакию, примерно у 1/3 пациентов. При исследовании содержимого кишки у большинства детей не удалось обнаружить ни одного известного энтеропатогенного микроба или вируса. Однако изучение ультратонких срезов слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки с помощью электронной микроскопии показало наличие многочисленных частиц в эпителиоцитах, расположенных на апикальной поверхности ворсинок. Этот вирус размером 70 нм в огромных количествах выделялся с фекалиями (более 10^{10} частиц на 1 мл). Электронно-микроскопическая структура нового вируса, напоминавшая колесо со спицами, определила его название — ротавирус (от лат. *rota* — колесо) [8]. Довольно быстро стало очевидно, что ротавирусы составляют весомую долю в этиологии острой диареи у детей по всему миру, а в периоды сезонных подъемов заболеваемости обнаруживаются у 70–90% детей младше 5 лет с тяжелой дегидратирующей диареей. Отметим, что это открытие имело немедленные практические последствия. Уже в 1975 г. в Мельбурнском госпитале из схем лечения острого гастроэнтерита были исключены антибиотики в связи с установлением вирусной этиологии заболевания у большинства пациентов [8].

Более чем сорокалетняя история изучения ротавирусов и борьбы с ними отмечена важными достижениями. Инфекционная природа диареи определила необходимость соблюдения определенных гигиенических мер для профилактики распространения заболевания. Кроме того, было показано, что оральная регидратация является эффективным методом лечения легких и среднетяжелых форм заболевания, делая необязательными внутривенные инфузии. Обучение матерей выпаиванию ребенка при появлении у него диареи снизило стоимость лечения

и уменьшило детскую смертность в развивающихся странах [8]. Наконец, для профилактики инфекции были созданы и успешно применяются в настоящее время ротавирусные вакцины.

Строение, классификация ротавирусов и эпидемиология серотипов

Ротавирусы (род *Rotavirus*) относятся к семейству *Reoviridae*, которое включает вирусы с сегментированным геномом, представленным 9–12 фрагментами двунитчатой РНК [9]. Ротавирусные частицы довольно крупные (100 нм) и устроены сложно. Они образованы из 3 концентрических белковых слоев, в которые заключен вирусный геном, состоящий из 11 сегментов двунитчатой РНК (рис.). Каждый сегмент кодирует свой белок (11-й сегмент может кодировать 2 белка): всего 6 структурных белков, из которых строится вирусная частица (они получили название VP-белки, от англ. *viral proteins*), и 6 неструктурных белков (NSP-белки, от англ. *non-structural proteins*). NSP-белки синтезируются в инфицированной клетке и участвуют в репликации вируса, а также играют важную роль в патогенезе инфекции и иммунном ответе на нее. Внешнюю оболочку капсида составляет вирусный белок VP7, а белок VP4 образует «шпицы», выступающие из наружной оболочки (см. рис.) [10, 11]. Каждая вирусная частица несет 60 таких шпиков, служащих для связывания рецепторов на поверхности клеток хозяина. VP7 и VP4 индуцируют выработку вируснейтрализующих антител.

Ротавирусы подразделяют на группы (или виды) на основе антигенных характеристик, а также аминокислотной последовательности капсидного белка VP6 [9]. Всего описано 5 групп ротавирусов (А–Е) [12]. Ротавирусы, принадлежащие одной группе, способны обмениваться фрагментами генома при коинфекции, что обеспечивает их эволюцию и появление новых вирусов. Подавляющее большинство ротавирусных инфекций че-

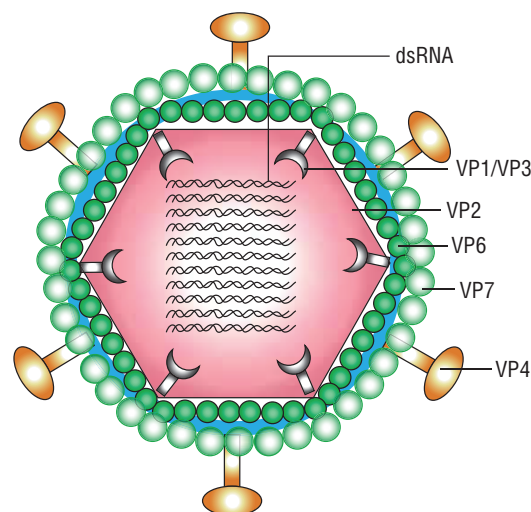


Рис. Вирион ротавируса (адаптировано из [22]).

Примечание. Вирион состоит из трех слоев: 1 — внутренний слой окружает вирусный геном, представленный 11 фрагментами двунитчатой РНК (dsRNA), и содержит адаптерный белок VP2, РНК-зависимую РН- полимеразу VP1/VP3; 2 — промежуточный слой образован главным структурным белком VP6; 3 — внешний слой состоит из белка VP7, который пронизывают «шпицы» белка VP4.

ловека связаны с ротавирусами группы А, которые находятся в фокусе работы по вакцинопрофилактике. Ротавирусы человека могут вызывать гастроэнтерит у многих видов животных, включая сельскохозяйственных и домашних [13]. Напротив, ротавирусы животных даже при высокой инфицирующей дозе не вызывают клинически значимых инфекций у человека. Тем не менее эти вирусы могут индуцировать протективный иммунный ответ, защищающий от инфицирования человеческим ротавирусом [14]. Это наблюдение создало почву для разработки одного из вариантов ротавирусных вакцин.

В основе серологической бинарной классификации ротавирусов лежат антигенные особенности белков VP4 и VP7, которые реагируют со стандартными антисыворотками определенной специфичности. По VP7 ротавирусы разделяют на G-типы (VP7 является гликопротеином, англ. glycoprotein), а по VP4 — на P-типы (он является белком, чувствительным к действию протеаз, англ. protease-sensitive). Ввиду трудностей, связанных со стандартизацией серологического типирования, и с появлением в последние годы доступных методов генотипирования произошла замена серологической бинарной классификации ротавирусов на генетическую бинарную. К настоящему времени известно 27 G-генотипов (G1–G27) и 35 P-генотипов¹ (P[1]–P[35]) ротавируса [12]. У человека хотя бы однократно выделяли 10 вариантов G- и 11 вариантов см. сноски 1 P-генотипов [9].

Очевидно, что ротавирусы обладают выраженным серотиповым и генотипическим разнообразием. Поскольку геном ротавирусов сегментирован, гены VP4 и VP7 теоретически могут сегрегировать независимо и формировать огромное число сочетаний этих белков, т.е. различных серотипов. На практике у человека удалось выявить не более 50 комбинаций G/P, причем всего 4 из них имеют значимую распространенность и присутствуют у 90% изолятов ротавируса [9]. Циркуляция в естественных условиях лишь узкого спектра серотипов свидетельствует о том, что только определенные варианты VP4 и VP7 и их комбинации наделяют ротавирусы свойствами, необходимыми для успешной реализации стратегии выживания в желудочно-кишечном тракте.

Большинство ротавирусных инфекций у человека связано с генотипами G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8], G9P[8] [15]. В некоторые эпидемические сезоны эти глобально распространенные штаммы отвечают за 100% ротавирусных диарей в развитых странах. Среди указанных 4 генотипов наибольший удельный вес имеют G1P[8]-ротавирусы. В России, по данным 2005–2007 гг., около 90% циркулирующих ротавирусов составляли штаммы G1P[8] и G4P[8] [6].

В развивающихся странах диарейные инфекции могут вызывать штаммы ротавирусов с редкими комбинациями G/P, причем частота встречаемости отдельных штаммов сильно варьирует в зависимости от региона. Так, по данным экспертов Всемирной организации здравоохранения, в 2010 г. среди редких штаммов в Юго-Восточной Азии преобладали ротавирусы с генотипами G12P[8] и G12P[6], в Африке южнее Сахары — генотипы G2P[6], G3P[6] и G1P[6], а в Западно-Тихоокеанском регионе — генотипы G1P[4] и G2P[8] [15, 16]. Мониторинг циркулирующих генотипов ротавирусов необходим для своевременного отслеживания экспансии новых вариантов, которые претендуют на роль глобальных штаммов.

К таким можно отнести генотип G9P[8], который вошел в группу доминирующих штаммов ротавирусов, где занимает 5–6% в общей структуре генотипов [17]. Появление ротавирусов с редкими вариантами и сочетаниями G/P способствует наличие условий для пересортировки генома ротавирусов человека и животных на указанных территориях, которая ведет к возникновению новых генотипов ротавируса.

Картина циркулирующих генотипов весьма динамична, и в ближайшем будущем возможно изменение структуры штаммов и появление новых «игроков» на этом поле. Например, в Африке к лидирующему генотипу G1P[8] с долей 18% приближается ранее редкий генотип G9P[8] с долей 12%. Еще один новый генотип — G12P[8] — к настоящему времени имеет долю 3% [18]. О вспышке G12P[8]-ротавирусной инфекции сообщалось и в США [19].

Патогенез и клиническая картина ротавирусной инфекции

Ротавирусы обладают необычными свойствами, которые делают их успешными патогенами желудочно-кишечного тракта. Трехслойный капсид имеет высокую стабильность, которая облегчает фекально-оральный путь передачи и доставку вируса в тонкий кишечник, а также обеспечивает чрезвычайную контагиозность ротавируса. Исследования на взрослых добровольцах позволили определить минимальную инфицирующую дозу ротавируса, которая исчисляется единицами вирионов [20]. Ротавирус в течение долгого времени сохраняет жизнеспособность на различных поверхностях, постельных принадлежностях, одежде, игрушках и т.д., и обладает резистентностью ко многим известным антисептикам. Например, при вспышке ротавирусного гастроэнтерита в детском учреждении до 40% игрушек и 20% других поверхностей может быть заражено ротавирусом [21], поэтому контролировать его распространение, особенно в детских учебных и лечебных учреждениях, очень непросто.

Инкубационный период ротавирусной инфекции обычно не превышает 48 ч, но иногда продолжается до 7 сут. Ротавирус инфицирует неделящиеся дифференцированные энтероциты апикальных отделов ворсинок тонкой кишки [10, 11].

Водянистая диарея и рвота, ведущие к обезвоживанию, являются главными симптомами ротавирусного гастроэнтерита. Лихорадка имеет место более чем у 90% больных, причем у 1/3 госпитализированных детей раннего возраста она превышает 39 °С [11]. У большинства детей выражены симптомы интоксикации, вялость, слабость, сонливость, резкое снижение аппетита. Заболевание в большинстве случаев начинается остро, а у 80% детей диарее предшествует рвота. Продолжительность диареи обычно составляет от 3 до 9 сут. Клинические формы варьируют от бессимптомного течения или легкой диспепсии до тяжелой профузной диареи с жизнеугрожающей дегидратацией (до 10–20 эпизодов стула за день), что частично зависит от дозы инфекции и природы ротавирусного штамма [11]. Особенно тяжело заболевание протекает на фоне иммунодефицита и у детей, ослабленных голоданием. Ротавирусная инфекция нередко сопровождается умеренными симптомами респираторного заболевания, однако способность рота-

¹ Результаты серотипирования и генотипирования VP7 совпадают, поэтому G-типы обозначают G1, G2, G3 и т.д. При обозначении вариантов VP4 цифры заключают в квадратные скобки (P[8], P[4]), т.к. они обозначают генотип.

вирусов к размножению в слизистой оболочке дыхательных путей сомнительна [10, 11].

В отличие от бактериальных диарей при ротавирусном гастроэнтерите в инфицированном кишечнике практически отсутствует воспаление. Инфекция повреждает ворсинки, приводя к нарушению всасывания и ионного транспорта, вызывая тем самым осмотическую диарею. Ротавирусная диарея имеет секреторный компонент, который опосредует неструктурный белок NSP4, активирующий хлоридные каналы, что повышает секрецию ионов хлора и воды [22]. Его считают первым (и пока единственным известным) вирусным энтеротоксином [10, 22]. В патогенезе диареи также имеют значение активация локальной нервной системы и усиление перистальтики кишечника [22]. Кроме того, все инфицированные переносят короткий период вирусемии, а вирусные частицы можно обнаружить в некоторых тканях за пределами кишечника, однако клиническая значимость внекишечного распространения ротавирусов неясна [23].

Иммунитет

Ротавирусная инфекция сопровождается местным (мукозальным) и общим иммунным ответом [24]. Первые представления о развитии иммунитета к ротавирусам сформировались в результате наблюдения за естественной динамикой инфицирования и реинфицирования детей [25]. Авторы наблюдали за 200 детьми в течение первых 2 лет жизни, фиксируя возникновение ротавирусной инфекции и связанного с ней иммунного ответа. Первичное инфицирование ротавирусом чаще всего приводило к острому гастроэнтериту, однако уменьшало степень тяжести последующих инфекций. Дети, переболевшие 2 эпизода ротавирусной инфекции, больше не болели тяжелыми и среднетяжелыми ее формами. При этом иммунитет вырабатывался вне зависимости от того, как протекала болезнь: с симптомами или без таковых [25]. Таким образом, бессимптомные ротавирусные инфекции поддерживают циркуляцию возбудителя у человека, обеспечивая популяционный иммунитет. Проспективное наблюдение за детьми, посещающими детские сады, показало, что бессимптомные ротавирусные инфекции встречались в 3–4 раза чаще, чем клинически выраженные [26].

Тонкие механизмы, обеспечивающие иммунитет после ротавирусной инфекции, понятны не до конца. Инфицирование стимулирует гуморальное звено иммунного ответа, в результате чего вырабатываются нейтрализующие антитела против VP7 и VP4, главным образом иммуноглобулины классов G и A (IgG и IgA). Наряду с гомотипическими антителами (т.е. нацеленными против вируса того типа, который вызвал инфекцию) при первичной ротавирусной инфекции обнаруживают и гетеротипические антитела, способные нейтрализовать другие варианты вирусов [27]. Эти перекрестно-реагирующие антитела являются одним из факторов, объясняющих снижение частоты и тяжести инфекции после повторных заражений, о чем говорилось выше. Таким образом, феномен повышения устойчивости к вирусу с увеличением числа контактов с ним объясняются особенностями формирования местного иммунитета.

Важнейшим защитным механизмом от ротавирусной инфекции является выработка мукозальных антител IgA в кишечнике. Большинство интестинальных IgA

нацелены против внутреннего белка ротавирусов VP6, т.е. не являются нейтрализующими [24]. Интересно, что многие ротавирусспецифические В лимфоциты, циркулирующие в крови, несут на своей поверхности особые рецепторы, которые обеспечивают их прицельную миграцию в лимфоидные ткани кишечника (специфический хоуминг-рецептор $\alpha 4\beta 7$) [27]. Здесь они превращаются в антителопродуцирующие клетки, а также клетки памяти. Именно В лимфоциты обеспечивают защиту от повторных инфекций. Значимость этого механизма удалось подтвердить путем определения копроантител IgA и демонстрации прямой корреляции их высокого уровня с невосприимчивостью к ротавирусной инфекции [28]. В связи с этим на исследование интестинальных вирусспецифических IgA к белкам VP6 и NSP4 возлагают определенные надежды как на лабораторный маркер эффективности иммунитета против ротавирусов, поскольку параллель между резистентностью к вирусу и сывороточными нейтрализующими VP4- и VP7-антителами удается провести не всегда [24].

Следует подчеркнуть, что эффективная защита обеспечивается именно активным иммунным ответом на ротавирусную инфекцию. Об этом косвенно свидетельствуют наблюдения, как пассивный иммунитет за счет материнских антител, передающихся через плаценту и содержащихся в молоке, дает лишь слабую устойчивость к ротавирусу в первые месяцы жизни [10].

Вакцинопрофилактика

Сравнительно небольшое число актуальных серотипов ротавируса и данные об особенностях формирования иммунитета к этому возбудителю помогли в создании ротавирусных вакцин.

В настоящее время разработаны и рекомендованы к использованию 3 оральные живые ротавирусные вакцины² (табл. 2): живая аттенуированная моновалентная вакцина из человеческого штамма G1P[8]; реассортантная пентавалентная вакцина, которая содержит фрагменты человеческого и бычьего ротавируса, и живая аттенуированная моновалентная вакцина из человеческого штамма G9P[11]. Две последние вакцины не зарегистрированы в России.[8, 10, 29–32].

Человеческая моновалентная ротавирусная вакцина (PB1) была получена из клинического изолята ротавируса, выделенного в США. Этот штамм был клонирован, ослаблен путем многократных пассажей в культуре и включен в состав вакцины Ротарикс (ГлаксосмитКляйн, Бельгия). Ротавирус с серотипом G1P[8] был выбран с учетом его высокой распространенности в циркуляции, поскольку ожидалось, что вакцина будет индуцировать серотипспецифический иммунитет.

Основу пентавалентной ротавирусной вакцины (PB5) составляет штамм бычьего ротавируса, модифицированный путем реассортации (перетасовки генетического материала) с человеческими ротавирусами. Образование реассортантных вирусов возможно благодаря фрагментации вирусного генома и происходит при совместном культивировании бычьих и человеческих ротавирусов. В результате полученные вирусы начинают экспрессировать поверхностные белки человеческого ротавируса. PB5 содержит 5 реассортантных живых вирусов с наиболее

² Существует овечья ротавирусная вакцина LLR, которая разработана в Китае и используется исключительно в этой стране; в международной литературе данные об ее эффективности не опубликованы [29].

Таблица 2. Современные ротавирусные вакцины [32, 47]

Характеристики	Моновалентная РВ1	Пятивалентная РВ5	Моновалентная 116Е
Тип вакцины	Живая аттенуированная	Живая аттенуированная	Живая аттенуированная
Штамм(ы) ротавируса	G1P[8]	G1,G2,G3,G4,P1A[8]	G9P[11]
Дозы и сроки введения	2 дозы с интервалом не менее 4 нед: 1-я доза — ≥ 6 нед; 2-я доза — до 24 нед	3 дозы с интервалом не менее 4 нед: 1-я доза — в 6–12 нед, последняя доза — до 32 нед	3 дозы в 6, 10 и 14 нед
Способ введения	Оральная	Оральная	Оральная
Зарегистрирована	Во всем мире с 2006 г.	Во всем мире с 2006 г.*	В Индии с 2014 г.

Примечание. * — в РФ зарегистрирована и используется только пятивалентная ротавирусная вакцина.

распространенными типами VP7 (G1–G4) и VP4 (P[8]). В различных странах мира, в т.ч. и в РФ, эта вакцина присутствует под названием Ротатек (Мерк, США). Как и в случае с РВ1, идеология защитного эффекта РВ5 базировалась на выработке G- и P-типоспецифических нейтрализующих антител против соответствующих серотипов ротавируса.

Начальные клинические исследования этих вакцин, проведенные в Европе и Америке, показали высокую эффективность против доминирующих штаммов вируса, которые циркулировали во время проведения исследований [31]. Эффективность РВ1 против тяжелого ротавирусного гастроэнтерита составила 85% в Латинской Америке и 96% — эффективность в Европе. Эффективность РВ5 против тяжелого ротавирусного гастроэнтерита составила в США и Финляндии 98%. Результативность вакцинации была ниже в развивающихся странах, где заболеваемость ротавирусной инфекцией особенно высока. Так, РВ1 показала 59–64% эффективность против тяжелой ротавирусной диареи у детей первого года жизни в Южной Африке и Малави [33, 34]. Действенность РВ5 — 64% в Африке (Гана, Кения, Мали) и 51% в Азии (Вьетнам и Бангладеш) у детей этой же возрастной группы [35, 36].

В 2012 г. Кокрановское сотрудничество опубликовало обзор проведенных к тому времени рандомизированных контролируемых исследований ротавирусных вакцин, в которых эффективность РВ1 или РВ5 сравнивали с плацебо, отсутствием вмешательства или с другой вакциной [29]. Авторы включили в публикацию 41 исследование с общим числом участников около 200 тысяч человек. Анализ данных показал, что в странах с низкой летальностью эффективность РВ5 составила 87% против тяжелой ротавирусной диареи и 72–96% против всех случаев тяжелой диареи у детей до 1 года, а в странах с высокой смертностью РВ5 предотвращала 41–57% случаев тяжелой ротавирусной диареи и 15% всех случаев тяжелой диареи у детей до 2 лет [29].

Похожие результаты были получены и для РВ1. В странах с низкой смертностью от ротавирусной инфекции РВ1 предотвращает более 80% случаев тяжелой ротавирусной диареи, и только 35–40% всех случаев тяжелой диареи у детей в возрасте до 2 лет. В странах с высоким уровнем смертности РВ1 предотвращает 63% случаев тяжелой ротавирусной диареи и 34% всех случаев диареи у детей в возрасте до 1 года, а у детей в возрасте до 2 лет эти показатели составляют 42% и 18%, соответственно [29].

Широкое применение ротавирусных вакцин РВ1 и РВ5 позволило уточнить механизмы иммунитета против ротавируса. Исследования 3 фазы продемонстрировали эффективность данных вакцин против различных серотипов ротавируса, в том числе и не входящих в их состав. Вакцина РВ5, помимо вакцинных серотипов, оказалась эффективной и против серотипа G9P и G12[8], который в эту вакцину не входит [38], а вакцина РВ1 предотвращала тяжелый ротавирусный гастроэнтерит, связанный как с вакцинным серотипом G1, так и с другими актуальными серотипами ротавируса, включая G3 [37]. Данные по эф-

фективности РВ1 относительно серотипа G2 оказались не достаточно убедительными.

Для трехдозового режима введения РВ5 доказана эффективность в отношении предотвращения любых форм ротавирусного гастроэнтерита, как тяжелых, так и легких. Эффективность РВ5 по защите от легких, средних и тяжелых форм болезни составляет 74% [38].

Защитный эффект вакцинации реализуется не только за счет образования нейтрализующих серотип-специфических G- и P-антител, но и путем формирования иммунитета к общему антигену ротавируса (т.е. серотип-независимому). Одним из кандидатов на роль такого антигена является главный структурный белок ротавируса VP6 (см. рис. 1), который формирует промежуточный слой вирусной оболочки, обладает высокой иммуногенностью и при этом достаточно консервативен у вирусов различных G- и P-типов [31]. VP6 индуцирует продукцию сывороточных и интестинальных антиротавирусных IgA-антител, уровень которых хорошо коррелирует с защитой от ротавирусного гастроэнтерита, вызванного большинством известных серотипов [34]. Однако некоторые серотипы ротавируса в связи со структурными особенностями VP6, отличающими их от вакцинных серотипов, могут «ускользнуть» от действия вакцин. Примером служит серотип G2P[4], который, обладая необычным субтипом VP6, продолжает циркулировать в Бразилии на фоне интенсивного использования РВ1 [39]. Таким образом, существующие ротавирусные вакцины показали достаточную эффективность для профилактики тяжелых случаев ротавирусных диарей, а также диарей другой этиологии, особенно в развитых странах. Более низкую эффективность РВ1 и РВ5 в развивающихся странах с высоким уровнем заболеваемости и смертности от диареи связывают с рядом факторов. К ним относятся более высокий уровень антиротавирусных материнских антител у реципиентов вакцины; низкий уровень гигиены, который способствует постоянному массивному контакту с патогеном в окружающей среде; недостаток питания; неблагоприятный коморбидный фон. Кроме того, не исключено, что одновременное введение вакцин против полиомиелита может снижать эффективность ротавирусной вакцинации [40].

Тем не менее даже умеренная относительная эффективность ротавирусной вакцинации в развивающихся странах позволяет рассчитывать на существенный абсолютный эффект, выраженный числом предотвращенных случаев болезни и смерти от ротавирусной инфекции. Например, эффективность вакцинации в Малави (49%) оказалась ниже по сравнению с ЮАР (77%), однако в связи с более высокой фоновой заболеваемостью ротавирусом в Малави на 100 вакцинированных было предотвращено 7 случаев тяжелого ротавирусного гастроэнтерита против 4 в ЮАР [34]. Опираясь на эти данные, в 2009 г. эксперты Всемирной организации здравоохранения рекомендовали использование ротавирусных вакцин во всех странах, и особенно в регионах с высокой диарейной смертностью,

поскольку абсолютная польза от вакцинации в этих условиях существенно выше по сравнению с развитыми странами [41]. В 2014 г. опубликованы новые оптимистичные данные об эффективности ротавирусной вакцинации в Южной Африке: было показано снижение заболеваемости вакцинированных детей до двухлетнего возраста, в т.ч. у ВИЧ-инфицированных [33].

Особое внимание уделяют безопасности ротавирусных вакцин. Первый вариант реассортантной вакцины был отозван в 1999 г., через 1 год после начала использования. Это произошло в связи с увеличившейся частотой инвагинации кишечника, возникавшей через 3–7 сут после введения первой дозы вакцины, что соответствовало пику репликации вируса. Всего на 1 млн доз вакцины было зафиксировано 100 случаев непроходимости [42]. Осложнение возникало преимущественно у детей в возрасте 3–9 мес, прививавшихся в рамках программы «догоняющей» вакцинации, т.е. в том возрасте, когда наблюдается всплеск кишечной инвагинации, связанной с естественными причинами. У детей в возрасте до 90 сут вакцинация не повышала риск инвагинации [43].

Современные ротавирусные вакцины РВ1 и РВ5 обладают существенно лучшим профилем безопасности. В исследованиях, проведенных при лицензировании данных вакцин, они не увеличивали риск серьезных побочных явлений, в т.ч. кишечной инвагинации, по сравнению с плацебо [29]. Постлицензионные исследования показывают незначительное повышение риска инвагинации, связанной с вакцинацией, в пределах 1–5 случаев на 100 тыс. вакцинированных детей [31, 44, 45]. С учетом этих данных, эксперты Всемирной организации здравоохранения провели анализ польза/риск и пришли к заключению, что польза ротавирусной вакцинации во многом превышает небольшой риск кишечной инвагинации, и подтвердили свою рекомендацию повсеместного использования имеющихся ротавирусных вакцин [46, 47]. К такому же выводу пришли регулирующие органы США [31].

Заключение

Ротавирусная инфекция по-прежнему остается главной причиной дегидратирующих диарей у детей. Благодаря успехам фундаментальных и клинических исследований, проведенных с момента открытия ротавируса в 1973 г., удалось раскрыть многие вопросы биологии ротавирусов, патогенеза ротавирусной инфекции и механизмов формирования иммунитета к ней. Многолетние целенаправленные усилия по разработке методов специфической профилактики ротавирусного гастроэнтерита увенчались разработкой и внедрением в практику нескольких вариантов ротавирусных вакцин, которые позволили перевести ротавирусную инфекцию в разряд вакциноуправляемых. Ротавирусная вакцинация включена в Национальные календари иммунизации во многих странах мира, где доказала свою эффективность, значительно уменьшив бремя тяжелых ротавирусных инфекций, а также снизив смертность от диарей в целом. С учетом значительной доли ротавируса в этиологии инфекционной диареи в нашей стране включение ротавирусной вакцинации в российский календарь прививок поможет существенно уменьшить частоту острых диарей и уровень распространения возбудителя среди всего детского населения.

Конфликт интересов

Н.А. Маянский — получение исследовательских грантов, а также гонораров за выступление в качестве спикера от фармацевтических компаний Pfizer и GlaxoSmithKline.

А.Н. Маянский — отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Т.В. Куличенко — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Pfizer, Abbott, а также гонораров за выступление в качестве спикера от компаний Merck, Abbott, Pfizer, Novartis.

ЛИТЕРАТУРА

- Walker C.L., Rudan I., Liu L., Nair H., Theodoratou E., Bhutta Z.A., O'Brien K.L., Campbell H., Black R.E. Global burden of childhood pneumonia and diarrhea. *Lancet*. 2013; 381: 1405–1416.
- Lanata C.F., Walker C.L., Olascoaga A.C., Torres C.X., Aryee M.J., Black R.E. Child Health Epidemiology Reference Group of the World Health Organization and UNICEF. Global causes of diarrheal disease mortality in children <5 years of age: a systematic review. *PLoS One*. 2013; 8 (9): 72788.
- Лукьянова А.М., Бехтерева М.К., Птичникова Н.Н. Клинико-эпидемиологическая характеристика вирусных диарей у детей. *Журнал инфектологии*. 2014; 6 (1): 60–66.
- Ogilvie I., Houry H., Goetghebuer M.M., El Houry A.C., Giacchino C. Burden of community-acquired and nosocomial rotavirus gastroenteritis in the pediatric population of Western Europe: a scoping review. *BMC Infect. Dis*. 2012; 12: 62.
- Soriano-Gabarró M., Mrukowicz J., Vesikari T., Verstraeten T. Burden of rotavirus disease in European Union countries. *Pediatr. Infect. Dis. J*. 2006; 25 (1): 7–11.
- Подколзин А.Т., Мухина А.А., Шипулин Г.А., Кузьмина В.Н., Браславская С.И., Малеев В.В. и др. Изучение этиологии острых кишечных инфекций у детей, госпитализированных в инфекционные отделения стационаров Москвы. *Инфекционные болезни*. 2004; 2 (4): 85–91.
- Bruijning-Verhagen P., Quach C., Bonten M. Nosocomial rotavirus infections: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2012; 129 (4): 1011–1019.
- Bishop R. Discovery of rotavirus: Implications for child health. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2009; 24 (3): 81–85.
- Patton J.T. Rotavirus diversity and evolution in the post-vaccine world. *Discov. Med*. 2012; 13: 85–97.
- Greenberg H.B., Estes M.K. Rotaviruses: from pathogenesis to Vaccination. *Gastroenterology*. 2009; 136: 1939–1951.
- Куличенко Т.В. Ротавирусная инфекция у детей. *Вопросы диагностики педиатрии*. 2009; 1 (2): 17–23.
- Ward R.L., Bernstein D.I., Young E.C., Sherwood J.R., Knowlton D.R., Schiff G.M. Human rotavirus studies in volunteers: determination of infectious dose and serological response to infection. *J. Infect. Dis*. 1986; 154: 871–880.
- Wilde J., Van R., Pickering L., Eiden J., Yolken R. Detection of rotaviruses in the day care environment by reverse transcriptase polymerase chain reaction. *J. Infect. Dis*. 1992; 166: 507–511.
- Liu K., Yang X., Wu Y., Li J. Rotavirus strategies to evade host antiviral innate immunity. *Immunol. Lett*. 2009; 127: 13–18.
- Ramig R.F. Systemic rotavirus infection. *Expert. Rev. Ant. Infect. Ther*. 2007; 5: 591–612.
- Matthijnsens J., Ciarlet M., McDonald S.M., Attoui H., Banyai K., Brister J.R., Saif L.J., Santos N., Steyer A., Taniguchi K., Patton J.T., Desselberger U., Van Ranst M. Uniformity of rotavirus strain nomenclature proposed by the Rotavirus Classification Working Group (RCWG). *Arch. Virol*. 2011; 156: 1397–1413.

17. Muller H., Johne R. Rotaviruses: diversity and zoonotic potential — a brief review. *Berl. Munch. Tierarztl. Wochenschr.* 2007; 120: 108–112.
18. Vesikari T., Kapikian A.Z., Delem A., Zissis G. A comparative trial of rhesus monkey (RRV-1) and bovine (RIT 4237) oral rotavirus vaccines in young children. *J. Infect. Dis.* 1986; 153: 832–839.
19. WHO. Global rotavirus information and surveillance bulletin. 2010. Vol. 4.
20. O’Ryan M. The ever changing landscape of rotavirus serotypes. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2009; 28 (3; Suppl.): 60–62.
21. Matthijssens J., Heylen E., Zeller M., Rahman M., Lemey P., Van Ranst M. Phylodynamic analyses of rotavirus genotypes G9 and G12 underscore their potential for swift global spread. *Mol. Biol. Evol.* 2010; 27: 2431–2436.
22. Seheri M., Nemarude L., Peenze I., Netshifhefhe L., Nyaga M.M., Ngobeni H.G., Maphalala G., Maake L.L., Steele A.D., Mwenda J.M., Mphahlele J.M. Update of rotavirus strains circulating in Africa from 2007 through 2011. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2014; 33 (Suppl. 1): 76–84.
23. Mijatovic-Rustempasic S., Teel E.N., Kerin T.K., Hull J.J., Roy S., Weinberg G.A., Payne D.C., Parashar U.D., Gentsch J.R., Bowen M.D. Genetic analysis of G12P[8] rotaviruses detected in the largest U.S. G12 genotype outbreak on record. *Infect. Genet. Evol.* 2014; 21: 214–219.
24. Desselberger U., Huppertz H.I. Immune responses to rotavirus infection and vaccination and associated correlates of protection. *J. Infect. Dis.* 2011; 203: 188–195.
25. Velazquez F.R., Matson D.O., Calva J.J., Morrow A.L., Glass R.I., Pickering L.K., Ruiz-Palacios G.M. Rotavirus infections in infants as protection against subsequent infections. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335: 1022–1028.
26. White L.J., Buttery J., Cooper B., Nokes D.J., Medley G.F. Rotavirus within day care centres in Oxfordshire, UK: Characterization of partial immunity. *J. R. Soc. Interface.* 2008; 5: 1481–1490.
27. Chiba S., Yokoyama T., Nakata S., Morita Y., Urasawa T., Taniguchi K., Urasawa S., Nakao T. Protective effect of naturally acquired homotypic heterotypic rotavirus antibodies. *Lancet.* 1986; 2: 417–421.
27. Jaimes M.C., Rojas O.L., Kunkel E.J., Lazarus N.H., Soler D., Butcher E.C., Bass D., Angel J., Franco M.A., Greenberg H.B. Maturation trafficking markers on rotavirus specific B cells during acute infection and convalescence in children. *J. Virol.* 2004; 78: 10967–10976.
28. Coulson B.S., Grimwood K., Hudson I.L., Barnes G.L., Bishop R.F. Role of coproantibody in clinical protection of children during reinfection with rotavirus. *J. Clin. Microbiol.* 1992; 30: 1678–1684.
29. Soares-Weiser K., MacLehose H., Bergman H., Ben-Aharon I., Nagpal S., Goldberg E., Pitan F., Cunliffe N. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. *Cochr. Database Syst. Rev.* 2012; 14: 11.
30. Vesikari T. Rotavirus vaccination: a concise review. *Clin. Microbiol. Infect.* 2012; 18 (Suppl. 5): 57–63.
31. Tate J.E., Parashar U.D. Rotavirus vaccines in routine use. *Clin. Infect. Dis.* 2014; 59: 1291–1301.
32. Bhandari N., Rongsen-Chandola T., Bavdekar A., John J., Antony K., Taneja S., Goyal N., Kawade A., Kang G., Rathore S.S., Juvekar S., Muliyl J., Arya A., Shaikh H., Abraham V., Vratil S., Proschan M., Kohberger R. Thiry G., Glass R., Greenberg H.B., Curlin G., Mohan K., Harshavardhan G.V., Prasad S., Rao T.S., Boslego J., Bhan M.K. Efficacy of a monovalent human-bovine (116E) rotavirus vaccine in Indian infants: a randomised, double blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2014; 383: 2136–2143.
33. Groome M.J., Page N., Cortese M.M., Moyes J., Zar H.J., Kapongo C.N., Mulligan C., Diedericks R., Cohen C., Fleming J.A., Seheri M., Mphahlele J., Walaza S., Kahn K., Chhagan M., Steele A.D., Parashar U.D., Zell E.R., Madhi S.A. Effectiveness of monovalent human rotavirus vaccine against admission to hospital for acute rotavirus diarrhoea in South African children: a case control study. *Lancet Inf. Dis.* 2014; 14 (11): 1096–1104.
34. Madhi S.A., Cunliffe N.A., Steele D., Witte D., Kirsten M., Louw C., Ngwira B., Victor J.C., Gillard P.H., Chevart B.B., Han H.H., Neuzil K.M. Effect of human rotavirus vaccine on severe diarrhea in African infants. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 289–298.
35. Armah G.E., Sow S.O., Breiman R.F., Dallas M.J., Tapia M.D., Feikin D.R., Binka F.N., Steele A.D., Laserson K.F., Anshah N.A., Levine M.M., Lewis K., Coia M.L., Attah-Poku M., Ojwando J., Rivers S.B., Victor J.C., Nyambane G., Hodgson A., Schödel F., Ciarlet M., Neuzil K.M. 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: 606–614.
36. Zaman K., Dang D.A., Victor J.C., Shin S., Yunus M., Dallas M.J., Podder G., Vu D.T., Le T.P., Luby S.P., Le H.T., Coia M.L., Lewis K., Rivers S.B., Sack D.A., Schödel F., Steele A.D., Neuzil K.M., Ciarlet M. 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: 615–623.
37. Vesikari T., Karvonen A., Prymula R., Schuster V., Tejedor J.C., Cohen R., Meurice F., Han H.H., Damaso S., Bouckennooghe A. Efficacy of human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in European infants: randomised, double blind controlled study. *Lancet.* 2007; 370: 1757–1763.
38. 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; 169: 1379–1386.
39. Carvalho-Costa F.A., Volotao E.M., de Assis RMS et al. Laboratory based rotavirus surveillance during the introduction of a vaccination program, Brazil, 2005–2009. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2011; 30: 35–41.
40. Glass R.I., Parashar U.D., Bresee J.S., Turcios R., Fischer T.K., Widdowson M.A., Jiang B., Gentsch J.R. Rotavirus vaccines: current prospects and future challenges. *Lancet.* 2006; 368: 323–332.
41. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization, October 2009 — conclusions and recommendations. *Wkly Epidemiol. Rec.* 2009; 84: 517–532.
42. Murphy T.V., Gargiullo P.M., Massoudi M.S., Nelson D.B., Jumaan A.O., Okoro C.A., Zanardi L.R., Setia S., Fair E., LeBaron C.W., Wharton M., Livengood J.R. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 561–572.
43. Simonsen L., Viboud C., Elixhauser A., Taylor R.J., Kapikian A.Z. More on Rota Shield and intussusception: the role of age at the time of vaccination. *J. Infect. Dis.* 2005; 192 (Suppl. 1): 36–43.
44. Yih W.K., Lieu T.A., Kulldorff M., Martin D., McMahonill-Walraven C.N., Platt R., Selvam N., Selvan M., Lee G.M., Nguyen M. Intussusception risk after rotavirus vaccination in U.S. infants. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370: 503–512.
45. Weintraub E.S., Baggs J., Duffy J., Vellozzi C., Belongia E.A., Irving S., Klein N.P., Glanz J.M., Jacobsen S.J., Naleway A., Jackson L.A., DeStefano F. Risk of intussusception after monovalent rotavirus vaccination. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370: 513–519.
46. Rotavirus vaccines: WHO position paper — January 2013. *Wkly Epidemiol. Rec.* 2013; 88: 49–64.
47. Programmes WHO. URL: www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/rotavirus/rotavac/Jun_2014/en/. (available: 11.10.2014).

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Маянский Николай Андреевич, доктор медицинских наук, заведующий лабораторным отделом Научного центра здоровья детей, профессор кафедры аллергологии и клинической иммунологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-02-18,

e-mail: mayansky@nczd.ru

Маянский Андрей Николаевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры микробиологии и иммунологии НижГМА

Адрес: 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1, тел.: +7 (831) 469-79-73,

e-mail: mayansky@gma.nnov.ru

Куличенко Татьяна Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая отделением неотложной педиатрии Научного центра здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-30-83,

e-mail: tkulichenko@yandex.ru