

На правах рукописи

Денисюк Нина Борисовна

**РОТАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА:
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ
МОНИТОРИНГ, КЛИНИКА, ОБОСНОВАНИЕ
ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ**

14.02.02 – Эпидемиология

14.01.09 – Инфекционные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
доктора медицинских наук

Москва – 2019

Работа выполнена в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Научные консультанты:

Академик РАН,

доктор медицинских наук, профессор

Акимкин Василий Геннадьевич

Член-корреспондент РАН,

доктор медицинских наук, профессор

Горелов Александр Васильевич

Официальные оппоненты:

Семененко Татьяна Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела эпидемиологии ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Миндлина Алла Яковлевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры эпидемиологии и доказательной медицины медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Мельников Виктор Львович – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой микробиологии, эпидемиологии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___»_____20___ года в ___ час. мин. на заседании диссертационного совета Д 208.114.01 в ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по адресу: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д.3а.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека и на сайте www.crie.ru

Автореферат разослан «___»_____ 2019 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

кандидат медицинских наук

Николаева Светлана Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Острые кишечные инфекции (ОКИ) широко распространены во всем мире и до настоящего времени являются одной из главных причин летальности у детей раннего возраста. По данным экспертов ВОЗ, среди 1-1,2 млрд. «диарейных заболеваний», регистрируемых ежегодно, от 49-67% приходится на вирусные инфекции. Диарейные заболевания занимают второе место в структуре смертности от инфекций детей младше 5 лет по всему миру. В 2011 году инфекционная диарея стала причиной 9,9% из 6,9 млн. смертей в этой возрастной группе, причем более 70% умерших были младше 2 лет [World Health Organization, 2013; Lozano R., et al., 2013]. Многочисленные клинические и эпидемиологические данные свидетельствуют о широком распространении вирусных диарей среди детей раннего возраста [Васильев Б.Я., Васильева Р.И., Лобзин Ю.В., 2000; Усенко Д.В., Горелов А.В., 2014; Подколзин А.Т., 2015; Плоскирева А.А., 2016; Parashar U.D., et al., 2006].

Ротавирусная инфекция (РВИ) широко распространена во многих странах мира, составляя в развивающихся странах около половины всех кишечных расстройств у детей первых двух лет жизни. Ежегодно во всем мире отмечается более 110 млн. случаев ротавирусного гастроэнтерита, при этом лишь 25 млн. заболевших обращаются за медицинской помощью, из них 2 млн. детей госпитализируются в стационар. Количество летальных исходов в последние годы при ротавирусной инфекции достигает 352-611 тыс. случаев, из которых более 80% регистрируется в странах Азии и Африки [Parashar, UD., et al., 2006]. На сегодняшний день РВИ самая массовая кишечная инфекция практически на всех территориях Земного Шара и является глобальной актуальной проблемой [World Health Organization, 2013; Lozano R., et al., 2013]. В развитых странах ротавирусами обусловлено 30-50% всех диарей, вызывающих обезвоживание и приводящих к госпитализации. С ротавирусами связывают 20-50% случаев вирусных диарей, возникающих в условиях детского стационара [Morbidity Mortality Weekly Report, 2008; Lozano R., et al., 2013]. По данным различных исследователей ротавирус ответственен за развитие 40% случаев ОКИ у детей возраста до 14 лет и 55-60% случаев ОКИ у детей возраста до 5 лет [Lanata CF, et al., 2013; Das JK, et al., 2014; Mandal S, et al., 2014].

В Российской Федерации (РФ) этиологическое подтверждение находит, в основном, ротавирусный гастроэнтерит, частота которого, по данным отечественных авторов, в структуре ОКИ колеблется от 7 до 35%, а среди детей в возрасте до 3-х лет превышает 60% [Брико Н.И., Покровский В.И., Малышев Н.А., 2015; Подколзин А.Т., 2015; Кудрявцев В.В., 2015; Плоскирева А.А., 2016]. Группой высокого риска при РВИ являются дети первых лет жизни [Литвинчук О.А., и др., 2014; Мартынова Г.П., 2014; Тхакушинова Н.Х., 2017]. Ротавирусная инфекция-высоко-контагиозное заболевание с различными путями передачи и множественными факторами распространения, при контакте с больным инфицирование происходит в 8-50%, к возрасту 5 лет почти каждый

ребенок имеет в анамнезе несколько эпизодов перенесенного ротавирусного гастроэнтерита. Ведущим механизмом передачи является фекально-оральный, в последнее время не исключается роль аэрозольного механизма передачи. При sporadicческой заболеваемости преимущественно наблюдается контактно-бытовой путь передачи инфекции, который реализуется в условиях стационаров, домашних очагов. Вспышечная заболеваемость чаще связана с водным и пищевым путями передачи [Покровский В.И., Брико Н.И., 2015; Ермоленко К.Д. и др., 2015; Плоскирева А.А., 2017]. Выделение в высоких титрах антигена ротавируса в фекалиях больных, высокая устойчивость возбудителя к обычным дезинфектантам создают опасность внутрибольничного распространения РВИ. Ротавирусы-самая частая причина инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), особенно среди детей раннего возраста [Кригер Е.А., и др., 2013; Литвинчук О.А., и др., 2014; Кудрявцев В.В., 2015]. Внутрибольничному инфицированию способствуют холодный сезон, длительное пребывание детей в стационаре и скученность в палатах. Источниками инфекции могут быть больные и вирусовыделители, в том числе и медицинский персонал. От 20 до 50% случаев вирусного гастроэнтерита в детских соматических стационарах и родильных домах можно считать нозокомиальной инфекцией, при этом самые жесткие противоэпидемические мероприятия особо не улучшают ситуацию [Покровский В.И., Брико Н.И., 2015; Кригер Е.А., и др., 2013; Литвинчук О.А., и др., 2014; Мартынова Г.П., и др., 2014].

Характеристика клинической картины РВИ широко представлена в многочисленных работах как отечественных, так и зарубежных авторов [Букринская А.Г., 1989; Васильев Б.Я., Васильева Р.И., Лобзин Ю.В., 2000; Горелов А.В., Усенко Д.В., 2008; Милютин Л.Н., 2012; Григорович М.С., 2011; Подколзин А.Т., 2015; Послова Л.Ю., 2015; Плоскирева А.А., 2016; Руженцова Т.А., 2016; Тхакушинова Н.Х., 2017; Parashar U.D., et al., 2006]. Долгие годы полагали, что РВИ является локализованной инфекцией и поражает лишь слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. Однако, в публикациях последних лет, отмечаются сообщения о внекишечных проявлениях РВИ с поражением сердца, печени, почек, поджелудочной железы, ЦНС [Воробьева М.А. и др., 2017; Парфенчик И.В., 2017; Николаева С.В. и др., 2017; Руженцова Т.А., 2017; Mac-Neil, A., et al., 2009]. Ряд исследователей подтверждают, что перенесенные в детском возрасте ОКИ, являются одним из факторов снижения иммунологической резистентности организма, формирования в дальнейшем хронической патологии желудочно-кишечного тракта, нередко, показателем психического здоровья ребенка [Горелов А.В., Григорович М.С., 2012; Крамарь Л.В., и др., 2014; Мартынова Г.П., и др., 2014; Ермоленко К.Д., и др., 2016; Казаковцев Б.А., и др., 2016].

В последние годы отмечается увеличение количества сочетанных инфекций: ротавирусно-бактериальных, ротавирусно-вирусных, удельный вес которых в зимнее время года достаточно высокий. При сочетанных инфекциях, как правило, затрудняется ранняя диагностика и проводится дифференцировка

с рядом инфекционных заболеваний, в первую очередь с теми, при которых в клинической картине на первый план выступает синдром гастроэнтерита [Милютина Л.Н., и др., 2012; Мартынова Г.П., и др., 2014; Подколзин А.Т., 2015; Плоскирева А.А., 2016; Руженцова Т.А., 2016; Тхакушинова Н.Х., 2017]. Однако, публикаций и исследований по особенностям течения вирусных кишечных инфекций сочетанной этиологии (ротавирусно-вирусных) в литературе недостаточно. Недостаточно освещены в литературе и особенности течения РВИ у детей с соматической патологией.

В настоящее время молекулярно-генетические методы диагностики позволяют изучить генетическое многообразие ротавирусов, что является основой для создания вакцин. Более 95% случаев РВИ в мире вызываются 5 основными серотипами: G1[P]8, G2[P]4, G3[P]8, G4[P]8 и G9[P]8. Циркулирующие штаммы ротавирусов изменяются от года к году и от региона к региону [Parashar, UD. 2006; Mandal, S., et al., 2014; Lamberti, LM., et al., 2016].

В регионах РФ преобладают различные генотипы ротавирусов группы А, но наиболее часто встречаются G1[P]8 и G4[P]8. Многочисленные исследования показали существование географических различий в распространенности различных генотипов ротавирусов. Установлен факт их временного перераспределения, зафиксировано появление большого количества нетипируемых штаммов и постоянно сообщается о находках новых, эпидемически значимых вариантов ротавирусов [Жираковская Е.В. и др., 2012; Веселова О.А. и др., 2014; Духовлинов И.В. и др., 2014; Епифанова Н.В. и др., 2014; Подколзин А.Т., 2015]. Однако, исследований по циркуляции различных генотипов ротавирусов в отдельно взятом регионе РФ, недостаточно.

Проблема профилактики ротавирусной инфекции чрезвычайно актуальна и привлекает внимание исследователей во всем мире. Высокая интенсивность распространения и развития эпидемического процесса при ротавирусной инфекции свидетельствует о необходимости проведения вакцинации для защиты от данного заболевания. Вопросы оценки медицинской и экономической эффективности вакцинопрофилактики постоянно находятся в поле зрения эпидемиологического надзора. До настоящего времени в нашей стране расчеты экономических показателей иммунопрофилактики проводились сравнительно редко, что связано с отсутствием доступной методической базы. В литературе имеются данные об экономической значимости инфекционных болезней, об оценке предотвращенных затрат на терапию РВИ при вакцинации пентавалентной вакциной в целом по РФ [Костинов М.П., и др., 2012; Рудакова А.В., и др., 2014; Михеева И.В., и др., 2016]. Однако, научно-обоснованных расчетов предотвращенных затрат от ротавирусной инфекции, затрат на лечение случая РВИ и расчета эффективности вакцинации в отдельно взятом регионе РФ явно недостаточно.

Обоснованием для проведения вакцинации является социально-экономическое бремя этой инфекции [Брико Н.И., Покровский В.И., 2010; Гречуха Т.А. и др., 2014; Шамшева О.В., 2015; Михеева И.В., 2016; Намазова-

Баранова Л.С. и др., 2017; Черепанова Е.А. и др., 2017]. Начиная с 2005 года, в мире активно осуществляется профилактика ротавирусной инфекции. В соответствии с рекомендациями ВОЗ, в 2013 году вакцинацию против ротавирусной инфекции должны были включить во все национальные программы иммунизации. Указано, что она «должна стать частью комплексной программы по контролю за диарейными заболеваниями и рассматриваться в качестве приоритета борьбы с ротавирусной инфекцией». При этом необходимо добиваться максимального охвата прививками, так как, только универсальная массовая вакцинация может привести к контролю заболеваемости [World Health Organization, 2013].

В РФ с 2014 года вакцинация против ротавирусной инфекции введена в Календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям. Однако на сегодняшний день отсутствуют не только критерии, по которым следует определять, является ли территория благополучной, но и данные об истинной распространенности РВИ, что не позволяет объективно выделить территории, на которых следует проводить вакцинацию по эпидемическим показаниям. Низкий уровень выявления случаев РВИ на многих территориях страны при высокой интенсивности развития эпидемического процесса в любом населенном пункте свидетельствует о том, что в России нет территорий, благополучных в отношении РВИ. Реальная распространенность ротавирусной инфекции намного выше зарегистрированных уровней. В связи с этим необходимо внедрение вакцинации против ротавирусной инфекции на территории всей страны в рамках национального календаря профилактических прививок [Кудрявцев В.В., 2015]. Охват вакцинацией против ротавирусной инфекции в РФ в 2016 году составил 1,97% от целевой группы [Гос. доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году», 2017]. Такие низкие объемы иммунизации не оказывают существенного влияния на проявление эпидемического процесса РВИ.

Таким образом, наряду с высоким уровнем заболеваемости ротавирусной инфекцией у детей раннего возраста в совокупности с наносимым экономическим ущербом в условиях прогнозируемого массового применения ротавирусных вакцин в РФ, представляет значительный эпидемиологический интерес оценка стабильности популяции ротавирусов в предвакцинальный период на региональном уровне с выделением эпидемиологических, клинических и молекулярно-генетических особенностей РВИ.

Степень разработанности темы исследования

Основанием для проведения диссертационного исследования послужила актуальность ОКИ в структуре педиатрической практики. Кишечные инфекции на протяжении ряда лет занимают второе ранговое место в структуре инфекционных заболеваний у детей, уступая лишь респираторным вирусным инфекциям. РВИ в структуре вирусных диарей у детей занимает лидирующую позицию и является актуальной в связи с широким распространением,

отсутствием вакцинопрофилактики на государственном уровне и отсутствием специфического лечения. Кроме того, ротавирусная инфекция в последнее время является одной из причин летальных исходов от кишечных инфекций у детей раннего возраста [Подколзин А.Т. и др., 2013; Lanata CF, et al., 2013; World Health Organization, 2013]. РВИ можно отнести к группе вакциноуправляемых инфекций, при этом эпидемиологический контроль над инфекционным процессом возможен посредством вакцинопрофилактики. 1 октября 2012 г. в РФ зарегистрирована оральная живая пентавалентная реассортантная ротавирусная вакцина «РотаТек[®]» (Merck Sharp and Dohme, MSD). Вакцина содержит 5 реассортантных вирусов на основе человеческих и бычьего (непатогенного для человека) G1[P]8, G2[P]4, G3[P]8, G4[P]8 и G9[P]8, являющихся основными причинными факторами развития ротавирусной инфекции. Вакцина показала высокую эпидемиологическую эффективность в странах Европы, США и Азии [World Health Organization, 2013, 2014]. Внедрение вакцинации в определенном регионе должно основываться на результатах молекулярно-эпидемиологического мониторинга циркулирующих генотипов ротавирусов группы А в течение нескольких эпидемических сезонов. Данная ситуация стала ключевым моментом при проведении эпидемиологических, молекулярно-генетических и клинических исследований в отношении профилактики РВИ в регионе.

Существенный вклад в изучение этиологии, эпидемиологии, диагностики и профилактики РВИ у детей внесли отечественные исследователи: Букринская А.Г., Брико Н.И., Васильев Б.Я., Васильева Р.И., Волохович Т.Т., Гашина Е.А., Горелов А.В., Гречуха Т.А., Григорович М.С., Дроздов С.Г., Епифанова Н.В., Жираковская Е.В., Кригер Е.А., Литвинчук О.А., Лобзин Ю.В., Машилов В.П., Мескина Е.Р., Никовская М.И., Новикова Н.А., Новокшенов А.А., Плоскирева А.А., Покровский В.И., Подколзин А.Т., Рудакова А.В., Тихомирова О.В., Учайкин В.Ф., Феклисова Л.В., Шамшева О.В., Шаханина И.Л., Шипулин Г.А., Ющук Н.Д., а также зарубежные исследователи Mandal S., Nitsch-Osuch A., Parashar UD., Patton JT, Santos VS., Vesikari T., и другие. В работах ученых показана эпидемиологическая значимость ротавирусной инфекции в структуре ОКИ, изменение этиологической структуры ОКИ у детей, заключающееся в доминировании вирусных агентов, доказано многообразие циркулирующих генотипов ротавирусов группы А, их смена и географическая неоднородность, представлены новые методики для диагностики РВИ. Однако, научных исследований по изучению циркуляции различных генотипов ротавирусов группы А на различных территориях РФ явно недостаточно. Недостаточно освещены в литературе и клиническая картина РВИ у детей в зависимости от выделенного генотипа ротавирусов, а также клиническая картина РВИ у детей с фоновой соматической патологией.

Ротавирусная инфекция с высокими показателями заболеваемости среди детского населения наносит колоссальный экономический ущерб государству в целом. В последние годы в печати опубликованы данные по экономическому расчету вакцинопрофилактики по различным инфекциям. Исследования

Рудаковой А.В., Харит С.М., Ускова А.Н., Лобзина Ю.В., Михеевой И.В. являются основой оценки предотвращенных затрат на терапию ротавирусной инфекции при вакцинации 5-валентной вакциной в Российской Федерации. Представляет интерес проведение подобного экономического анализа в отдельно взятом регионе с показателями заболеваемости РВИ по данному региону и генотипической характеристикой циркулирующих в данном регионе ротавирусов группы А.

В связи с этим, разработка новых подходов к вакцинопрофилактике и мониторингу за ротавирусной инфекцией у детей в регионах РФ приобретает большое научное клинико-эпидемиологическое значение.

Цель исследования

Совершенствование системы эпидемиологического надзора и профилактики ротавирусной инфекции на основании системного анализа клинико-эпидемиологических проявлений ротавирусной инфекции у детей раннего возраста и молекулярно-генетической характеристики циркулирующих ротавирусов группы А.

Задачи исследования

1. Оценить эпидемиологическую значимость ротавирусной инфекции в структуре острых кишечных инфекций у детей, провести ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости ротавирусной инфекцией населения Оренбургской области в 2007-2016 гг .
2. Проанализировать молекулярно-генетическую структуру ротавирусов группы А, циркулировавших на территории Оренбургской области в период с 2013-2017 гг., с определением частоты встречаемости G/P аллелей в каждом эпидемическом сезоне.
3. Провести сравнительный анализ частоты встречаемости различных генотипов ротавирусов группы А в разных возрастных группах.
4. Проанализировать клинические особенности ротавирусной инфекции у детей в зависимости от выделенных генотипов ротавирусов, выделить особенности течения ротавирусной инфекции в разных возрастных группах.
5. Проанализировать клинические особенности вирусных кишечных инфекций сочетанной этиологии (ротавирус-вирусных), особенности клинической картины ротавирусной инфекции у детей с фоновой соматической патологией (первичным кетоацидозом, ДЦП, у недоношенных) с учетом эпидемиологических, клинических, лабораторных и инструментальных данных.
6. Провести эпидемиологическое и экономическое обоснование необходимости плановой вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции у детей.
7. Определить значение молекулярно-генетического мониторинга для эпидемиологического надзора за ротавирусной инфекцией.

Научная новизна исследования

Комплексный подход к оценке эпидемиологической ситуации по ОКИ на примере Оренбургской области, находящейся на стыке миграционных потоков, позволил выявить основные тенденции эпидемического процесса: изменения этиологической структуры кишечных инфекций в последние 10 лет наблюдений, которые характеризовались увеличением доли вирусных диарей с 7,2% до 48,9% с преобладанием ротавирусных гастроэнтеритов (более 96%), сохранение преимущественно зимнее-весеннего пика заболеваемости, явное доминирование в общей структуре больных вирусными диарейми детей до 14 лет (98%), а среди них - детей до 1 года (31,5%) и 1-2 года (51%), превышение заболеваемости городского населения по сравнению с заболеваемостью жителей сельской местности в 2-2,5 раза ($p < 0,01$). Эпидемиологический прогноз на ближайшие 5 лет предполагает «ожидаемый» рост заболеваемости РВИ как минимум в 2 раза.

Сформулирована и научно обоснована новая научная концепция о генетическом многообразии циркулирующих на определенной территории моно- и микст-генотипов ротавирусов, заключающаяся в доминировании на протяжении всего периода исследования аллели G4 ($p < 0,001$, χ^2), а по аллели P-аллели [P]8 ($p < 0,001$, χ^2); подтверждении смены доминирующего генотипа G4[P]8 на генотип G9[P]8 в сезон 2016-2017 гг.; наличием высокой частоты регистрации сочетанных форм различных генотипов ротавирусов (ротавирус-ротавирусных), что является маркером активной эволюции ротавирусов на территории Оренбургской области, создает условия для реализации их рекомбинационной и реассортационной изменчивости и является предвестником активизации эпидемического процесса.

Предложена оригинальная научная гипотеза статистически обоснованной зависимости между количеством циркулирующих генотипов ротавирусов и возрастом ребенка, чем младше ребенок по возрасту, тем шире и многообразнее спектр циркулирующих в этой возрастной группе генотипов (коэффициент обратной корреляции 0,62).

Впервые на основании динамической оценки комплекса клинико-лабораторных методов доказана зависимость манифестации клинических проявлений, тяжести, течения РВИ в зависимости от генотипа возбудителя. Доказано преобладание тяжелых форм, более выраженного обезвоживания при РВИ вызванной генотипами G1[P]8, G2[P]4 ($p = 0,004$, $p = 0,041$, χ^2).

Расширены представления и впервые описаны клинические особенности РВИ, вызванной сочетаниями различных генотипов ротавирусов, доказано преобладание тяжелых форм при РВИ вызванной генотипом G3.

Установлены неизвестные ранее патогенетические особенности острых вирусных кишечных инфекций моно- и сочетанной этиологии (ротавирус-вирусных), а именно: динамика изменения белков «острой фазы» с позиций формирования воспаления кишечной стенки. Установлены ключевые маркеры и критерии оценки, характеризующие данный процесс в динамике, а также предикторы неблагоприятного течения болезни.

Новый научный подход к оценке клинических проявлений РВИ у детей с первичным кетоацидозом, ДЦП позволил выявить неизвестные ранее закономерности в течении заболевания, характеризующиеся взаимным отягощением и бурной манифестацией

Впервые описаны клинические проявления, в том числе ранние, РВИ у недоношенных детей. Показана роль РВИ в возникновении длительного дефицита массы и функциональных расстройств кишечника.

Впервые представлен и научно обоснован расчет экономического ущерба от 1 случая РВИ у детей с учетом прямых и косвенных затрат, медико-экономических стандартов лечения (на примере Оренбургского региона).

Впервые представлена новая научная концепция обоснования вакцинопрофилактики РВИ с учетом эпидемиологических, молекулярно-генетических и экономических данных (на примере Оренбургского региона).

Теоретическая и практическая значимость

Данные о генетическом многообразии ротавирусов группы А на территории Оренбургской области положены в основу эпидемиологического мониторинга за популяцией ротавирусов на территориях РФ, осуществляемого Референс-центром по мониторингу возбудителей ОКИ на территории РФ. Исследования были проведены на базе Центрального НИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора в рамках расширенного пилотного изучения этиологической структуры ОКИ в соответствии с приказом Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека «О совершенствовании мониторинга, лабораторной диагностики инфекционных и паразитарных болезней и индикации ПБА в Российской Федерации» в период 2014-2017 гг.

Сведения о составе типичных, доминирующих в регионе генотипов популяций ротавирусов, их антигенные характеристики дают возможность определить оптимальный состав вакцин, а также выявлять завозные, редкие, мутантные и другие генотипы циркулирующих штаммов ротавирусов. Региональные данные G/P генотипирования позволяют расширять существующие и создавать новые целевые базы данных, пополняя их новыми фактическими сведениями, повышать качество проведения эпидемиологических исследований различного типа.

Данные об активности циркуляции ротавирусов группы А на территории Оренбургской области в различные эпидемические сезоны позволяют осуществить научный подход при определении факторов, влияющих на активность эпидемического процесса ротавирусной инфекции в регионе. Оценка проявлений эпидемического процесса послужила основанием для построения эпидемиологического прогноза и принятия решений по разработке и организации противоэпидемических мероприятий.

Комплексный подход к диагностике РВИ с применением молекулярно-генетических методик в практической работе учреждений здравоохранения

существенно повышает эффективность детекции возбудителей ОКИ вирусной природы (более 48,9%).

Данные эпидемиологического, клинического и молекулярно-генетического мониторинга случая ротавирусной инфекции позволяют дифференцированно подойти к постановке диагноза различных форм РВИ, назначению необходимого обследования и терапии.

Данные, полученные при оценке клинического течения РВИ у детей с первичным кетоацидозом, у детей с ДЦП, у недоношенных позволяют отнести эти категории больных к группам высокого риска развития тяжелых форм болезни и неблагоприятных исходов и предложить в условиях отсутствия в регионе вакцинации от РВИ на регулярной основе проведение вакцинопрофилактики в указанных группах в первую очередь. Внедрение в практическое здравоохранение первоочередной вакцинопрофилактики у детей с соматической патологией позволит не только уменьшить число обострений и количество тяжелых форм в указанных группах, но и предотвратить неблагоприятные исходы.

Введение вакцинации от ротавирусной инфекции в Оренбургской области с учетом результатов по клинико-эпидемиологическому и молекулярно-генетическому исследованию РВИ у детей, с учетом состава рекомендованных ВОЗ вакцин позволит значительно снизить показатели заболеваемости не только по РВИ, но и по ОКИ в целом.

Динамическое равновесие доминирующих генотипов G4[P]8 и G9[P]8 и другие характеристики популяции ротавирусов в целом позволят на примере Оренбургского региона проследить эффективность рекомендованных ВОЗ вакцин (с учетом состава).

Системный анализ клинико-эпидемиологических проявлений ротавирусной инфекции у детей раннего возраста и молекулярно-генетической характеристики циркулирующих ротавирусов группы А является важным направлением совершенствования системы эпидемиологического надзора и профилактики ротавирусной инфекции.

Методология и методы исследования

Методологической основой диссертационной работы послужили труды отечественных и зарубежных исследователей в области эпидемиологии, инфекционных болезней, клинической медицины и медицинской статистики.

Методология написания диссертации в соответствии с поставленной целью включает последовательное применение методов исследования: наблюдение, описание, измерение в сочетании с теоретическим анализом. Клинические исследования по выявлению особенностей ротавирусной инфекции у детей выполнены по принципу сплошного скрининга, дизайн клинических исследований представляет собой сравнительный открытый рандомизированный характер с использованием эпидемиологических, клинических, лабораторных, аналитических и статистических методов.

Полученные данные систематизированы, изложены в главах собственных исследований, сформулированы выводы, практические рекомендации.

Положения, выносимые на защиту

1. Показатели заболеваемости ОКИ в Оренбургском регионе являются высокими и имеют тенденцию к росту: в 2016 году зарегистрировано более 10,6 тысяч случаев ОКИ, показатель заболеваемости составил 532,9 на 100 тысяч населения, рост заболеваемости, начиная с 2003 года составил 2,6 раза ($p < 0,01$). Ежегодное увеличение доли ОКИ установленной этиологии в структуре ОКИ происходит за счет роста диарей вирусного происхождения (ротавирусы, норовирусы). Доля ОКИ вирусной этиологии в 2016 году составила 48,9%, при этом, 97,3% случаев ОКИ вирусной этиологии приходилось на ротавирусную инфекцию. Значительный рост показателя заболеваемости РВИ (в 26,8 раза) отмечен за период 2007-2016 гг. ($p < 0,001$), при этом более чем в 2 раза рост показателя заболеваемости РВИ произошел за период 2012-2016 гг.

2. Наиболее поражаемым контингентом при ротавирусной инфекции являются дети до 14 лет, составляющие 98% от общего числа зарегистрированных случаев, причем определяют возрастную структуру дети до 1 года и 1-2 года. Долевое участие детей возраста до 1 года интенсивное (31,5%) и имеет тенденцию к росту.

3. Эпидемическим сезоном для ротавирусной инфекции на территории Оренбургской области является зимне-весенний период, с максимально выраженными пиковыми месячными сезонными значениями в феврале, марте, удельный вес зарегистрированных случаев в течение указанных месяцев составляет 47% от общего количества зарегистрированных в течение года.

4. Генетический потенциал ротавирусов группы А представлен десятью основными вариантами генотипов по G/P аллелям, ведущее значение в эпидемическом процессе имеют генотипы с наиболее высокой частотой встречаемости: G4[P]8; G9[P]8; Mixt, G2[P]4; G1[P]8.

5. Высокая активность циркуляции ротавирусов в регионе подтверждается наличием большого количества сочетанных форм различных генотипов (8,6%).

6. Спектр циркулирующих генотипов отличается в возрастных группах, чем младше ребенок по возрасту, тем шире и многообразнее спектр циркулирующих генотипов в данной возрастной категории.

7. Клиническая характеристика РВИ у детей в зависимости от выделенного генотипа ротавирусов свидетельствует о более тяжелых формах РВИ, вызванной генотипами G1[P]8, G2[P]4, при сочетанных формах генотипа G3. Вирусные кишечные инфекции сочетанной этиологии характеризуются большей выраженностью лихорадочного синдрома и катара дыхательных путей. Клиническая картина РВИ у детей с первичным кетоацидозом, детей с ДЦП характеризуется более бурной манифестацией соматического заболевания, наличием обострений и более длительным течением. РВИ у недоношенных протекает в тяжелой форме с выраженной дегидратацией, в

дальнейшем является причиной недостаточной прибавки веса и функциональных расстройств кишечника.

8. Экономическая эффективность вакцинопрофилактики РВИ у детей обоснована проведением расчетов по медицинскому обеспечению 1 случая РВИ с учетом прямых и косвенных затрат, с учетом медико-экономических стандартов лечения, затрат на вакцинацию и предотвращенных затрат.

Личное участие автора и получение результатов

Автором осуществлено планирование, организация и проведение исследований по всем разделам диссертации: отбор пациентов, отбор проб на первом этапе исследования, организация доставки материала. Динамическое наблюдение за пациентами, анализ данных клинического, лабораторного и инструментального обследования, забор биологического материала для исследования проведены лично автором. На каждого пациента разработаны диагностические карты для занесения данных обследования и проведения последующего анализа, данные занесены в компьютерную систему, подготовлены материалы для публикаций. Проведен анализ и статистическая обработка полученных данных, сформулированы научные положения работы, выводы, практические рекомендации.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования послужили основой для разработки и внедрения в практическое здравоохранение информационно-методического письма «Вакцинопрофилактика ротавирусной инфекции у детей раннего возраста» (Оренбург, 2016), утвержденного Министерством здравоохранения Оренбургской области, письмо разослано по медицинским учреждениям города и области для ознакомления и подготовки вакцинации от РВИ в регионе.

Результаты исследования отражены в учебных пособиях «Кишечные инфекции у детей» (Оренбург, 2010, гриф УМО), «Вирусные диареи у детей» (Оренбург, 2015, гриф УМО), «Иммунопрофилактика и организация прививочного дела» (Оренбург, 2015, гриф РИС), которые являются базовыми при подготовке студентов, обучающихся по специальности «Педиатрия», дополнительной литературой на курсах повышения квалификации и первичной подготовки специалистов на кафедре эпидемиологии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» (зав. кафедрой д.м.н., Паньков А.С.).

Степень достоверности и апробация результатов работы

Степень достоверности полученных результатов исследования определяется достаточным объемом информации, соответствием критериям доказательной медицины, адекватным количеством наблюдений и репрезентативностью выборок, использованных для решения поставленных задач и методов исследования. Примененные статистические методы адекватны поставленным задачам. Сформулированные положения, выводы и

практические рекомендации аргументированы, логически обоснованы анализом полученных данных.

Данные о генетическом многообразии ротавирусов группы А на территории Оренбургского региона в период 2013-2017гг. являются составной частью эпидемиологического мониторинга за популяцией ротавирусов на территориях РФ, осуществляемого Референс-центром по мониторингу за острыми кишечными инфекциями (ФБУН Центральный НИИ Эпидемиологии, г. Москва), опубликованы в статистических отчетах и докладах.

Основные положения диссертации и полученные результаты были доложены и обсуждены на: XIV Конгрессе детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики» (Москва, 10-12 декабря 2015г.), IX Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням с международным участием (Москва, 27-29 марта 2017г.), Всероссийском Ежегодном Конгрессе «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» (Санкт-Петербург, 12-13 октября 2017г.), IV Российской научно-практической конференции «Охрана природы и здоровья человека: проблемы медицины, биологии, экологии и новые научные технологии в XXI веке» (Оренбург, 7-8 декабря 2011г.), Межрегиональной научно-практической конференции «Иммунопрофилактика инфекционных заболеваний» (Оренбург, 18 ноября 2013г.), Международной научно-практической конференции «Современная медицина: актуальные вопросы и перспективы развития» (Уфа, 2014), Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы эпидемиологии и инфекционных болезней, ВИЧ-инфекции (Оренбург, 10-11 сентября 2015г.), Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы эпидемиологии и инфекционных болезней, ВИЧ-инфекции (Оренбург, 28 октября 2016г.), IX Научно-практической межрегиональной конференции «Актуальные вопросы инфекционных болезней» (Оренбург, 26 января 2017г.).

Результаты диссертационных исследований представлены в материалах и сборниках научно-практических конференций в РФ и зарубежных изданиях: на III-IX Ежегодных Всероссийских Конгрессах по инфекционным болезням с международным участием (Москва, 2011-2017гг.); XI-XV Конгрессах детских инфекционистов «Педиатрия и инфекция» (Москва, 2012-2016гг.); Ежегодных Всероссийских Конгрессах «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» (Санкт-Петербург, 2011-2017гг.), в материалах Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы эпидемиологии на современном этапе» (Москва, 13-14 октября 2011г.), межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Здоровые дети - здоровое будущее» (Н-Новгород, 16-17 апреля 2012г.), материалах XVII съезда педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 14-17 февраля 2013г.), в материалах межрегиональной научно-практической конференции «Инфекционные болезни как междисциплинарная проблема» (Барнаул, 8 апреля 2015г.), а также в

материалах зарубежных конгрессов и конференций: Второго Конгресса Евро-Азиатского Общества по Инфекционным болезням (Казахстан, Астана, 12-14 сентября 2012г.), в научно-методической конференции «Острые кишечные инфекции: диагностика, лечение, профилактика» (Казахстан, Чимкент, 10-11 апреля 2014г.).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспортам специальностей 14.02.02-эпидемиология и 14.01.09-инфекционные болезни. Результаты проведенного исследования соответствуют областям исследований: пунктам 2,5,6 паспорта специальности «эпидемиология» и пунктам 2,3 паспорта специальности «инфекционные болезни»

Публикации

Научные результаты по теме диссертации опубликованы в 61 печатных работах, в том числе 16 в журналах, рекомендованных ВАК для публикации основных научных результатов диссертаций, 2 в зарубежных изданиях, оформлены 3 учебных пособия для студентов старших курсов, врачей-интернов, врачей-инфекционистов, 1 информационно-методическое письмо для врачей инфекционистов.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 301 странице, включая список использованной литературы, написана по традиционному плану, содержит введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации. Список литературы состоит из 263 источников, в том числе 143 зарубежных. Работа иллюстрирована 46 таблицами, 77 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика исследуемых групп и дизайн исследования

Настоящее исследование проведено в г. Оренбурге на базе профильных детских отделений ГБУЗ «Оренбургская областная клиническая инфекционная больница» (главный врач, к.м.н. Прусс В.Ф.) в период с 2007-2017 гг. и включало несколько последовательных этапов: оценка эпидемиологической ситуации по ротавирусной инфекции; изучение генетической структуры циркулирующих ротавирусов группы А; анализ клинических особенностей РВИ в зависимости: от выделенного генотипа ротавирусов, формы РВИ, фоновой соматической патологии; проведение экономического обоснования вакцинации от РВИ. Дизайн исследования представлен в таблице 1.

Таблица 1

Описание дизайна исследования, групп пациентов в соответствии с поставленными задачами

Исследуемые группы		Дизайн исследования
Оценка эпидемиологической ситуации по РВИ		
6976 случаев РВИ за 2007-2016гг. по Оренбургской области, сезонность с ежемесячным распределением, возрастные особенности по возрастным категориям		Ретроспективное сравнительное исследование
Генетическая структура ротавирусов группы А		
232 образца фекалий с подтвержденной РВИ за четыре эпидемических сезона (2013-2014 гг.-69; 2014-2015гг.-57; 2015-2016гг.-54; 2016-2017гг.-52)		Клиническое исследование Наблюдательное сравнительное исследование методом «случай-контроль»
Клинические и лабораторные особенности РВИ		
83 пациента с моно-РВИ	40 пациентов с сочетанными вирусными ОКИ: (РВИ+НВИ-23; РВИ+АднВИ-12; РВИ+АстВИ-5); 45 пациентов с соматической патологией +РВИ: (ПКА+РВИ-15; ДЦП+РВИ-15; НЕД+РВИ-15) Группы сравнения: 45 пациентов (15-ПКА, 15-ДЦП, 15-доношенные), 30-здоровые дети	Клиническое исследование Наблюдательное сравнительное исследование методом «случай-контроль»
Экономическое обоснование вакцинации от РВИ		
Стратегия «с вакцинацией» Расчет «затрат» на проведение вакцинации от РВИ	Стратегия «без вакцинации» Расчет затрат на лечение случая РВИ Расчет прямых медицинских затрат согласно протоколам лечения РВИ	Перспективный расчет, оценка и сравнение показателей по отдельным стратегиям: затраты на вакцинацию, предотвращенный ущерб в натуральных и стоимостных единицах

В работе проанализированы данные материалов официальной статистики, представленные в документах государственного статистического учета заболеваемости по всем случаям РВИ за 2007-2016 гг. Сезонность РВИ оценивалась на основании ежемесячного распределения пациентов в период наблюдения с 2007-2016 гг. Для построения линий трендов использована модель регрессии для кривых аппроксимации с расчетами методами математической статистики и определением достоверности (R^2 , коэффициент

устойчивости) кривых аппроксимации по методу наименьших квадратов с использованием полиномиальных функций 2 степени.

Генетическая структура ротавирусов группы А представлена в 232 образцах фекалий, взятых от пациентов возраста до 3 лет с клиникой моно-ротавирусной инфекции, проходивших стационарное лечение в ГБУЗ «Оренбургская областная клиническая инфекционная больница» в период с 2013-2017 гг. В 20 образцах при проведении генотипирования было определено более одного генотипа (по G/P аллелям), эти образцы составили группу сочетанных Mixt-форм (ротавирус-ротавирусных). Генотипическая характеристика ротавирусов группы А в разные эпидемические сезоны представлена в таблице 2.

Таблица 2

Генетическая структура ротавирусов группы А в разные эпидемические сезоны

Генотипы ротавирусов	Эпидемический сезон				Всего n=232
	2013-2014 n=69	2014-2015 n=57	2015-2016 n=54	2016-2017 n=52	
	абс.	абс	абс	абс	
G4[P]8	41	48	29	14	132
G3[P]8	11	1	0	1	13
Mixt	8	1	11	0	20
G2[P]4	7	0	6	5	18
G1[P]8	1	7	4	3	15
G3[P]9	1	0	1	0	2
G9[P]8	0	0	1	29	30
G12[P]8	0	0	2	0	2

Клинико-лабораторные особенности ротавирусной инфекции и тяжесть оценивали по общепринятым критериям на основании «Клинических рекомендаций по диагностике и лечению острых кишечных инфекций у детей [А.В. Горелов, 2006] и согласно шкале Vesicari 2013г. Анализ клинических и возрастных особенностей РВИ в зависимости от выделенного генотипа ротавирусов проведен по данным историй болезни 232 детей с РВИ, возраст до 3 лет, период поступления 2013-2017 гг. Клинические особенности вирусных кишечных инфекций сочетанной этиологии (ротавирус-вирусных) анализированы по результатам клинического наблюдения за 40 пациентами возраста до 3 лет, период исследования 2011-2014 гг. Критериями постановки диагноза сочетанных форм РВИ были: наличие клинической симптоматики ОКИ, одновременное выделение у всех пациентов данной группы ведущего возбудителя (ротавируса группы А) и выявление на момент госпитализации двух и более других возбудителей (вирусной природы). Структура сочетанных форм представлена в таблице 2. Клинические особенности РВИ у детей с фоновой соматической патологией проанализированы по результатам клинического наблюдения за 45 пациентами: 15 детей с первичным

кетацидозом (ПКА+РВИ), возраст до 3 лет; 15 детей с органическим поражением головного мозга (ДЦП+РВИ), возраст до 3 лет; 15 детей, имеющих в анамнезе недоношенность (НЕД+РВИ), возраст до 1 года. Отбор детей с фоновой соматической патологией проводился в течение всего периода исследований (2010-2018 гг.). Все группы сравнения были сопоставимы между собой (по полу, возрасту, степени тяжести, срокам госпитализации). Все пациенты с ротавирусной инфекцией в период исследования получали одинаковую базисную терапию. Для всех наблюдаемых пациентов во всех сравниваемых группах было предусмотрено использование одних и тех же методов обследования.

Оценка экономической эффективности вакцинопрофилактики РВИ проводилась на основании представленных в методических указаниях МУ 3.3.1878-04 «Экономическая эффективность вакцинопрофилактики» и методических рекомендациях «Экономический анализ инфекционных болезней» [Шаханина И.Л., и др., 1997]. алгоритмов расчета показателей экономических затрат на проведение вакцинации.

Методы исследования

Для изучения эпидемиологических особенностей РВИ были использованы описательно-оценочные методы эпидемиологического анализа, методы ретроспективного эпидемиологического анализа, с учетом экстенсивных и интенсивных показателей. Для прогнозирования заболеваемости использовалась методика экстраполяции.

Молекулярно-генетические исследования с применением наборов реагентов и лабораторных методик на основе ПЦР проводились в лаборатории эпидемиологии кишечных инфекций отдела молекулярной диагностики ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва (зав. лабораторией д.м.н. А.Т. Подколзин). Для выделения РНК и ДНК из клинических образцов на данном этапе использовались комплекты реагентов «ДНК-сорб Амплисенс», «Рибосорб Амплисенс» в соответствии с инструкциями производителей.

Этиологическая расшифровка ОКИ осуществлялась в условиях бактериологической лаборатории ГБУЗ «Оренбургская областная клиническая инфекционная больница» (зав. лабораторией Миронова А.Р.) путем забора биологического материала (фекалии, промывные воды желудка) при поступлении пациента в стационар и проведения бактериологического исследования (посев биологического материала на селективные питательные среды), серологического исследования (методика РПГА). Тестирование на антиген ротавируса проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем для выявления ротавирусных антигенов «Ротавирус-антиген-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-бест», Новосибирск). Клиническим материалом для проведения лабораторных исследований являлись образцы фекалий.

Клиническое наблюдение за пациентами осуществлялось с момента поступления больного в стационар и до его выписки. На каждого больного

заполнялась специальная разработанная диагностическая карта, в которой фиксировалось состояние пациента, динамика клинических синдромов, учитывались данные лабораторных и инструментальных исследований, данные анамнеза.

Клинико-лабораторные исследования включали: клинический анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, исследование мочи на ацетон, копрограмму с исследованием фекалий на гельминты. Исследование концентрации белков «острой фазы» (БОФ) в сыворотке крови проведено на базе медицинского диагностического центра «Медилаб» (директор центра А.Т. Багаутдинов) методом количественного иммунотурбидиметрического анализа на полуавтоматическом биохимическом анализаторе Clima-15. Использовали тест системы, предназначенные для определения БОФ в сыворотке крови. Инструментальная диагностика включала в себя проведение ЭКГ и ультразвукового исследования внутренних органов (печень, поджелудочная железа, почки) по методике, адаптированной для педиатрии.

Статистический и графический анализ материалов проведен на персональном компьютере с использованием лицензированных современных прикладных пакетов статистических программ «Microsoft Office 2010», «Statistica 6,0», обработку полученных данных проводили методами вариационной статистики, изложенными в многочисленных руководствах. Корреляционный анализ проводился с помощью расчета коэффициента корреляции Пирсона и его ошибки. Сравнение достоверности различий количественных и порядковых переменных между группами проводили по t критериям для связанных и несвязанных выборок или непараметрическими критериями. Различия считались достоверными при $p < 0,05$, высоко достоверными - при $p < 0,01$ и $p < 0,001$, недостоверными при $p > 0,05$. Статистическая значимость различий качественных признаков в сравниваемых группах оценивалась при помощи критерия χ^2 и точного критерия Фишера. Использованный уровень значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка эпидемиологической ситуации по ротавирусной инфекции в Оренбургской области

Анализ многолетней динамики показателей заболеваемости кишечными инфекциями показал, что в Оренбургской области, как и в целом по РФ, показатели заболеваемости остаются высокими и имеют тенденцию к дальнейшему росту. В 2016 году было зарегистрировано более 10,6 тысяч случаев ОКИ, показатель заболеваемости составил 532,9 на 100 тысяч населения. За период 2003-2016 гг. отмечен рост заболеваемости ОКИ в 2,6 раза (с 201,6 на 100 тыс. населения в 2003 г. до 532,9 на 100 тыс. населения в 2016 г.). Ежегодное увеличение доли ОКИ установленной этиологии происходило за счет роста диарей вирусного происхождения (ротавирусы, норовирусы). Доля ОКИ вирусной этиологии в структуре подтвержденных кишечных инфекций в

2016 году составила 48,9% (рис.1). При этом, 97,3% случаев ОКИ вирусной этиологии в 2016 году приходилось на РВИ (2011-97,5%, 2012-91,5%, 2013-99,2%, 2014-96,1%, 2015-95,0%).

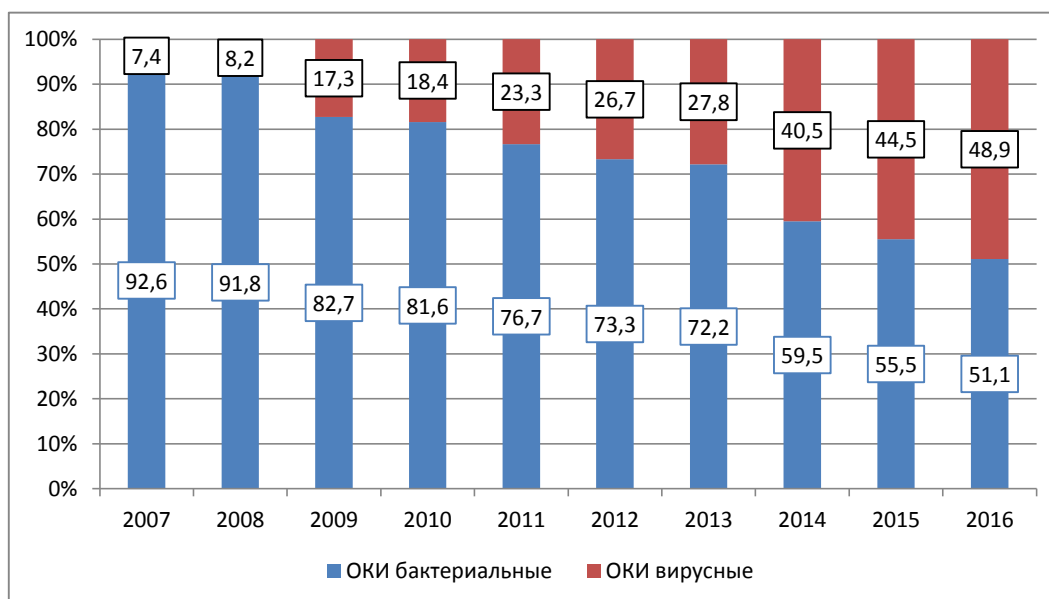


Рисунок 1. Доля ОКИ вирусного происхождения в структуре подтвержденных ОКИ (%)

Высокий процент подтверждения вирусного происхождения ОКИ объясняется более широким внедрением методов лабораторной диагностики, что отражает общую тенденцию по регионам в Российской Федерации [Учайкин В.Ф. и др. 2009; Онищенко Г.Г., 2010].

Значительный рост заболеваемости РВИ населения Оренбургской области отмечен с 2007 года (в 26,8 раз, с 2,7 на 100 тыс. населения в 2007 г. до 74,9 на 100 тыс. населения в 2016 г.), при этом более чем в 2 раза рост показателя заболеваемости РВИ произошел за последние 4 года (с 34,7 на 100 тыс. населения в 2012 г. до 74,9 на 100 тыс. населения в 2016 г.) ($p < 0,001$) (рис.2). Причиной интенсивного роста показателя заболеваемости РВИ является не только расширение территорий, где проводится диагностика РВИ, но и более широкое внедрение новых методов диагностики. Прогнозирование первичной заболеваемости РВИ населения Оренбургской области с применением метода экстраполяции показало «ожидаемый» рост заболеваемости РВИ как минимум в 2 раза на ближайшие 5 лет (рис.3).

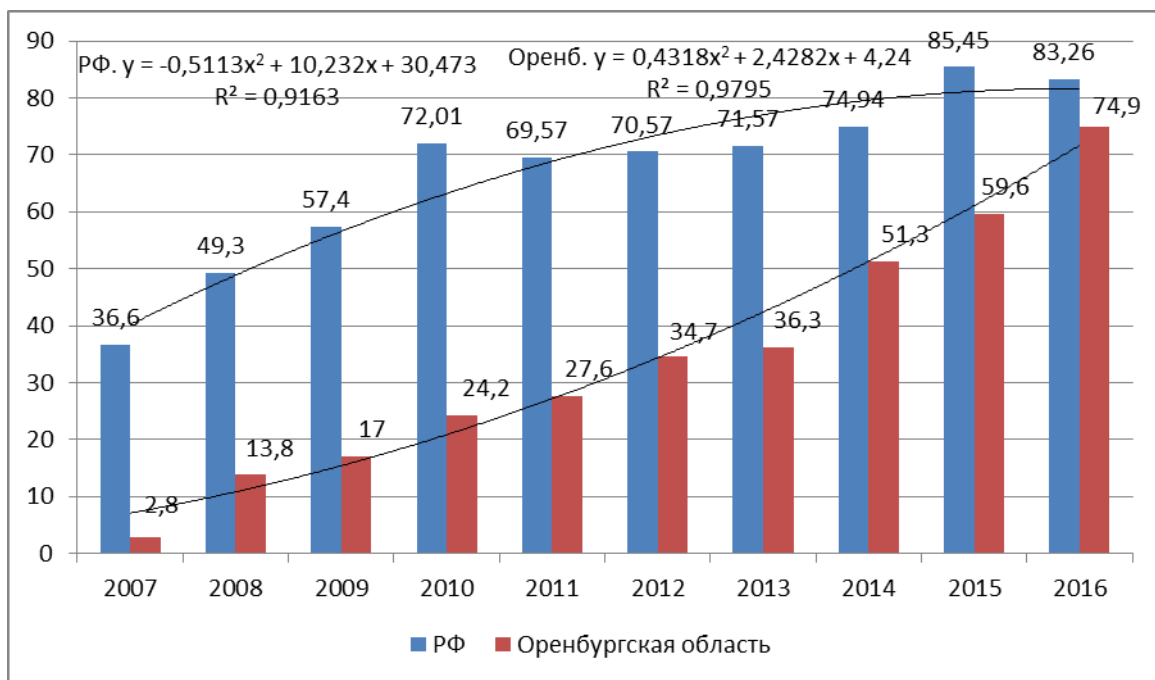


Рисунок 2. Динамика уровня заболеваемости РВИ населения Оренбургской области в 2007-2016 гг. в сопоставлении с показателями заболеваемости по РФ (на 100 тысяч населения)

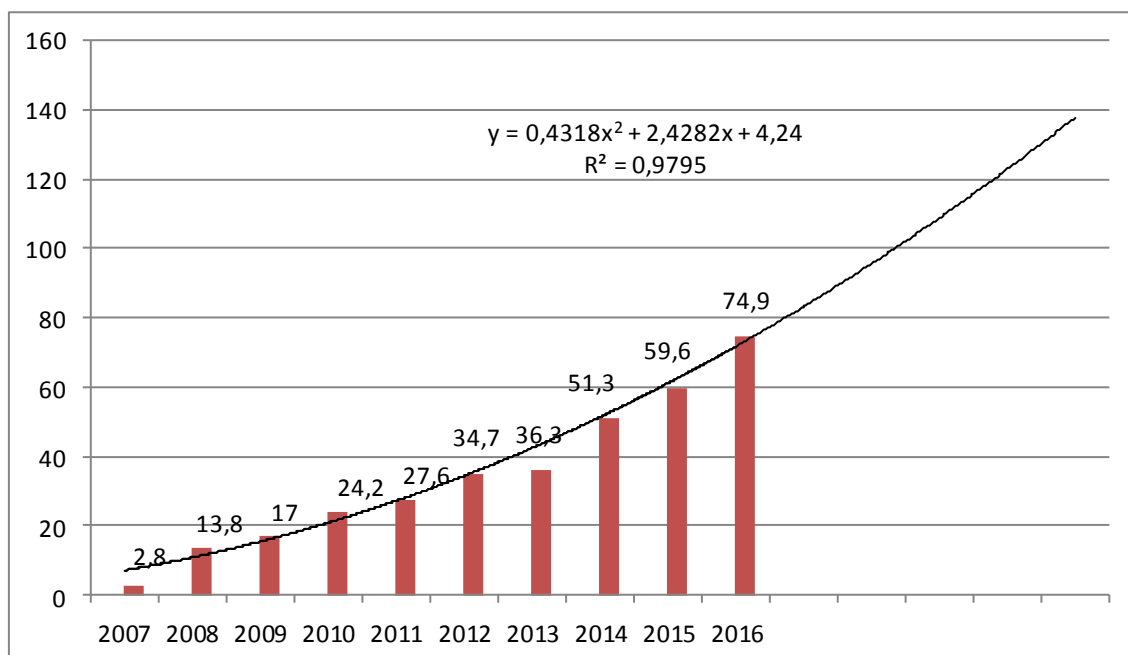


Рисунок 3. Прогнозирование первичной заболеваемости РВИ населения Оренбургской области на период с 2017-2022 гг.

Среднеголетние данные за период 2007-2016 гг. позволили установить, что на территории Оренбургской области для ротавирусной инфекции была характерна зимне-весенняя сезонность, с максимально выраженными пиковыми месячными сезонными значениями в феврале, марте, удельный вес зарегистрированных в течение указанных месяцев случаев составил 47% от их общего количества. Данный тип сезонного распределения

является характерным для территорий зоны умеренно-континентального климата. Сезонный минимум ротавирусной инфекции наблюдался в летний период (июнь, июль, август), за весь период наблюдения отмечалась одна сезонная волна заболевания РВИ (рис. 4).

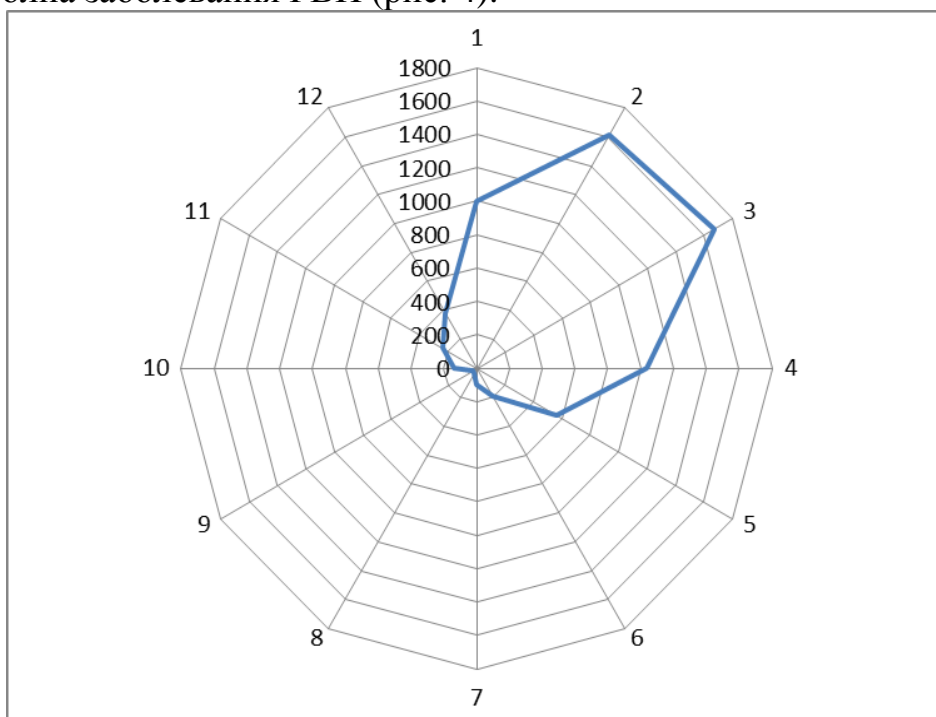


Рисунок 4. Среднемноголетнее помесечное распределение включенных в исследование зарегистрированных в Оренбургской области случаев РВИ (n=6976) за период наблюдения с 2007-2016 гг. (абсолютное количество)

Сравнением среднемноголетних данных заболеваемости по Оренбургской области показана тенденция роста заболеваемости у детей к возрасту 2-ух лет, со значительным превышением заболеваемости в других возрастных группах и совокупной заболеваемости населения РФ. Заболеваемость РВИ городского населения в 2-2,5 раза превысила уровень заболеваемости по области ($p < 0,01$) (рис.5-6). Наиболее поражаемым контингентом при РВИ были дети возраста до 14 лет, доля которых в 2016 году составила 98% от общего числа зарегистрированных случаев, причем определяли возрастную структуру дети до 1 года-23,3% (в 2015 г.-25,3%), и 1-2 года-50,7% (в 2015 г.-50,9%).

В исследованиях по региону доленое участие детей возраста до года в разные годы было достаточно интенсивным (16,7-45,4%), в среднем удельный вес детей до года в структуре всех заболевших РВИ составил 31,5% (рис. 7).

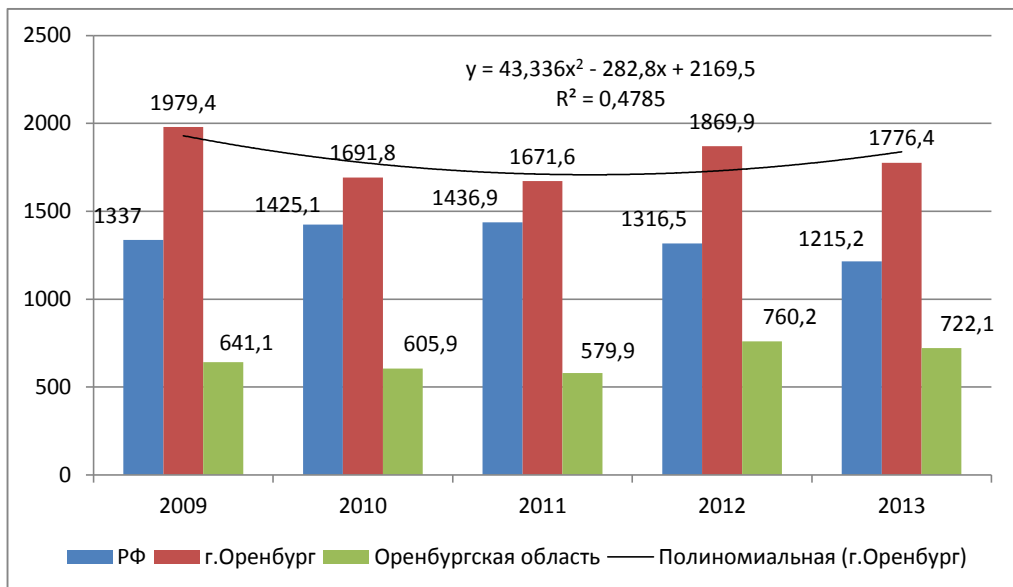


Рисунок 5. Динамика уровня заболеваемости РВИ в Оренбургской области в 2009-2013 гг. в возрастной категории до года в сравнении с показателями заболеваемости по РФ (на 100 тысяч населения).

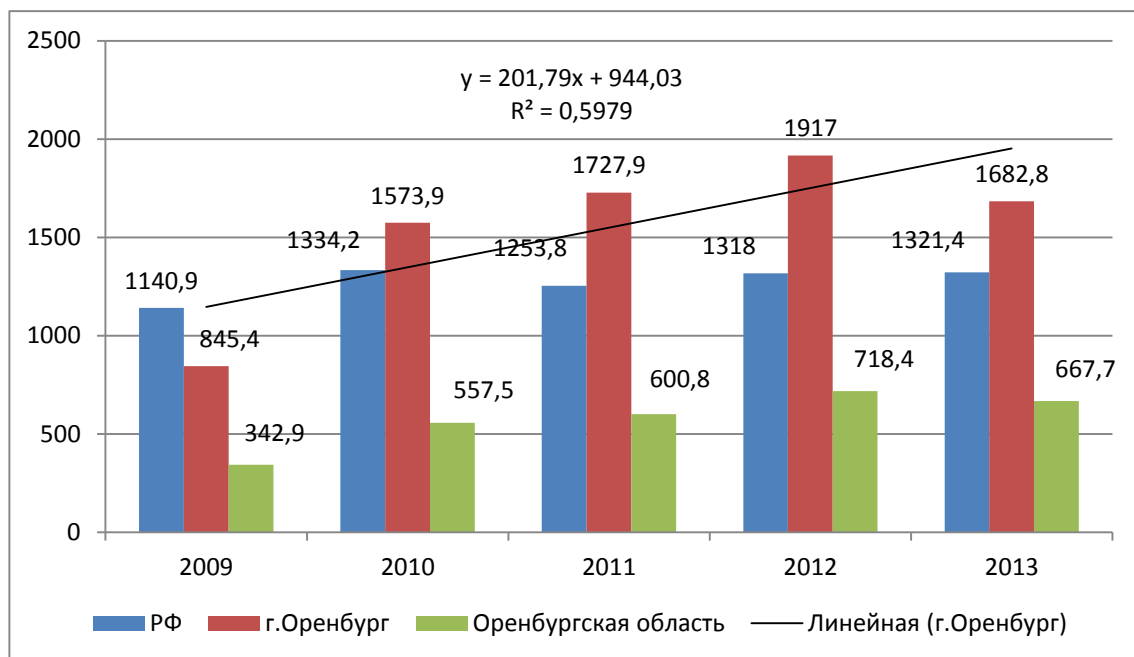


Рисунок 6. Динамика уровня заболеваемости РВИ в Оренбургской области в 2009-2013 гг. в возрастной категории 1-2 года в сравнении с показателями по РФ (на 100 тыс. населения)

В 2016 году уровень заболеваемости детей РВИ в возрастной категории до 1 года составил 1202,5 (в 2015г.-1027,90) на 100 тыс. населения, от 1-2 лет-1298,1(в 2015г.-1066,91) на 100 тыс. населения. За период 2007-2016 гг. показатели заболеваемости РВИ в возрастной категории дети до 1 года

увеличились в 28 раз (с 43,07 на 100 тыс. населения в 2007 г. до 1202,5 на 100 тыс. населения в 2016 г.), у детей возраста 1-2 года в 12 раз (с 101,4 на 100 тыс. населения в 2007 г. до 1298,1 на 100 тыс. населения в 2016г.), а к 2016 году практически сравнялся с уровнем заболеваемости детей возраста 1-2 года (рис. 8).

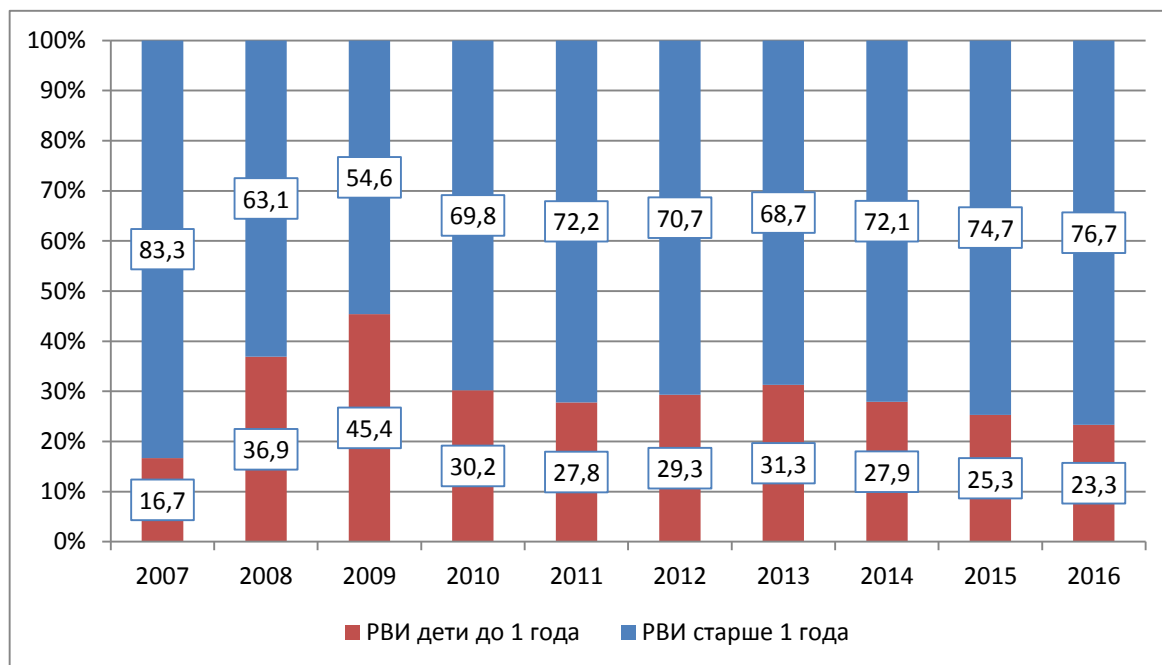


Рисунок 7. Удельный вес детей до 1 года в структуре всех заболевших РВИ в Оренбургской области в 2007-2016 гг. (%)

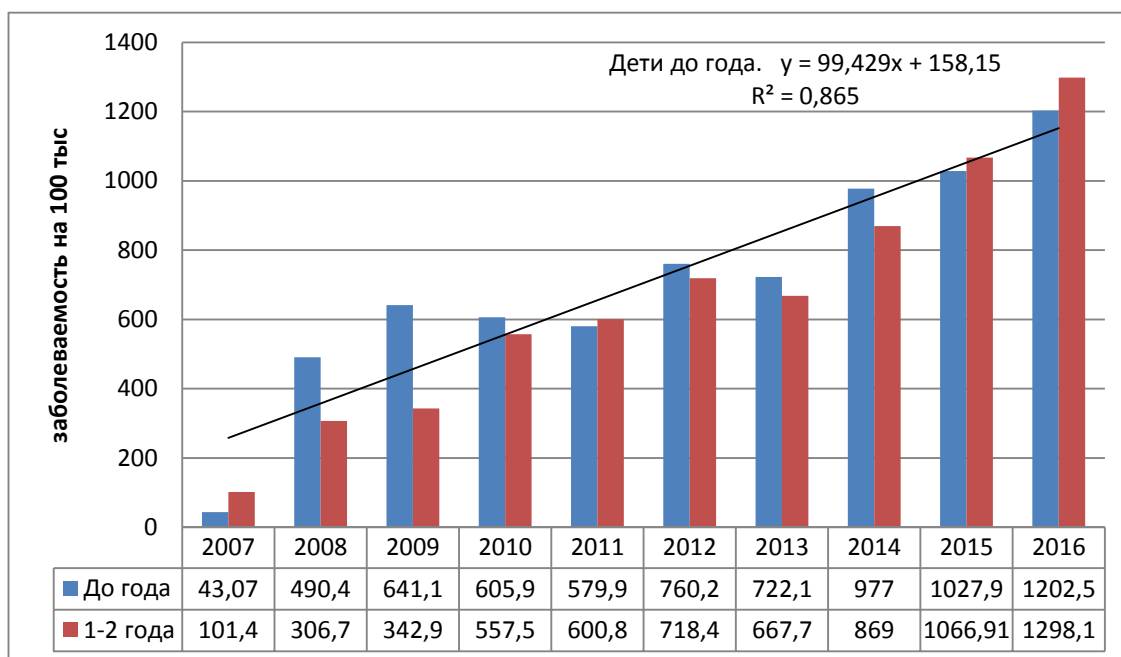


Рисунок 8. Динамика уровня заболеваемости РВИ в Оренбургской области в 2007-2016 гг. в возрастной категории дети до 1 года и 1-2 года (на 100 тысяч населения)

В 2016 году заболеваемость РВИ регистрировалась в 22 административных территориях Оренбургской области, высокие уровни заболеваемости с превышением среднего показателя по области более чем в 2,5 раза были отмечены в 6 административных территориях области. Заболеваемость РВИ в различных административных территориях региона значительно варьировала и это было связано не только с низким уровнем лабораторной диагностики, но и с низкой обращаемостью по поводу заболевания, с демографическими показателями в районе.

Эпидемический процесс ротавирусной инфекции на территории Оренбургской области определялся спорадической заболеваемостью. Исследования показали, что указание в анамнезе болезни на явный контакт с больным ОКИ было у 43,3% пациентов с РВИ, 9% пациентов в анамнезе ссылались на посещение детских учреждений, где был установлен карантин по ОКИ. Официальные данные по вспышечной заболеваемости с участием ротавирусов группы А в Оренбургской области представлены в Государственных докладах начиная с 2015 года. Согласно статистическим данным, в 2015-2016 гг. в Оренбургской области ротавирусы группы А в 11-19% были причиной вспышечной заболеваемости с фекально-оральным механизмом передачи с реализацией контактно-бытового и пищевого путей [Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Оренбургской области в 2016 году», 2017].

Генетическая характеристика ротавирусов группы А, циркулировавших среди детей Оренбургской области в 2013-2017 гг.

Генетическая структура ротавирусов группы А по аллелям G/P определена в 232 образцах фекалий пациентов с РВИ в различные эпидемические сезоны (рисунок 9). При исследовании 69 образцов сезона 2013-2014 гг. частота выявления G[P] генотипов ротавирусов была следующей: G4[P]8-59,4%; G3[P]8-15,9%; G2[P]4-10,1%; Mixt-11,6% (4 разных генотипа); G1[P]8-1,5%; G3[P]9-1,5%. В эпидемическом сезоне 2013-2014 гг. в Оренбургской области циркулировали 9 вариантов генотипов ротавирусов, при этом доминирующими генотипами были: G4[P]8, G3[P]8, G2[P]4, среди G генотипов преимущественно выявляли G4-59,4%, G3-17,4%, среди [P]-генотипов преимущественно выявляли генотипы [P]8-76,8%, [P]4-10,1%. При исследовании 57 образцов фекалий, собранных от больных РВИ в эпидемический сезон 2014-2015 гг. в Оренбургской области циркулировали 4 генотипических разновидности, при этом доминирующими генотипами были: G4[P]8, G1[P]8. Частота выявления различных G[P] генотипов ротавирусов группы А была следующей: G4[P]8-84,3%; G1[P]8-12,3%; G3[P]8-1,7%; Mixt (G2,3[P]8)-1,7%. Среди G генотипов преимущественно регистрировали G4-84,3%, G1-12,3%, среди [P]-генотипов в 98,2% выявляли генотип [P]8.

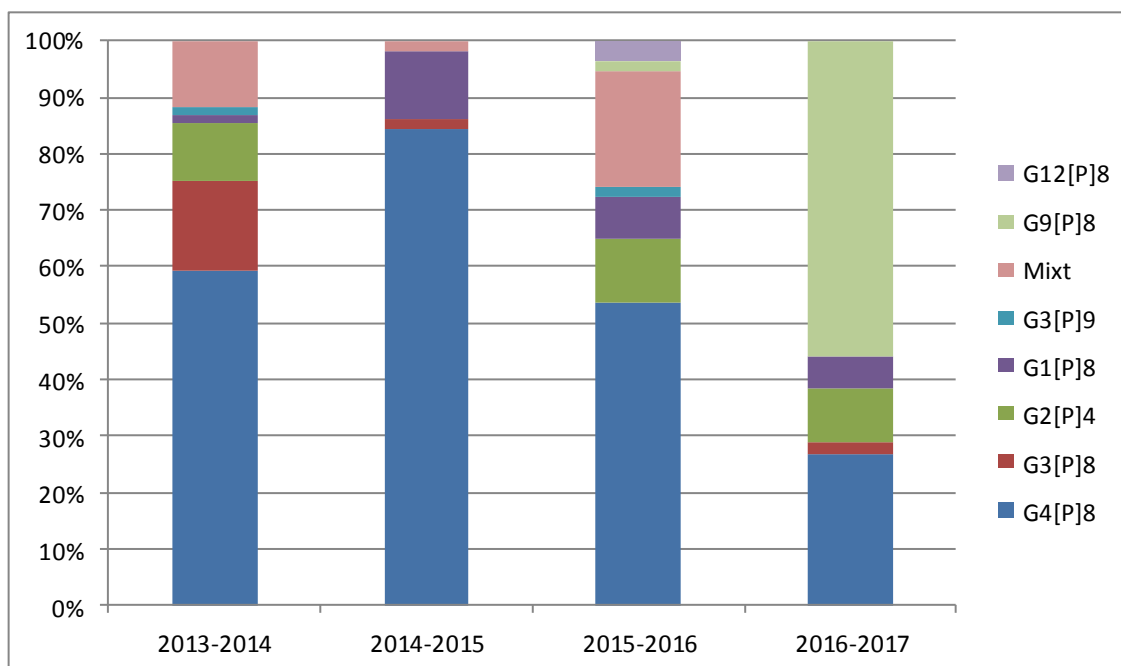


Рисунок 9. Превалирование различных генотипов ротавирусов группы А на территории Оренбургской области в период с 2013-2017 гг. (%)

Частота выявления G[P] генотипов ротавирусов в эпидемический сезон 2015-2016 гг. была следующей: G4[P]8-53,7%; G2[P]4-11,1%; G1[P]8-7,5%; G3[P]9-1,8%, G9[P]8-1,8%; G12[P]8-3,7%; Mixt-20,4% (6 различных комбинаций генотипов). В эпидемический сезон 2015-2016 гг. в Оренбургском регионе циркулировали 12 генотипических вариантов ротавирусов, при этом доминирующими генотипами были: G4[P]8, G2[P]4, G1[P]8, среди G генотипов преимущественно регистрировали G4-53,7%, G2-11,1%, среди [P]-генотипов преимущественно выявляли генотипы [P]8-66,7%, [P]4-11,1% (рисунок 9). Частота выявления [P]G генотипов ротавирусов в эпидемическом сезоне 2016-2017 гг. была следующей: G9[P]8-55,8%; G4[P]8-26,9%; G2[P]4-9,6%; G1[P]8-5,8%; G3[P]8-1,9%. В эпидемический сезон 2016-2017 гг. в Оренбургской области циркулировали 5 вариантов генотипов ротавирусов, при этом доминирующими генотипами были: G9[P]8, G4[P]8. Среди G генотипов преимущественно выявляли G9-55,8%, G4-26,9%, среди [P]-генотипов преимущественно регистрировали генотипы [P]8-90,4%. Генотип G9[P]8 отсутствовал в двух эпидемических сезонах начала исследования, был единичным в период 2015-2016 гг., и занял лидирующие позиции в сезон 2016-2017 гг. (рисунок 9).

Были определены частотные характеристики различных аллелей в популяции ротавирусов в регионе (таблицы 3-4). Представленные данные показали, что по выявляемым вариантам на протяжении всего периода исследования по аллели G наибольшую распространенность достоверно чаще имела аллель G4 ($p < 0,001$, χ^2). Имели стабильный уровень, но несколько меньшую распространенность аллели G1 и G2 (достоверных различий не выявлено).

Таблица 3

Частота выявления аллелей G в разные эпидемические сезоны

Аллели генотипов	Эпидемический сезон (гг.)									
	2013-2014 n=69		2014-2015 n=57		2015-2016 n=54		2016-2017 n=52		Всего n=232	
	abc	%	abc	%	abc	%	abc	%	abc	%
G1	1	1,5	7	12,3	4	7,5	3	5,8	15	6,5
G2	7	10,1	0	0	6	11,1	5	9,6	18	7,7
G3	12	17,4	1	1,7	1	1,8	1	1,9	15	6,5
G4	41	59,4**	48	84,3**	29	53,7*	14	26,9	132	56,9**
G9	0	0	0	0	1	1,8	29	55,8*	30	12,9
G12	0	0	0	0	2	3,7	0	0	2	0,9
Mixt	8	11,6	1	1,7	11	20,4	0	0	20	8,6

Примечание: * $p < 0,05$, χ^2 ; ** $p < 0,001$, χ^2

Таблица 4

Частота выявления аллелей [P] в разные эпидемические сезоны

Аллели генотипов	Эпидемический сезон (гг.)									
	2013-2014 n=69		2014-2015 n=57		2015-2016 n=54		2016-2017 n=52		Всего n=232	
	abc	%	abc	%	abc	%	abc	%	abc	%
[P]4	7	10,1	0	0	6	11,1	5	9,6	18	7,7
[P]8	53	76,8	56	98,3	36	66,7	47	90,4	192	82,8**
[P]9	1	1,5	0	0	1	1,8	0	0	2	0,9
Mixt	8	11,6	1	1,7	11	20,4	0	0	20	8,6

Примечание: ** $p < 0,001$, χ^2

Аллель G3 лишь в начале исследования (сезон 2013-2014 гг.) имела достаточно высокую частоту встречаемости, принимая единичные случаи в конечном периоде исследования. Аллель G9 показала высокую активность в конечном периоде исследования (сезон 2016-2017 гг.), в остальные периоды аллели G3 и G9 имели в популяции низкие частоты встречаемости, с нестабильными позициями, периодически сменяя друг друга и снижая свою численность вплоть до полного отсутствия. По аллели [P] доминирующие позиции за весь период исследования имела аллель [P]8 с достоверными отличиями по сравнению с другими аллелями ($p < 0,001$, χ^2), аллель [P]4 имела незначительные колебания по частоте встречаемости в разные сезоны, но занимала постоянные позиции с более низким уровнем. Аллель [P]9 за весь период наблюдений была выявлена однократно в двух разных сезонах, что позволило отнести данный вариант в число редко встречаемых, не оказывающих заметного влияния на генофонд популяции региона в целом.

В исследованиях была получена высокая частота выявления сочетанных форм различных генотипов ротавирусов (Mixt-формы), которые выявляли в течение трех эпидемических сезонов (кроме 2016-2017 гг.) с высокими долями 11,6% в сезоне 2013-2014 гг. и 20,4% в сезоне 2015-2016 гг. (рисунок 10)

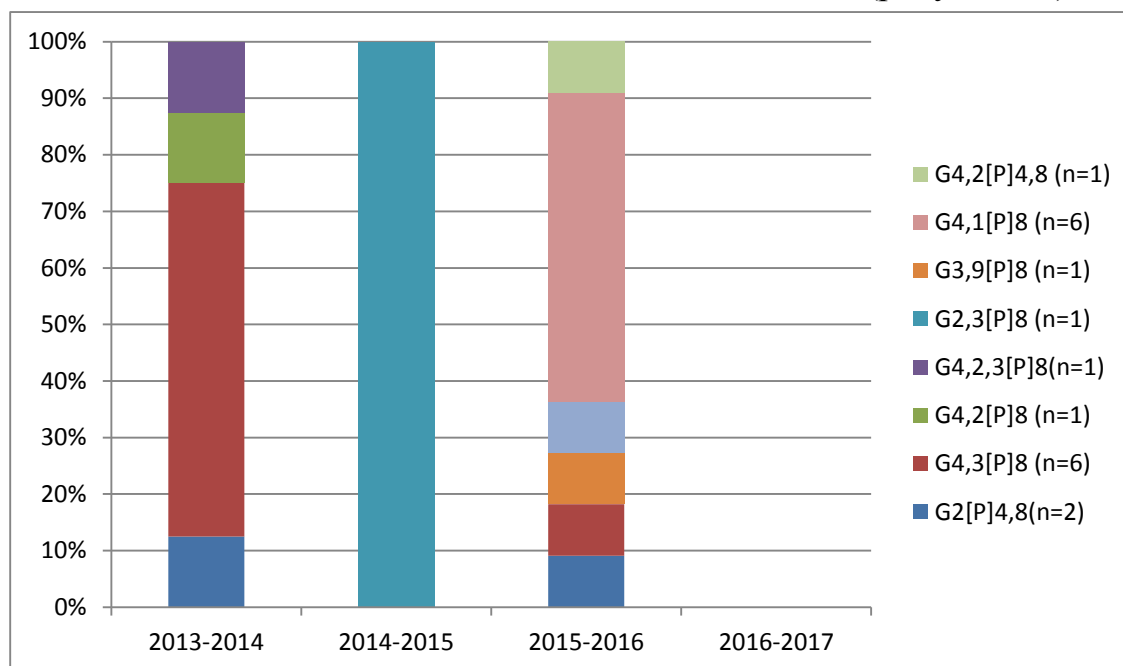


Рисунок 10. Частота выявления сочетанных (Mixt) форм различных генотипов ротавирусов группы А на территории Оренбургской области в разные эпидемические сезоны (%).

Средний показатель частоты выявления сочетанных форм различных генотипов за весь период исследования составил 8,6%, что значительно превысило данные по РФ (4,4%). По заключению исследователей, высокая частота сочетанного выявления различных генотипов ротавирусов создает условия для реализации рекомбинационной и реассортационной изменчивости и может служить потенциальным критерием активности их эволюции на

определенной территории [Зайцева Е.В., и др., 2016; Подколзин А.Т., 2015; Hemming M., Vesikari T., 2014]. При отсутствии вакцинопрофилактики в Оренбургском регионе высокие изменчивость и скорость накопления мутаций в популяции ротавирусов могут привести к появлению новых генетических комбинаций ротавирусов, вызывающих нетипичные, тяжелые формы заболеваний. Такие события могут сопровождаться периодическим появлением мутантных генотипов штаммов, несущих в себе риск эволюционного скачка, что делает вероятной угрозу возникновения штаммов, способных вызвать пандемии [Matthijnsens, J., et al., 2008]. Территориальная близость Казахстана и Средней Азии, открытость границ и высокий уровень строительной миграции населения (особенно в летний период) являются неблагоприятными факторами для накопления мутантных генотипов в условиях региона. Усиливают роль неблагоприятных факторов отсутствие лабораторной диагностики РВИ в приграничных районах Оренбургской области (Акбулакском, Первомайском, Светлинском, Соль-Илецком, Ташлинском) и характерный для региона умеренный климатический пояс. В сложившейся ситуации, эпидемиологический и молекулярно-генетический мониторинг за циркуляцией ротавирусов на территории Оренбургского региона позволит не только правильно оценить проявления эпидемического процесса, но и своевременно принять решения по разработке и организации противоэпидемических мероприятий.

На основании полученных данных, были установлены основные и доминирующие генотипы ротавирусов группы А, их межсезонные колебания, определена общая генетическая структура популяции ротавирусов группы А, циркулировавших на территории Оренбургской области в период с 2013-2017 гг., выраженная частотами аллелей G/P. Генетический потенциал ротавирусов группы А за весь период исследования был представлен десятью (10) основными вариантами генотипов по G/P аллелям: G4[P]8, G3[P]8, G3[P]9, G2[P]4, G1[P]8, G9[P]8, G12[P]8, Mixt, ведущее значение в эпидемическом процессе имели генотипы с наиболее высокой частотой встречаемости: G4[P]8-56,9%; G9[P]8-12,9%; Mixt-8,6%, G2[P]4-7,7%; G1[P]8-6,5%.

Генотип G4[P]8 стабильно и достоверно чаще ($p < 0,001$, χ^2) по сравнению со всеми другими генотипами доминировал в трех эпидемических сезонах с 2014-2016 гг., в сезон 2016-2017 гг. произошла смена доминирующего генотипа G4[P]8 на генотип G9[P]8. Генотип G9[P]8 отсутствовал в двух сезонах начала исследования (сезон 2013-2014 гг., сезон 2014-2015 гг.), определялся в единичных случаях в сезоне 2015-2016 гг., и занял лидирующую позицию в сезон 2016-2017 гг., с достоверным отличием от генотипов G4[P]8, G2[P]4 ($p = 0,006$; $p < 0,001$, χ^2), переместив на вторую позицию генотип G4[P]8, и подтвердив теорию сезонной смены и изменчивости генотипов. Штаммы генотипов Mixt-8,6%, G2[P]4-7,7%, G1[P]8-6,5% присутствовали в популяции эпизодически, с неустойчивыми показателями в течение сезонов. Генотипы G3[P]9-0,9%, G12[P]8-0,9% присутствовали в популяции в единичных случаях,

что позволило отнести их к числу редких, не оказывающих заметного влияния на генофонд популяции ротавирусов в регионе в целом.

Высокая активность циркуляции ротавирусов в регионе подтвердилась высокой (8,6%) частотой встречаемости сочетанных форм различных генотипов (Mixt-формы), что является маркером активной эволюции ротавирусов на территории Оренбургской области и создает условия для реализации их рекомбинационной и реассортационной изменчивости. Ведущее место в эпидемическом процессе имели генотипы G4,1[P]8 и G4,3[P]8, были показаны их межсезонные колебания.

Полученные в исследованиях по Оренбургской области данные по циркуляции ротавирусов группы А подтвердили их неоднородность и сравнимы с данными мониторинга за циркуляцией ротавирусов в РФ в указанные эпидемические сезоны. Так, по данным Референс-центра, в период сезонного (2012-2015 гг.) подъема заболеваемости РВИ было проведено генотипирование образцов фекалий из 11 федеральных округов РФ, наибольшую распространенность имели генотипы G4[P]8-47,8%; G3[P]8-8,2%; G1[P]8-22,9%; G2[P]4-7,0%; G9[P]8-7,2%. Отмечалась выраженная географическая неоднородность в распределении различных генотипов ротавирусов в пределах каждого сезона [Зайцева Е.В., и др., 2016]. В 2016 году на территории РФ сохранялось превалирование G4[P]8 генотипа ротавирусов группы А, отмечена тенденция к снижению частоты выявления G3[P]8 и увеличению G9[P]8-генотипов [Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году», 2017].

Спектр циркулирующих генотипов был различным в разных возрастных группах. Чем младше ребенок по возрасту, тем шире и многообразнее спектр циркулировавших генотипов в данной возрастной группе, что было подтверждено получением коэффициента обратной корреляции (-0,62). Генотип G4[P]8 превалировал, определялся у 56,9% пациентов и достоверно чаще других генотипов ($p < 0,001$, χ^2) выявляли во всех возрастных категориях. Генотип G9[P]8 в 66,7% циркулировал у детей возраста до 2 лет, достоверно чаще чем у детей старше 2 лет ($p = 0,02$, χ^2). Mixt-варианты у детей возраста до двух лет определяли достоверно чаще, чем у детей старше 2 лет ($p = 0,001$, χ^2). Генотип G3[P]9 не циркулировал в группе детей старше 2 лет. Генотип G12[P]8 регистрировали в единичных случаях у детей до года и старше двух лет. При сочетанных формах РВИ вызванных различными генотипами ротавирусов у детей возраста до 1 года в 55,6% случаев определяли генотипы G4,3[P]8 и G4,1[P]8.

Характеристика клинической картины ротавирусной инфекции у детей

Оценка клинической картины РВИ в зависимости от выделенного генотипа, проведена у 232 пациентов возраста до 3 лет с подтвержденной РВИ, пролеченных в инфекционном стационаре в период 2013-2017 гг., принимались во внимание степень тяжести заболевания, выраженность клинических

синдромов (рис. 11-13). У больных РВИ, связанных с генотипами G4[P]8, G9[P]8, G3[P]8 заболевание достоверно чаще протекало в среднетяжелой форме, чем тяжелой ($p < 0,001$, $p = 0,005$, $p = 0,019$ соответственно χ^2). При РВИ, обусловленной генотипом G4[P]8 достоверно чаще температура не превышала $38,5^{\circ}\text{C}$ ($p < 0,001$, χ^2), достоверно быстрее купировалась диарея ($p < 0,001$, χ^2) и ее длительность не превышала 5 дней, достоверно быстрее купировалась рвота ($p < 0,001$, χ^2) и ее длительность не превышала 1-2 дня.

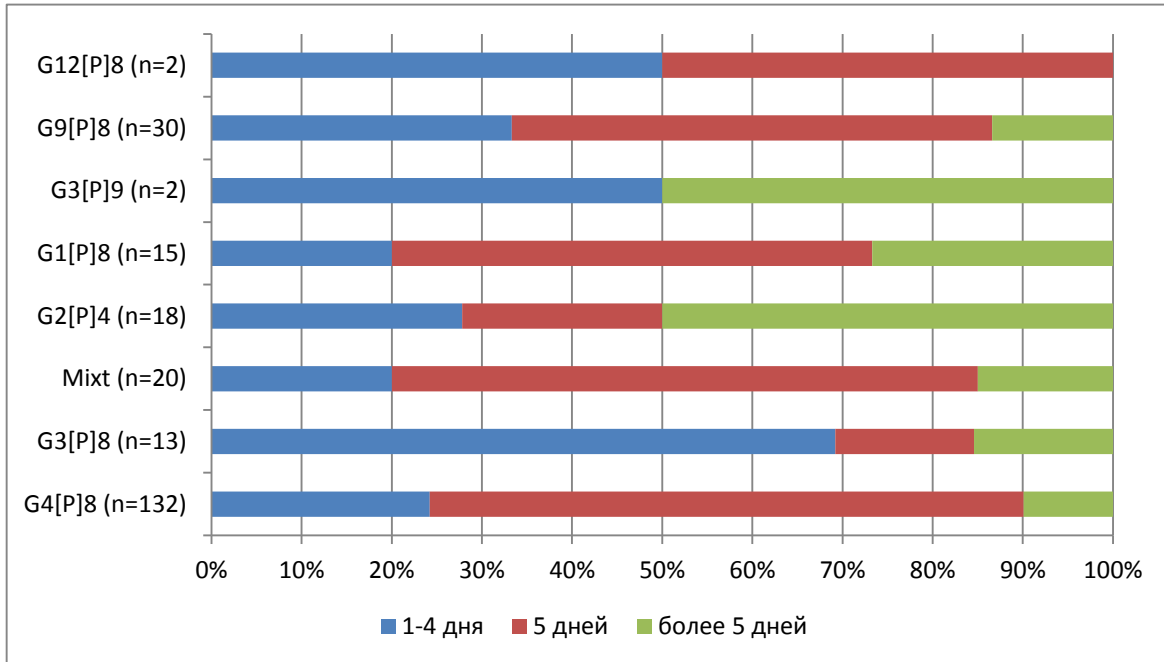


Рисунок 11. Продолжительность диареи (в днях) при РВИ вызванной различными генотипами (%)

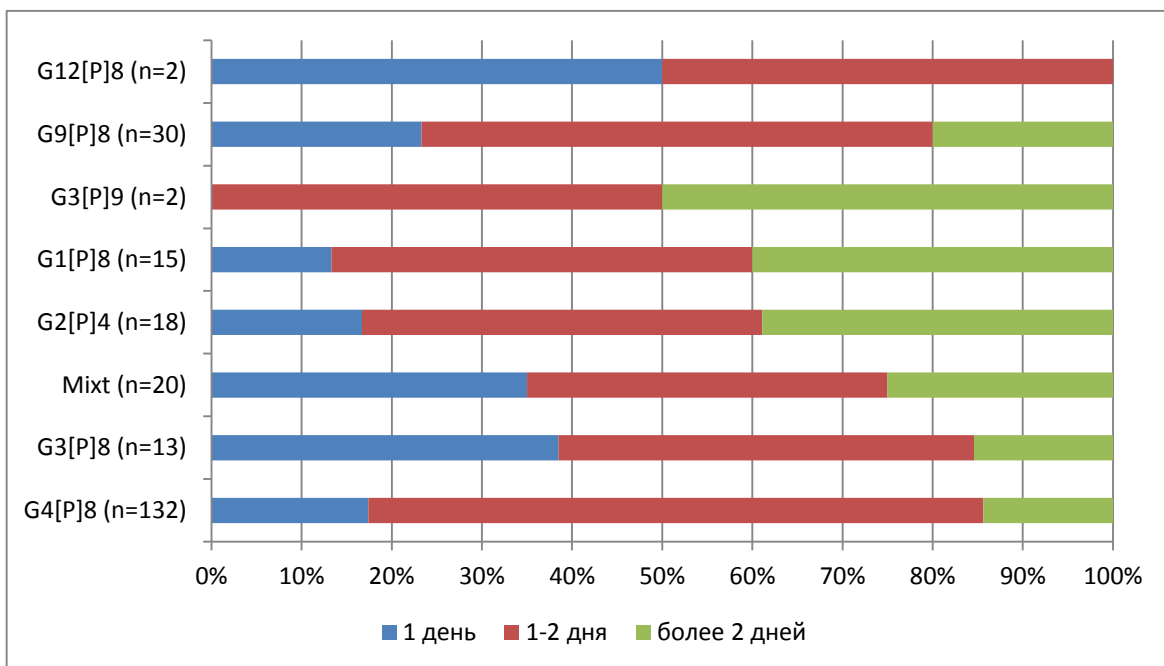


Рисунок 12. Продолжительность рвоты (в днях) при РВИ вызванной различными генотипами (%)

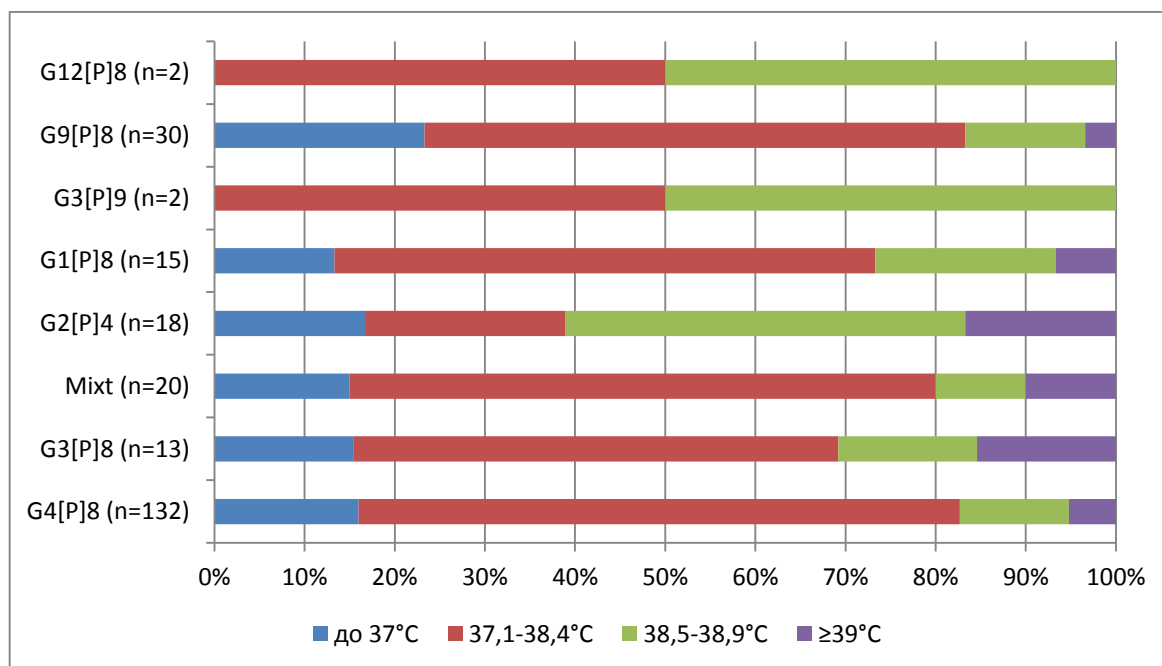


Рисунок 13. Максимальная температура тела при РВИ вызванной различными генотипами (%)

У больных РВИ связанных с генотипом G3[P]8 продолжительность диареи была достоверно короче, чем при РВИ, обусловленной генотипами G4[P]8, Mixt, G1[P]8 ($p=0,002$, $p=0,014$, $p=0,025$ соответственно, χ^2). Максимальная температура тела у 69,2% пациентов данной группы чаще не превышала 38,4°C.

РВИ вызванная сочетанными формами различных генотипов (Mixt), в 65% случаев протекала в среднетяжелой форме заболевания, диарея достоверно чаще у пациентов данной группы не превышала 5 дней ($p=0,004$, χ^2), температура тела у 80,0% пациентов достоверно чаще не превышала 38,4°C ($p=0,001$, χ^2).

Продолжительность диареи более 5 дней была отмечена у 50,0% детей с РВИ, обусловленной генотипом G2[P]4, достоверно чаще, чем при РВИ генотипов G4[P]8, G9[P]8 и Mixt ($p<0,001$; $p=0,015$; $p=0,049$, соответственно χ^2). Максимальная частота стула в сутки более 5 была отмечена у 73,3% детей этой группы, достоверно чаще чем при РВИ генотипов G4[P]8 и G9[P]8 ($p<0,001$; $p=0,021$, соответственно χ^2). Продолжительность рвоты более 2 дней и максимальное число эпизодов рвоты выявлялось при РВИ, обусловленной генотипом G2[P]4 достоверно чаще, чем при РВИ генотипа G4[P]8 ($p=0,025$, $p=0,011$, χ^2).

Максимальную температуру тела выше 38,5°C регистрировали у 46,6% пациентов с РВИ, обусловленной генотипом G1[P]8, достоверно чаще, чем при РВИ - генотипа G4[P]8 ($p=0,02$, χ^2). По продолжительности диареи у пациентов групп сравнения достоверных отличий не отмечено, хотя диарею длительностью до 5 дней выявляли более чем у половины больных данной группы (53,3%).

При РВИ связанной с генотипом G9[P]8 у 53,3% пациентов длительность диареи чаще не превышала 5 дней ($p=0,003$, χ^2), максимальная температура тела у 83,3% была не выше 38,5°C. РВИ обусловленная генотипом G9[P]8 достоверно чаще протекала в среднетяжелой форме ($p=0,005$, χ^2).

Синдром ОГЭ у пациентов с РВИ вызванной генотипами G2[P]4, G1[P]8, G4[P]8 и G9[P]8 был ведущим, выявлялся в этих группах с достаточно высокой частотой (72,1%, 66,6%, 65,9% и 60%), в группах РВИ генотипов G2[P]4 и G4[P]8 синдром ОГЭ выявляли достоверно чаще других синдромов. Колитические варианты поражения ЖКТ фиксировали с высокой частотой в группах пациентов с РВИ генотипов Mixt (20%), G2[P]4 (16,7%) и G3[P]8 (15,4%), в данных группах указанные варианты поражения ЖКТ регистрировали чаще, чем при других генотипах.

Представляет интерес оценка выраженности эксикоза и токсического синдрома при РВИ вызванной различными генотипами. Тяжелые формы РВИ выявили у 37,1% пациентов при которых достоверно чаще фиксировали явления обезвоживания, чем токсический синдром ($p<0,001$, χ^2). Данные по выраженности эксикоза и токсикоза у пациентов с РВИ вызванной различными генотипами ротавирусов представлены на рисунке 14.

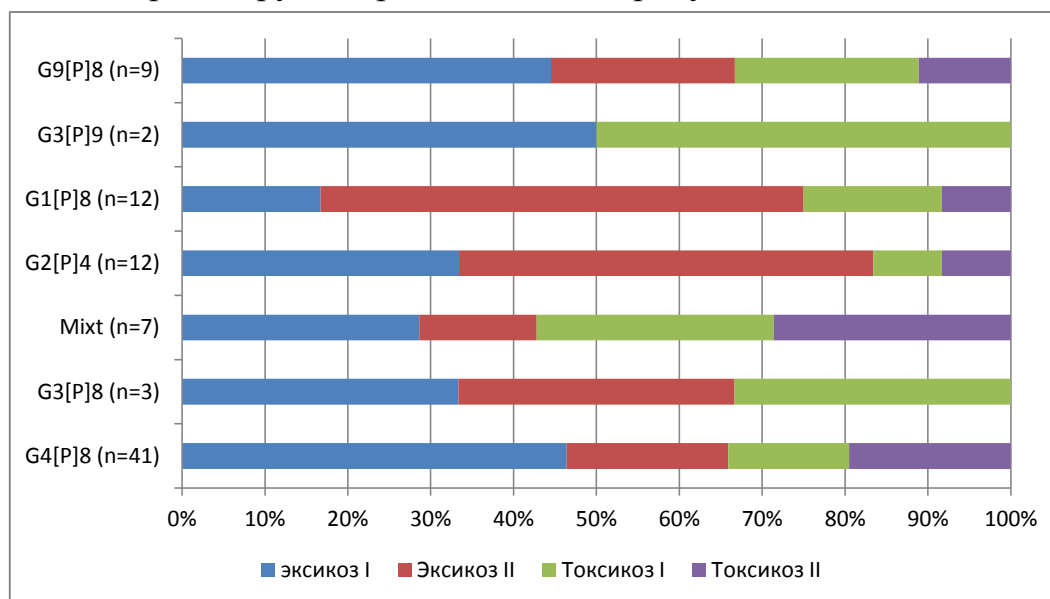


Рисунок 14. Частота развития эксикоза и токсикоза при РВИ вызванной различными генотипами (%)

У 75% пациентов с РВИ генотипа G1[P]8 и у 83,4% пациентов с РВИ генотипа G2[P]4 тяжелые формы заболевания были обусловлены достоверно чаще проявлениями обезвоживания, чем проявлениями токсикоза ($p=0,041$, $p=0,004$, соответственно, χ^2). При РВИ генотипов Mixt проявления токсикоза превалировали над эксикозом (57,2% против 42,8%), эксикоз I выявляли чаще, чем эксикоз II (28,6% против 14,2%, соответственно), однако достоверно значимых различий в показателях в развитии указанных синдромов не

обнаружено.

В исследовании была зарегистрирована высокая частота *mixt* форм различных генотипов (ротавирус-ротавирусных) (8,6%). РВИ вызванная генотипом G4,1[P]8 выявлена у 6 (30%) детей, протекала в среднетяжелой форме у всех пациентов. РВИ вызванная генотипами G4,3[P]8 была выявлена у 6 (30%) детей, при этом у 66,7% имела тяжелую форму заболевания, тяжесть в 75% была обусловлена проявлениями токсикоза. Тяжелые формы РВИ выявили у 35% детей, при этом на долю генотипов G4,3[P]8 приходилось более половины случаев (57,1%). Продолжительность диареи, выраженность лихорадки и частота выявления колитической симптоматики были значительно выше при РВИ вызванной генотипом G4,3[P]8. Исключительно тяжелые формы заболевания фиксировали у пациентов при РВИ вызванной сочетанными формами генотипов с присутствием генотипа G3 (G4,3,2[P]4,8; G3,9[P]8 и G2,3[P]8).

Комплексная оценка клинической картины РВИ в зависимости от выделенного генотипа показала преобладание тяжелых форм при РВИ вызванной генотипами G1[P]8, G2[P]4 с высокой частотой выявления (80% и 66,7%, соответственно). Тяжелые формы РВИ достоверно чаще были обусловлены явлениями обезвоживания ($p < 0,001$, χ^2), чем токсикозом. При РВИ вызванной генотипом G3[P]8 проявления эксикоза и токсикоза фиксировали с одинаковой частотой (33,3%), у пациентов с РВИ генотипов *Mixt* проявления токсикоза превалировали над эксикозом. Тяжелые формы заболевания у 83,4% пациентов с РВИ генотипа G2[P]4 и у 75% пациентов с РВИ генотипа G1[P]8 достоверно чаще были обусловлены проявлениями обезвоживания различной степени, чем токсикозом ($p = 0,004$, $p = 0,041$, χ^2). В группе сочетанных форм, вызванных различными генотипами ротавирусов (*Mixt*-формы), тяжелые формы заболевания были связаны исключительно с аллелью G3. Выявлены различия в распространенности синдромов поражения ЖКТ при РВИ различных генотипов: колитические формы поражения ЖКТ достоверно чаще выявляли при РВИ вызванной генотипами G3[P]8 и *Mixt* ($p = 0,005$, $p = 0,016$ соответственно χ^2).

Частота встречаемости других вирусных кишечных инфекций сочетанной этиологии в нашем исследовании составила 9,6% (40 образцов из 418 исследований), при этом в 5,5% выявляли РВИ в сочетании с норовирусами (GII), в 2,9% с аденовирусами (40,41 тип), в 1,2% с астровирусами. У детей возраста до 1 года более чем у половины пациентов (55,4%) была подтверждена моно-РВИ, которую выявляли достоверно чаще сочетанных форм ($p = 0,007$, χ^2). Моно-РВИ достоверно чаще протекала в среднетяжелой форме, чем тяжелой ($p < 0,001$, χ^2). У 16 (40%) пациентов в группе сочетанных форм заболевание имело тяжелую форму, достоверно чаще в группе тяжелых форм регистрировали РВИ в сочетании с аденовирусами ($p = 0,031$, χ^2). У детей возраста старше 2 лет частота выявления РВИ в сочетании с норовирусами была достоверно выше, чем у детей возраста до 1 года ($p = 0,001$, χ^2). Достоверно

чаще у пациентов этой группы заболевание протекало в среднетяжелой форме, чем в тяжелой ($p=0,018$, χ^2).

РВИ в сочетании с аденовирусами выявляли с высокой частотой у детей до 1 года (63,6%), однако достоверно значимых различий в показателях при сравнении с другими возрастными группами получено не было. Заболевание у пациентов данной группы достоверно чаще имело тяжелые формы, чем средней тяжести ($p=0,041$, χ^2). РВИ в сочетании с астровирусами у детей возраста до 1 года и старше 2 лет выявлена в единичных случаях, у детей возраста 1-2 года встречалась с частотой 15,7%. У всех пациентов данной группы заболевание протекало в среднетяжелой форме (рисунок 15).

При различных формах РВИ в разные периоды заболевания была определена выраженность ведущих клинических синдромов (рвота, лихорадка, диарея, вялость, катар дыхательных путей, метеоризм) с точки зрения их значимости при постановке диагноза. Ведущими клиническими синдромами начала болезни у пациентов с моно-РВИ были рвота и вялость, с частотой выявления 73,5% и 86,7% соответственно. Рвоту и вялость выявляли у пациентов данной группы достоверно чаще диареи и лихорадки ($p=0,01$; $p<0,001$, соответственно, χ^2). Заболевание имело острое начало, первым и ранним синдромом выявляли рвоту, которая у 54,2% больных была повторной и многократной, через несколько часов присоединялась выраженная вялость, к концу суток была отмечена лихорадка и диарея.

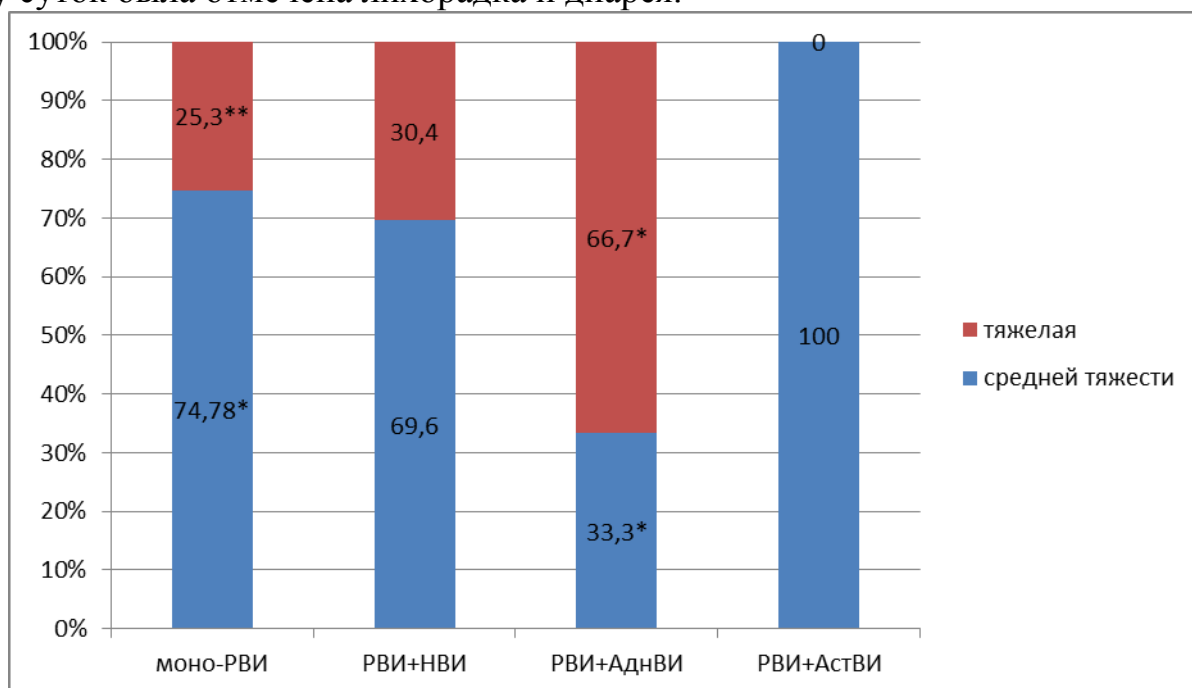


Рисунок 15. Структура форм тяжести при сочетанных формах РВИ, % (* $p<0,05$, χ^2 ; ** $p<0,001$, χ^2).

У пациентов с РВИ+НВИ в начале заболевания было характерное сочетание многократной рвоты, диареи и лихорадки, в дальнейшем нарастала вялость и проявления метеоризма. Начало заболевания было острым, одним из первых синдромов у пациентов данной группы достоверно чаще выявляли

рвоту ($p=0,018$; χ^2). Лихорадку у пациентов данной группы выявляли чаще, чем при моно-РВИ (60,9% против 42,2%, соответственно), однако статистически значимых значений в показателях в группах сравнения получено не было. Выраженность катарального синдрома у пациентов данной группы была незначительной (17,4%). Раннее развитие катарального синдрома и более постепенное начало заболевания было характерно для пациентов с РВИ в сочетании с аденовирусами. Катаральный синдром в начале болезни выявили у 91,7% детей данной группы, чаще чем в группах сравнения. Катаральный синдром предшествовал лихорадке, что было причиной более позднего обращения за медицинской помощью. Лихорадку в начале заболевания выявили у 83,3% пациентов данной группы, достоверно чаще чем при моно-РВИ ($p=0,018$, χ^2) и чаще чем в группе РВИ+НВИ (83,3% против 60,9%, соответственно). Синдром диареи не определял тяжесть состояния пациентов данной группы, указанный синдром фиксировали у 33,3% детей. Ведущее значение в дебюте болезни в группе РВИ+АстВИ имели диарея и проявления метеоризма (с частотой выявления 80% и 60%, соответственно). Вялость, рвота и катаральные явления были нехарактерными у пациентов данной группы.

У пациентов группы РВИ+НВИ в разгаре заболевания было выявлено характерное сочетание синдрома диареи с лихорадкой, сохранялась вялость, в дальнейшем нарастали проявления метеоризма. Рвоту у пациентов данной группы выявляли с невысокой частотой (26,1%), лихорадку регистрировали достоверно чаще, чем при моно-РВИ ($p=0,013$, χ^2). Выраженность катарального синдрома и проявлений метеоризма в этот период болезни увеличилась незначительно, диарейный синдром выявили у 47,8% детей. Характерное сочетание катарального синдрома с лихорадкой в разгаре заболевания сохранялось у пациентов группы РВИ+АднВИ, при этом тяжесть состояния определялась выраженностью интоксикации и проявлениями дыхательной недостаточности. Лихорадка в этом периоде сохранялась практически у всех пациентов (91,7%), у пациентов группы РВИ+АстВИ в разгаре -сохранялось сочетание диареи с проявлениями метеоризма и менее выраженной лихорадкой. Рвоту и катаральный синдром у пациентов данной группы в период разгара болезни не выявляли.

У пациентов группы РВИ+НВИ в восстановительном периоде было выявлено характерное сочетание синдрома диареи с лихорадкой. Диарею у пациентов данной группы выявляли в этом периоде чаще, чем при моно-РВИ (43,5% против 27,7% соответственно) и чаще, чем другие синдромы, достоверно значимые показатели получены с синдромом катара дыхательных путей ($p=0,019$, χ^2). У пациентов группы РВИ+АднВИ в периоде реконвалесценции сохранялось характерное сочетание катарального синдрома с лихорадкой. Лихорадка в этом периоде сохранялась более чем у половины пациентов (66,7%). У пациентов группы РВИ+АстВИ в периоде реконвалесценции клиническая симптоматика была минимальной.

Наиболее частыми клиническими формами поражения ЖКТ при моно-РВИ и РВИ+НВИ были острый гастроэнтерит (60,3% и 43,5%, соответственно)

и острый энтерит (24,1% и 30,4%, соответственно). Гастритические формы поражения ЖКТ у пациентов группы РВИ+НВИ выявляли чаще, чем при моно-РВИ (17,4% против 8,4%, соответственно), колитические варианты выявляли при сочетанных РВИ чаще, чем при моно-РВИ (17,5% против у 7,2%, соответственно).

Тяжелые формы выявили у 40% пациентов с сочетанными формами ротавирусной инфекции (рисунок 16). В группе сочетанных форм рвота более 3 дней сохранялась только у пациентов группы РВИ+НВИ (71,4%), в группе РВИ+АднВИ рвоту не фиксировали. Диарея более 5 дней с высокой частотой сохранялась у пациентов с РВИ+АднВИ и РВИ+НВИ (88,9% и 85,7%, соответственно). Длительная лихорадка была характерна для всех групп пациентов, но самая высокая частота была выявлена у пациентов с РВИ+АднВИ (66,7%). Частота развития эксикоза была высокой в группах пациентов с РВИ+НВИ (85,7%) и при моно-РВИ (80,9%), при этом у пациентов в группе РВИ+АднВИ проявлений обезвоживания не выявили, Токсикоз чаще фиксировали у пациентов в группе РВИ+АднВИ, чем у пациентов группы моно-РВИ ($p=0,008$, χ^2).

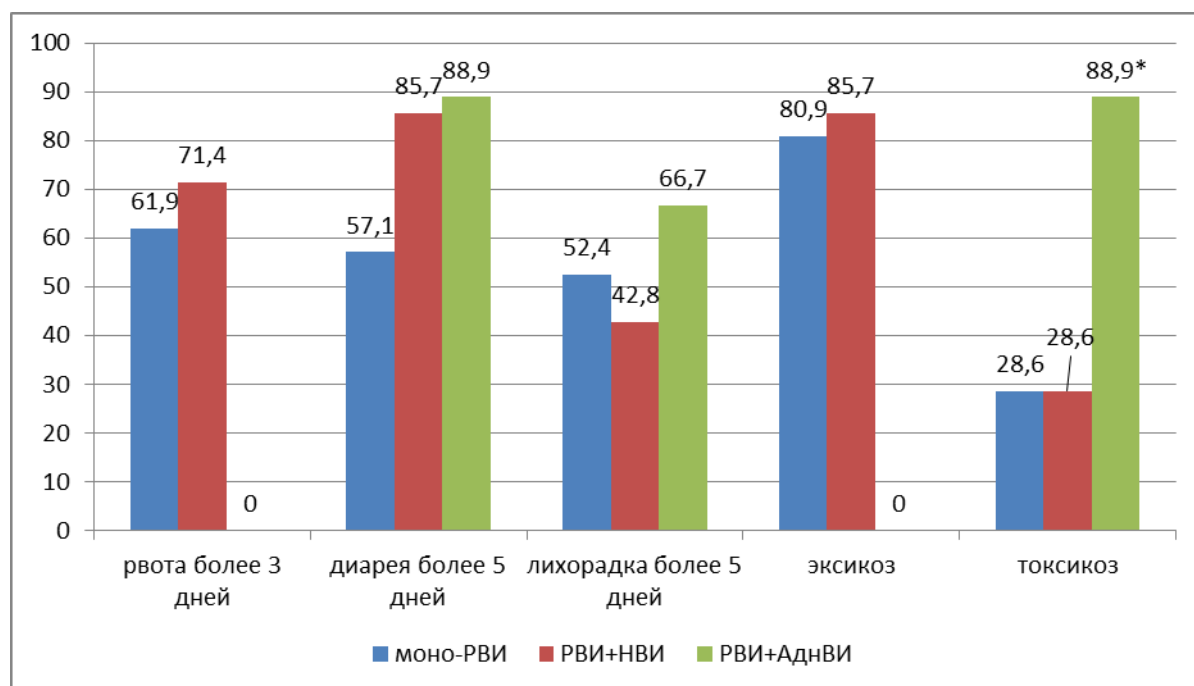


Рисунок 16. Выраженность клинических синдромов при тяжелых формах моно-РВИ и сочетанных РВИ, %(* $p<0,05$, χ^2).

Количественное изменение лейкоцитов крови в сторону увеличения и ускорение СОЭ достоверно чаще выявляли в группе сочетанных РВИ, в группе моно-РВИ достоверно чаще фиксировали лейкопению ($p=0,033$, χ^2). Уровень гематокрита был высоким чаще в группах пациентов с РВИ+НВИ, чем при моно-РВИ. Полученные данные по уровню белков «острой фазы» свидетельствовали о меньшей выраженности воспаления при моно-РВИ:

Однако, вопреки бытующему мнению об отсутствии или минимальном воспалении стенки кишки при вирусных инфекциях, повышенный уровень СРБ (более 20мг/л) выявили не только у 66,7% пациентов в группе бактериальных ОКИ, но и у 40% пациентов группы сочетанных форм РВИ и у 16,2% в группе моно-РВИ (все пациенты с тяжелыми формами), при этом достоверно чаще высокие показатели концентрации СРБ выявляли у пациентов с бактериальными ОКИ ($p=0,001$, χ^2). Концентрация альбумина в плазме крови достоверно чаще была снижена (менее 34г/л) в группах бактериальных ОКИ и сочетанных РВИ ($p=0,044$; $p=0,011$, χ^2), при этом снижение уровня преальбумина более чем в 2 раза достоверно чаще выявили в группе сочетанных РВИ ($p=0,011$, χ^2). Концентрация альфа1-антитрипсина в плазме крови у 80% пациентов группы сочетанных РВИ не превышала нормы (320мг/дл.), тогда как в группе моно-РВИ высокий уровень альфа1-антитрипсина (более 320мг/дл.) выявляли с частотой 45,9%, достоверно чаще у пациентов с тяжелыми формами ($p=0,04$; χ^2). Увеличение концентрации СРБ и снижение уровня преальбумина у пациентов с сочетанными формами РВИ, а также повышение уровня альфа1-антитрипсина у пациентов с моно-РВИ является прогностически неблагоприятным критерием для формирования тяжелых форм заболевания. Увеличение размеров печени достоверно чаще выявляли у детей в группе РВИ+АднВИ ($p=0,017$; χ^2), реактивные изменения поджелудочной железы - достоверно чаще в группе моно-РВИ ($p=0,032$; χ^2).

Течение РВИ у детей с фоновой соматической патологией имело отличительные особенности. Ротавирусная инфекция у детей с первичным кетоацидозом (ПКА+РВИ) была причиной более бурной манифестации заболевания: ведущим клиническим синдромом начала болезни у пациентов этой группы была рвота, часто многократная, которую выявляли достоверно чаще, чем в группе ПКА ($p=0,017$; χ^2), при этом рвоту в сочетании с вялостью фиксировали у пациентов этой группы с частотой 93,3% и 100,0% соответственно. Заболевание достоверно чаще протекало в тяжелой форме ($p=0,003$, χ^2). Сохранение в периоде разгара синдромов рвоты и лихорадки, более длительное купирование синдрома диареи ($p=0,017$, χ^2) приводило к выраженным проявлениям эксикоза и токсикоза, значительно чаще у пациентов этой группы выявляли эксикоз II (с частотой 26,7%) и достоверно чаще явления токсикоза II ($p=0,026$, χ^2), коррекция которых приводила к дополнительным экономическим затратам. Усиливали проявления эксикоза и гастритические формы поражения ЖКТ, которые у пациентов группы ПКА+РВИ фиксировали достоверно чаще, чем энтеритические и энтероколитические формы ($p<0,001$, χ^2). Достоверно более высокий уровень ацетонурии у пациентов этой группы ($p=0,005$, χ^2) и более длительное нивелирование (на 6 сутки заболевания ацетонурия сохранялась у 53,3% пациентов) способствовало сохранению у детей синдрома рвоты и вялости, 86,7% пациентов нуждались в проведении интенсивной терапии с первого дня поступления в стационар.

Наслоение РВИ у детей с ДЦП также приводило к более острой, очерченной манифестации соматического заболевания. Достоверно

подтверждено превалирование тяжелых форм у пациентов данной группы ($p=0,023$, χ^2). Достоверно более частое вовлечение в процесс верхних этажей ЖКТ (преобладание гастритических форм) ($p=0,028$, χ^2) у пациентов группы ДЦП+РВИ приводило к более выраженным явлениям обезвоживания. Сохранение во всех периодах болезни ведущего синдрома лихорадки и достоверно более длительное ее купирование ($p=0,002$, χ^2) в сочетании с высоким уровнем ацетонурии и длительным ее сохранением в течение заболевания, способствовали проявлениям токсикоза, который выявляли у каждого третьего пациента этой группы (33,3%). Ротавирусная инфекция у пациентов с ДЦП достоверно чаще была причиной увеличения количества эпизодов судорог ($p=0,039$; χ^2), частота которых была значительно выше, чем у пациентов группы ДЦП (46,7% против 6,7%, соответственно). Длительная лихорадка и судороги у детей группы ДЦП+РВИ являлись жизнеугрожающими синдромами и показанием к проведению интенсивной терапии, что значительно увеличивало экономические затраты на лечение данной группы пациентов.

Первичная манифестация РВИ у недоношенных детей была в более ранние сроки, с отказа от еды, частых срыгиваний, беспокойства, что не всегда указывало на инфекционный характер заболевания и приводило к тяжелым формам заболевания. Достоверно показано преобладание тяжелых форм ($p=0,023$, χ^2), в 60% с явлениями обезвоживания. Все недоношенные дети с явлениями обезвоживания получали инфузионную терапию с первого дня поступления в стационар. Ведущим синдромом начала РВИ у недоношенных была диарея, которая отмечалась у пациентов во все периоды заболевания и более длительно купировалась (к 6 суткам диарея сохранялась у 53,3% детей). Лихорадка и рвота в клинической картине начала РВИ у недоношенных не были характерны, что также было причиной поздней диагностики и несвоевременной госпитализации. Перенесенная РВИ у недоношенных детей в последующие 6 месяцев была причиной длительного дефицита массы и более частых обращений к врачу по поводу функциональных расстройств кишечника, что в свою очередь также значительно увеличивало экономические затраты на лечение данной категории детей.

Таким образом, в нашем исследовании установлено, что ротавирусная инфекция у детей с фоновой соматической патологией приводила к обострению основного заболевания, к более ранней и бурной манифестации, способствует затяжному течению, формированию неблагоприятных исходов. На наш взгляд, в условиях отсутствия в регионах универсальной массовой вакцинации от ротавирусной инфекции, вакцинопрофилактика данной категории детей в первую очередь позволит не только сократить экономические затраты на лечение, но и значительно снизить количество тяжелых форм и предотвратить возможные неблагоприятные исходы заболевания.

Оценка экономической эффективности вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции у детей в Оренбургской области

Оценка предотвращенных затрат осуществлялась с помощью моделирования на основе данных по эффективности вакцины РотаТек® и эпидемиологических показателей по региону за предшествующий вакцинации период. Временной горизонт исследования - 4 года. Анализ проведен с позиции системы здравоохранения (учет только прямых медицинских затрат) и с позиции общества в целом (учет прямых и непрямых затрат). Перспективный расчет и оценка проведены по отдельным стратегиям: затраты на вакцинацию, предотвращенный ущерб в натуральных и стоимостных единицах, сравнение показателей и выбор наиболее экономичной стратегии.

Расчет эффективности вакцинации осуществлялся на основе полученных результатов распределения циркулирующих генотипов ротавирусов у госпитализированных детей с РВИ в Оренбургской области за период исследования с 2013-2017 гг., в указанный период соотношение генотипов ротавирусов группы А было следующим: G4[P]8-56,9%, G2[P]4-7,7%, G1[P]8-6,5%, G3[P]8-5,6%, G9[P]8-12,9%. Доказанная эффективность вакцины в отношении каждого из генотипов была принята равной G1-95%, G2-88%, G3-93%, G4-89%, G9-100% [Committee on Infectious Diseases, 2009]. В соответствии с этим, прогнозируемая эффективность 5-валентной вакцины РотаТек® при тяжелых РВИ составила 93%. Перспективное определение абсолютного числа случаев заболевания РВИ, которое можно предотвратить при определенных параметрах планируемой вакцинации, проведено на основании алгоритмов расчета показателей экономических затрат на проведение вакцинации.

Были определены затраты на вакцинацию: стоимость полной вакцинации 27235 новорожденных в условиях государственного медицинского учреждения для Оренбургской области при охвате прививками 95% в условиях минимальных затрат в целом составила 40,444млн. рублей. Была определена величина предотвращенного ущерба, период до планируемой вакцинопрофилактики четыре года (2013-2016 гг.). Используя планируемый охват прививками контингента дети до года (95%), проведен расчет «ущерба», предотвращенного в результате вакцинопрофилактики (количество предотвращенных случаев). Число предотвращенных случаев РВИ при проведении вакцинопрофилактики среди 27235 новорожденных детей при охвате прививками 95% составило 1082 случая. Проведен расчет «стоимости» случая заболевания (стационарного и амбулаторного) с учетом прямых и непрямых медицинских затрат. Общая «стоимость» случая РВИ составила 41156,81 рублей. Определены «затраты», предотвращенные вакцинопрофилактикой: 44,532млн. рублей. Проведено сопоставление «результат» /«затраты» (полученный коэффициент 1,1 показал, что данная стратегия уже в течение первого года будет эффективной), при условии минимальных затрат на вакцинацию.

Проведена аналогия стратегии «с вакцинацией» со стратегией «без вакцинации». Проведен расчет текущих экономических затрат на лечение РВИ

с учетом фактически зарегистрированных за исследуемый период случаев РВИ (стратегия «без вакцинации»). Экономический ущерб по лечению всех случаев РВИ в течение четырех лет составил: $41156,81 \times 4458 = 183,477$ млн. рублей.

Проведена оценка эффективности вакцинопрофилактики с учетом общих затрат, включая затраты на вакцинацию по минимальной стоимости вакцины. Прогнозируемые финансовые затраты при различных стратегиях представлены в таблице 5.

Таблица 5

Прогнозирование финансовых затрат на лечение РВИ при различных стратегиях вакцинопрофилактики (млн.руб.)

Годы предполагаемой вакцинации	Затраты на лечение (без вакцинации, млн. руб.)	Затраты на лечение (с вакцинацией, млн. руб.)	Затраты на вакцинацию (млн. руб.).
2016	61, 653		
2017	73, 983	62, 888	40, 444
2018	88, 780	51, 774	40, 444
2019	106, 536	40, 663	40, 444
2020	127, 843	29, 551	40, 444
2021	153, 412	18, 438	40, 444

Представленные данные подтвердили, что в первые годы начала вакцинопрофилактики затраты на лечение («с вакцинацией») и проведение вакцинации будут значительно превышать затраты на лечение РВИ («без вакцинации»). Но, начиная с 2019 года, экономические затраты с учетом вакцинации будут значительно меньше затрат на лечение РВИ и, практически в 2 раза, перекроют расходы на лечение к 2020 году.

Таким образом, научно обоснованная вакцинация от РВИ на примере Оренбургской области эффективна уже после одного года вакцинопрофилактики (с учетом полного финансирования со стороны государства), вакцинация от РВИ позволит предотвратить до 270 госпитализаций с РВИ в год, а также значительно снизить показатели заболеваемости РВИ и ОКИ в популяции в целом.

ВЫВОДЫ

1. Показатели заболеваемости ОКИ населения Оренбургской области высокие и имеют тенденцию к дальнейшему росту. За период 2003-2016 гг. рост заболеваемости ОКИ в 2,6 раза (с 201,6 на 100 тыс. населения в 2003 г. до 532,9 на 100 тыс. населения в 2016 г.). Отмечен значительный рост показателя заболеваемости РВИ с 2007 года (в 26,8 раз с 2,7 на 100 тыс. населения в 2007 г. до 74,9 на 100 тыс. населения в 2016 г.), при этом рост более чем в 2 раза за период 2012-2016 гг. (с 34,7 на 100 тыс. населения в 2012 г. до 74,9 на 100 тыс. населения в 2016 г.) ($p < 0,001$). Ежегодное увеличение доли ОКИ установленной

этиологии в структуре ОКИ происходит за счет роста диарей вирусного происхождения (ротавирусы, норовирусы). Удельный вес РВИ в структуре вирусных ОКИ составил более 95%. Эпидемиологический прогноз на ближайшие 5 лет предполагает «ожидаемый» рост заболеваемости РВИ как минимум в 2 раза.

2. Наиболее поражаемым контингентом являются дети до 14 лет, составляющие 98% от общего числа зарегистрированных случаев, доля детей до 1 года составляет 31,5%. За период 2007-2016 гг. значительный рост заболеваемости РВИ отмечен в возрастной категории дети до 1 года (в 28 раз, с 43,07 на 100 тыс. населения в 2007 г. до 1202,5 на 100 тыс. населения в 2016 г.), у детей возраста 1-2 года в 12 раз (с 101,4 на 100 тыс. населения в 2007 г. до 1298,1 на 100 тыс. населения в 2016г.).

3. Определена общая генетическая структура ротавирусов группы А, циркулировавших в Оренбургской области в период с 2013-2017 гг., выраженная частотами аллелей G/P. Установлены основные и доминирующие генотипы, их межсезонные колебания. Генетический потенциал ротавирусов группы А за весь период исследования был представлен десятью (10) основными вариантами генотипов по G/P аллелям, ведущее значение в эпидемическом процессе имеют генотипы с наиболее высокой частотой встречаемости: G4[P]8-56,9%; G9[P]8-12,9%; Mixt-8,6%, G2[P]4-7,7%; G1[P]8-6,5%.

4. Установлена высокая (8,6%) частота регистрации сочетанных форм различных генотипов ротавирусов (Mixt-формы), которая является критерием активности эволюции ротавирусов на определенной территории и создает условия для реализации рекомбинационной и реассортационной изменчивости.

5. Спектр циркулирующих генотипов ротавирусов отличался в возрастных группах, чем младше ребенок по возрасту, тем шире и многообразнее спектр циркулирующих генотипов в данной возрастной группе.

6. Выделены клинические особенности РВИ в зависимости от генотипа ротавирусов. Показано преобладание тяжелых форм при РВИ вызванной генотипами G1[P]8, G2[P]4, тяжелые формы достоверно чаще сопровождаются явлениями обезвоживания. В группе сочетанных форм (Mixt-формы) тяжелые формы регистрируются исключительно при РВИ связанной с генотипом G3.

7. Клинические проявления вирусных кишечных инфекций сочетанной этиологии (ротавирус-вирусных) характеризуются большей выраженностью лихорадочного синдрома и катаральных явлений, гепатомегалией, лейкоцитозом с ускорением СОЭ, изменениями в концентрации белков «острой фазы воспаления».

8. Ротавирусная инфекция у детей с первичным кетоацидозом способствует более ранней и бурной манифестации соматического заболевания, является причиной длительной ацетонурии, большей выраженности эпизодов рвоты и лихорадки.

9. Показано превалирование тяжелых форм у пациентов с ротавирусной инфекцией на фоне ДЦП, длительное сохранение лихорадки и выраженного токсикоза, увеличение частоты эпизодов судорог.

10. Первичная манифестация РВИ у недоношенных характеризуется более ранними сроками, преобладанием тяжелых форм, ведущими синдромами являются длительная диарея и эксикоз. Перенесенная РВИ у недоношенных детей является причиной длительного дефицита массы и более частых обращений к врачу по поводу функциональных расстройств кишечника.

11. Совершенствование подходов к организации и проведению молекулярно-генетического мониторинга популяции ротавирусов является приоритетным направлением повышения эффективности эпидемиологического надзора за ротавирусной инфекцией.

12. Результаты мониторинга за циркуляцией ротавирусов различных генотипов на территории РФ и знание антигенного спектра ротавирусов, распространенных на определенной территории (регион), являются основой при планировании вакцинопрофилактики РВИ, их необходимо учитывать при оценке эффективности разработанных вакцин и создании новых.

13. Проведено эпидемиологическое и экономическое обоснование вакцинопрофилактики РВИ у детей на примере Оренбургской области.

14. Учитывая социально-экономическую значимость РВИ, целесообразно включение вакцинации против РВИ в региональный календарь профилактических прививок среди детей возраста 6-32 недель, в соответствии с рекомендациями ВОЗ. Вакцинопрофилактика на примере региона научно обоснована, расчеты подтверждают эффективность вакцинации уже в первый год проведения мероприятия, вакцинация позволит предотвратить до 270 госпитализаций с ротавирусной инфекцией в год, снизить показатели заболеваемости РВИ и ОКИ в целом и сократить экономические затраты на лечение РВИ на 44,532 млн. рублей уже после первого года вакцинации.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Данные о генетическом многообразии ротавирусов группы А на территории Оренбургской области целесообразно использовать при определении стратегий вакцинопрофилактики, для построения эпидемиологических прогнозов, а также в исследованиях динамических характеристик популяций ротавирусов.

Комплексный подход к диагностике РВИ с учетом эпидемиологического и молекулярно-генетического обследования в практической работе учреждений здравоохранения необходимо использовать для повышения эффективности выявления возбудителей ОКИ ротавирусной природы.

Лабораторный, этиологический и эпидемиологический мониторинг целесообразно использовать при постановке диагноза РВИ уже на догоспитальном этапе, поскольку полученные данные позволяют дифференцированно подойти к постановке диагноза, назначению адекватной терапии и проведению комплекса противоэпидемических мероприятий.

Данные о более тяжелом течении РВИ у детей с первичным кетоацидозом, у детей с ДЦП, у недоношенных предполагает рассматривать как показания к более ранней госпитализации в инфекционный стационар для проведения интенсивной терапии и предупреждения возможных неблагоприятных исходов.

Целесообразно проведение первоочередной вакцинопрофилактики РВИ у детей с первичным кетоацидозом, ДЦП, у недоношенных для уменьшения числа обострений основного заболевания, количества тяжелых форм РВИ и возможных неблагоприятных исходов.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Продолжить эпидемиологический мониторинг за циркуляцией генотипов ротавирусов в течение нескольких эпидемических сезонов, оценить генетический спектр циркулирующих ротавирусов, сезонность и возрастные особенности

При введении в региональный календарь профилактических прививок вакцинации детей с соматической патологией оценить эффект вакцинации от РВИ в указанных группах

При массовой вакцинации от РВИ в условиях региона оценить показатели заболеваемости РВИ среди детей и по ОКИ в целом

При массовой вакцинации от РВИ в условиях региона продолжить мониторинг за циркуляцией ротавирусов среди детей в условиях массовой вакцинации, для динамического наблюдения за спектром циркулирующих генотипов и для поиска новых генотипических разновидностей ротавирусов.

Список опубликованных по теме диссертации работ

1. Денисюк, Н.Б. Ротавирусные гастроэнтериты у детей г. Оренбурга на этапе подъема заболеваемости/ Н.Б. Денисюк, Ю.Д. Каган // Медицинский альманах. -2012.- №3.- С.64-66.*
2. Денисюк, Н.Б. Клинико-эпидемиологические аспекты ротавирусных гастроэнтеритов у детей г. Оренбурга / Н.Б. Денисюк, Ю.Д. Каган // Детские инфекции. - 2012.- Т.11.- №4. -С.60-64.*
3. Денисюк, Н.Б. Ротавирусная инфекция у детей: моно- и сочетанные формы, особенности клиники и течения/ Н.Б. Денисюк // Журнал инфектологии. -2012.-Т.4.- №4. -С.20-24.*
4. Денисюк, Н.Б. Эпидемиологическая ситуация по ротавирусной инфекции на территории г. Оренбурга/ Н.Б. Денисюк // Эпидемиология и гигиена. - 2012.-№4.-2012.- С.24-26.*
5. Денисюк, Н.Б. Этиологическая структура и некоторые клинические особенности кишечных инфекций у детей, госпитализированных в инфекционный стационар г. Оренбурга / Н.Б. Денисюк, Ю.Д. Каган // Медицинский альманах. -2013.- №5.-С.143-146.*
6. Денисюк, Н.Б. Показатели лабораторных и инструментальных методов исследования при ротавирусной инфекции у детей/Н.Б. Денисюк, Ю.Д. Каган // Журнал инфектологии. -2013.- Т.5.- № 4.- 2013г.-С.20-25.*
7. Денисюк, Н.Б. Смешанные формы ротавирусной инфекции у детей: клинико-лабораторная характеристика /Н.Б. Денисюк // Медицинский альманах. -2014. -№2 (32).-С.58-62.*

8. Денисюк Н.Б. Эпидемиологическая ситуация по острым кишечным инфекциям у детей Оренбургского региона/ Н.Б.Денисюк//Eastern European Scientific Journal. - Ausgabe.-2014.-С.6-12.

9.Денисюк, Н.Б. Региональные аспекты ротавирусной инфекции у детей: клинико-эпидемиологическое обоснование вакцинации/Н.Б.Денисюк// Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. - 2014.-№1.- С.43-46.*

10.Денисюк, Н.Б. Современные аспекты лабораторной диагностики и профилактики ротавирусной инфекции у детей/Н.Б.Денисюк//Журнал инфектологии. - 2015.- Т.7.- №1.-С.31-38.*

11. Денисюк, Н.Б. Циркуляция генотипов P[G] ротавирусов группы А у детей Оренбургского региона в разные эпидемические сезоны/Н.Б.Денисюк //Лечение и профилактика. - 2016.-№4(20).- С.7-12.*

12.Денисюк, Н.Б. Генетическая структура ротавирусов группы А, циркулирующих в Оренбургском регионе в эпидемический сезон 2013-2014гг./Н.Б. Денисюк, А.С. Паньков //Инфекционные болезни. -2016.-Т.14.-№1.-С.14-18.*

13. Денисюк, Н.Б. Инфекционная заболеваемость среди детского населения в Оренбургском регионе: основные проблемы и возможные решения/ Н.Б. Денисюк//Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. - 2017. - №1.-С.4-9.*

14. Денисюк, Н.Б. Результаты мониторинга антигенных типов ротавирусов группы А на территории Оренбургского региона в период с 2013-2016гг./ Н.Б. Денисюк//Журнал инфектологии. -2017.-Т.9.- №3.-С.92-97.*

15.Денисюк, Н.Б. Генетическая характеристика ротавирусов группы А, циркулирующих в Оренбургском регионе в сезон 2016-2017гг./ Н.Б. Денисюк//Детские инфекции. -2017.-Т.16.- №4.-С.42-45.*

16. Денисюк Н.Б. Ротавирусная инфекция у детей Оренбургского региона в 2007-2016 годах: оценка эпидемиологической ситуации / Н.Б. Денисюк, Н.Н. Верещагин //Eastern European Scientific Journal.-Ausgabe.-5.-2018.-Р.8-16.*

17.Денисюк, Н.Б. Клинико-эпидемиологические аспекты острых вирусных инфекций у детей г. Оренбурга на современном этапе /Н.Б.Денисюк// Материалы научно-практической конференции с международным участием «Фармакотерапия и диетология в педиатрии».-Казань, 20-22 сентября 2011г.-С.50.

18.Денисюк, Н.Б. Инфекционные болезни у детей - актуальные проблемы / Н.Б.Денисюк//Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы эпидемиологии на современном этапе». - Москва, 13-14 октября 2011г.-С.141-143.

19.Денисюк, Н.Б. Вирусные инфекции у детей: некоторые клинико-эпидемиологические особенности/Н.Б.Денисюк//Материалы Всероссийского ежегодного конгресса «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика».-Санкт-Петербург, 5-6 октября 2011г.-С.43-44.

20.Денисюк, Н.Б. Острые кишечные инфекции в структуре инфекционной патологии у детей/ Н.Б. Денисюк, Ю.Д. Каган // Материалы IV Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. -Москва, 26-28 марта 2012г. – С.118.

21.Денисюк, Н.Б. Вирусные диареи у детей: некоторые эпидемиологические и клинические особенности/Н.Б.Денисюк, Ю.Д.Каган//Материалы IV Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. -Москва,26-28 марта 2012г.- С.118.

22.Денисюк, Н.Б. Острые кишечные инфекции у детей раннего возраста: этиология и клинические особенности /Н.Б.Денисюк, Ю.Д.Каган// Материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Здоровые дети-здоровое будущее». -Н-Новгород, 16-17 апреля 2012г.- С.63-64.

23.Денисюк, Н.Б. Этиологическая расшифровка и некоторые клинические особенности острых кишечных инфекций у детей раннего возраста /Н.Б.Денисюк//Материалы Всероссийского ежегодного конгресса «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика».-Санкт-Петербург,17-18 октября 2012г.-С.64.

24. Денисюк, Н.Б. Эпидемиологические особенности острых кишечных инфекций у детей раннего возраста /Н.Б.Денисюк, С.В.Котова, А.Р. Миронова // Материалы Всероссийского ежегодного конгресса «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика». -Санкт-Петербург, 17-18 октября 2012г. – С.63.

25. Денисюк, Н.Б. Ацетонэмический синдром при кишечных инфекциях у детей /Н.Б.Денисюк // Материалы XI Конгресса детских инфекционистов России «Педиатрия и инфекции». -Москва, 5-7 декабря 2012г. -С.26-27.

26. Денисюк, Н.Б. Тяжелые формы острых кишечных инфекций у детей раннего возраста /Н.Б.Денисюк// Материалы XVII съезда педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». –Москва, 14-17 февраля 2013г.–С.179.

27. Денисюк, Н.Б. Факторы риска для развития острой кишечной инфекции у детей раннего возраста /Н.Б.Денисюк//Материалы XVII съезда педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». –Москва, 14-17 февраля 2013г. -С.180.

28. Денисюк, Н.Б. Кишечные инфекции у новорожденных: особенности клиники и течения /Н.Б.Денисюк// Материалы V Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. -Москва, 25-27 марта 2013г. -С.122.

29. Денисюк, Н.Б. Кишечные инфекции у новорожденных: факторы риска /Н.Б. Денисюк//Материалы V Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. -Москва, 25-27 марта 2013г.-С.122.

30. Денисюк, Н.Б. Нарушение функции поджелудочной железы при ротавирусных гастроэнтеритах у детей раннего возраста /Н.Б.Денисюк// Материалы Всероссийского ежегодного конгресса «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика». Санкт-Петербург, 8-9 октября 2013г.- С.52.

31. Денисюк, Н.Б. Изменения в периферической крови при ротавирусных гастроэнтеритах у детей раннего возраста/Н.Б.Денисюк //Материалы Всероссийского ежегодного конгресса «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика. -Санкт-Петербург, 8-9 октября 2013г.-С.52-53.

32. Денисюк, Н.Б. Этиологическая структура смешанных форм ротавирусной инфекции у детей раннего возраста /Н.Б.Денисюк//Материалы XII Конгресса детских инфекционистов России «Педиатрия и инфекции». –Москва, 11-13 декабря 2013г.- С.27.

33. Денисюк, Н.Б. Клинические особенности смешанных форм ротавирусной инфекции у детей раннего возраста /Н.Б.Денисюк// Материалы XII Конгресса детских инфекционистов России «Педиатрия и инфекции». -Москва, 11-13 декабря 2013г.- С.27.

34. Денисюк, Н.Б. Актуальность вакцинации против ротавирусной инфекции в Оренбургском регионе/Н.Б.Денисюк//Материалы VI Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. -Москва, 24-26 марта 2014г.-С.84.

35. Денисюк, Н.Б. Значение показателей белков острой фазы при острых кишечных инфекциях у детей /Н.Б. Денисюк//Материалы VI Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. - Москва, 24-26 марта 2014г.- С.84-85.

36. Денисюк, Н.Б. Этиологическая расшифровка и некоторые клинические особенности острых кишечных инфекций у новорожденных/Н.Б.Денисюк// Материалы научно-методической конференции «Острые кишечные инфекции: диагностика, лечение, профилактика». Чимкент, Казахстан, 10-11 апреля 2014г.-С.37-38.

37. Денисюк, Н.Б. Дифференциально-диагностическая значимость маркеров «острой фазы воспаления» при ротавирусных гастроэнтеритах у детей / Н.Б.Денисюк // Материалы Всероссийского ежегодного конгресса «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика». -Санкт-Петербург, 17-18 октября 2014г.-С.63-64.

38. Денисюк, Н.Б. Длительность выделения ротавируса у детей с ротавирусными гастроэнтеритами /Н.Б.Денисюк//Материалы Всероссийского ежегодного конгресса «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика». -Санкт-Петербург, 17-18 октября 2014г. -С.62-63.

39. Денисюк, Н.Б. Персистенция ротавируса у детей с ротавирусными гастроэнтеритами и факторы ее определяющие /Н.Б.Денисюк // Материалы XIII

Конгресса детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики». –Москва, 11-13 декабря 2014г.- С.25-26.

40. Денисюк, Н.Б. Динамика уровня С-реактивного белка в сыворотке крови детей с различными клиническими формами ротавирусной инфекции /Н.Б.Денисюк//Материалы XIII Конгресса детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики». –Москва, 11-13 декабря 2014г.-С.26.

41. Денисюк, Н.Б. Количественное содержание альфа-1-антитрипсина в сыворотке крови детей с ротавирусной инфекцией /Н.Б.Денисюк //Материалы XIII Конгресса детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики». –Москва, 11-13 декабря 2014г.-С.26-27.

42. Денисюк, Н.Б. Вакцинопрофилактика ротавирусной инфекции у детей раннего возраста (обзор литературы) /Н.Б.Денисюк//Сборник материалов Международной научно-практической конференции «Современная медицина: актуальные вопросы и перспективы развития». -Уфа, сентябрь 2014г.-С.31-36.

43. Денисюк, Н.Б. Использование молекулярно-генетических методов диагностики в изучении циркуляции различных генотипов ротавирусов среди детей в Оренбургском регионе /Н.Б.Денисюк//Материалы VII Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. -Москва, 30 марта-1апреля 2015г.-С.107.

44. Денисюк, Н.Б. Молекулярно-генетическая характеристика ротавирусов, циркулирующих в Оренбургском регионе у детей с ротавирусной инфекцией /Н.Б.Денисюк//Материалы VII Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. -Москва, 30 марта-1 апреля 2015г.-С.106-107.

45. Денисюк, Н.Б. Отдаленные исходы ротавирусной инфекции у детей и факторы, их определяющие /Н.Б. Денисюк//Материалы межрегиональной научно-практической конференции «Инфекционные болезни как междисциплинарная проблема». -Барнаул, 8 апреля 2015г.-С.38-39.

46. Денисюк, Н.Б. Ротавирусная инфекция у детей: молекулярно-генетическая структура ротавирусов в различных возрастных группах /Н.Б.Денисюк// Материалы Всероссийского ежегодного конгресса «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика». Санкт-Петербург, 9-10 октября 2015г. -С.68.

47. Денисюк, Н.Б. Течение ротавирусной инфекции у детей в зависимости от генотипической характеристики ротавируса группы А /Н.Б.Денисюк// Материалы Всероссийского ежегодного конгресса «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика». Санкт-Петербург, 9-10 октября 2015г. - С.69.

48. Денисюк, Н.Б. Ротавирусная инфекция у детей Оренбургского региона в сезон 2014-2015гг: циркуляция Р [G] генотипов /Н.Б.Денисюк// Материалы XIV Конгресса детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики». –Москва, 10-12 декабря 2015г.-С.20.

49. Денисюк, Н.Б. Вакцинация от ротавирусной инфекции в Оренбургском регионе: молекулярно-генетическое обоснование /Н.Б.Денисюк// Материалы XIV Конгресса детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики». –Москва, 10-12 декабря. 2015г.-С.20-21.

50. Денисюк, Н.Б. Эпидемиологическая ситуация по вирусным диареем в Оренбургском регионе /Н.Б.Денисюк//Материалы VIII Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. -Москва, 28-30 марта 2016г.-С.85-86.

51. Денисюк, Н.Б. Особенности течения ротавирусной инфекции у детей с соматической патологией и другой инфекционной диареей /Н.Б.Денисюк// Материалы VIII Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. - Москва, 28-30 марта 2016г.-С.85.

52. Денисюк, Н.Б. Значение некоторых биохимических показателей крови при острых кишечных инфекциях у детей /Н.Б.Денисюк//Материалы Всероссийского ежегодного конгресса «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика». -Санкт-Петербург,13-14октября 2016г.-С.61.

53. Денисюк, Н.Б. Ротавирусная инфекция у детей Оренбургского региона в сезон 2015-2016гг.: циркуляция р [g] генотипов /Н.Б.Денисюк//Материалы XV Конгресса детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики». -Москва, 8-10 декабря 2016г. -С.20.

54. Денисюк Н.Б. Эпидемиологическая ситуация по острым кишечным инфекциям среди детского населения Оренбургского региона в 2015 году/Н.Б. Денисюк, А.Г. Корнеев//Материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы эпидемиологии инфекционных болезней и ВИЧ-инфекции, 28 октября 2016 года, Оренбург» / Актуальная инфектология. -Луганск.-№4(13).-2016.-С.96-97.

55. Денисюк, Н.Б. Перенесенная ротавирусная инфекция у детей: исходы и вопросы диспансерного наблюдения /Н.Б.Денисюк//Материалы XV Конгресса детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики». -Москва, 8-10 декабря 2016г. -С.19-20.

56. Денисюк, Н.Б. Клиническая характеристика ротавирусной инфекции у детей в зависимости от р[г] генотипов в сезон 2015-2016гг./Н.Б.Денисюк, А.В.Горбунова //Материалы IX Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. - Москва, 27-29 марта 2017г.-С.81.

57. Денисюк, Н.Б. Частота сочетанного выявления различных генотипов ротавирусов группы А у детей с ротавирусной инфекцией /Н.Б.Денисюк, А.В.Горбунова//Материалы IX Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. -Москва, 27-29 марта 2017г.-С.81-82.

58. Денисюк, Н.Б. Оценка текущих экономических затрат на стационарное лечение случая ротавирусной инфекции у детей/Н.Б.Денисюк//Материалы IX Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. -Москва, 27-29 марта 2017г.-С.80-81.

59. Денисюк, Н.Б. Инфекционная заболеваемость среди детского населения Оренбургского региона в 2015 году/Н.Б.Денисюк//Материалы IX Научно-практической конференции с международным участием, посвященной 70-летию профессора М.В. Скачкова «Актуальные вопросы инфекционных болезней». - Оренбург, 26 января 2017г. -С.13-16

60. Денисюк, Н.Б. Эпидемическая ситуация по острым кишечным инфекциям в Оренбургском регионе в 2016 году/Н.Б.Денисюк//Материалы Всероссийского ежегодного конгресса «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика». -Санкт-Петербург, 12-13 октября 2017г.-С.52.

61. Денисюк, Н.Б. Вспышечная заболеваемость в Оренбургском регионе в 2015-2016гг. /Н.Б. Денисюк //Материалы Всероссийского ежегодного конгресса «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика». -Санкт-Петербург, 12-13 октября 2017г. -С.52-53.

**В журнале, поименованном в перечне ВАК, или приравненном к ним*

Список сокращений

ДЦП-детский церебральный паралич

ИФА-иммуноферментный анализ

НED-недоношенные

ОКИ-острые кишечные инфекции

ПКА-первичный кетоацидоз

РВИ-ротавирусная инфекция

РВ-ротавирусы

РФ-Российская Федерация

УЗИ-ультразвуковое исследование

ЭКГ-электрокардиография