

**Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав
потребителей и благополучия человека**
Федеральное бюджетное учреждение науки
«Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии»
(ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора)

На правах рукописи

Гертнер Регина Федоровна

**ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ
ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ**

3.2.2. Эпидемиология

**Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Научный руководитель
Доктор медицинских наук,
профессор
Михеева Ирина Викторовна

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	16
1.1 Эпидемиологическая характеристика РВИ в мире и в Российской Федерации	16
1.1.1 Эпидемиологическая характеристика РВИ в мире	16
1.1.2 Эпидемиологическая характеристика РВИ в Российской Федерации	20
1.2 Вакцинопрофилактика ротавирусной инфекции в мире и в России.....	23
1.2.1 Опыт вакцинации против ротавирусной инфекции в мире.....	23
1.2.2 Опыт вакцинации против ротавирусной инфекции в России.....	27
1.3 Этиологическая структура возбудителей РВИ в отсутствии и в условиях вакцинопрофилактики	29
1.3.1 Этиологическая структура возбудителей РВИ в мире	29
1.3.2 Этиологическая структура возбудителей РВИ в России	33
1.4 Упущеные возможности вакцинации против РВИ.....	34
1.5 Экономическая эффективность программ вакцинопрофилактики РВИ в мире и в России	36
1.5.1 Экономическая эффективность программ вакцинопрофилактики РВИ в мире	36
1.5.2 Экономическая эффективность программ вакцинопрофилактики РВИ в России	39
РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	41
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	41
ГЛАВА 3. ПРОЯВЛЕНИЯ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ НА ТЕРРИТОРИИ ГОРОДА ПОДОЛЬСКА МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ ДО И ПОСЛЕ ВНЕДРЕНИЯ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ.....	54

3.1 Проявления эпидемического процесса ротавирусной инфекции на территории города Подольска Московской области до внедрения вакцинопрофилактики.....	54
3.2 Проявления эпидемического процесса ротавирусной инфекции на территории города Подольска Московской области после внедрения вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции.....	66
ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ГЕНОТИПОВОЙ СТРУКТУРЫ ПОПУЛЯЦИИ РОТАВИРУСОВ, ЦИРКУЛИРОВАВШИХ НА ТЕРРИТОРИИ ГОРОДА ПОДОЛЬСКА МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ ДО И ПОСЛЕ ВНЕДРЕНИЯ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ, И АНТИГЕННОГО СОСТАВА ВАКЦИНЫ ПРОТИВ РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ.....	82
ГЛАВА 5. ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ МНОГОЛЕТНЕЙ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ РВИ.....	86
ГЛАВА 6. ПРИЧИНЫ УПУЩЕННЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ДЛЯ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ	90
ГЛАВА 7. ОЦЕНКА ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ.....	95
7.1 Расчет величины «стандартного» экономического ущерба от одного случая РВИ в 2022 году.....	95
7.2 Оценка экономической целесообразности вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции в г. Подольске в 2015-2022 годах.....	100
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	105
ВЫВОДЫ.....	112
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	114
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	116
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	117
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	118

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Значимость ротавирусной инфекции (РВИ) для общественного здравоохранения определяется ее широким распространением с формированием множественных очагов, а также тяжестью течения у детей раннего возраста, которая обуславливает необходимость оказания квалифицированной врачебной помощи и лечения в условиях стационара. Согласно опубликованным оценкам, ежегодно 600 000 детей умирают от ротавирусного гастроэнтерита (РВГЭ) [170], около 3 миллионов больных РВИ нуждаются в госпитализации, а 25 миллионов требуют врачебной помощи [53]. Серьезным бременем для здравоохранения является нозокомиальная РВИ вследствие недостаточной эффективности первичных мер профилактики, обусловленной наличием инаппаратных форм заболевания, а также носительства возбудителя у реконвалесцентов [25].

Динамика заболеваемости РВИ в Российской Федерации имеет выраженную тенденцию роста [66], детерминированную улучшением качества лабораторной диагностики: показатель заболеваемости с 2007 г. по 2019 г. вырос в 2,3 раза и составил в 2019 г. 70,26 на 100 тыс. населения. В 2020 г. произошло значительное снижение регистрируемой заболеваемости РВИ, однако с 2021 года восстановилась тенденция к росту показателей и достижению уровня до пандемии COVID-19.

В 2024 году в Российской Федерации экономический ущерб от зарегистрированных заболеваний ротавирусной инфекцией оказался на 5 рейтинговом месте и составил более 11,3 млрд руб. Более трети заболеваемости острыми кишечными инфекциями установленной этиологии приходится на РВИ (36,82%) [45].

По заключению ВОЗ, наиболее эффективной мерой по снижению заболеваемости является вакцинопрофилактика РВИ у детей первого года жизни [53]. В настоящее время иммунизация проводится в более чем 100 странах мира

[21]. С 2014 года в России вакцинация против РВИ проводится в соответствии с календарем профилактических прививок по эпидемическим показаниям [52].

До 2021 года в Российской Федерации была зарегистрирована единственная вакцина против ротавирусной инфекции – РотаТек (производства MSD, США) [8]. В 2021 году была лицензирована вакцина Рота-V-Эйд (производства Serum Institute of India). Обе вакцины содержат живые рекомбинантные ротавирусы и вводятся перорально.

Ежегодно количество привитых против РВИ растет, но несмотря на это иммунизацией охвачена небольшая часть детского населения, что не может в значительной мере повлиять на эпидемический процесс в масштабах страны. В 2023 году было привито лишь 12,07%, 2024 году - 15,09% детей целевой когорты [45], в то время как по данным Всемирной организации здравоохранения, критерием качественной вакцинации является охват не менее 80 % целевой когорты населения при доле лиц с неполным курсом вакцинации не более 10%. Популяционный эффект вакцинопрофилактики проявляется при охвате иммунизацией против РВИ не менее 60 % [33].

Степень разработанности темы исследования

Совершенствование лабораторной диагностики острых кишечных инфекций в конце XX-начале XXI века позволило оценить распространенность и социальную значимость ротавирусного гастроэнтерита. Анализ заболеваемости ротавирусной инфекцией показал неоднородность ее распространения не только в разных странах, но и существенные различия внутри регионов одной страны [72, 91, 142, 162].

Общепризнанной эффективной мерой регуляции эпидемического процесса ротавирусной инфекции и снижения заболеваемости тяжелыми РВГЭ стала вакцинация [53]. Однако существовали определенные риски внедрения вакцинопрофилактики РВИ, связанные с вероятностью развития побочных проявлений после иммунизации, в частности, инвагинации кишечника [106].

Предполагалось, что это серьезное осложнение при применении аттенуированных вакцин связано с репликацией вакцинного вируса в кишечнике. Однако в России оценка риска тяжелых нежелательных последствий проводимой вакцинации на практике не проводилась.

Также прогнозировали определенные риски снижения ожидаемого эффекта вакцинопрофилактики в связи с генетическим разнообразием ротавирусов группы А и отсутствием соответствия антигенного состава вакцины спектру ротавирусов, циркулирующих на территории РФ [49]. При этом исследования влияния вакцинации против ротавирусной инфекции на генотиповую структуру возбудителя в РФ не проводились.

К началу диссертационного исследования отсутствовали отечественные оценки влияния различных причин на скорость внедрения вакцины и увеличение охватов вакцинацией, когда каждый не привитый ребенок рассматривается как упущенная возможность для защиты как самого ребенка, так и создания коллективного иммунитета всего населения в целом. В то же время исследования зарубежных авторов выявили снижение заболеваемости РВИ среди взрослых на фоне массовой иммунизации детей раннего возраста за счет формирования коллективного иммунитета [53, 120].

В отечественных исследованиях на основании моделирования экономического эффекта было показано, что внедрение массовой вакцинации против ротавирусной инфекции позволит предупредить ежегодно в среднем 1394 обращения за амбулаторной помощью по поводу РВГЭ, а также 686 случаев госпитализации в расчете на 10 тыс. вакцинированных младенцев. При условии высокого охвата профилактическими прививками (95% новорожденных) предотвращенные затраты бюджета здравоохранения составили бы 20,04 млрд руб., а предотвращенные непрямые затраты — 25,27 млрд руб. в целом [54].

Для отечественного здравоохранения к моменту начала диссертационного исследования оставались открытыми вопросы оценки реальных изменений эпидемического процесса ротавирусной инфекции, возникающих вследствие проводимой массовой многолетней иммунизации детей против РВИ, как на

территории всей страны, так в отдельном городе или регионе. Не проводились исследования по изучению изменения антигенной структуры циркулирующих ротавирусов на фоне проводимой иммунизации и ее влияния на эффективность вакцины. В то же время вакцинопрофилактика любой инфекции — это долговременный проект, требующий определенных экономических затрат, для принятия решения, о которых необходимо оценить их целесообразность в многолетней перспективе. Однако в нашей стране такие исследования, даже в пределах одного города, не проводились, и вопрос реальной экономической эффективности проведения вакцинации против РВИ все еще оставался открытым.

В связи с тем, что запланирована оптимизация национального календаря профилактических прививок в рамках утвержденной Постановлением Правительства РФ от 18 сентября 2020 г. № 2390-р «Стратегии развития иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 года» и внедрение плановой вакцинации против РВИ, решение перечисленных вопросов приобрело особую актуальность.

Цель исследования

Оценить безопасность, эпидемиологическую эффективность и экономическую целесообразность вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции (на примере pilotного проекта в г. Подольске Московской области).

Задачи исследования

1. Изучить проявления эпидемического процесса ротавирусной инфекции на территории города Подольска Московской области до и после внедрения вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции.
2. Провести сравнительный анализ генотиповой структуры популяции ротавирусов, циркулирующих на территории города Подольска Московской

области до и после внедрения вакцинопрофилактики, и антигенного состава вакцин против ротавирусной инфекции.

3. Провести оценку безопасности вакцинации против РВИ.

4. Изучить упущеные возможности для вакцинации против ротавирусной инфекции.

5. Оценить экономическую целесообразность вакцинопрофилактики РВИ.

Научная новизна

В результате выполнения исследования впервые в Российской Федерации:

— продемонстрировано влияние многолетней массовой плановой вакцинопрофилактики на эпидемический процесс ротавирусной инфекции которое проявилось в снижении заболеваемости, сглаживании многолетней цикличности в динамике заболеваемости, уменьшении удельного веса детей первых лет жизни среди заболевших, снижении заболеваемости ротавирусной инфекцией, потребовавшей госпитализации, причем наиболее выраженное снижение отмечено среди детей в возрасте до 1 года и 1-2 лет;

— выявлено изменение генотиповой структуры циркулирующих ротавирусов на фоне многолетней массовой плановой вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции с использованием рекомбинантной пентавалентной вакцины: не обнаружены ранее циркулировавшие ротавирусы генотипов G2P(4), G4P(6) и G4P(8). Одновременно выявлено доминирование ротавируса генотипа G3P(8) и сохранение циркуляции ротавируса генотипа G9, не входившего в состав вакцины;

— на основании многолетних наблюдений подтверждена безопасность вакцинации против ротавирусной инфекции в части отсутствия риска серьезных побочных проявлений после иммунизации, в том числе инвагинации кишечника;

— представлена характеристика причин упущеных возможностей для вакцинации против РВИ, среди которых преобладали отказы родителей от вакцинации детей, неравномерность и недостаточный объем поставок вакцины, а установленные в инструкции к вакцине возрастные ограничения для проведения

прививок являлись причиной значительного числа случаев незавершенного курса иммунизации детей.

— в условиях pilotного проекта на основе реальных стоимостных показателей определена экономическая эффективность и целесообразность вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции: соотношение «затраты/выгода» за период наблюдения (2015-2022 годы) составило 1:1,97.

Теоретическая и практическая значимость исследования

В результате выполненного исследования:

- на основании многолетнего практического опыта представлено эпидемиологическое и социально-экономическое обоснование расширения национального календаря прививок в части внедрения вакцинации против ротавирусной инфекции;
- обоснованы рекомендации по усилению эпидемиологического надзора за ОКИ в целом и за РВИ в частности в условиях вакцинопрофилактики путем внедрения этиологической расшифровки случаев ОКИ, а также молекулярно-генетического мониторинга возбудителя РВИ;
- разработаны рекомендации по оптимизации эпидемиологического надзора за поствакцинальными осложнениями при внедрении вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции;
- обоснованы рекомендации по применению на территории Российской Федерации рекомбинантной пятивалентной вакцины против РВИ;
- оптимизированы практические подходы по внедрению вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции, включая планирование вакцинации, организацию распределения вакцины, мониторинг выполнения плана прививок и побочных проявлений после иммунизации, обучение врачей и средних медицинских работников, информационно-разъяснительную работу среди родителей.

Методология и методы исследования

Методология исследования выстроена в соответствии с поставленной целью и задачами исследования после изучения мировой и отечественной литературы по теме диссертационной работы. Дизайн исследования построен с применением общенаучных подходов и специальных методов. Программа исследования включала применение эпидемиологического метода (описательно-оценочных и аналитических приемов), лабораторных, экономических и статистических методов исследования. Анализ всех полученных результатов систематизирован и изложен в главах собственных исследований. Сформулированы выводы, на основании которых предложены практические рекомендации.

Положения, выносимые на защиту

1. Продемонстрирована эпидемиологическая эффективность вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции у детей первого года жизни в городе Подольске, которая проявилась в снижении заболеваемости, а также сглаживании многолетней цикличности в динамике заболеваемости ротавирусной инфекцией, снижении удельного веса детей первых лет жизни среди заболевших, изменении с роста на снижение тенденции динамики заболеваемости ротавирусной инфекцией, потребовавшей госпитализации, причем наиболее выраженное снижение отмечено среди детей в возрасте до 1 года и 1-2 лет.

2. На фоне многолетней плановой вакцинопрофилактики с использованием пентавалентной вакцины, в состав которой входили реассортанты ротавируса генотипов G1, G2, G3, G4 и P1A[8], и снижения заболеваемости ротавирусным гастроэнтеритом изменилась генотиповая структура циркулирующих в городе Подольске ротавирусов: в 2023 году по сравнению с 2015 годом не выявлены ротавирусы генотипов G2P(4), G4P(6) и доминировавшего в

2015 году генотипа G4P(8). Одновременно выявлено доминирование ротавируса генотипа G3P(8) и сохранение циркуляции ротавируса генотипа G9, не входившего в состав вакцины.

3. В ходе проведенного исследования были подтверждены данные о безопасности вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции у детей первого года жизни: отсутствовали серьезные нежелательные проявления после иммунизации, а также не изменился фоновый уровень заболеваемости кишечной инвагинацией среди детей в возрасте до 6 лет.

4. Среди причин упущенных возможностей для вакцинации детей против ротавирусной инфекции преобладали отказы родителей от вакцинации детей, неравномерность и недостаточный объем поставок вакцины, а установленные в инструкции к вакцине возрастные ограничения для проведения вакцинации являлись причиной значительного числа случаев незавершенного курса иммунизации детей.

5. Показана экономическая целесообразность и эффективность вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции с применением импортной пятивалентной вакцины: соотношение «затраты/выгода» за период наблюдения (2015-2022 годы) составило 1:1,97.

Личное участие автора в получении результатов

Автором было проведено планирование, организация и реализация исследований по всем аспектам диссертации: отбор участников, сбор образцов клинического материала на первом и втором этапах исследования, организация транспортировки материала с соблюдением «холодовой цепи» в лаборатории для исследования; сбор клинических и эпидемиологических данных для ретроспективного анализа. Разработана форма отчета об иммунизации против ротавирусной инфекции для сбора данных о вакцинированных детях и анализа привитости. Автор лично осуществляла поиск и анализ литературы по теме диссертационного исследования. Автором самостоятельно выполнены обобщение,

анализ и оценка полученных результатов исследования с их последующей статистической обработкой, сформулированы выводы и практические рекомендации, а также подготовлены материалы для публикаций.

Внедрение результатов исследования

Результаты проведенного исследования были использованы при подготовке документов федерального уровня, в том числе:

- материалов по вопросу расширения национального календаря профилактических прививок, направленных в Минздрав России письмом Роспотребнадзора от 06.08.2021 № 02/15938-2021-23;
- материалов для доклада в Правительство Российской Федерации о выполнении пунктов 1 и 4 Плана мероприятий по реализации Стратегии развития иммунопрофилактики инфекционных болезней до 2035 года по вопросам расширения перечня инфекционных болезней, против которых проводится вакцинация, социальной и экономической значимости ротавирусной инфекции, определения подлежащих прививкам контингентов и схем иммунизации, а также финансового обеспечения закупок вакцин для профилактики ротавирусной инфекции, направленных письмами Роспотребнадзора от 24.08.2021 №02/17062-2021-23, от 24.11.2021 № 02/24106-2021-23;
- Государственных докладов «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации» в 2023 году и 2024 году.

Результаты диссертационного исследования использовались в практической деятельности Подольского территориального отдела Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителя и благополучия человека по Московской области и государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Подольская детская больница» для обоснования, планирования, организации и контроля проведения вакцинации против ротавирусной инфекции на территории города Подольска.

Материалы диссертационной работы внедрены в учебный процесс на кафедре эпидемиологии с курсами молекулярной диагностики и дезинфектологии ФБУН «Центральных НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора при подготовке кадров высшей квалификации по программам ординатуры, аспирантуры и дополнительного профессионального образования по специальностям «Эпидемиология» и «Инфекционные болезни».

Степень достоверности и аprobация результатов работы

Достоверность полученных в ходе работы данных определяется достаточным числом и длительным сроком наблюдения, использованием современных и релевантных поставленной цели и задачам методов исследования и статистической обработкой полученных результатов. Все выводы и практические рекомендации диссертации логично вытекают из полученных результатов и соответствуют цели и задачам работы.

Основные положения диссертации и полученные результаты были доложены и обсуждены на:

- XII Всероссийском интернет-конгрессе по инфекционным болезням с международным участием «Инфекционные болезни в современном мире: диагностика, лечение и профилактика» (Москва, 7-9 сентября 2020 г.);
- Всероссийской научно - практической конференции с международным участием «Современная иммунопрофилактика: вызовы, возможности, перспективы» (Москва, 19-20 октября 2020 года);
- XIV Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского (28-30 марта 2022 года);
- Онлайн семинаре ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора «Современные проблемы иммунопрофилактики инфекционных болезней» (Москва, 9 июня 2022 года);

- IX Межведомственной научно – практической конференции «Инфекционные болезни – актуальные проблемы, лечение и профилактика» (Москва, 25-26 мая 2023 года);
- Онлайн семинаре ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора «Современные проблемы иммунопрофилактики инфекционных болезней» (Москва, 7 июня 2023 года);
- IV Всероссийской научно-практической конференция с международным участием «Современная иммунопрофилактика: вызовы, возможности, перспективы» (Москва, 12-13 октября 2023 года).

В окончательном виде диссертационная работа апробирована и рекомендована к защите на заседании аprobационной комиссии ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора (протокол №106 от 25 ноября 2025 г.).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа является завершенной научно-квалификационной работой, научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.2.2 «Эпидемиология». Результаты исследования соответствуют области исследования, специальности, конкретно пунктам 2, 6 паспорта специальности Эпидемиология.

Публикации

По материалам диссертационной работы опубликовано 17 работ, в том числе 5 - в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации основных положений диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, из них 3 – по специальности «Эпидемиология».

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 145 страницах печатного текста. Состоит из введения, 7 глав, заключения, выводов, списка литературы, содержащего 181 литературный источник (67 отечественных и 114 зарубежных). Диссертация содержит 9 таблиц и 35 рисунков.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиологическая характеристика РВИ в мире и в Российской Федерации

1.1.1 Эпидемиологическая характеристика РВИ в мире

Совершенствование лабораторной диагностики острых кишечных инфекций в конце XX-начале XXI века позволило оценить распространенность и социальную значимость ротавирусного гастроэнтерита. По состоянию на 2013 год, по обобщенным данным, полученным из 35 стран с разным уровнем экономического развития, около 40% госпитализаций по поводу диареи у детей в возрасте до 5 лет были связаны с ротавирусной инфекцией [53, 132]. В 2016 г. в мире ротавирусная инфекция была причиной более 258 миллионов эпизодов диареи среди детей в возрасте до 5 лет (от 193 до 341 млн), что составило 0,42 случая на ребенка в год (0,30-0,53). Заболеваемость среди детей в возрасте до 5 лет варьировала от 0,024 случая на ребенка в год (0,015-0,038) в Южной Корее до 1,63 случая на ребенка в год (1,29-2,01) в Демократической Республике Конго. Ротавирус также являлся важной причиной заболеваемости диареей в странах с высоким уровнем дохода, таких как Соединенные Штаты Америки, на долю которых пришлось 593 000 эпизодов среди детей в возрасте до 5 лет (375 000–875 300). По оценкам, частота тяжелой ротавирусной диареи составила 29,4 на 1000 детей (22,2-38,0), что составило 18 882 800 тяжелых случаев (263 600-24 446 700) [170]. В странах Европы РВГЭ диагностировался у 5–27% всех госпитализированных детей раннего и грудного возраста [53].

Широко распространена заболеваемость ротавирусной инфекцией и в странах Восточного Средиземноморья. Самый высокий уровень распространенности ротавируса в регионе был зарегистрирован в Египте (76,9%), за ним следует Бахрейн (44,8%), затем Иордания (39,9%) и менее

распространенный он был в Саудовской Аравии и Судане (10% и 16% соответственно) [176].

Ротавирусы также распространены у животных и в водных источниках [142], что объясняет в целом одинаковый уровень заболеваемости ротавирусной инфекцией как в развитых, так и в развивающихся странах. При этом основные этиологические агенты и доля ротавируса в этиологии диареи были примерно одинаковыми во всем широком диапазоне стран с низким и средним уровнем дохода [11, 72, 91, 132, 134, 142, 148, 162, 169].

Каждый год ротавирус вызывает 111 миллионов эпизодов диареи, требующих только ухода на дому, 25 миллионов посещений клиник, 2 миллиона госпитализаций. Другими словами, к 5 годам почти у всех детей в анамнезе будет эпизод ротавирусного гастроэнтерита, 1 из 5 потребуется визит в клинику, 1 из 60 потребуется госпитализация, и примерно 1 из 293 умрет [132, 148].

По данным различных стран ротавирус является наиболее распространенной причиной тяжелой и смертельной диареи во всем мире [177]. Среди пациентов с гастроэнтеритом в возрасте до 5 лет предполагаемый коэффициент летальности составляет 1,2% [142].

Наибольшее число смертей, произошедших по вине ротавирусных диареи, регистрируется в развивающихся странах [148, 162]. Так в 2013 г. на четыре страны (Индию, Нигерию, Пакистан и Демократическую Республику Конго) пришлась примерно половина (49%) всех предполагаемых случаев смерти от РВГЭ. При этом в сравнении с 2000 годом число смертей от ротавирусной инфекции среди детей в возрасте младше 5 лет во всем мире снизилось с 528 000 до 208 009 ежегодно [57, 166].

В 2016 г. ротавирусная инфекция стала причиной 128 500 случаев смерти (104 500–155 600) среди детей в возрасте до 5 лет; таким образом, 28,8% (25,0%–32,6%) смертей от диареи в этой возрастной группе были связаны с ротавирусом. Уровень смертности, связанной с ротавирусом, был самым высоким в странах Африки к югу от Сахары, Юго-Восточной Азии и Южной Азии: в общей сложности 104 733 случая смерти от ротавирусной инфекции среди лиц моложе 5 лет. Около

30% случаев смерти от диареи среди детей в возрасте до 5 лет были связаны с ротавирусной инфекцией во многих географических районах, по-видимому, независимо от пространства или социально-демографического индекса, при этом доля вызванных ротавирусом варьировалась от 4,6% в Никарагуа до 64,2% в Демократической Республике Конго. Более 50% случаев смерти от диареи в Дании и Финляндии, были связаны с ротавирусной инфекцией, что указывает на то, что эта инфекция широко распространена среди детей в возрасте до 5 лет и в странах с высоким уровнем дохода [170].

В 2019 г. во всем мире ротавирусная инфекция сохранила свои позиции ведущей причины смерти от диареи - 19,11% случаев. За последние три десятилетия ротавирус обусловил более высокое бремя смертности в странах Африки, Океании и Южной Азии. Показатель смертности от РВИ, скорректированный с учетом возрастной структуры населения (ASDR), снизился с 11,39 на 100 000 человек в 1990 году до 3,41 на 100 000 человек в 2019 году. Тем не менее, значительный восходящий тренд был обнаружен в Северной Америке, в регионе с высоким уровнем дохода. Уровень смертности был самым высоким среди детей в возрасте до 5 лет во всем мире. Однако в 2019 г. показатели смертности пожилых людей старше 70 лет были выше, чем среди детей в возрасте до 5 лет, в регионах с высоким и средним уровнем дохода. Текущие расходы на здравоохранение, валовой внутренний продукт на душу населения и число врачей на 1000 человек значительно отрицательно коррелировали с показателями смертности от ротавируса [98].

Тем не менее, дети в развивающихся странах умирают чаще, возможно, из-за нескольких факторов, включая более ограниченный доступ к реидратационной терапии и большую распространенность недоедания. По оценкам, каждый день от ротавирусной инфекции умирает 1 205 детей, и 82% этих смертей приходится на детей в беднейших странах [148, 162].

В развивающихся странах случаи заболеваний РВИ регистрируются практически круглый год, тогда как в развитых государствах отмечается зимняя сезонность, взаимосвязанная с сопутствующей интеркуррентной заболеваемостью,

вызванной нозокомиальной флорой [33, 53, 72, 145, 147, 169]. Исследования показали, что низкие температуры, низкая влажность и низкий уровень осадков связаны с повышенным риском ротавирусной инфекции, и могут создавать идеальные условия для распространения, передачи и поддержания ротавирусной инфекции в окружающей среде. Действительно, холодная погода заставляет людей собираться в закрытых помещениях, подвергая восприимчивых людей контакту с поверхностями или предметами, которые были контаминированы вирусом чаще и интенсивнее [169].

Существуют различия в возрасте первичной встречи детей с ротавирусной инфекцией. Так, в развивающихся странах 3/4 детей сталкивались с РВГЭ на первом году жизни, в экономически развитых государствах первый эпизод данной инфекции возникал несколько позже — к 2–5 годам (по данным на 2011 г.). При этом тяжесть течения РВИ, в первую очередь связанная с развитием обезвоживания, была причиной обращения к специалисту каждого пятого заболевшего. Тяжелое течение РВГЭ с обезвоживанием наблюдалось преимущественно в группе детей в возрасте 6–24 месяцев жизни, что обусловливало госпитализацию 65–85% детей первого года жизни, причем столь высокая частота стационарной помощи не зависела от уровня экономического развития страны [4, 11, 27, 162, 22, 23, 111, 148].

Частота заболевания ротавирусной диареей у городских детей выше, чем у проживающих в сельских поселениях [28, 78].

Зачастую ротавирус становится ведущей причиной и госпитальной диареи, иногда протекая в виде смешанной ротавирусно-бактериальной кишечной инфекции, преимущественно в сочетании с условнопатогенной флорой [27, 53]. Источниками внутрибольничной инфекции становились как пациенты с манифестными формами РВИ, так и с инаппарантными, в том числе медицинский персонал [53]. Исключением стали страны Америки уже к 2010 году включившие ротавирусную вакцину в национальную программу иммунизации [91].

1.1.2 Эпидемиологическая характеристика РВИ в Российской Федерации

В России заболеваемость РВИ распространена широко, но неравномерно, что зависит преимущественно от уровня клинической лабораторной диагностики острых кишечных инфекций, направленной на расшифровку возбудителей [6, 35]. В 2010-2014 годах заболеваемость РВИ в России стабилизировалась на высоких показателях – 69,6—74,9 на 100 тыс. населения, в 2015 г. отмечен рост заболеваемости на 14,0 на 100 тыс. населения. На этом уровне заболеваемость сохранилась вплоть до 2018 года (СМП – 72,5 на 100 тысяч населения).

В 2019 году показатели заболеваемости РВИ снизились с 81,3 до 70,26 на 100 тыс. населения и продолжили свое снижение в 2020 году, уменьшившись в 2 раза по сравнению с 2019 г. и составив 33,94 на 100 тыс. населения. С 2020 года начался рост заболеваемости РВИ и в 2022 году показатели заболеваемости составили 61,7 на 100 тысяч населения [35, 36, 37, 38, 39].

На уровне ниже среднероссийских показателей регистрируется ротавирусная инфекция в Чеченской, Карачаево-Черкесской Республиках, Республике Северная Осетия и Ингушетии. Чаще всего показатели заболеваемости выше среднероссийских за последние 10 лет (2012-2022г) отмечаются в Новосибирской области и Забайкальском крае, Республиках Тыве, Бурятии и Дагестан.

Доля РВИ в структуре ОКИ в разные годы составляла от 2 до 49 %, а на отдельных территориях достигала 90% и выше. Например, в 2011 году в Иркутской области в структуре острых кишечных инфекций вирусной этиологии РВИ составила 96,1 % [1, 10, 15]. В структуре вирусных диарей доля РВИ обычно выше 50% [6].

Ежегодно в России фиксируется свыше 500 эпидемических вспышек инфекций с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя. В этиологической структуре наиболее значительных (как средних, так и крупных) очагов групповой заболеваемости ОКИ ротавирусы составляют более 50%. В

период с 2005 по 2010 годы, согласно официальной статистике, около 30% вспышек ОКИ с установленной этиологией приходилось на ротавирусную инфекцию. За эти годы в стране было зарегистрировано 1154 вспышки ротавирусной инфекции, в результате которых пострадали 12 779 человек, из которых 11 176 (87,5%) составили дети. Эпидемиологически важные объекты – это детские учреждения, включая дошкольные, школьные и оздоровительные заведения, на которые приходится 86% всех вспышек. Учреждения здравоохранения составили 8% очагов групповой и вспышечной заболеваемости [7, 10, 63, 65].

Хотя климатическая палитра и региональные климатические особенности регионов России весьма разнообразны, наблюдается четкая сезонная динамика РВИ в холодное время года, с пиком заболеваемости в зимне-весенний период. Как правило, активизация эпидемического процесса в регионе с умеренным климатом начинается в ноябре, а подъем числа заболевших продолжается, в среднем, около семи месяцев. Максимальные уровни заболеваемости отмечаются в феврале и марте. Увеличение числа случаев РВИ в зимние месяцы наблюдается среди всех возрастных категорий населения. В течение эпидемического сезона доля вспышечной заболеваемости составляет, в среднем, 70% [3, 5, 7, 9, 46, 47, 58, 59, 63].

По данным пятилетнего наблюдения за РВИ [48], в 2008-2012 годах выявлено независимое начало зимне-весеннего сезонного подъема заболеваемости РВИ на трех группах территорий РФ: 1 – Кировская, Костромская, Нижегородская области; 2 – Республика Хакасия, Кемеровская область; 3 – Амурская область. На территориях Южного и Северо-Кавказского ФО (Краснодарский и Ставропольский край, Ростовская область) отмечен второй, летне-осенний, сезонный подъем заболеваемости РВИ. Следует отметить, что волнообразное распространение сезонных подъемов заболеваемости РВИ связано не с распространением определенного типа патогена, а с формированием условий, приводящих к активации передачи ротавирусов в популяции. Это подтверждается

существенными территориальными различиями между генотипами ротавирусов, циркулирующих даже на близкорасположенных территориях [48].

Анализ данных о госпитализации детей с РВИ показывает, что заболеваемость сохраняется на протяжении всего года. Наибольшее количество поступлений в стационар наблюдается в зимне-весенний период, с первым пиком заболеваемости в интервале с января по май и вторым в ноябре. В летние месяцы количество госпитализаций значительно снижается [3, 50].

В основном, уровень заболеваемости ротавирусной инфекцией населения страны определяется заболеваемостью детей, преимущественно первых лет жизни (90%). [3, 5, 6, 7, 9, 10, 47, 59, 63]. Особенно детей в когорте до года и 1-2 лет. [2, 5, 7, 13, 30, 50]. Ротавирусная инфекция у детей в возрасте до года часто протекает в виде смешанных форм. Наиболее часто микст-вариант РВИ протекает в сочетании с бактериальной флорой [6, 10, 12, 14, 15].

Порядка 28 – 31% детей до года переносят РВИ, к двум годам жизни переболевают около 75% детей. Соотношение заболеваемости в организованных и не организованных группах детей, по данным ряда авторов, составляет 2:1 [59, 63]

Важно подчеркнуть, что рост заболеваемости среди детей в определенном регионе приводит к увеличению случаев заболевания и среди взрослых, а также всего населения в целом, поскольку взрослые, как правило, заражаются, прежде всего, от детей. [6, 29, 35].

Заболеваемость РВИ городского населения выше заболеваемости сельских жителей, что связано с различиями в качестве и доступности лабораторной диагностики [6, 96].

В разные годы отдельные авторы выделяют цикличность эпидемического процесса РВИ для отдельных возрастных групп. Например, в Перми среди наиболее пораженного контингента - детей до 2-х лет - определили наличие одного полного 6-летнего цикла (1997 -2002 гг) с 3-х летней отрицательной (1997 - 1999 гг) и 3-х летней положительной (2000 - 2002 гг) фазами. Аналогичные данные получили в Нижнем Новгороде, где доказали наличие циклических колебаний заболеваемости РВИ продолжительностью 7- 8 лет среди детей до 3-х лет [5, 34].

Внутрибольничная заболеваемость РВИ регистрируется круглогодично, но наибольшее число заболевших приходится на холодное время года и коррелирует с подъёмом в этот период спорадической заболеваемости. В среднем, инфекция возникает на 5-е сутки пребывания в стационаре. Частота заражения в общем отделении выше, чем в боксированных палатах. Возраст заболевших может варьировать, но заболеваемость детей младшего возраста, преимущественно до трех лет, имеет более высокий уровень. Основной причиной передачи РВИ как ИСМП становятся предметы окружающей среды в медицинских учреждениях [6, 23, 25].

1.2 Вакцинопрофилактика ротавирусной инфекции в мире и в России

1.2.1 Опыт вакцинации против ротавирусной инфекции в мире

Внедрение и более широкое использование ротавирусной вакцины способствовало снижению бремени ротавирусной инфекции в отношении заболеваемости, повторной заболеваемости, тяжести течения и смертности от этой болезни в ряде стран [53, 79, 87, 146, 171, 170]. Однако во Франции при охвате вакцинацией 47% не было отмечено снижения заболеваемости РВИ у детей старше двух лет [101].

На фоне вакцинопрофилактики РВИ наблюдали снижение частоты госпитализации детей всех возрастов [100, 144].

С 2009 по 2019 год ротавирусные вакцины предотвратили порядка 15% смертей от РВИ среди детей до 5 лет. Полный охват ротавирусной вакцинацией мог бы предотвратить 23% всех случаев смерти от диареи в странах Африки к югу от Сахары и 10% всех случаев смерти от диареи в Южной Азии [90, 170].

Обсервационные исследования в Мексике и Бразилии показали, что наиболее выраженное снижение смертности наблюдалось среди детей до двух лет, среди которых был максимальный охват прививками против РВИ по сравнению с

детьми в возрасте 2-4 лет, охват вакцинацией которых был минимальным [53, 140, 146].

По оценкам, проведенным в Бразилии, Сальвадоре, Мексике, Никарагуа, в постvakцинальный период удалось избежать 1777 ежегодных случаев смерти детей в возрасте до 5 лет по сравнению со странами в которых вакцинация не проводилась [149].

Данные также позволяют предположить, что вакцинация против ротавирусной инфекции задерживает начало и уменьшает масштаб ежегодных сезонных вспышек заболевания в некоторых странах с высоким уровнем дохода [53].

Уже через 6 месяцев после внедрения вакцинации снизилось число детей в возрасте до года, госпитализированных с РВИ [86, 140].

Также у привитых детей выраженно снижалась тяжесть течения заболевания ротавирусным гастроэнтеритом в сравнении непривитыми. У многих вакцинированных детей заболевание протекает бессимптомно [79, 146, 150].

Согласно исследованиям, проведенным в Конго, вакцинация против ротавирусной инфекции влияла не только на заболеваемость и смертность от РВИ, но и на тяжесть течения, сокращая число эпизодов рвоты и диареи в день на одну госпитализацию, а также на продолжительность дней диареи и рвоты у заболевших детей [103].

С помощью вакцинопрофилактики удалось вдвое снизить высокую заболеваемость тяжелым ротавирусным гастроэнтеритом среди детей раннего возраста в Малави [93].

На эффективность вакцинации во многом оказывали влияние уровень дохода, скученность, санитария, уровень образования лиц, осуществляющих уход, и другие неизмеряемые факторы. Тесный и близкий контакт родственников с больным ребенком также повышали риск передачи возбудителя инфекции [79, 146].

В Малави, Новой Зеландии, Эквадоре, Великобритании, странах Африки к Югу от Сахары частота повторных случаев заболевания ротавирусной инфекцией

у детей, привитых против этой инфекции, была значительно ниже, чем у непривитых [79].

Результаты большого мета-анализа, включающего 101 исследование из 47 стран, показали снижение в результате вакцинопрофилактики РВИ числа госпитализаций и смертей от диареи любой этиологии среди детей в возрасте до 5 лет на 36 %, а также снижение числа госпитализаций, связанных с ротавирусом, на 59 % [153].

Исследования показали, что моновалентная и пятивалентная ротавирусные вакцины не уступают друг другу в эффективности. Как при смешанной вакцинации, так и переходе с одной вакцины на другую сохранялась положительная динамика сокращения заболеваемости, госпитализаций и смертности от РВИ [150, 153].

Кроме того, результаты исследования, проведенного в Малави свидетельствовали о способности моновалентной вакцины против РВИ обеспечивать перекрестную защиту от различных штаммов ротавируса, не входящих в вакцину [93].

Доза любой ротавирусной вакцины была эффективна на 65% против легкой формы инфекции, на 81% против заболевания средней тяжести и на 91% - против тяжелой инфекции [150].

Одна доза пятивалентной ротавирусной вакцины (RV5) ассоциировалась с 88% эффективностью в отношении госпитализации по поводу с ротавирусного гастроэнтерита и обращения в отделения неотложной помощи и 44% эффективностью против госпитализаций с гастроэнтеритом любой этиологии и обращения в отделения неотложной помощи. Двудозная схема RV5 показала 94% эффективность в отношении госпитализации с ротавирусным гастроэнтеритом и обращения в отделения неотложной помощи и 40% эффективность против госпитализаций с гастроэнтеритом любой этиологии и обращения в отделения неотложной помощи.

Доказана эффективность пентавалентной вакцины против РВИ при незавершенном курсе вакцинации (менее 3х доз). Эта информация имеет особое

значение при рассмотрении преимуществ частично завершенной схемы вакцинации [53, 150, 178].

Несмотря на то, что в настоящее время во всем мире используются эффективные вакцины против РВИ, появляются новые генотипы ротавируса и вспышки, возникающие в результате редких комбинаций генотипов. Так, через 5 лет после внедрения вакцинации против РВИ было задокументировано распространение нескольких генотипов ротавируса в корейской популяции детей и проведена оценка потенциальных различий генотипов в зависимости от статуса вакцинации или типа вакцины [89].

Ротавирусный гастроэнтерит у пожилых людей является малоизученным заболеванием, однако было обнаружено, что пробы клинического материала до 62% пациентов с ОКИ дают положительный результат на РВИ. Результаты варьируют от условий, возраста, местности. При этом есть исследования свидетельствующие, что вакцинация детей приносит пользу пожилым людям за счет формирования коллективного иммунитета [53, 120].

В ряде стран до введения вакцинации РВИ проявляла отчетливую сезонность, обычно с 2 выражеными пиками ротавирус-ассоциированной диареи в мае-июне и сентябре-октябре. После внедрения ротавирусной вакцины сезонные пики заболеваемости РВИ и любыми ОКИ были незначительными, самый низкий пик РВИ приходился на конец года [140].

Известно, что после вакцинации против ротавирусной инфекции в течение 42 дней возможно развитие постvakцинальных реакций различной степени выраженности, среди которых в плацебо-контролируемых исследованиях по изучению эффективности и безопасности чаще всего были отмечены гипертермия (температура выше 38 °C), диарея, рвота, характерные для таких вакцин как РотаТек, Рота Сил, РотаВак, Ротарикс [119, 130].

Однако большую настороженность у мирового сообщества вызывает вероятность развития кишечной инвагинации (КИ), случаи которой регистрировались у детей, вакцинированных первой ротавирусной вакциной, и

которые предположительно были связаны с репликацией живого вакцинного вируса в кишечнике [106].

Изучение риска развития кишечной инвагинации в Австралии после внедрения в практику вакцин Ротатек (RV5) и Ротарикс (моновалентная вакцина) выявило его повышение в течение 1–7-дневного периода после введения 1-й дозы вакцины. Риск определялся и позже - в течение 8–21-дневного постvakцинального периода для обеих вакцин, но на более низком и статистически менее значимом уровне. Повышенный риск КИ после введения 2-й дозы обеих вакцин, особенно в 1–7-дневный период имел меньше доказательств, а после введения 3-й дозы Ротатека риск развития КИ не был установлен. Стоит отметить, что риск КИ был одинаковым для обеих вакцин [97, 110, 117].

Однако в целом ряде исследований выявившие не был установлен повышенный риск не только инвагинации кишечника, но и других нежелательных явлений [119, 128, 136, 153].

1.2.2 Опыт вакцинации против ротавирусной инфекции в России

С 2014 года в РФ иммунизация против РВИ проводится в соответствии с календарем профилактических прививок по эпидемическим показаниям [52].

До 2021 года в России вакцинировали единственной, зарегистрированной вакциной против ротавирусной инфекции - РотаТек [Государственный реестр лекарственных средств, дата запроса 2021]. В 2021 году была лицензирована вакцина Рота-V-Эйд (производство Serum Institute of India. Обе вакцины содержат живые рекомбинантные ротавирусы и вводятся перорально [40].

Каждый год количество привитых против РВИ растет, но объемы иммунизации остаются небольшими. Прививками охвачена небольшая часть детского населения, что не может в значительной мере повлиять на эпидемический процесс в масштабах страны. В 2020 году было привито лишь 3,68% детей до 2-х лет, 2021 году - 6,23%, в то время как по данным Всемирной организации здравоохранения критерием адекватной вакцинации является охват не менее 80 %

целевой когорты населения при доле лиц с неполным курсом вакцинации не более 10 % [ВОЗ, 2013]. Популяционный эффект вакцинопрофилактики проявляется при охвате иммунизацией против РВИ не менее 60 % [40, 64].

Иммунизация против РВИ была проведена на так называемых «территориях риска» в Красноярском крае, Свердловской, Тюменской, Московской областях, ХМАО-Югре [51,76,80,96]. Результаты проектов по иммунизации против РВИ на этих отдельно взятых территориях весьма оптимистичны.

Первая доза вакцины против РВИ в большинстве случаев вводилась в возрасте 2 месяцев одновременно с пневмококковой вакциной. Вторая доза вакцины против РВИ чаще всего сочеталась с вакциной АКДС и вакциной против полиомиелита – в 3- 3, 5 месяца. Третью дозу дети получали преимущественно в комбинации с вакциной АКДС, вакцинами против полиомиелита и пневмококковой инфекции к 5 месяцам. Некоторые дети были вакцинированы в возрасте старше 32 недель в связи с сопутствующими заболеваниями, вследствие временного медицинского отвода от профилактических прививок до стабилизации состояния [60, 66].

По полу все вакцинированные дети были распределены примерно в равных долях [60].

После проведения иммунизации против РВИ детей 1-го года жизни при среднем охвате до 50% лиц, подлежащих вакцинации, произошло снижение уровня заболеваемости РВИ, а также снижение накопительного процента инфицирования РВИ в возрастной группе детей от 0 до 12 месяцев жизни. У детей, вакцинированных против РВИ, в течение годичного периода наблюдения не было зарегистрировано среднетяжелых и тяжелых случаев ротавирусной инфекции. Однако имеются сообщения о 9 случаях госпитализации в кишечное инфекционное отделение детей, полностью привитых от РВИ (диагноз госпитализированных не уточнен). Также отмечено снижение обращений и госпитализаций с РВИ и ОКИ взрослых лиц за счет снижения циркуляции ротавирусов среди детского населения [6, 60, 66, 67].

Кроме того, отмечено снижение числа обращений за неотложной медицинской помощью по поводу острой диареи среди детей на 5,7%, среди взрослого населения — на 12,1%, среди всего населения — на 12,0% [67].

И зарубежные, и российские авторы отмечают удлинение периода иммунизации свыше 32 недель по причине медицинских отводов. Кроме того, на удлинение интервалов между введениями последующих доз вакцины оказывала влияние настороженность родителей по отношению к вакцинации, когда часть из них не соглашаются на одновременное введение вакцины против РВИ и других вакцинных препаратов, а также опасения и родителей, и медицинских работников в отношении возникновения нежелательных явлений описанных в инструкции к препаратуре [79, 144].

1.3 Этиологическая структура возбудителей РВИ в отсутствии и в условиях вакцинопрофилактики

1.3.1 Этиологическая структура возбудителей РВИ в мире

Ротавирусы группы A, ответственные за острые кишечные инфекции у человека, демонстрируют значительное генетическое и антигеннное разнообразие. Существует ряд географических различий в распространенности различных генотипов ротавирусов, порой даже внутри одной и той же страны, и их частота наблюдения бывает нестабильной и изменяется с течением времени. Например, в северной и центральной Греции доминировал G4P[8], в то время как в южной доминировал G1P[8] [124].

Генотип G1P[8] лидировал долгое время также и в других странах: Тайланд, Нигерия, Япония, Корея, Бангладеш. В то время как в Малави, Непале и Малайзии этот генотип был на втором месте по частоте встречаемости. В то же время на первом месте в Малави и Непале был генотип G2P[4], а в Малайзии G3P[8], как и в Иране. В Перу с 2013 по 2015 год лидировал не типичный для многих стран

генотип ротавирусов G12P[8], его идентифицировали также в Малави и Нигерии, но гораздо реже.

Во многом такое разнообразие генотипов обусловлено генетическим дрейфом, накоплением точечных мутаций, что приводит к возникновению генетических линий внутри генотипов и монотипов внутри серотипов, обладающих измененными эпитопами и специфическими паттернами распознавания антител. Кроме того, из-за сегментированного генома ротавируса рекомбинация генов при коинфекции более чем одним штаммом может привести к дальнейшему увеличению разнообразия генотипов ротавируса в виде коциркулирующих штаммов. Широкое распространение ротавирусов в животном мире представляет собой большой резервуар штаммов ротавирусов, и межвидовая передача в сочетании с рекомбинацией может привести к появлению новых или необычных штаммов, которые могут распространяться по всему миру. В многочисленных сообщениях описывается межвидовая передача, приводящая к спорадическим случаям заболевания людей ротавирусами различного животного происхождения. Постулируется, что появление в человеческой популяции эпидемически значимых штаммов, таких как G9P[8] во всем мире, G10P[11] в Индии и G8P[4] в Африке, Европе и США, произошло в результате рекомбинации со штаммами животных, что привело к адаптации и распространению на нового хозяина. Генотип G9P[6], связанный со вспышками ротавирусной инфекции среди детей в Великобритании и - совсем недавно - в Бельгии, ранее был идентифицирован у свиней в Ирландии и Японии. Во всем мире G9 появился у людей в середине 1990-х годов, скорее всего, от свиней, поскольку они являются единственным известным биологическим видом, инфицированным этим генотипом [48, 71, 77, 79, 85, 89, 116, 134, 138, 139, 158, 160, 168].

С момента внедрения вакцинации против ротавирусной инфекции публикуются исследования о «давлении» вакцин на циркулирующие штаммы ротавирусов. Биологическое правдоподобие феномена селективного давления невелико, так как ротавирусные вакцины не отменяют циркуляцию какого-либо конкретного серотипа (защита от инфекции не превышает 60%) и «конкуренция»

между различными серотипами внутри кишечника (как это происходит при пневмококке в носоглотке) маловероятна. Поскольку различные вакцины, скорее всего, не обладают одинаковой защитой от всех потенциальных серотипов человека, а также потому, что некоторые новые серотипы могут быть более адаптированы к кишечнику человека, возможно, что один или несколько из этих менее распространенных типов могут преобладать над другими (относительное преобладание) в течение определенного периода времени. Важно отметить, что через 10 лет после введения вакцины частота появления редких штаммов была умеренной [146].

Исследования, проведенные в Канадской провинции Альберта, продемонстрировали влияние вакцинопрофилактики на циркуляцию генотипов ротавирусов и выявили динамические изменения в генотиповой структуре возбудителя в периоды до и после ротавирусной вакцины. Генотипы G9P[8], G1P[8], G2P[4] и G12P[8] преобладали последовательно в каждом сезоне с общим снижением заболеваемости РВИ в 2016 и 2017 годах. G1P[8] был наиболее распространенным генотипом, за ним следовали G12P[8], G9P[8] и G2P[4]. До появления вакцины в Альберте (т.е. в 2014–2015 гг.) преобладал G9P[8]; однако после внедрения доминирующими генотипами в сезонах 2015–2016, 2016–2017 и 2017–2018 гг. стали G1P[8], G2P[4] и G12P[8]. Также были выявлены необычные штаммы распространенных для человека типов G2 или G9 в сочетании с потенциальными зоонозными типами P[6] или P[9] и двумя смешанными инфекциями [181]. Смена генотипов, циркулирующих до и после вакцинации, была отмечена в Конго [126], Палестине [153], Гане [78], Таджикистане [32], Вьетнаме [171], Саудовской Аравии, Марокко, Йемене [70, 73 127], Бразилии [83, 84], Эфиопии [94], на Сицилии [80], в Эстонии [122], в Онтарио [115], Сеуле [159], Гаити [131], Руанде [118], Колумбии [151]. Исследования в Австралии выявили не только изменения в циркулирующих генотипах ротавирусов в до и послевакцинальный период, но и различия в географическом распространении генотипов в соответствии с использованной вакциной. Штаммы G2P[4] были более

распространены в штатах, использующих Rotarix, в то время как штаммы G3P[8] были более распространены в штатах, использующих RotaTeq [121].

В Шотландии, несмотря на сдвиг в пропорции от штаммов G1P[8] к штаммам G2P[4] после введения вакцинации против ротавирусной инфекции, филогенетический анализ генов VP7 и VP4 не выявил существенных различий между «до-» и «поствакцинальными» штаммами G1P[8] [43, 141], как и в Кении в отношении генотипа G2P[4], которые хотя и различались генетически, но были антигенно сходны [135]. «Поствакцинальные» штаммы G3P[8], G2P[4], G9P[8], G12P[8] и G3P[6] в Эфиопии имели филогенетическое родство со штаммами, циркулировавшими до внедрения вакцинопрофилактики РВИ [94, 104].

С осторожностью о влиянии вакцинации на циркулирующие штаммы ротавирусов говорят исследования, проведенные в Венесуэле. Появление и последующее преобладание штаммов G1P[8], наблюдаемое в Каракасе в течение периода проведения ротавирусной вакцинации в 2007-2008 гг., позволяет предположить, что эти генотипы могли избежать иммунного ответа на штаммы, ранее циркулировавшие в регионе. Наблюдаемые аминокислотные изменения во внешних капсидных белках VP7 и/или VP4, которые определяли изменения в электрических зарядах остатков, расположенных на нейтрализующих доменах, могли незначительно влиять на связывание нейтрализующих антител и оказывать селективное давление, влияющее на адаптацию вируса и способствующее его передаче [175].

Об отсутствии изменений в доминирующих штаммах ротавирусов в до- и поствакцинальный период сообщали исследователи из Норвегии [105].

Во всех опубликованных исследованиях авторы допускали, что различия могут быть обусловлены вариациями, которые возникают из-за естественных ежегодных колебаний распространенности штаммов ротавируса.

1.3.2 Этиологическая структура возбудителей РВИ в России

Анализ генетического разнообразия ротавирусов, циркулирующих в Российской Федерации в разные годы, свидетельствует о различии доминирующих штаммов ротавирусов в зависимости от географического региона. Так, например, в соседних географических областях Омска и Новосибирска в течение разных эпидемических сезонов спектр генотипов, циркулировавших там ротавирусов отличался. В эпидемический сезон 2007-2008 годов в Новосибирске доминировал генотип G1P[8], в то время как в Омске этот генотип практически не определялся. Напротив, в Омске чаще всего встречался генотип G4P[8], который в Новосибирске находился на четвертой позиции по частоте обнаружения в тот период. В 2011 году в Новосибирске генотип G4P[8] сменил доминирующий G1P[8], в Омске же это произошло гораздо раньше [7, 17, 18, 50].

Исследование генотипов ротавируса, циркулировавших в отдаленном от указанных областей городе Нижнем Новгороде, выявило преобладание генотипа G9P[8] в сезоне 2011-2012 годов, а последующее многолетнее изучение циркулирующих ротавирусов в Нижнем Новгороде показало, частую смену лидирующих генотипов от сезона к сезону. Так в 2012–2014 годах доминировал генотип G4P[8], затем его доля упала с 74,4% до 37,4% на фоне возрастания распространенности штаммов с генотипом G9P[8], доля которых достигла 35,0%. К сезону 2016–2017 годов генотип G9P[8] стал преобладающим, в то время как в следующем сезоне его доля значительно снизилась. В период 2018–2019 годов возросла доля генотипа G2P[4], и уже этот штамм стал наиболее часто встречающимся. Однако к 2019–2020 годам G9P[8] вновь стал преобладать, тогда как G2P[4] переместился на вторую позицию. И все эти колебания происходили без поправки на вакцинацию против ротавирусной инфекции, проводимую на отдельных территориях страны [16, 56, 57].

О частых колебаниях доминирующих штаммов ротавирусов свидетельствуют и данные мониторинга, проводимого на разных географических

территориях Российской Федерации референс-центром по мониторингу за возбудителями ОКИ на базе ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора. В течение длительного периода (с 2014 по 2016 год) на ряде территорий страны (Московская, Томская, Нижегородская, Иркутская, Свердловская, Новосибирская, Оренбургская области, Камчатский и Хабаровский края, Республика Дагестан, Ненецкий АО и др) превалировал генотип ротавируса G4[P]8. В 2017 году на смену ему пришел генотип G9[P]8. К 2022 году на территории Российской Федерации произошло уменьшение удельного веса доминирующего в 2021 г. генотипа G9P[8] и выявлено превалирование генотипа G3P[8].

В 2023 г. на территории Российской Федерации сохранилось доминирование генотипа G3P[8], сформировавшееся в 2022 г [35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44].

Такое генетическое разнообразие может дать снижение ожидаемого эффекта проводимой иммунизации в связи с отсутствием G9P[8] в антигенном составе вакцины Ротатек, применяемой для вакцинации детей на отдельных территориях с 2014 по 2022 год [49]. Кроме того, нельзя отрицать, что вакцинация детей проводится антигенами конкретных штаммов ротавируса группы A, и это может привести к одностороннему давлению и потенциально способствовать формированию штаммов, максимально далеких от вакцинных [31].

При этом прицельные сравнительные исследования циркулирующих штаммов ротавирусов на территориях Российской Федерации до и после внедрения вакцинации против РВИ не проводились.

1.4 Упущеные возможности вакцинации против РВИ

Несмотря на успех вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции в ряде стран не удалось добиться надлежащего охвата детей вакцинацией. Для того, чтобы понять, в чем причина этого, была проведена оценка упущеных возможностей для вакцинации против ротавирусной инфекции. Под термином «упущенные

возможности» подразумевают случай, когда человек, имеющий право на вакцинацию и не имеющий противопоказаний, посещает медицинское учреждение и не получает необходимую вакцину или получает неполный курс иммунизации [102, 133, 152, 157, 161, 163, 165, 172].

В ряде исследований в различных странах по результатам анкетирования родителей было выявлено позитивное отношение к вакцинации, важность которой для защиты от инфекций понимают 66,9% опрошенных. Однако установлена недостаточная осведомленность в отношении вакцин, недавно включенных в Национальный календарь или в календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям, наличие страха осложнений, неудовлетворенность количеством и качеством информации о прививках, получаемой от врача, неуверенность в эффективности, недооценка тяжести заболеваний, против которых проводится вакцинация [24, 88, 133, 143, 157, 169]. Имели значение и сроки внедрения вакцинации в национальные программы: чем позднее стартовала программа, тем больше упущенных возможностей иммунизации детей на этой территории [179].

Также одной из причин упущенных возможностей оказалась нехватка или недоступность вакцин из-за социальных или экономических факторов [82, 95, 137]. Также причиной несделанной прививки были сжатые сроки вакцинации и медицинские отводы у детей, например, из-за госпитализации, в т.ч. связанной с другими заболеваниями [113]. Исследование упущенных возможностей вакцинации в Эфиопии показало взаимосвязь охвата иммунизацией против РВИ с географическими факторами и факторами доступа к медицинской помощи, такими как высота над уровнем моря, расстояние до медицинских учреждений и время в пути до ближайших городов [75].

Эти исследования были необходимы, чтобы помочь в разработке и внедрении соответствующей условиям программы повышения качества вакцинопрофилактики, направленной на сокращение масштабов упущенных возможностей в учреждениях первичной медико-санитарной помощи [68, 88], поскольку до сих пор случаются летальные исходы от РВИ у непривитых детей.

[81]. Кроме того, упущеные возможности для вакцинации представляют собой серьезный риск повторного развития заболеваний, поддающихся иммунопрофилактике [137].

Нельзя не отметить, что проведение оценки достоверных охватов вакцинацией, необходимой для более полного изучения упущеных возможностей, осложнено из-за предвзятости рынка и трудностей организации исследований для обеспечения качества их результатов [164].

1.5 Экономическая эффективность программ вакцинопрофилактики РВИ в мире и в России

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует применять вакцины для профилактики и борьбы с ротавирусными инфекциями. Для принятия решений в области национальной политики в отношении вакцинации против РВИ в странах используются экономические оценки. Обобщение мирового опыта в области экономической эффективности применения ротавирусных вакцин имеет важное значение для внедрения глобальных рекомендаций ВОЗ по использованию вакцин. Массовая вакцинация против РВИ, в целом, была признана экономически эффективной, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода, с учетом внешнего субсидирования закупок вакцины. С другой стороны, в некоторых странах с высоким уровнем дохода вакцинопрофилактика может оказаться экономически неэффективным вмешательством при покупке вакцин по рыночной цене [123].

1.5.1 Экономическая эффективность программ вакцинопрофилактики РВИ в мире

Опыт вакцинопрофилактики РВИ в США свидетельствует о значительной экономии бюджетных средств благодаря снижению заболеваемости: среднегодовая экономия средств бюджета США, по оценке за 2007–2009 гг.,

составила 278 млн долларов вследствие предотвращения 64 855 госпитализаций [92]. При расчете предотвращенных затрат при массовой вакцинации принимали во внимание эффект вакцины как в вакцинированной популяции, так и в группе невакцинированных детей соответствующего возраста, а также в старших возрастных группах. При этом учитывали, что частота госпитализации по поводу РВИ снизилась после начала массовой вакцинации в США в группе детей в возрасте до 4 лет на 78%, а в группе детей в возрасте 5 – 14 лет – на 71% [129].

В Южной Корее, используя прозрачную статическую когортную модель и данные о возрастной структуре населения, смоделировали эффект от вакцинации против РВИ десяти когорт детей с 2018 по 2027 год рождения. Исходные данные модели включали показатели заболеваемости и смертности от ротавирусного гастроэнтерита (РВГЭ), затраты на лечение, охват вакцинацией и ее своевременность, а также эффективность и стоимость вакцин. Результаты проведенного исследования показали, что внедрение RV1 и RV5 будет экономически эффективным [125].

При проведении оценки потенциального воздействия и экономической эффективности национальной программы иммунизации против РВИ в Афганистане установлено, что вакцинация сможет предотвратить более одного миллиона случаев заболевания; 660 000 амбулаторных посещений; около 50 000 госпитализаций и 12 000 смертей за 10 лет. Без учета субсидий Глобального альянса за вакцины и иммунизацию (GAVI) среднегодовые расходы на программу вакцинации против ротавирусной инфекции составили 2,8% от общего бюджета, выделенного на иммунизацию в 2017 г., и 0,1% от общих расходов на здравоохранение [74].

Результаты внедрения массовой вакцинации против РВИ в Пьемонте показали, что в дополнение к ожидаемым преимуществам для общественного здравоохранения, прививочная компания также позволила сэкономить значительную сумму денег в течение короткого периода времени за счет значительного сокращения прямых расходов на здравоохранение. На самом деле, как показывает анализ, всеобщая вакцинация против РВИ приводит к экономии

средств уже со 2-го года после внедрения (при охвате вакцинацией 50%). В течение пятилетнего периода активное и бесплатное предложение вакцинации против РВИ определило общую экономию для здравоохранения в размере около 503 000 евро [167].

Множество стран использовали моделирование расчета финансовых и экономических затрат и выгод от проводимой вакцинопрофилактики РВИ. Общим выводом стало наличие выгоды за счет экономии многомиллионных затрат на оказание медицинских услуг детям, заболевшим РВИ [174].

Результаты моделирования эффективности вакцинопрофилактики РВИ в Бангладеш показали, что программа плановой вакцинации детей является экономически выгодным вложением государственных средств [155].

Анализ результатов вакцинации против РВИ в Мексике в течение одного года, когда были внедрены три вакцины против RV: 2-дозная Rotarix в сравнении с 3-дозной RotaTeq и 3-дозной Rotasiil, показал, что с экономической точки зрения вакцина Rotarix более эффективна [107].

Моделирование эффекта вакцинопрофилактики РВИ в Уэльсе, Англия, позволило прогнозировать, что реализация базового сценария вакцинации приведет к получению экономической выгоды в течение десяти лет после внедрения пентавалентной вакцины против РВИ. Тот же анализ воздействия на бюджет показал, что в реалистичных базовых сценариях 58-96% затрат на вакцинацию окупятся в течение первых четырех лет программы [76].

В исследовании, проведенном в 2015 году в Хоккайдо, было предложено два подхода к вакцинации против РВИ: за счет государственных средств и платная вакцинация. Оказалось, что использование государственных средств увеличило охват вакцинацией, что в сочетании с высокой эффективностью вакцины привело к снижению числа госпитализаций у детей в период региональной эпидемии ротавирусного гастроэнтерита [156].

Анализ влияния на бюджет всеобщей вакцинации против ротавирусной инфекции в местном отделе здравоохранения Эмполи, Тосקנה, Италия, продемонстрировал, что проведение всеобщей кампании вакцинации против РВИ

в течение пяти лет приведет к соответствующей экономии за счет отсутствия расходов системы здравоохранения на лечение детей с РВИ и отсутствия обращений за медицинскими услугами. Эта экономия перекроет расходы на вакцинацию уже со второго года после введения вакцинации. Расчеты показали экономию для здравоохранения около 1,5 миллиона евро после пяти лет прививочной кампании [109].

1.5.2 Экономическая эффективность программ вакцинопрофилактики РВИ в России

В рейтинге экономического ущерба РВИ в России занимает стабильно высокое место, в 2024 году - 5-е. Ущерб от РВИ в 2024 году составил 11 304 171,7 рублей [45]. В то же время среди очагов групповой заболеваемости, вызванных возбудителями с фекально-оральным механизмом передачи в 2019 году, РВИ занимала 2-е место. Экономический ущерб от зарегистрированных заболеваний ротавирусной инфекцией в РФ в 2019 году был на 6 рейтинговом месте и составлял 8,4 млрд руб. [40] Таким образом за 6 лет, несмотря на проводимые мероприятия по вакцинации против РВИ на отдельных территориях, экономический ущерб от этого заболевания только увеличился.

Моделирование экономического эффекта вакцинации против РВИ показало, что внедрение массовой вакцинации против ротавирусной инфекции позволит предупредить ежегодно в среднем 1394 обращения за амбулаторной помощью по поводу РВГЭ, а также 686 случаев госпитализации в расчете на 10 тыс. вакцинированных детей первого года жизни. При условии высокого охвата профилактическими прививками (95% новорожденных) предотвращенные затраты здравоохранения составят 20,04 млрд руб., а предотвращенные непрямые затраты — 25,27 млрд руб. [54].

Согласно проведенному затратно-выигрышному анализу, размер экономической выгоды от затрат на вакцинопрофилактику РВИ составит 41% от суммы затрат [37].

При этом прогнозируемый объем предотвращенных затрат в целом — 2,94 тыс. руб. в расчете на 1 ребенка (54% — в вакцинированной когорте, 46% — в невакцинированной). Эффективность затрат при оценке с позиции общества составит в целом 260,1 тыс. руб. в расчете на дополнительный год жизни с учетом ее качества, а при оценке с позиции системы здравоохранения — 653,0 тыс. руб. Таким образом, в обоих случаях коэффициент эффективности дополнительных затрат на вакцинацию против РВИ не превысит общепринятого порога готовности платить, равного утроенной величине валового внутреннего продукта в РФ (по данным за 2016 г. — ~ 1,76 млн. руб.). Прогнозируемая экономическая эффективность выборочной вакцинации в 4,94 раза ниже, чем вакцинации массовой [55].

Таким образом, проведенные к началу данного исследования расчеты однозначно свидетельствовали об экономической эффективности вакцинопрофилактики РВИ. Однако фактических данных, подтверждающих эти расчеты на примере многолетнего опыта проведения плановой вакцинации детей, в Российской Федерации не было получено.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Диссертационное исследование выполнено в соответствии Отраслевой научно-исследовательской программой Роспотребнадзора на 2021-2025 годы «Проблемно-ориентированные научные исследования в области эпидемиологического надзора за инфекционными и паразитарными болезнями» на базе Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека в рамках НИР АААА-А21-121011890132-1 «Эпидемиологическая и социально-экономическая оценка эффективности расширения национального календаря профилактических прививок».

Настоящее исследование выполнено на базе лаборатории иммунопрофилактики ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора (директор института, академик РАН, д.м.н., профессор Акимкин В.Г.) и Подольской детской городской больницы (главный врач Мегерян М.М.) в период с 2015 по 2024 год, когда в г. Подольске Московской области осуществлялся пилотный проект по внедрению вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции, организованный в соответствии с государственной программой Московской области «Здравоохранение Подмосковья» на 2014-2020 годы, утверждённой постановлением Правительства Московской области от 23.08.2013 №663/38.

В рамках проведенного научного исследования использовались эпидемиологический, молекулярно-биологический, клинический, экономический и статистический методы исследования.

Исследование проходило в несколько этапов. Дизайн исследования приведен в таблице 2.1.

Таблица 2.1 Дизайн исследования: этапы и объем проанализированных материалов.

№	Этап исследования	Содержание этапа и материалы исследования	Объем исследований
1	Сравнительная оценка проявлений эпидемического процесса ротавирусной инфекции до и после внедрения вакцинопрофилактики	Проведено ретроспективное сравнительное исследование. Выполнен анализ показателей заболеваемости ротавирусной инфекцией на территории города Подольска Московской области в 2008-2024 гг. по данным формы № 2 Федерального государственного статистического наблюдения «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях»	17 годовых отчетных форм
2	Сравнительный анализ генотиповой структуры популяции ротавирусов до и после внедрения вакцинопрофилактики и антигенного состава вакцины против ротавирусной инфекции	Проведено два одномоментных скрининговых исследования: в 2015 и 2023 годах образцов фекалий, взятых от детей, госпитализированных с диагнозом «острая кишечная инфекция». Образцы исследованы с использованием иммунохроматографического и молекулярно-биологического метода.	114 клинических образцов

Продолжение таблицы 2.1

№	Этап исследования	Содержание этапа и материалы исследования	Объем исследований
3	Оценка безопасности многолетней вакцинации против ротавирусной инфекции	<p>Проведено ретроспективное клинико-эпидемиологическое исследование. Выполнен анализ частоты регистрации случаев кишечной инвагинации (МКБ К56.1) по данным о госпитализации детей в хирургическое отделение в ГБУЗ МО «Подольская детская больница» до (в 2013-2015 гг.) и на фоне проведения прививок против ротавирусной инфекции (в 2016-2022 гг.), в том числе данные ф. №003/у – «Медицинская карта стационарного больного» и ф. 060/у — «Журнал учёта инфекционных заболеваний».</p> <p>Также изучены сведения о серьезных побочных проявлениях после иммунизации (ПППИ) (ф.№058у «Экстренное извещение об инфекционном заболевании, пищевом, остром профессиональном отравлении, необычной реакции на прививку», форма № 2 Федерального государственного статистического наблюдения «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях»), поступившие в</p>	21 медицинская карта стационарного больного, 7 журналов ф. 060/у, 7 годовых форм № 2.

Продолжение таблицы 2.1

№	Этап исследования	Содержание этапа и материалы исследования	Объем исследований
		Территориальное управление Роспотребнадзора по Московской области в 2015-2024 годах.	
4	Оценка упущеных возможностей для вакцинации против ротавирусной инфекции	Проведено ретроспективное эпидемиологическое исследование. Изучены данные о ходе иммунизации и причинах непривитости против ротавирусной инфекции в 2015-2022 годах по специально разработанной отчетной форме, а также ежегодно не менее 100 Карт развития ребенка (ф.112/у).	7 специальных годовых отчетных форм, 700 форм 112/у.
5	Оценка экономической целесообразности вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции	Проведен сравнительный анализ в денежном выражении затрат на вакцинопрофилактику ротавирусной инфекции в г. Подольске в 2015-2022 годах и экономического ущерба, предотвращенного в результате снижения заболеваемости ротавирусной инфекцией	8 требований-накладных на закупку вакцины

2.1. Эпидемиологический метод

Для ретроспективного анализа эпидемической ситуации по ротавирусной инфекции (РВИ) в городе Подольске, Московская область, до и после начала вакцинации применялись описательные и оценочные приемы, включая

статистическое наблюдение, основанное на исследовании отчетной документации. Использовались методы эпидемиологического анализа, которые учитывали как структуру (экстенсивные показатели), так и уровень заболеваемости (интенсивные показатели) острыми кишечными инфекциями установленной и неустановленной этиологии в целом и ротавирусной инфекцией в частности. Основой исследования стали данные эпидемиологического надзора за острыми кишечными инфекциями, отраженные в форме №2 Федерального статистического наблюдения «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях». Оценивалось возрастное распределение заболеваемости ротавирусной инфекцией, потребовавшей и не требовавшей госпитализации.

С целью оценки эпидемиологической эффективности вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции применен метод сравнения динамики и распределения заболеваемости острыми кишечными инфекциями в целом и ротавирусной инфекцией в частности на территории города Подольска до (период с 2008 по 2014 годы) и после внедрения вакцинопрофилактики (в 2015-2024 годах). Сравниваемые интенсивные и экстенсивные показатели заболеваемости были подвергнуты статистическому анализу для оценки достоверности их различий. Для оценки влияния вакцинации на показатели, характеризующие заболеваемость ротавирусной и острыми кишечными инфекциями неустановленной этиологии, использован метод корреляционного анализа.

Причины упущенных возможностей для вакцинации изучены по данным специально разработанной для пилотного проекта ежегодной формы отчета поликлиники о проведенной иммунизации против РВИ. В период с 2015 по 2022 годы в данную форму вносили сведения о количестве непривитых детей и причинах непривитости (медицинские отводы, отказы родителей). Ежегодно также анализировали не менее 100 амбулаторных карт детей, не привитых против РВИ, с целью выяснения причин отсутствия вакцинации.

2.2 Молекулярно-биологические методы

Проведено два одномоментных скрининговых исследования: в 2015 и 2023 годах. Клиническим материалом для проведения лабораторных исследований являлись образцы фекалий. Отбор проб фекалий проводился в ГБУЗ МО «Подольская детская больница» в отделении кишечных инфекций. Всего исследовано 114 образцов фекалий, взятых от детей, госпитализированных с диагнозом «острая кишечная инфекция».

Сбор, хранение и транспортировка клинического материала

Сбор клинического материала от больных ОКИ проводился в первые сутки нахождения пациента в стационаре в соответствии с МУ «Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории»¹ и МР «Взятие, транспортировка, хранение биологического материала для ПЦР-диагностики»².

Отбор проб фекалий грудных детей проводили из одноразового подгузника. При обследовании детей более старшего возраста забор проводился из одноразовых пластиковых пакетов, помещаемых в судно или другую емкость для дефекации. Фекалии собирали в чистый сухой контейнер объемом 2 мл, для сбора образцов фекалий использовали одноразовые зонды. До исследования пробы хранились в морозильнике.

Выделение ротавирусов в биоматериале

Первый этап исследования проводился в течение 24 часов после доставки фекалий и включал предварительное тестирование собранных образцов на ротавирусы. В 2015 году тестирование проводилось в условиях лаборатории Московского Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского иммунохроматографическим (ИХТ)

¹ Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории: Методические указания. — М.:Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2006. — 126 с.

² Взятие, транспортировка, хранение биологического материала для ПЦР-диагностики: методические рекомендации / Домонова Э.А., Творогова М.Г., Подколзин А.Т. [и др.]. Москва: ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии, 2021. 112 с.

методом с использованием тест-системы «РотАДеноКомбиСтик» (Novamed Ltd., Израиль).

Организация молекулярно-генетических исследований.

Молекулярно-генетическая идентификация штаммов ротавирусов группы А в 2015 и 2023 году была проведена на базе лаборатории эпидемиологии кишечных инфекций отдела молекулярной диагностики ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (заведующий лабораторией к.б.н. Кулешов К.В.).

Для выделения РНК и ДНК из клинических образцов на данном этапе использовались комплекты реагентов РИБО-преп РУ № ФСР 2008/03147. Тестирование клинических образцов проводилось с применением тестов АмплиСенс® ОКИ скрин-FL РУ № ФСР 2008/02265. При скрининговом исследовании проводилось тестирование образцов на наличие: ротавирусов группы А, норовирусов 1 и 2 генотипов, астровирусов человека, аденоизиров человека, шигелл и эшерихий, сальмонелл, термофильных кампилобактерий.

При проведении исследований придерживались рекомендаций, вошедших в МУ 1.3.2569-09 «Организация работы лабораторий, использующих методы амплификации нуклеиновых кислот при работе с материалом, содержащим микроорганизмы I–IV групп патогенности», и МУК 4.2.2746-10. «Методы контроля. Биологические и микробиологические факторы. Порядок применения молекулярно-генетических методов при обследовании очагов острых кишечных инфекций с групповой заболеваемостью».

Все действия по обработке клинических образцов и выделению нуклеиновых кислот осуществлялись в боксах биологической безопасности класса 2а. Для предотвращения получения ложных отрицательных результатов при выделении нуклеиновых кислот применялся внутренний контрольный образец (ВКО). В тест-системах с гибридизационно-флуоресцентной детекцией применялся ВКО, который амплифицировался отдельными олигонуклеотидами. Для проведения ПЦР и регистрации результатов на данном этапе работ использовались приборы: «Терцик» («ДНК-Технология», ДТ-Прайм 5 (ДНК-

Технология) и GeneAmp PCR System 2700 (Applied Biosystems). Нетипируемые образцы (2 образца) не были включены в исследование.

Генотипирование образцов проводилось с использованием метода ПЦР в реальном времени с обратной транскрипцией, разработанного лаборатории ФБУН ЦНИИЭ, Россия [173].

2.3 Клинические методы

Пилотный проект по вакцинопрофилактике ротавирусной инфекции осуществлялся в Подольске с 2015 года. До 2022 года включительно для плановой иммунизации детей использовали единственную зарегистрированную на момент начала проекта в Российской Федерации вакцину против ротавирусной инфекции - живую оральную пентавалентную вакцину производства Merck Sharp & Dohme Corp., США (ЛП-001865 от 01.10.2012).

Детей вакцинировали по схеме, рекомендованной инструкцией к вакцине - 2-3-4,5 мес. Первая доза вакцины должна была быть введена как можно раньше после достижения ребенком возраста 1,5 месяцев. Последующие дозы вводили с интервалом 4-10 недель, при этом заключительная доза вакцины должна была быть введена до достижения ребенком возраста 32 недель (8 месяцев).

Ретроспективный анализ частоты регистрации случаев кишечной инвагинации (МКБ К56.1) проведен по данным о госпитализации детей в хирургическое отделение городской больницы до (2013-2014 гг.) и на фоне проведения прививок против РВИ (2015-2022 гг.). Также были изучены сведения о серьезных побочных проявлениях после иммунизации (ПППИ) (ф.№058у, ф. 2 и акты расследования), поступившие в Территориальное управление Роспотребнадзора по Московской области в 2015-2022 годах.

Оценку причинно-следственной связи случая инвагинации с проведенной вакцинацией проводили по методике ВОЗ³ и в соответствии с «Методическим

³ Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI): user manual for the revised WHO classification second edition, 2019 update. Geneva: World Health Organization, 2019.

рекомендациям по выявлению, расследованию и профилактике побочных проявлений после иммунизации)» (утв. Минздравом России 12.04.2019).

2.5 Экономические методы

Оценка экономической эффективности многолетней массовой вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции проведена в соответствии с Методическими указаниями МУ 3.3.1878-04 «Экономическая эффективность вакцинопрофилактики». Для оценки использовался основной методический подход - сравнение «затрат» на вакцинопрофилактику и «выгод» в стоимостных единицах. Оценивали величину фактически произведенных затрат на проведение вакцинопрофилактики, которую сравнивали с величиной предотвращенного экономического ущерба.

В общем виде «затраты» на вакцинопрофилактику (Р) определяли по формуле:

$$P = B + C + D, \text{ где}$$

B – стоимость препарата;

C – затраты на осмотр врачей;

D – затраты на манипуляцию (прививку) для всех прививаемых.

Фактическую стоимость препарата (ротавирусной пятикомпонентной вакцины Ротатек[©]) получали из документов бухгалтерской отчетности (требований-накладных)⁴. Затраты на осмотр врачей в расчетах не учитывались, поскольку осмотр проводился в плановом порядке вне зависимости от проведения вакцинации против ротавирусной инфекции⁵. В связи с тем, что вакцина вводилась

⁴ Приказ Минздравсоцразвития РФ от 20.01.2011 N 13н "О внесении изменений в Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 12 февраля 2007 г. N 110 "О порядке назначения и выписывания лекарственных средств, изделий медицинского назначения и специализированных продуктов лечебного питания" (Зарегистрировано в Минюсте РФ 15.03.2011 N 20103)

⁵ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 13 июня 2019 г. N 396н "О внесении изменений в Порядок проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних, утвержденный приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10 августа 2017 г. N 514н"

перорально, затраты на введение препарата в расчетах не учитывались. Таким образом, затраты на вакцинацию в расчетах приравнивали к стоимости закупленной вакцины:

$$P \approx B, \text{ где } (1)$$

B – стоимость препарата;

При этом не учитывали фактическое число введенных доз и потери вакцины, поскольку затраты были уже произведены и их размер не зависел от фактического использования вакцины.

Предотвращенные затраты представляли собой экономический ущерб, связанный с распространением среди населения случаев заболевания, которые были предотвращены в результате вакцинопрофилактики. Предотвращенные затраты (φ) определялись как произведение «стоимости» одного случая заболевания (θ) на число предотвращенных случаев ($\sum a_i$):

$$\varphi = \theta \times \sum a_i \quad (2)$$

«Стандартный» экономический ущерб от одного случая ротавирусной инфекции (θ) был рассчитан как сумма прямых и непрямых затрат, связанных с лечением больного на всех этапах оказания медицинской помощи, а также с нетрудоспособностью. В ходе исследования были актуализированы результаты расчетов прямых затрат на лечение случая ротавирусного гастроэнтерита, опубликованные ранее [Михеева, И.В., Михеева М.А. Оценка прямого экономического ущерба, наносимого ротавирусной инфекцией // Инфекционные болезни. - 2017, т. 15. - №4. - С. 95–99], а также использованы данные о величине «стандартного» ущерба, наносимого случаем заболевания ротавирусной инфекцией, опубликованные в Государственных докладах «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения Российской Федерации» в 2017, 2018, 2019, 2020, 2021 и 2022 годах [О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году: Государственный доклад.–М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2018.–268 с.; О состоянии санитарно-

эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: Государственный доклад.–М.:Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019.–254 с.;О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: Государственный доклад.– М.:Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2020.– 299 с.;О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021. 256 с.; О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022. 340 с.;О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад. М.:Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023. 368 с.].

Число предотвращенных случаев (Σa_i) заболевания ротавирусной инфекцией за каждый год исследования рассчитывали как разность между вероятным (m_i) и фактическим (k_i) числом заболеваний (a_i):

$$a_i = |m_i - k_i| \quad (3)$$

Фактическое число случаев ротавирусной инфекции за год определяли по ф.2 федерального статистического наблюдения "Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях" по городу Подольску.

Вероятное число заболеваний рассчитаны с помощью функции ПРЕДСКАЗ.ETS программы Microsoft Excel. Функция рассчитывает или прогнозирует будущее значение на основе существующих (ретроспективных) данных с использованием версии AAA алгоритма экспоненциального сглаживания (ETS). Спрогнозированное значение представляет собой продолжение ретроспективных значений на указанную целевую дату, которая должна продолжать временную шкалу. Для этой функции использовали годовую временную шкалу, заданную с фиксированным интервалом между точками.

В соответствии с Методическими указаниями МУ 3.3.1878-04 «Экономическая эффективность вакцинопрофилактики» сравнивали величину фактически произведенных затрат на проведение вакцинопрофилактики, с величиной предотвращенного экономического ущерба. В случае, если затраты были меньше предотвращенного ущерба, вакцинопрофилактику считали экономически эффективной.

2.6. Статистические методы

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 22.0 и электронной таблицы Microsoft Excel.

Достоверности различия при попарном сравнении частот определяли при помощи точного варианта теста «хи-квадрат» (теста Фишера).

Наличие статистической достоверности в многолетней динамике заболеваемости определяли, рассчитывая достоверность различия ожидаемой (сглаженной по линии прямолинейного тренда) заболеваемости в первый и последний год рассматриваемого временного диапазона.

Различия считали статистически достоверными (статистически значимыми) при $p < 0,05$.

Также статистический анализ включал в себя обработку как количественных, так и порядковых данных, с вычислением среднего арифметического (M), стандартной ошибки показателя ($\pm m$).

Сравнение количественных показателей между группами проводилось с помощью критерия Стьюдента (критерия t), рассчитанного по формуле:

$$t = \frac{I_1 - I_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}}, \text{ где:}$$

I_1 и I_2 - сопоставляемые показатели,
 m_1 и m_2 - стандартные ошибки сопоставляемых показателей.

Различия считали достоверными при $p<0,05$, высоко достоверными - при $p<0,01$ и $p<0,001$, недостоверными при $p>0,05$.

Доверительные границы показателей рассчитывались на основании биномиального распределения. Доверительные интервалы интенсивных и экстенсивных показателей рассчитывали по формуле $\Pi \pm 1,96m$, где Π – значение показателя, m – стандартная ошибка показателя.

Корреляционный анализ был проведен с расчетом коэффициентов корреляции Спирмена и Пирсона.

Коэффициент Спирмена рассчитывался по формуле:

$$\rho = 1 - \frac{6 \cdot \sum d^2}{n \cdot (n^2 - 1)}, \text{ где:}$$

d – разность рангов изучаемых признаков,

n – число пар изучаемых признаков.

Если в коррелируемых рядах встречались одинаковые значения, то обоим присваивается ранг равный среднему из суммы номеров последовательных рангов.

Линейный коэффициент корреляции (Пирсона) рассчитывали по формуле:

$$r = \frac{(dx \cdot dy)}{\sqrt{dx^2 \cdot dy^2}}, \text{ где:}$$

x - варианты показателей годовой заболеваемости,

y - варианты показателей месячной заболеваемости,

$dx(dy)$ - отклонение каждой варианты от своей средней арифметической:

$$dx(dy) = x(y) - Mx(My).$$

С учетом коэффициента Пирсона зависимость между величинами оценивалась по шкале Чеддока: от 0 до 0,3 - очень слабая, от 0,3 до 0,5 - слабая, от 0,5 до 0,7 - средняя, от 0,7 до 0,9 - сильная (высокая), от 0,9 до 1,0 - очень сильная (очень высокая).

Для построения трендовых линий использовалась регрессионная модель по методу наименьших квадратов с определением коэффициента детерминации R^2 для оценки уровня достоверности тренда.

ГЛАВА 3. ПРОЯВЛЕНИЯ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ НА ТЕРРИТОРИИ ГОРОДА ПОДОЛЬСКА МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ ДО И ПОСЛЕ ВНЕДРЕНИЯ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ

3.1 Проявления эпидемического процесса ротавирусной инфекции на территории города Подольска Московской области до внедрения вакцинопрофилактики

Для анализа проявлений эпидемического процесса ротавирусной инфекции на территории города Подольска Московской области до внедрения вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции был выбран период с 2008 по 2014 годы, по длительности аналогичный анализируемому периоду после начала вакцинации, стартовавшей в 2015 году, при этом 2015 год считали промежуточным.

До начала плановой массовой вакцинации против ротавирусной инфекции детей раннего возраста средняя многолетняя заболеваемость ОКИ совокупного населения Подольска была значительно выше, чем в Московской области: $735,79 \pm 7,52$ против $451,02 \pm 0,96$ на 100 000 населения ($p < 0,001$).

При этом заболеваемость острыми кишечными инфекциями (ОКИ) населения Подольска имела выраженную тенденцию к росту (рис.3.1), в то время как в целом по Московской области уровень заболеваемости ОКИ был относительно стабильным и даже несколько снижался: выровненная по линии прямолинейной тенденции заболеваемость в период с 2008 по 2014 год снизилась на $12,96\%_{ooo}$ ($t=1,826$, $p=0,068$, снижение статистически недостоверно), а в Подольске повысилась на $213,81\%_{ooo}$ ($t=3,758$, $p < 0,001$, повышение достоверно), причем темпы изменения показателей в Подольске были значительно выше ($p < 0,001$).

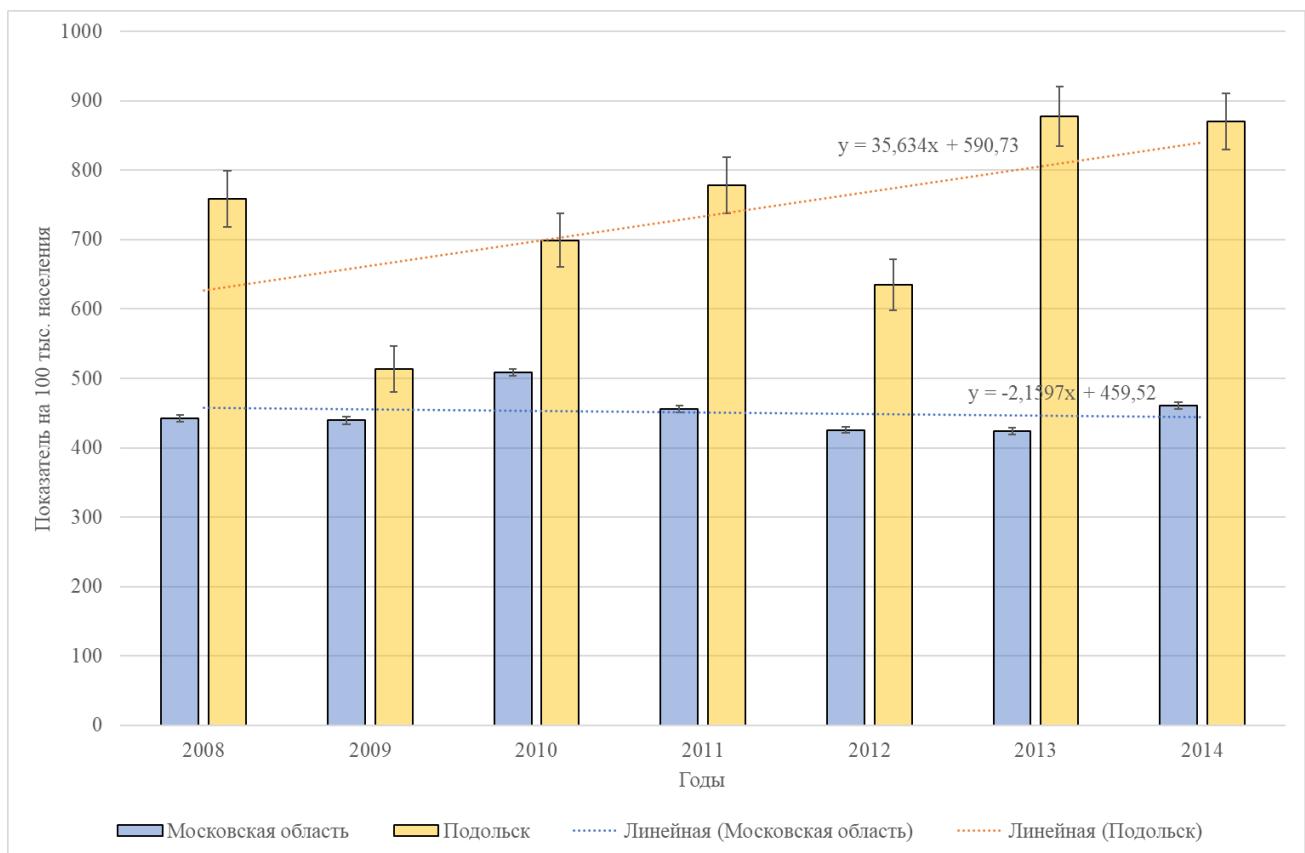


Рисунок 3.1 - Динамика заболеваемости острыми кишечными инфекциями совокупного населения Московской области и города Подольска в 2008-2014 годах (показатели на 100 000 населения)

Заболеваемость ОКИ установленной этиологии в течение указанного выше периода наблюдения имела аналогичные тенденции (рис.3.2) - рост показателей среди населения города Подольска и стабильный уровень с незначительной тенденцией к повышению среди населения Московской области. Среднемноголетний показатель заболеваемости ОКИ установленной этиологии населения Подольска в 2008-2014 годах также был значительно выше, чем в среднем по Московской области: $149,45 \pm 3,39$ против $44,86 \pm 0,30$ на 100 000 населения, соответственно ($p < 0,001$).

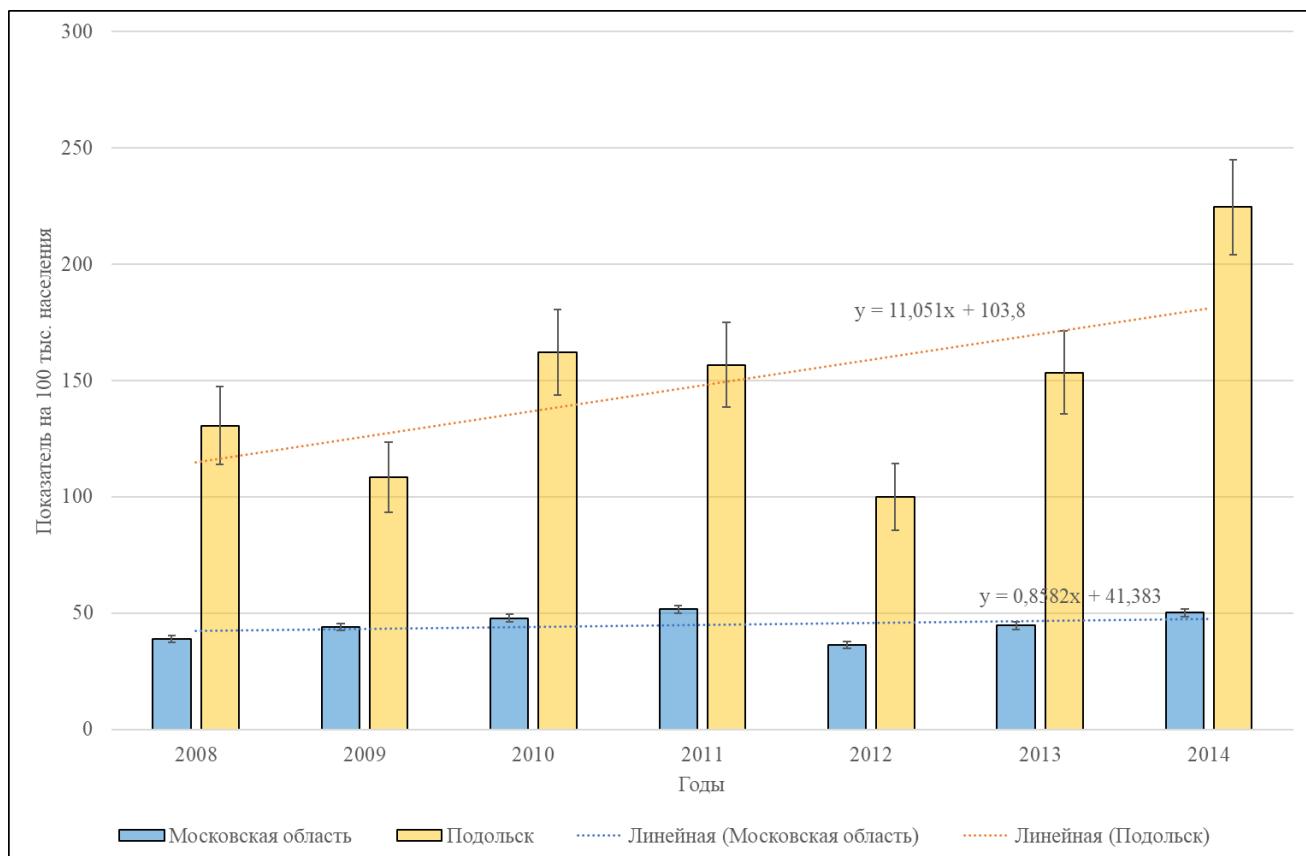


Рисунок 3.2 - Динамика заболеваемости острыми кишечными инфекциями установленной этиологии совокупного населения Московской области и города Подольска в 2008-2014 годах (показатели на 100 000 населения)

Также тенденцию к росту за вышеозначенный период имела и динамика показателей заболеваемости ОКИ неуточненной этиологии в городе Подольске (рис.3.3), в то время как в целом по Московской области уровень заболеваемости ОКИ неустановленной этиологии был относительно стабильным и даже несколько снижался. Темп снижения заболеваемости в Московской области в среднем составил 2,16 %_{ooo} в год (различия показателей выровненной по линии тенденции заболеваемости за первый и последний годы: $t=2,02$, $p=0,043$), темп роста заболеваемости в Подольске составил 33,66 %_{ooo} в среднем за год ($t=5,01$, $p<0,001$). Различие темпов изменения заболеваемости в Московской области и Подольске достоверно ($p<0,001$).

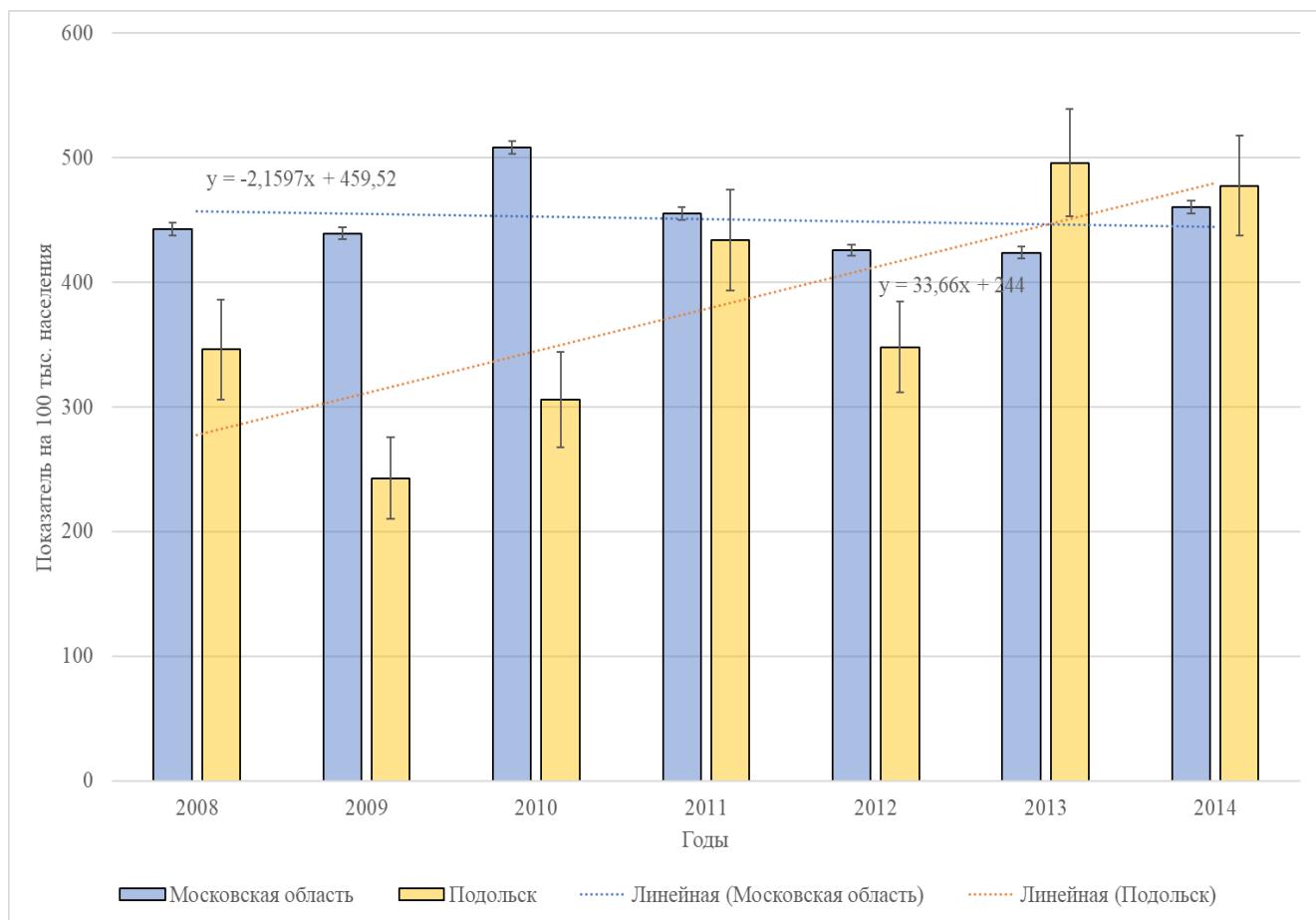


Рисунок 3.3 - Динамика заболеваемости острыми кишечными инфекциями неустановленной этиологии совокупного населения Московской области и города Подольска в 2008-2014 годах (показатели на 100 000 населения)

Средние многолетние показатели заболеваемости ротавирусной инфекцией (РВИ) населения города Подольска в 2008-2014 годах превышали таковые среди совокупного населения Московской области (рис.3.4) – $127,55 \pm 3,13\%$ против $20,66 \pm 0,21\%$. При этом если для заболеваемости в Московской области на фоне низких показателей имелась тенденция к росту ($t=9,57$, $p<0,001$), то для Подольска на фоне высокой заболеваемости наблюдалась слабо выраженная тенденция к снижению заболеваемости ($t=0,089$, $p=0,929$).

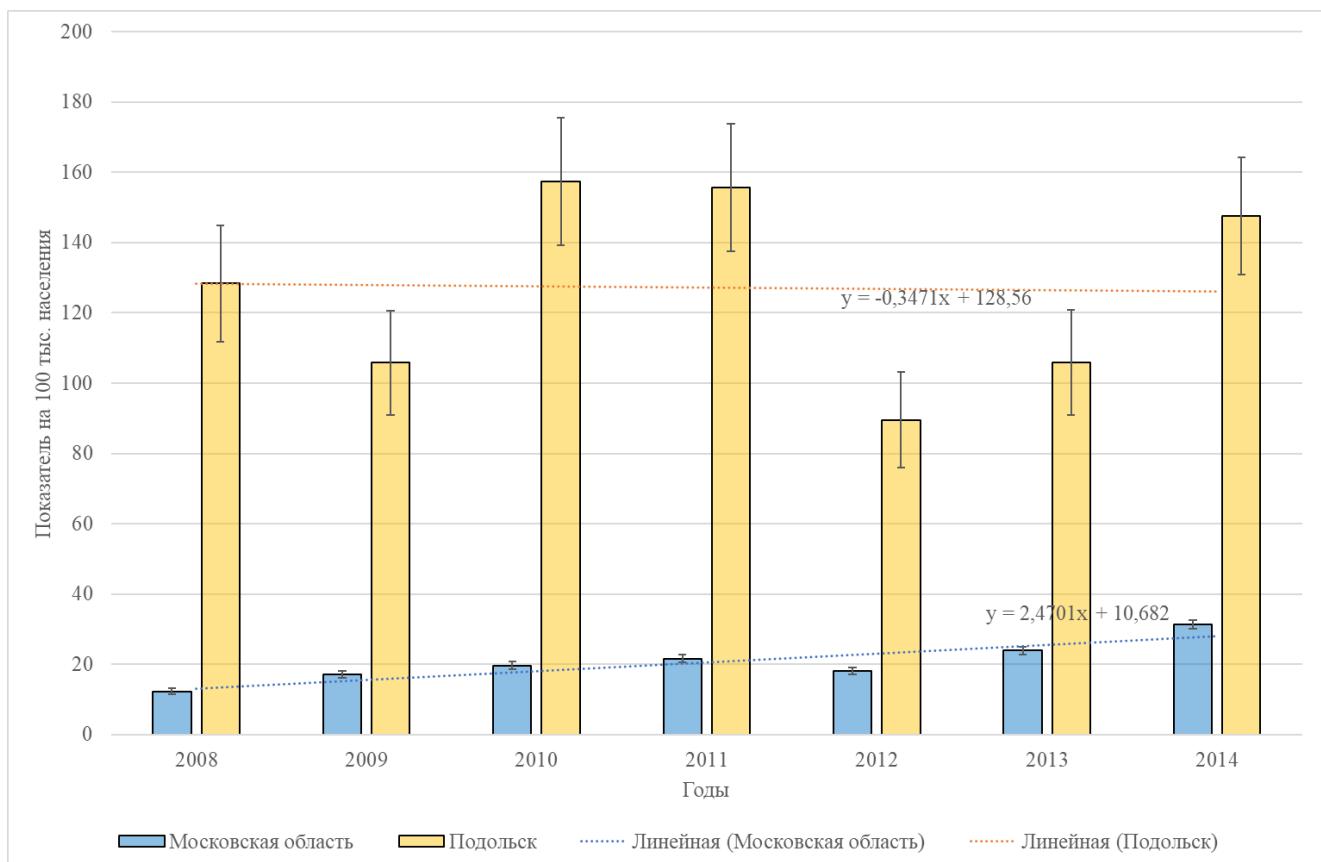


Рисунок 3.4 - Динамика заболеваемости ротавирусной инфекцией совокупного населения Московской области и города Подольска в 2008-2014 годах (показатели на 100 000 населения)

Если уровень заболеваемости РВИ города Подольска до внедрения вакцинопрофилактики был относительно стабильным, то показатели заболеваемости РВИ населения Московской области демонстрировали устойчивую тенденцию к росту, что, по всей вероятности, было связано с улучшением этиологической диагностики этой инфекции.

При графическом анализе данных о заболеваемости РВИ в Подольске было выявлено неравномерное распределение ежегодных показателей, которое можно определить как многолетнюю цикличность. Так, в 2010 и 2014 годах наблюдались эпидемиологически выраженные подъемы заболеваемости: доли разницы показателей в годы подъемов заболеваемости по сравнению с предшествовавшими годами превышали 30%. На диаграмме 3.4 определяются один полный и два неполных эпидемических цикла, длительностью около 3 лет, т.е. «малые» эпидемические циклы. Сравнение доверительных границ показателей

заболеваемости в 2010 (год подъема) и 2009 (год предшествовавшего спада) годах демонстрировало достоверную разницу ($t=4,3$, $p<0,05$).

Изучение возрастной структуры заболевших ротавирусной инфекцией в Подольске в 2008-2014 годах выявило абсолютное преобладание детей в возрасте до 14 лет среди заболевших, их доля составляла от 89,9 до 99,5% (рис.3.5), что позволило предположить, что циклические изменения среднегодового показателя заболеваемости связаны с пополнением контингента восприимчивых лиц среди детей за счет рождаемости.

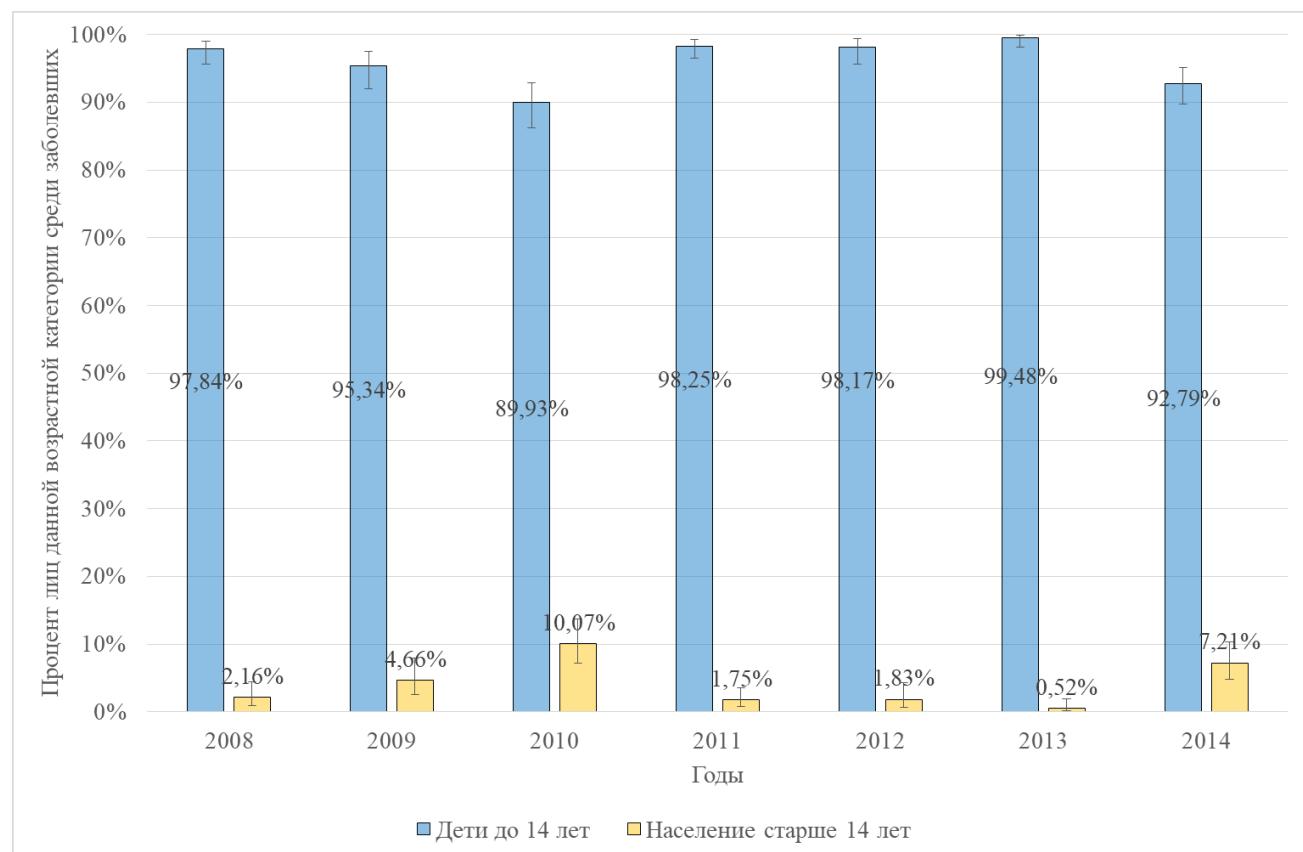


Рисунок 3.5 - Доля детей до 14 лет среди заболевших ротавирусной инфекцией в Подольске в 2008-2014 годах (%)

Более детальный анализ повозрастного распределения детей, заболевших РВИ, подтвердил тенденцию роста удельного веса детей в возрасте до 2-х лет включительно среди заболевших (рис.3.6). Так, за рассматриваемый период доля детей в возрасте до 1 года увеличилась практически в 2 раза: с 6,64% в 2008 году до 13,43% в 2014 году.

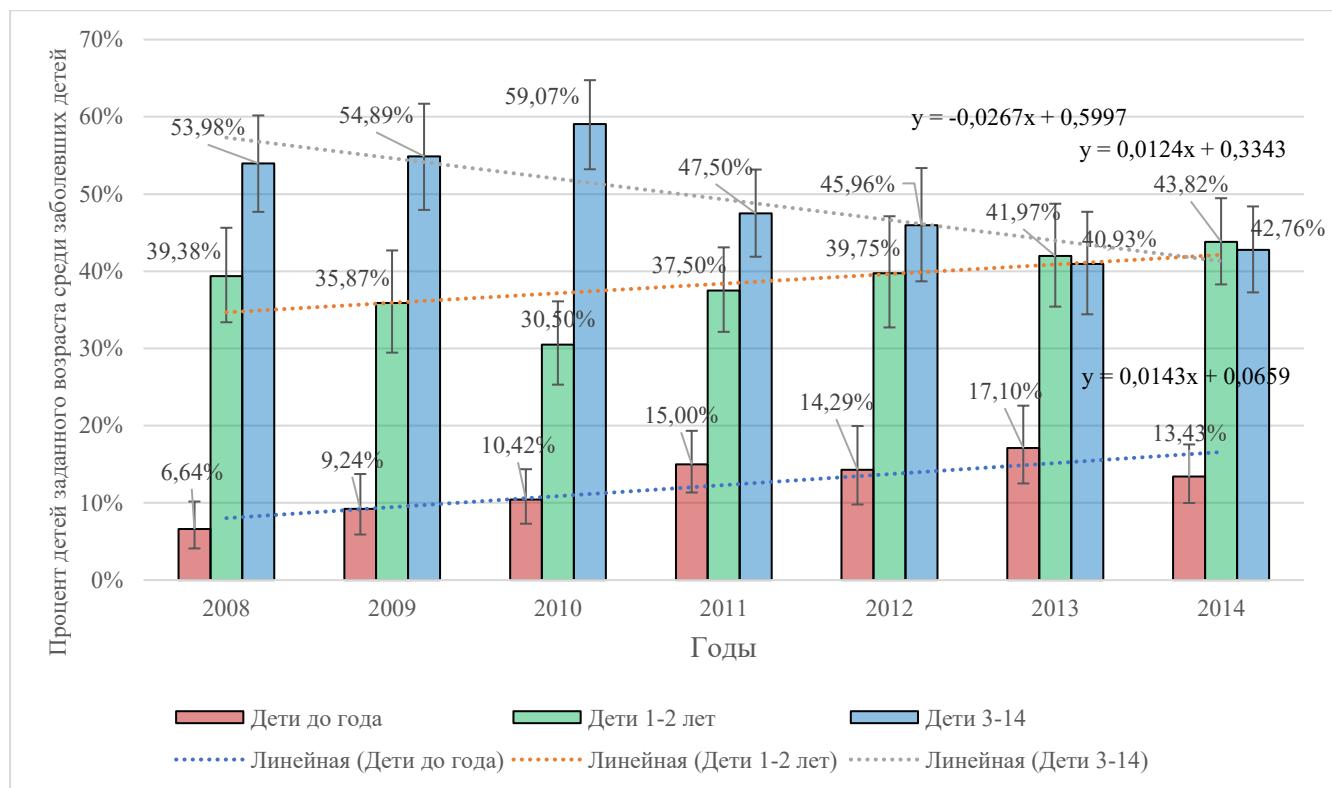


Рисунок 3.6 – Возрастная структура детей до 14 лет, заболевших ротавирусной инфекцией в Подольске в 2008-2014 годах (%)

Однако тенденции изменения удельного веса детей первых двух лет жизни не совпадали с наблюдавшейся цикличностью среднегодовых показателей заболеваемости, в то время как колебания процента детей 3-14 лет, т.е. тех возрастных групп, в которых большинство детей посещают организованные коллективы, умеренно коррелировали с показателем заболеваемости РВИ совокупного населения (коэффициент ранговой корреляции Спирмена $r_s=0,32$). Таким образом, вероятно, на уровень заболеваемости совокупного населения определяющее влияние оказывала вспышечная заболеваемость в организованных детских коллективах в образовательных организациях.

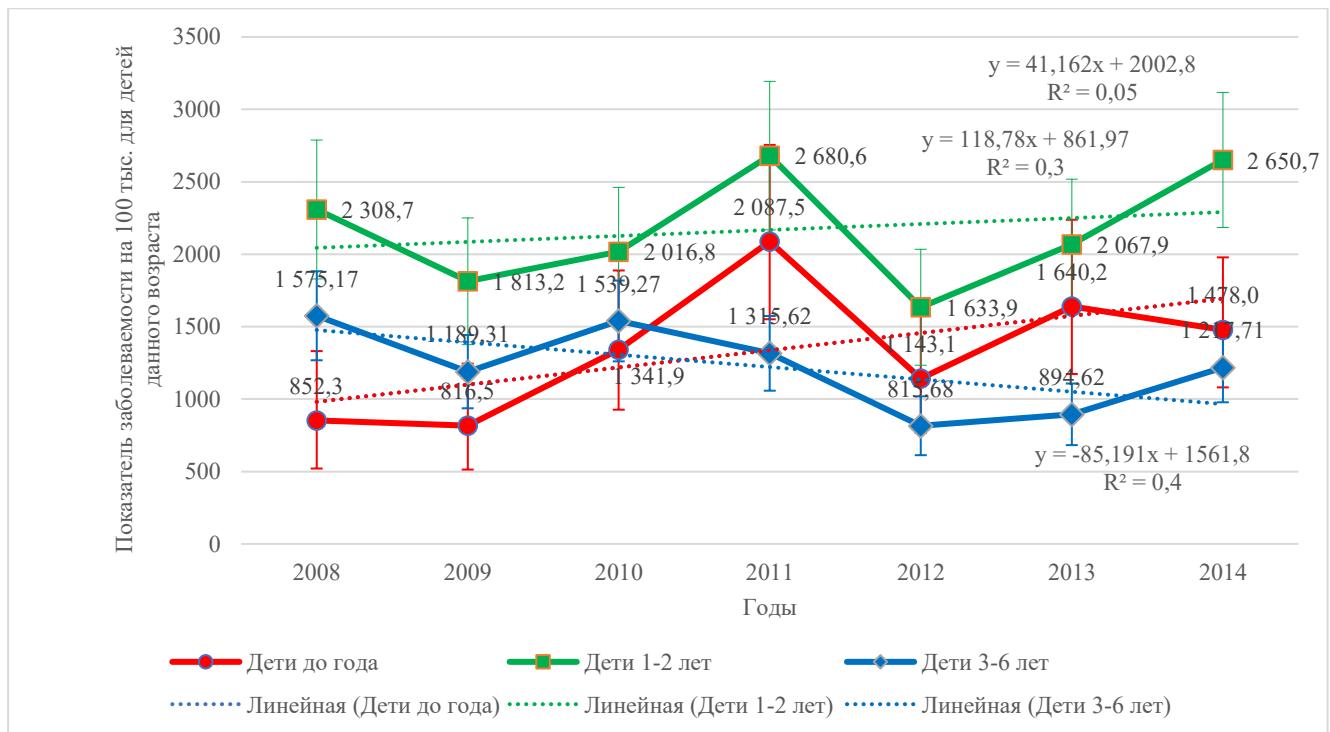


Рисунок 3.7 - Динамика заболеваемости ротавирусной инфекцией детей разных возрастных групп в Подольске в 2008-2014 годах (показатели на 100 000 лиц данного возраста)

Анализ динамики интенсивных показателей заболеваемости РВИ детей различных возрастных групп (рис.3.7) позволил выявить синхронный характер колебаний заболеваемости детей 3-6 лет с показателями заболеваемости совокупного населения Подольска, что подтверждает сформулированный выше вывод, однако корреляционный анализ показал слабую степень прямой зависимости между данными величинами: коэффициент ранговой корреляции Спирмена составил $r_s = 0,21$.

При этом максимальные уровни заболеваемости РВИ регистрировали среди детей первых лет жизни. Так, показатели заболеваемости детей в возрасте 1-2 лет практически в 20 и более раз превышали таковые среди совокупного населения города, а показатели заболеваемости детей в возрасте до 1 года – в 10 и более раз. Следовательно, дети в возрасте до 2-х лет включительно являлись группой высокого риска заболевания РВИ в Подольске в 2008-2014 годах. Наблюдались циклические изменения уровня заболеваемости детей первых лет жизни, однако колебания среднегодовых показателей заболеваемости детей данных возрастных

групп были асинхронны по отношению к показателям среди совокупного населения: эпидемический подъем заболеваемости детей до 2-х лет был на год позже, чем среди населения в целом.

К началу проекта по вакцинопрофилактике РВИ в Подольске наблюдалась тенденция роста показателя госпитализации пациентов с данным диагнозом (рис.3.7). Среднегодовой уровень госпитализации возрос с 3,9% до 55,7% ($t=7,51$, $p<0,001$).

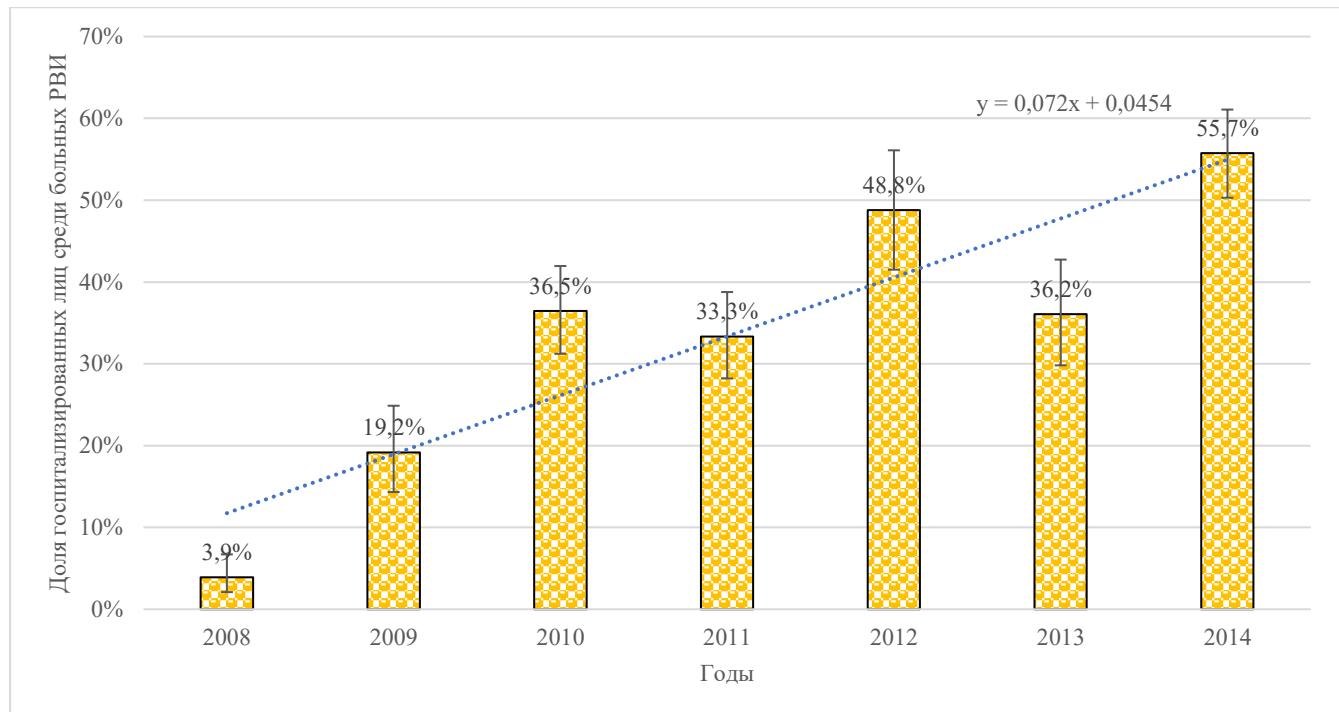


Рисунок 3.8 - Доля госпитализированных больных ротавирусной инфекцией в Подольске в 2008-2014 годах (%)

Поскольку большинство заболевших РВИ составляли дети до 14 лет (рис.3.5), целесообразно было оценить показатель госпитализации среди больных данной возрастной группы (рис.3.9). Ожидаемо выявили рост процента госпитализированных с 3,54% в 2008 году до 54,42% в 2014 году ($t=7,25$, $p<0,001$).

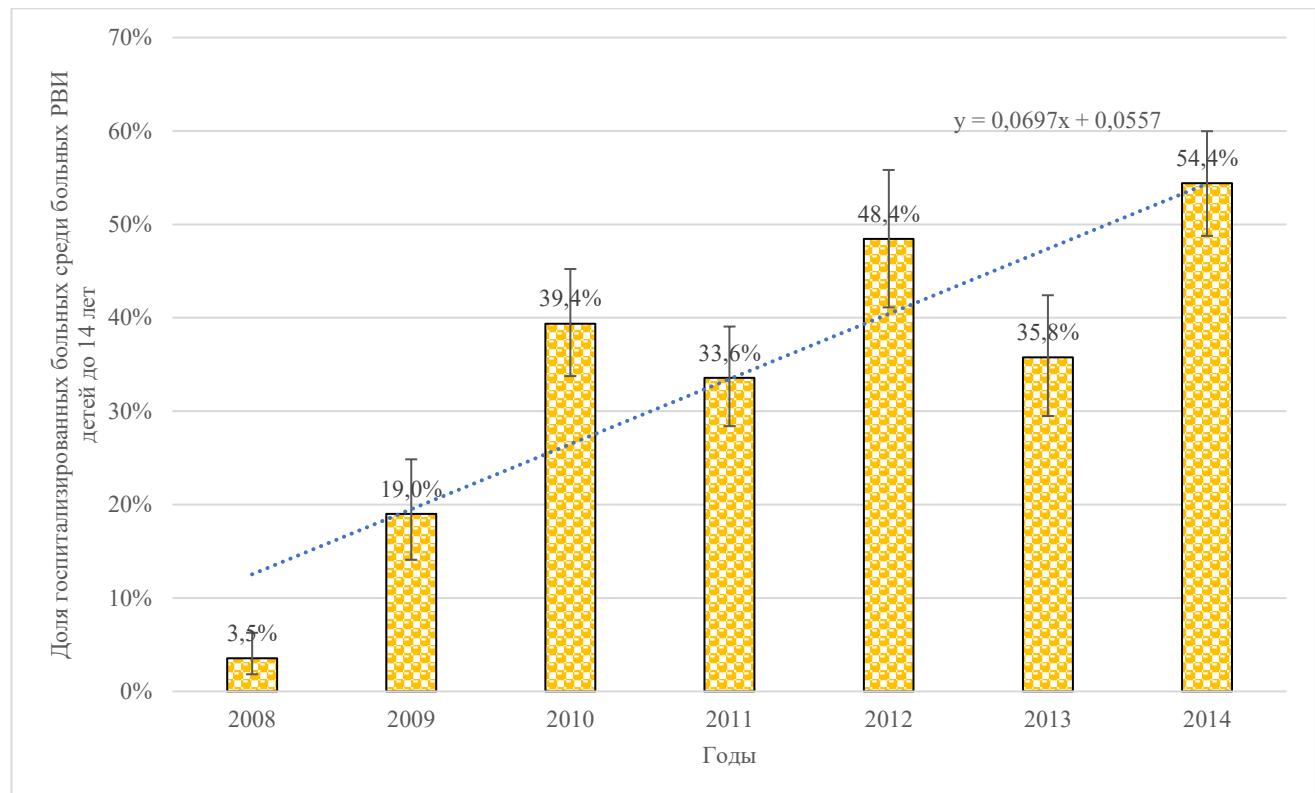


Рисунок 3.9 - Доля госпитализированных больных ротавирусной инфекцией детей в возрасте до 14 лет в Подольске в 2008-2014 годах (%)

Как было показано выше, группой риска по заболеваемости РВИ являлись дети в возрасте до 2-х лет. Известно, что у детей раннего возраста эта инфекция протекает наиболее тяжело. В связи с этим необходимо было провести оценку уровня госпитализации среди заболевших детей первых лет жизни (рис.3.10).

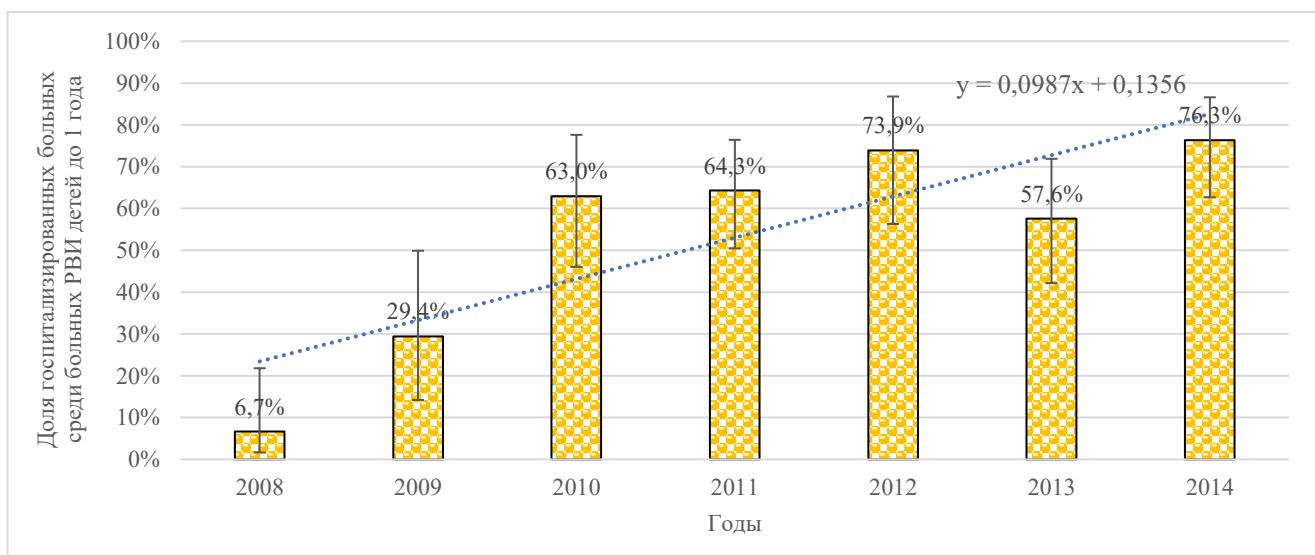


Рисунок 3.10 - Доля госпитализированных больных ротавирусной инфекцией детей в возрасте до 1 года в Подольске в 2008-2014 годах (%)

Установлено, что показатель госпитализации среди данной категории больных увеличился за период наблюдения с 6,67% до 76,32% ($t=8,13$, $p<0,001$).

Аналогичная динамика уровня госпитализации выявлена и среди детей, заболевших РВИ в возрасте 1-2 лет (рис.3.11): показатель госпитализации возрос с 2,25% до 63,71% ($t=8,28$, $p<0,05$). Возможно, что рост госпитализаций среди детей данного возраста, больных РВИ, был обусловлен не только тяжестью заболевания, но и необходимостью его этиологической расшифровки в условиях стационара.

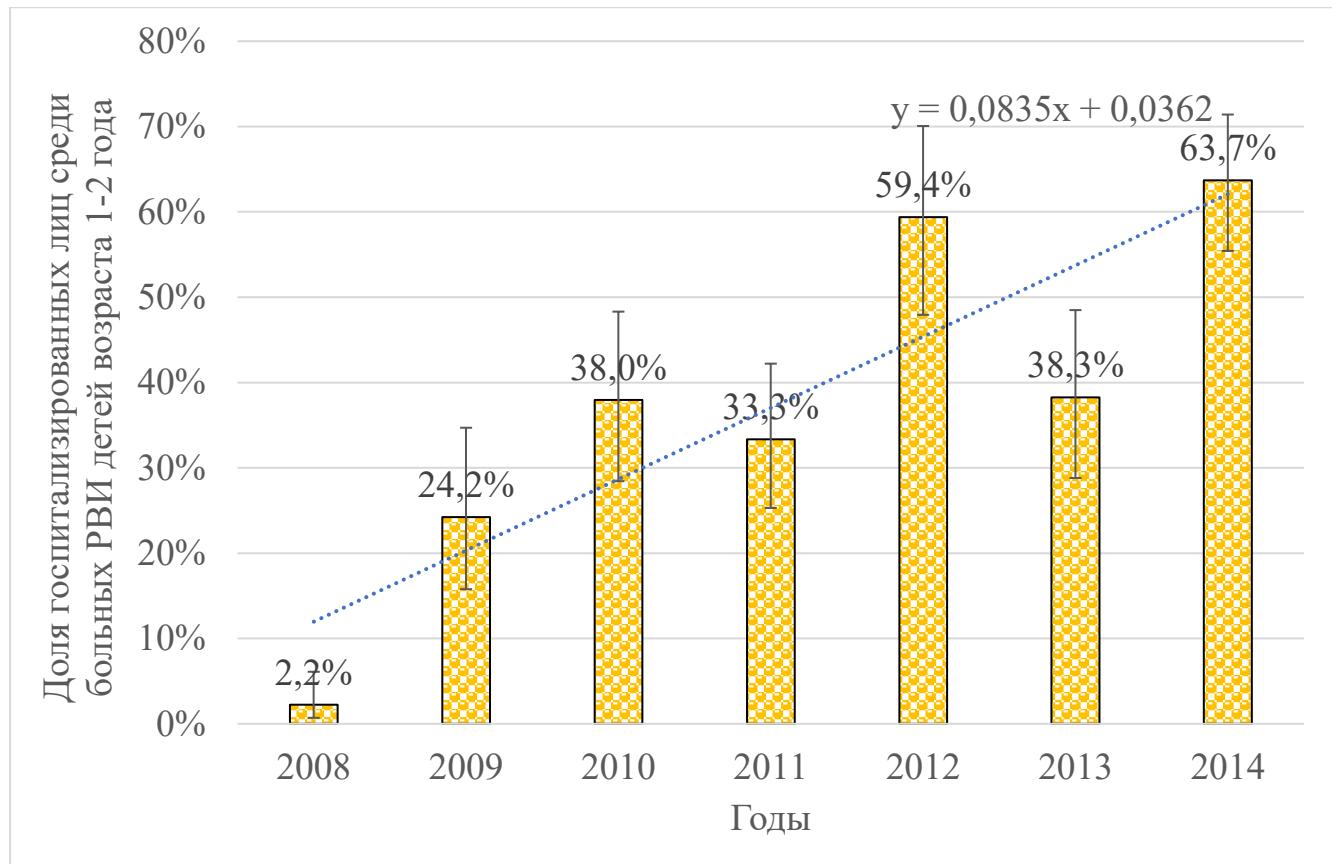


Рисунок 3.11- Доля госпитализированных больных ротавирусной инфекцией детей в возрасте 1-2 лет в Подольске в 2008-2014 годах (%)

Динамика показателей заболеваемости ротавирусной инфекцией, потребовавшей госпитализации, детей до 6 лет в Подольске в 2008-2014 годах (рис.3.12) демонстрировала тенденцию к росту, наиболее выраженную среди детей в возрасте до 1 года и 1-2 лет, что дополнительно характеризовало детей данных возрастных групп как контингенты риска в отношении заболевания ротавирусной инфекцией тяжелого течения.

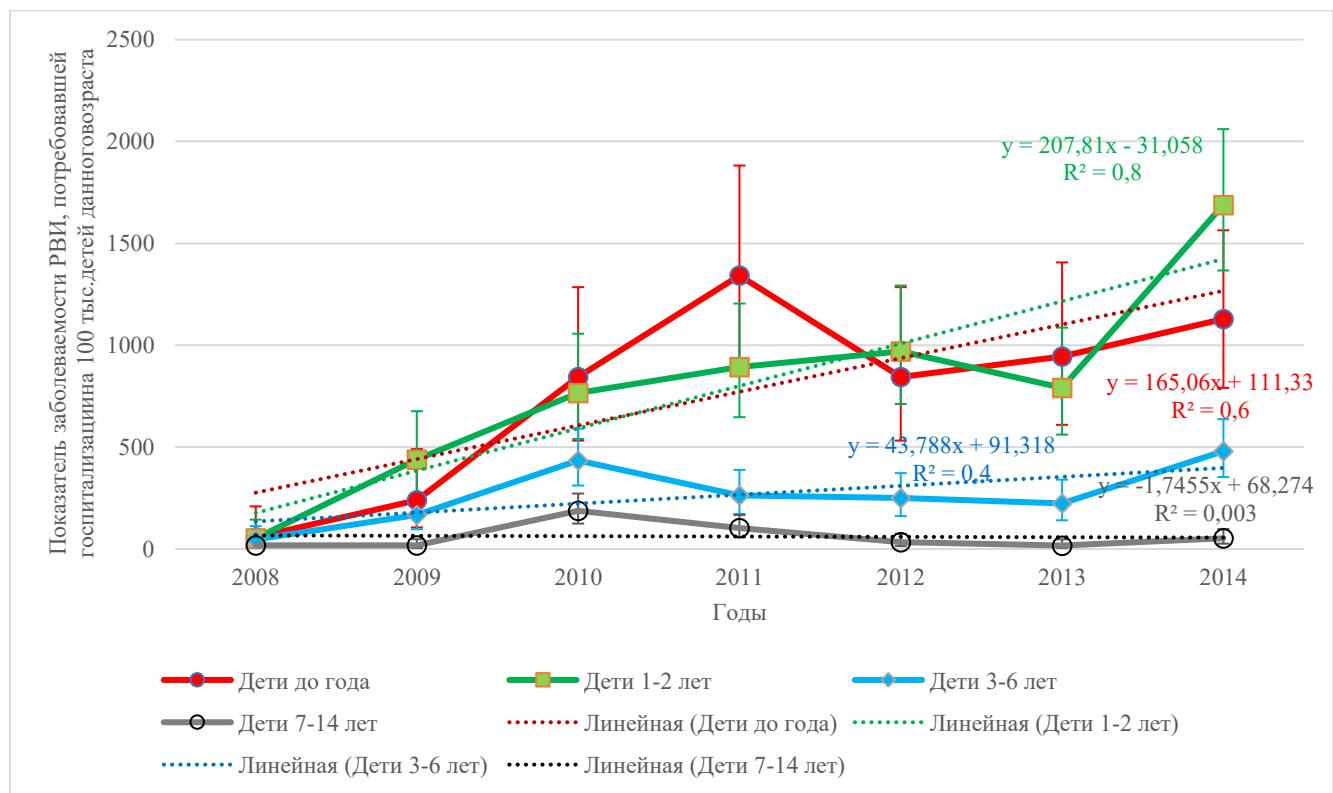


Рисунок 3.12 - Динамика показателей заболеваемости ротавирусной инфекцией, потребовавшей госпитализации, детей до 14 лет в Подольске в 2008-2014 годах (на 100 000 лиц данного возраста)

Сравнение среднегодовых уровней госпитализации больных РВИ детей разных возрастных групп до 14 лет включительно позволило выявить статистически достоверную разницу между соответствующими показателями (табл.3.1).

Таблица 3.1 — Достоверность различий средней многолетней доли госпитализированных с РВИ детей различных возрастных групп при попарном сравнении

Возрастная группа 1	Возрастная группа 2	Уровень значимости разности показателей р
Дети до года	Дети 1-2 лет	0,002
Дети до года	Дети 3-6 лет	<0,001
Дети до года	Дети 7-14 лет	0,050
Дети 1-2 лет	Дети 3-6 лет	<0,001
Дети 1-2 лет	Дети 7-14 лет	0,047
Дети 3-6 лет	Дети 7-14 лет	<0,001

Динамика показателей заболеваемости ОКИ неуточненной этиологии, потребовавших госпитализации, среди совокупного населения г. Подольска до старта вакцинопрофилактики РВИ имела тенденцию к росту (рис.3.13).

Выявлена корреляция показателей заболеваемости ОКИ неуточненной этиологии, потребовавших госпитализации, и показателей заболеваемости РВИ совокупного населения г. Подольска, что позволило предположить, что значительное число случаев ОКИ неуточненной этиологии составляли заболевания РВИ (коэффициент корреляции Пирсона $r = 0,9$, прямая сильная корреляционная связь).

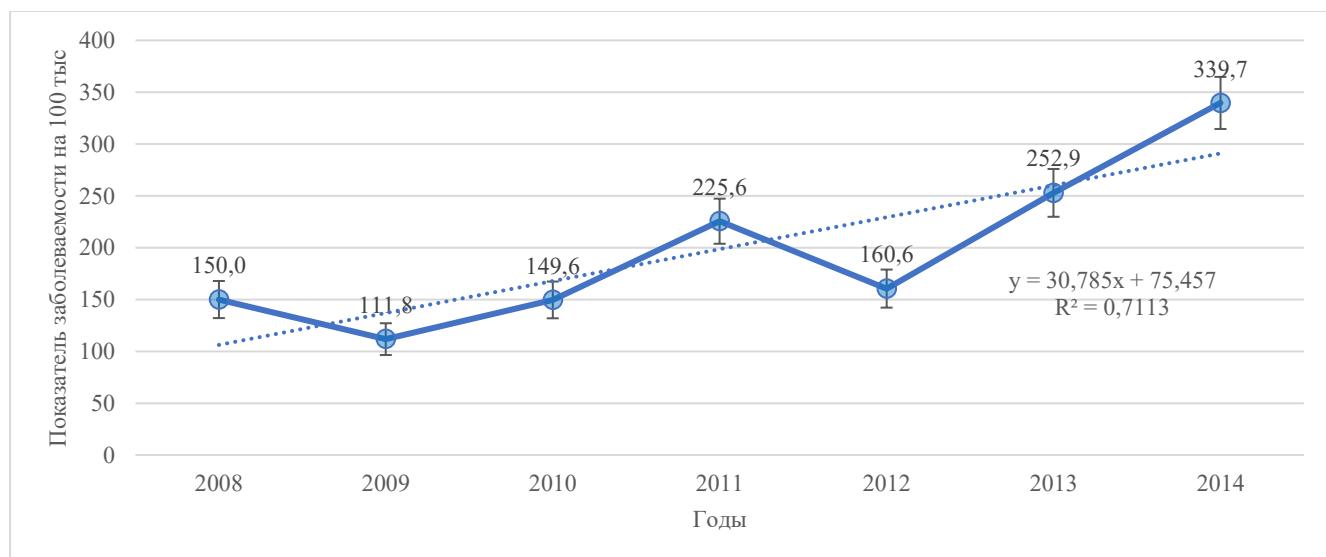


Рисунок 3.13 - Динамика показателей заболеваемости ОКИ неуточненной этиологии, потребовавших госпитализации, населения Подольска в 2008-2014 годах (на 100 000 совокупного населения).

3.2. Проявления эпидемического процесса ротавирусной инфекции на территории города Подольска Московской области после внедрения вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции

В период с 2015 по 2024 год в целом по Московской области уровень заболеваемости ОКИ стабильно снижался (рис.3.14), что, вероятно, было обусловлено, прежде всего, противоэпидемическими мероприятиями в отношении новой коронавирусной инфекции в 2020-2021 годах. В Подольске наблюдалась

подобная тенденция динамики показателей заболеваемости ОКИ, однако темп снижения был выше: заболеваемость в среднем за год снижалась на 99,6‰, или на 30,4% от среднего многолетнего показателя, в то время как в Московской области – на 33,83‰, или на 10,2% от средней многолетней (различия достоверны, $p<0,001$).

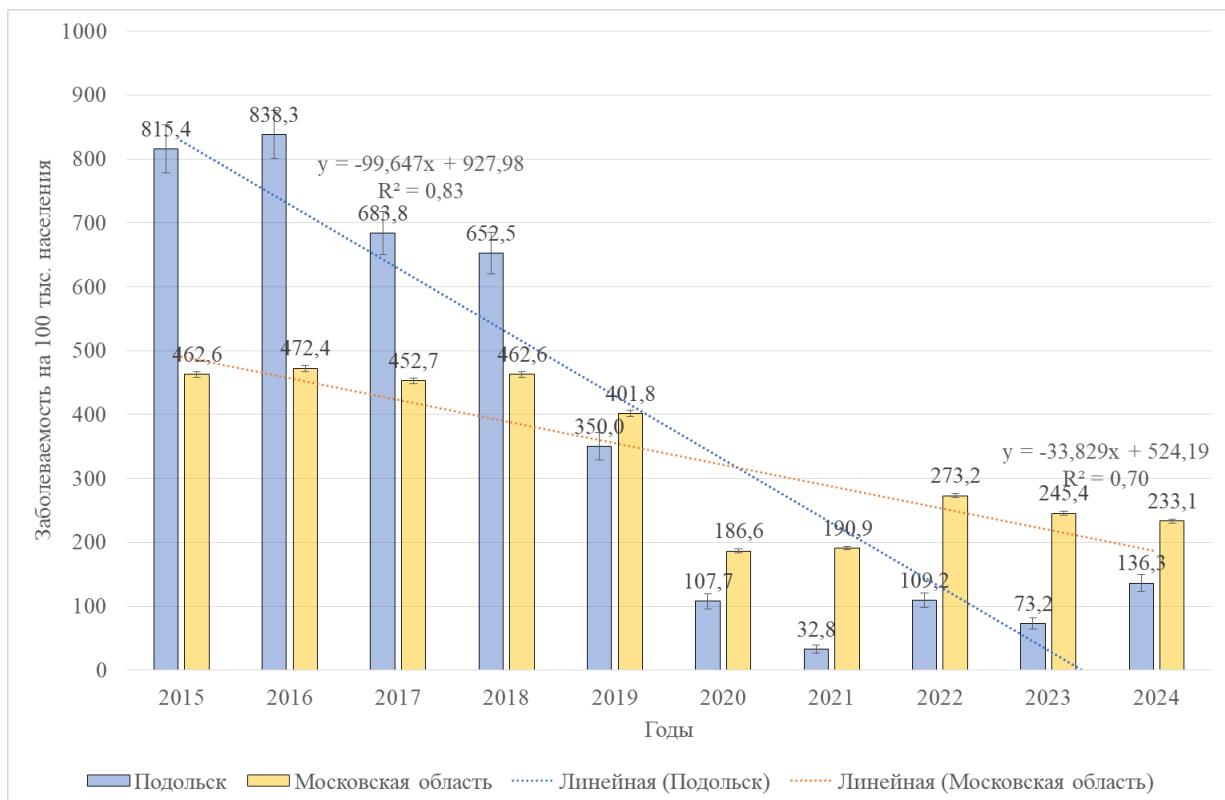


Рисунок 3.14 - Динамика заболеваемости острыми кишечными инфекциями совокупного населения Московской области и города Подольска в 2015-2024 годах (показатели на 100 000 населения)

При этом если в Московской области направление тенденции по сравнению с периодом 2008-2014 годы осталось прежним, то в Подольске тенденция изменила знак на противоположный и рост заболеваемости сменился ее снижением. Среднемноголетний показатель заболеваемости ОКИ населения Подольска за 2015-2024 годы практически сравнялся с таковым по Московской области: $327,9 \pm 3,3$ против $331,4 \pm 0,6$ на 100 000 населения, соответственно ($p=0,303$, различия недостоверны).

Коэффициенты корреляции показателей заболеваемости ОКИ в г. Подольске с абсолютным числом детей, получивших хотя бы одну прививку

против РВИ, составили Спирмена $r_s = -0,6$ Пирсона $r = -0,7$ (коэффициент детерминации $R^2 = 0,36$ и $0,49$, соответственно), что свидетельствует об обратной корреляционной связи средней силы. Корреляционной связи показателей заболеваемости с показателем охвата вакцинацией выявлено не было (коэффициент Спирмена $r_s = -0,2$, Пирсона $r = -0,2$, коэффициент детерминации $R^2 = 0,04$ и $0,04$, соответственно, что свидетельствует о корреляционной связи слабой силы, не значимой статистически).

Заболеваемость ОКИ установленной этиологии в течение указанного выше периода наблюдения имела аналогичные тенденции (рис.3.15), однако темпы снижения заболеваемости были неодинаковыми. В Подольске заболеваемость в среднем за год снижалась на $22,5\%$, или на $35,5\%$ от средней многолетней, для Московской области – на $5,19\%$, или на $14,0\%$ от средней многолетней ($p < 0,001$, т.е. различия достоверны).

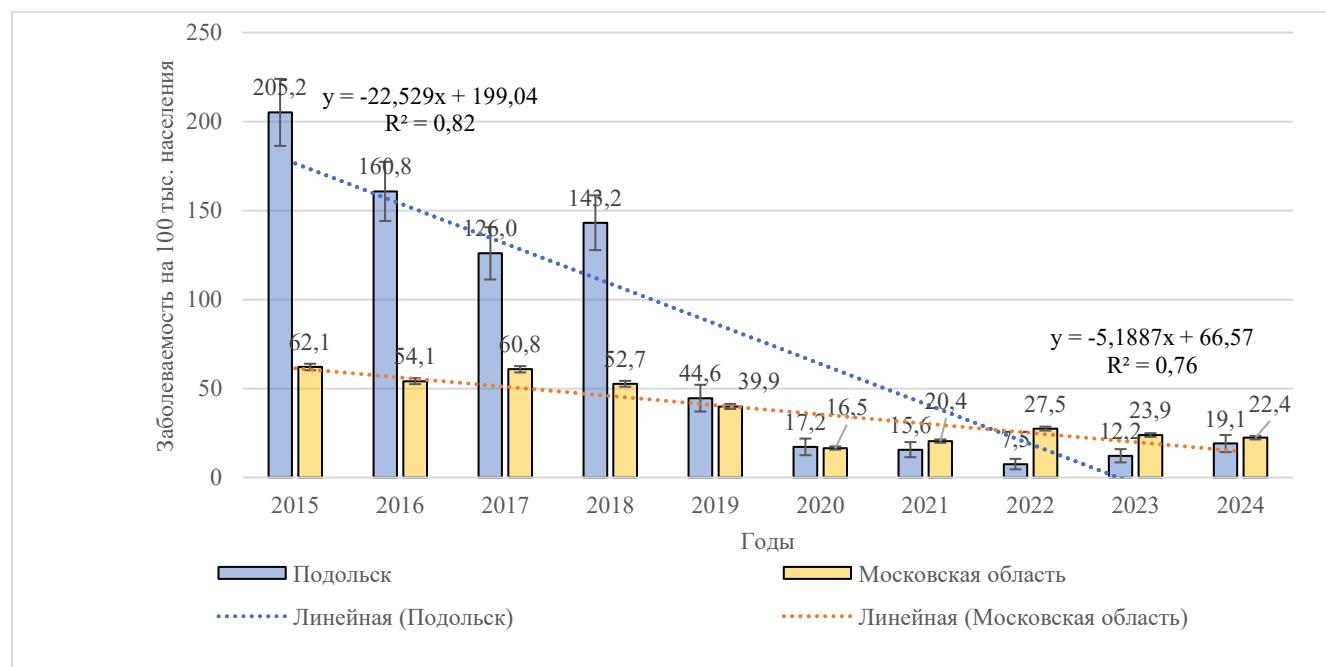


Рисунок 3.15 - Динамика заболеваемости острыми кишечными инфекциями установленной этиологии совокупного населения Московской области и города Подольска в 2015-2024 годах (показатели на 100 000 населения)

Однако среднемноголетний показатель заболеваемости ОКИ установленной этиологии населения Подольска за 2015 - 2024 годы был выше, чем

по Московской области: $63,5 \pm 1,4$ против $37,5 \pm 0,2$ на 100 000 населения, соответственно, различия достоверны ($p < 0,001$).

Результаты расчета коэффициента корреляции Пирсона показателей заболеваемости ОКИ уточненной этиологии в г. Подольске с числом детей, получивших хотя бы одну прививку против РВИ, свидетельствовали о наличии корреляционной обратной связи средней силы: $r = -0,6$ (коэффициент детерминации $r^2=0,36$).

За 2015 - 2024 годы снизилась и заболеваемость ОКИ неуточненной этиологии (рис.3.16). При этом в Подольске заболеваемость в среднем за год снижалась на 45,7 случая на 100 000 населения или на 9,7% от средней многолетней, в Московской области – на 27,2, или на 9,7% от средней многолетней (различия достоверны, $p < 0,001$), то есть на фоне вакцинопрофилактики РВИ темпы снижения заболеваемости ОКИ неуточненной этиологии в Подольске были существенно выше.

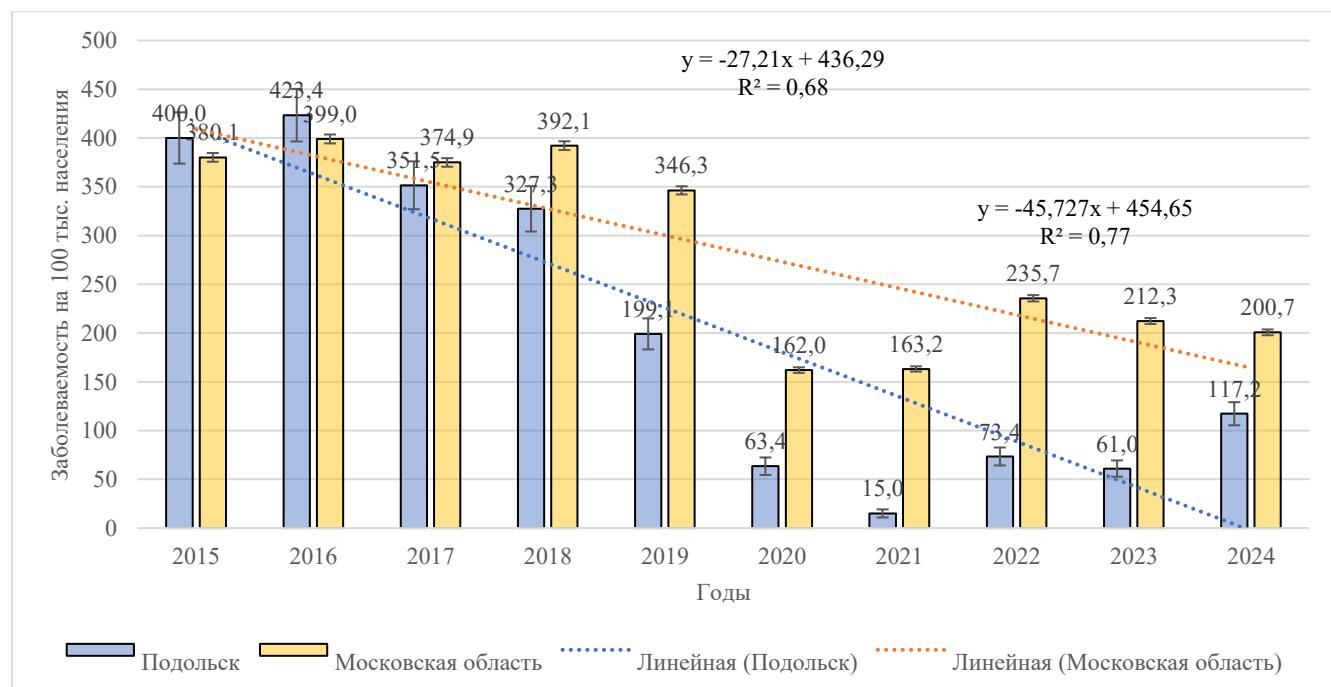


Рисунок 3.16 - Динамика заболеваемости острыми кишечными инфекциями неустановленной этиологии совокупного населения Московской области и города Подольска в 2015-2024 годах (показатели на 100 000 населения)

Необходимо отметить, что среднемноголетний показатель заболеваемости ОКИ неустановленной этиологии населения Подольска за 2015 - 2024 годы был

значительно ниже, чем в среднем по Московской области: $178,6 \pm 2,5$ против $281,2 \pm 0,6$ на 100 000 населения, соответственно ($p < 0,001$).

Коэффициент корреляции Пирсона показателей заболеваемости ОКИ неуточненной этиологии в г. Подольске с числом детей, получивших хотя бы одну прививку против РВИ, свидетельствует о наличии корреляционной обратной связи средней силы ($r = -0,6$; коэффициент детерминации $R^2 = 0,36$).

После внедрения вакцинопрофилактики направление динамики показателей заболеваемости ротавирусной инфекцией (РВИ) населения города Подольска в 2015-2024 годах изменилось на снижение, вектор динамики заболеваемости РВИ в Московской области также изменил знак на противоположный по сравнению с периодом 2008-2014 годов (рис.3.17), хотя значения показателей в Подольске значительно превышали таковые среди совокупного населения Московской области (с учетом доверительных интервалов) вплоть до 2021 года.

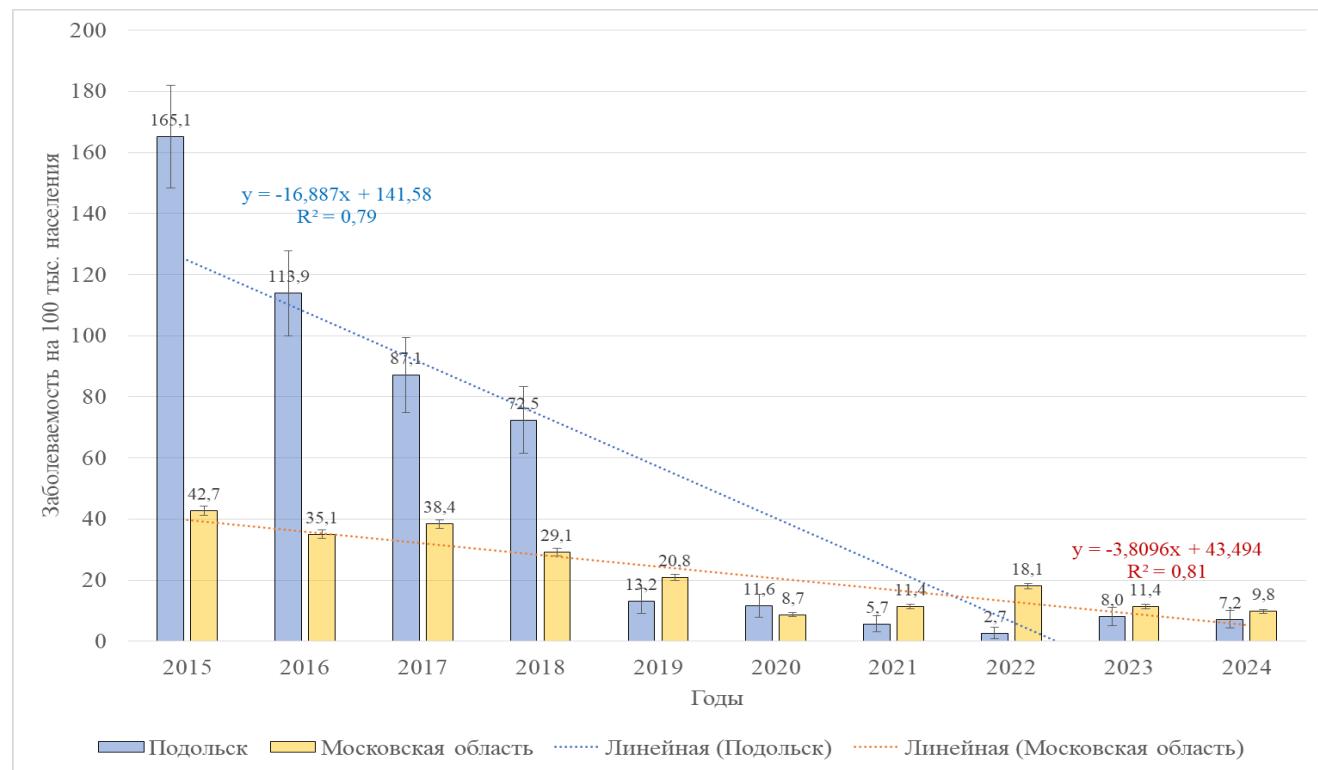


Рисунок 3.17 - Динамика заболеваемости ротавирусной инфекцией совокупного населения Московской области и города Подольска в 2015-2024 годах (показатели на 100 000 населения)

Темпы снижения заболеваемости РВИ в Подольске значимо превышали таковые среди населения Московской области: в Подольске заболеваемость в

среднем за год снижалась на 16,9%_{ooo}, или на 22,0% от средней многолетней, в Московской области – на 3,8%_{ooo}, или на 17,4% от средней многолетней ($p<0,001$, различия достоверны).

Среднемноголетний показатель заболеваемости ротавирусной инфекцией населения Подольска за 2015-2024 годы также был выше, чем в среднем по Московской области: $40,2\pm1,2$ случая на 100 000 населения против $21,2\pm0,2$ на 100 000 населения, соответственно ($p<0,001$).

На заболеваемость РВИ безусловно оказали влияние противоэпидемические мероприятия в отношении новой коронавирусной инфекции. Однако при исключении периода распространения COVID-19 (2020-2021 годы) из расчета среднемноголетнего показателя (СМП) оказалось, что после внедрения вакцинопрофилактики СМП заболеваемости РВИ в Подольске снизился по сравнению с периодом 2008-2014 годов в 1,4 раза (с 127,55 %_{ooo} до 90,36%_{ooo}), а соответствующий СМП в Московской области увеличился в 1,3 раза с 16,5 %_{ooo} до 21,2 %_{ooo}. Кроме того, в период 2022-2024 годов СПМ заболеваемости РВИ в Подольске составил 6,0 на 100 000 населения, что в 15,1 раза ниже, чем СМП 2015-2019 годов, в то время как СМП РВИ в Московской области составил 13,1%_{ooo}, что лишь на 21% ниже СМП 2015-2019 годов в регионе и в 2,2 раза выше, чем аналогичный показатель за 2022-2024 годы в Подольске ($p<0,001$).

Все это свидетельствовало о дополнительном положительном влиянии мероприятий против новой коронавирусной инфекции как на уже сложившуюся тенденцию снижения показателей заболеваемости ротавирусной инфекции в городе Подольске на фоне проводимой вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции, так и на тенденцию роста показателей заболеваемости РВИ в Московской области до 2019 года.

После внедрения вакцинопрофилактики РВИ в динамике заболеваемости этой инфекцией в Подольске цикличность приобрела менее выраженный характер: разница показателей в годы подъемов заболеваемости (2016 и 2022 годы) по сравнению с предшествовавшими годами спада уменьшилась (с 30% до 17%).

Продолжительность полного эпидемического цикла увеличилась с 3 до 7 лет за счет фазы циклического снижения с 2017 по 2020 год включительно.

В возрастной структуре заболевших ротавирусной инфекцией в Подольске в 2015-2024 годах по-прежнему преобладали дети в возрасте до 14 лет, их доля составляла от 88,9 до 95,8%, в среднем – 91,7% (рис.3.18).

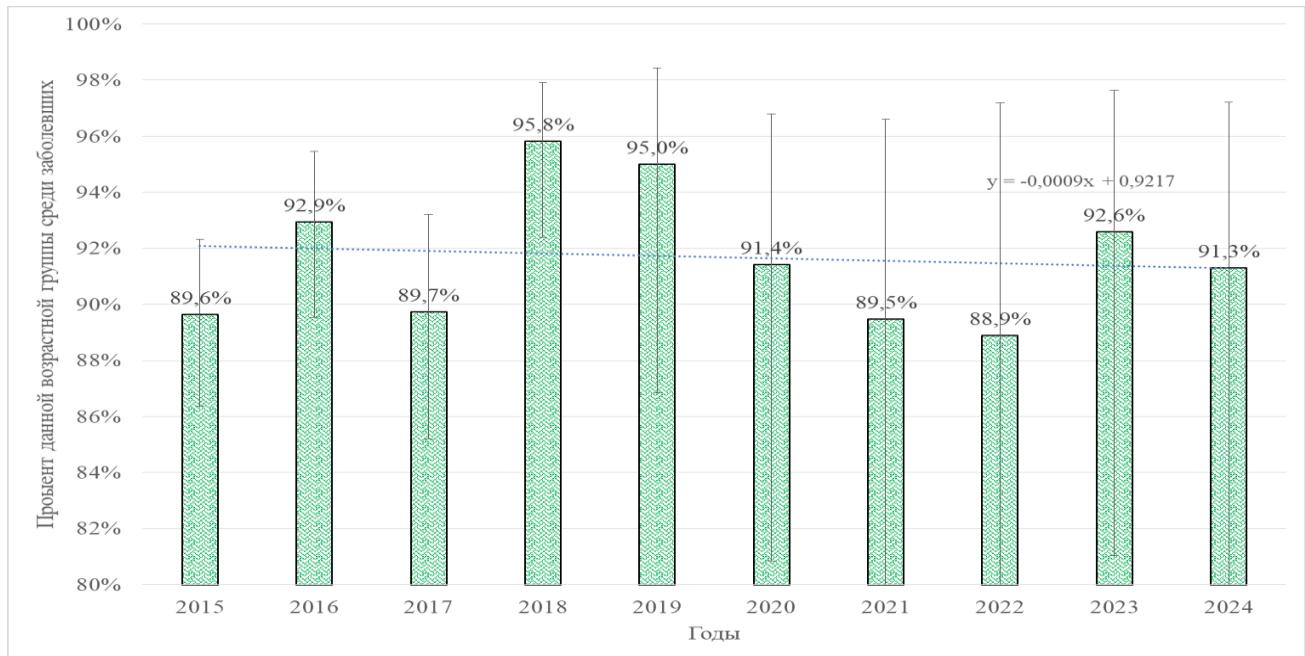


Рисунок 3.18 - Доля детей в возрасте до 14 лет среди заболевших ротавирусной инфекцией в Подольске в 2015-2024 годах (%)

Однако после внедрения вакцинопрофилактики изменились на противоположные тенденции динамики удельного веса детей первых лет жизни, а также детей 3-6 лет: удельный вес детей первых лет жизни снижался, а детей более старших возрастных групп увеличивался (рис.3.19, 3.19б).

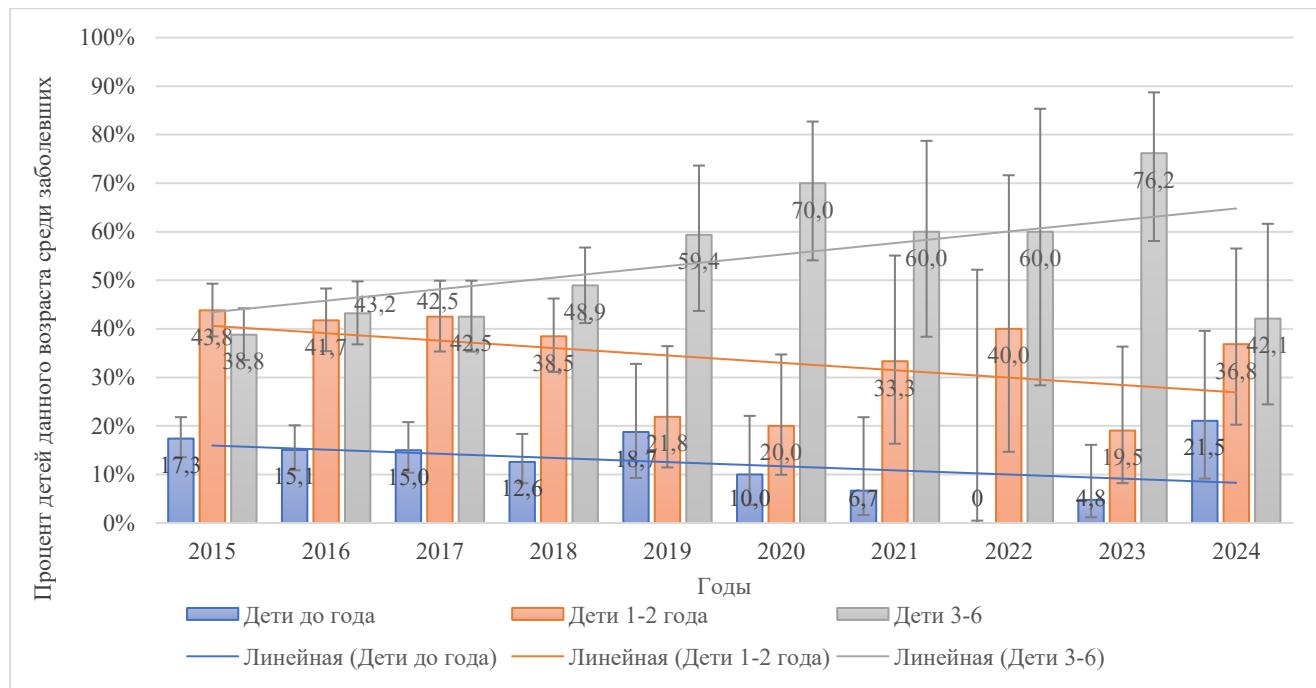


Рисунок 3.19а - Возрастная структура детей до 6 лет, заболевших ротавирусной инфекцией в Подольске в 2015-2024 годах (%)

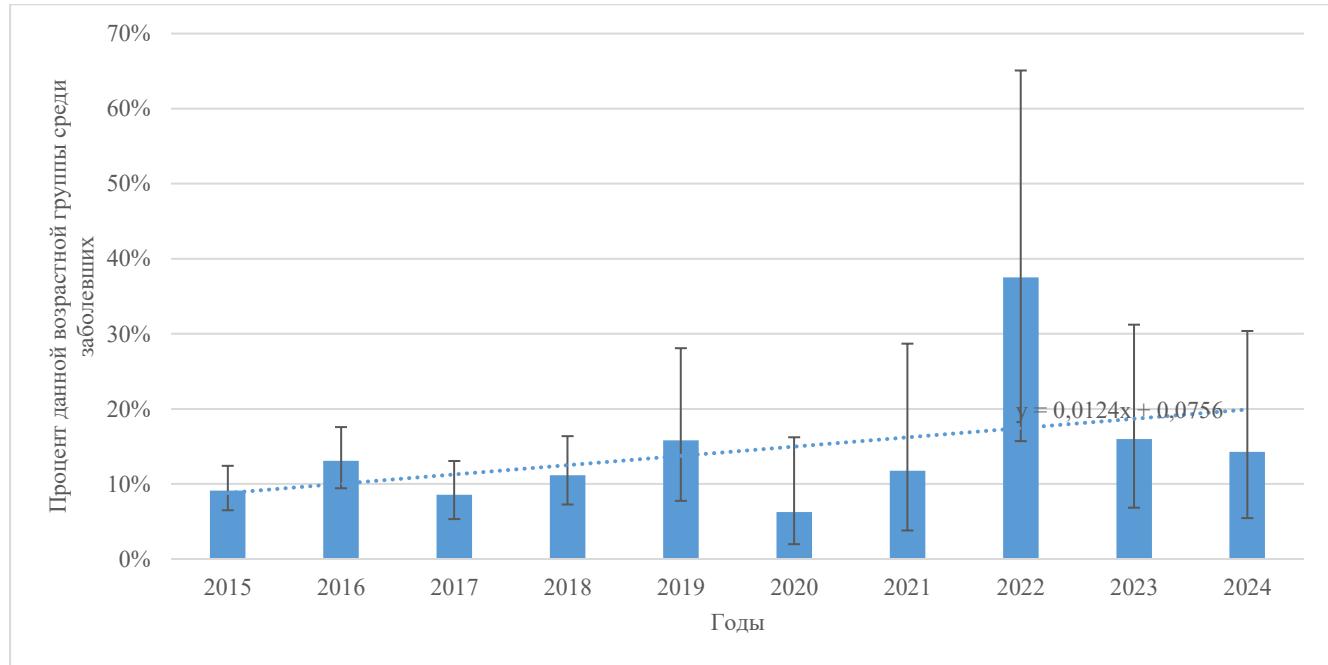


Рисунок 3.19б - Доля детей 7-14 лет среди заболевших ротавирусной инфекцией детей в Подольске в 2015-2024 годах (%)

Коэффициенты корреляции Пирсона удельного веса заболевших РВИ в г. Подольске детей до года, 1-2 лет, 3-6 лет и 7-14 лет с числом детей, получивших прививки против РВИ $r^{\text{до года}} = 0,9$, $r^{1-2 \text{ года}} = 0,9$, $r^{3-14 \text{ лет}} = 0,9$ (коэффициент

детерминации для удельного веса детей с 0 до 14 лет $r^2=0,81$), что отражает прямые зависимости сильной степени удельного веса детей до 14 лет разных возрастных групп среди заболевших РВИ от числа детей, получивших прививки против этой инфекции.

Анализ интенсивных показателей заболеваемости РВИ детей различных возрастных групп в 2015-2024 годах (рис.3.20) позволил выявить изменение направления динамики заболеваемости детей первых двух лет жизни на противоположное - с роста на снижение. В то же время тенденция снижения показателей заболеваемости детей 3-6 и 7-14 лет сохранилась, однако в связи со значительным уменьшением абсолютного числа случаев РВИ многолетние циклические колебания показателей практически сгладились.

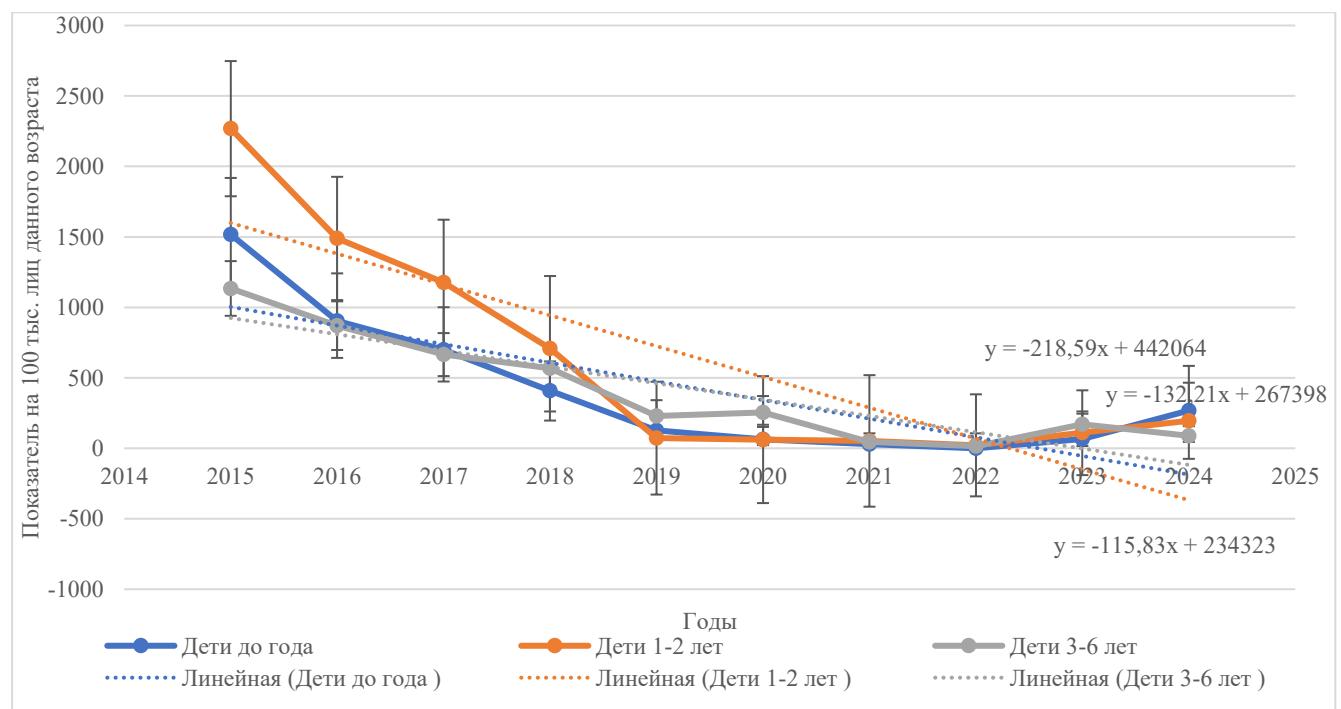


Рисунок 3.20 - Заболеваемость ротавирусной инфекцией детей разных возрастных групп в Подольске в 2015-2024 годах (показатели на 100 000 лиц данного возраста)

Сохранилась достоверная разница между среднегодовыми показателями заболеваемости детей различных возрастных групп (между детьми первого года

жизни и в возрасте 1-2 лет $p=0,01$; при попарном сравнении с другими возрастными группами $p<0,001$).

При этом не было выявлено статистически достоверных различий в темпах снижения уровня заболеваемости в разных возрастных группах детей. Среднегодовые темпы снижения по отношению к средней многолетней заболеваемости детей до 1 года, 1-2 лет, 3-6 лет и 7-14 лет составили $3,22\% \pm 0,83\%$; $4,18\% \pm 0,94\%$; $3,27\% \pm 0,52\%$ и $3,45\% \pm 0,59\%$, соответственно.

Средние многолетние уровни заболеваемости в 2015-2024 годах по сравнению с 2008-2014 годами во всех возрастных группах детей значительно снизились ($p<0,01$): среди детей до года – с 1337,1 до 410,3; 1-2 лет – с 2167,4 до 523,3 на 100 000 детей данной возрастной группы; 3-6 лет – с 1217,7 до 353,7; 7-14 лет – с 182,4 до 57,6 на 100 000 детей данного возраста, т.е. кратность снижения показателей составила от 3,16 до 4,14 раза.

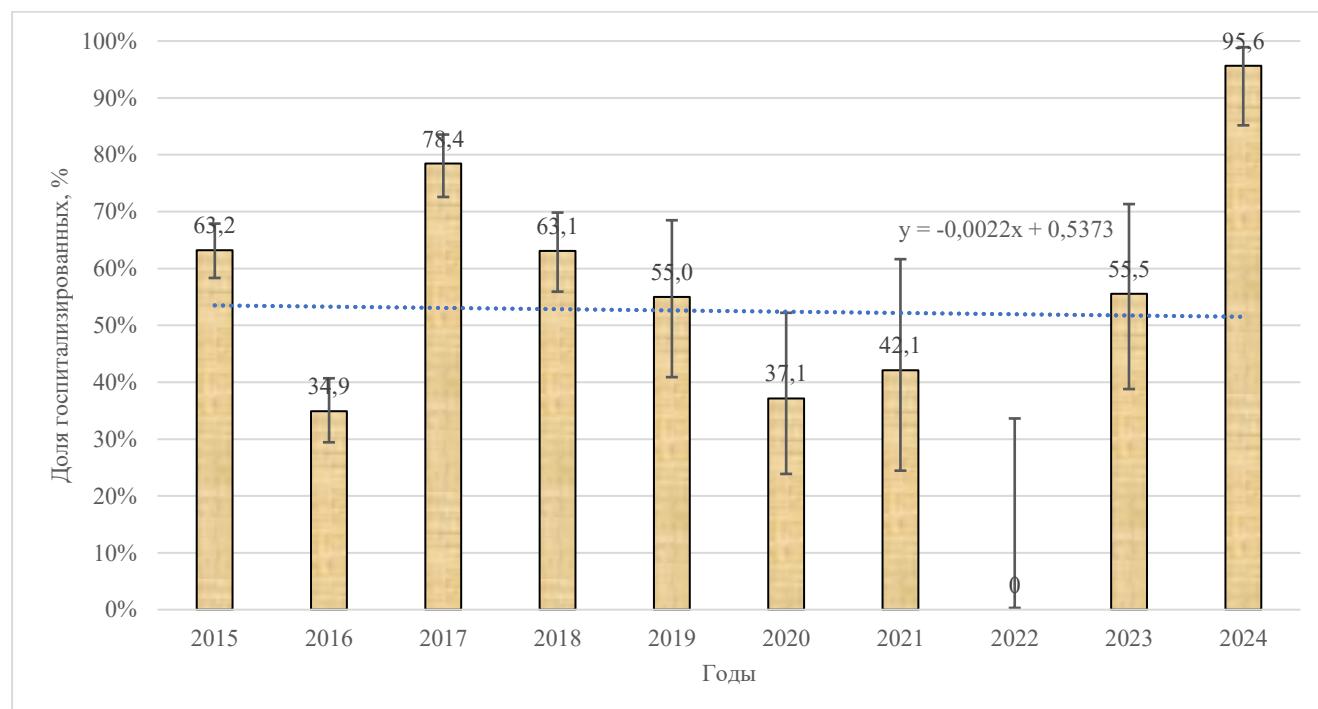


Рисунок 3.21 - Доля госпитализированных больных ротавирусной инфекцией в Подольске в 2015-2024 годах (%)

После начала проекта по вакцинопрофилактике РВИ в Подольске показатель госпитализации пациентов с данным диагнозом (рис.3.21) стабилизировался, отсутствовала наблюдавшаяся ранее тенденция роста, средний многолетний уровень госпитализации совокупного населения составил

$58,0\% \pm 1,46\%$, что практически соответствовало максимальному показателю до внедрения вакцинопрофилактики в 2014 году ($t=0,5$ $p>0,05$).

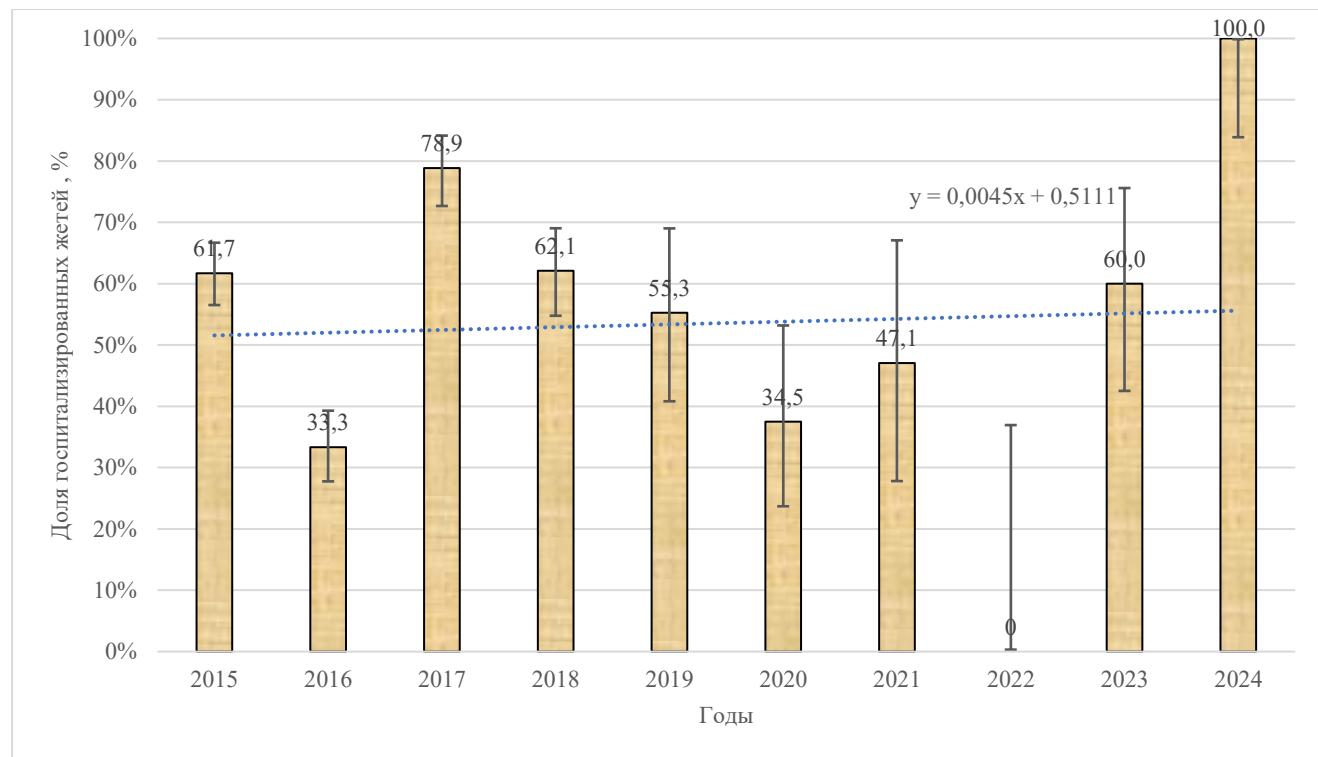


Рисунок 3.22 - Доля госпитализированных больных ротавирусной инфекцией детей в возрасте до 14 лет в Подольске в 2015-2024 годах (%)

Средний многолетний уровень госпитализации детей до 14 лет составил $57,24\% \pm 1,53\%$ без выраженной тенденции к повышению или понижению (рис.3.22).

Поскольку плановая вакцинация против РВИ проводилась на первом году жизни, ожидали, что именно в этой группе уровень госпитализации снизится. Результаты анализа данных за 2015-2024 год показали, что среди детей в возрасте до 1 года и детей 1-2 лет уровень госпитализации не имел тенденции к снижению (рис.3.23, 3.24).

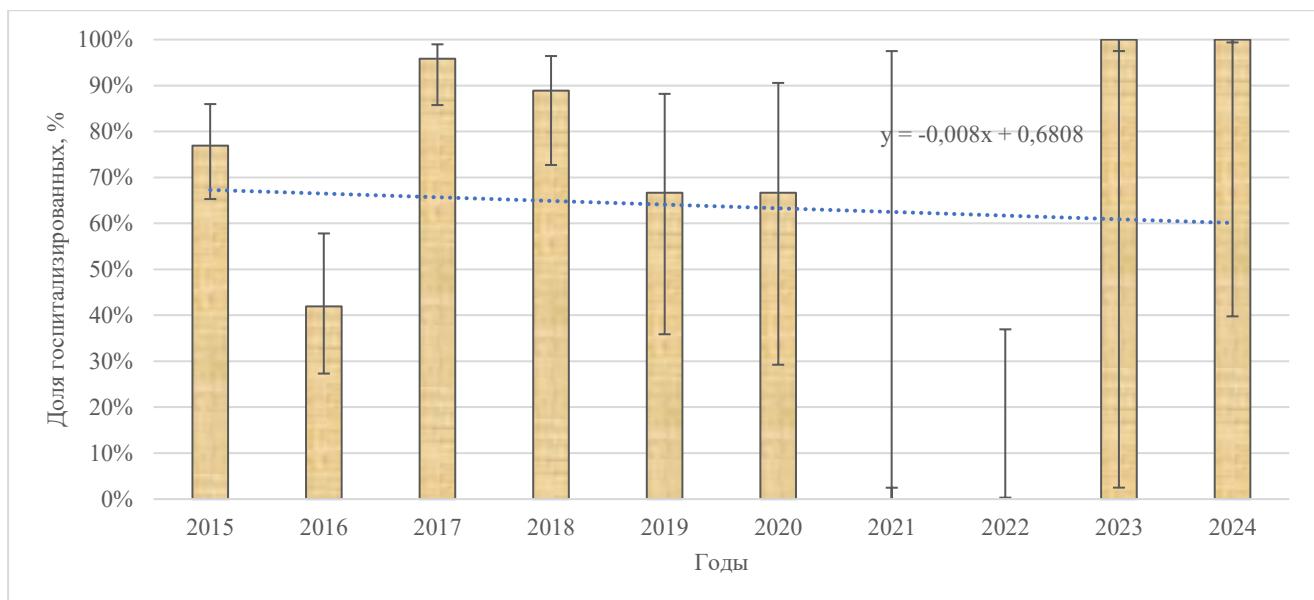


Рисунок 3.23 - Доля госпитализированных больных ротавирусной инфекцией детей в возрасте до 1 года в Подольске в 2015-2024 годах (%)

Средний многолетний уровень госпитализации детей первого года жизни составил $73,57\% \pm 3,73\%$ без выраженной тенденции к повышению или понижению. От максимального уровня 2014 года (доля госпитализированных 76,32% с доверительными границами от 62,68% до 86,60%) достоверных отличий не выявлено.

Средний многолетний уровень госпитализации детей возраста 1-2 года составил $67,92\% \pm 2,42\%$ также без выраженной тенденции к повышению или понижению при отсутствии достоверных отличий от максимального уровня госпитализации в 2014 году (доля госпитализированных 63,71% с доверительными границами от 55,42% до 71,40%).

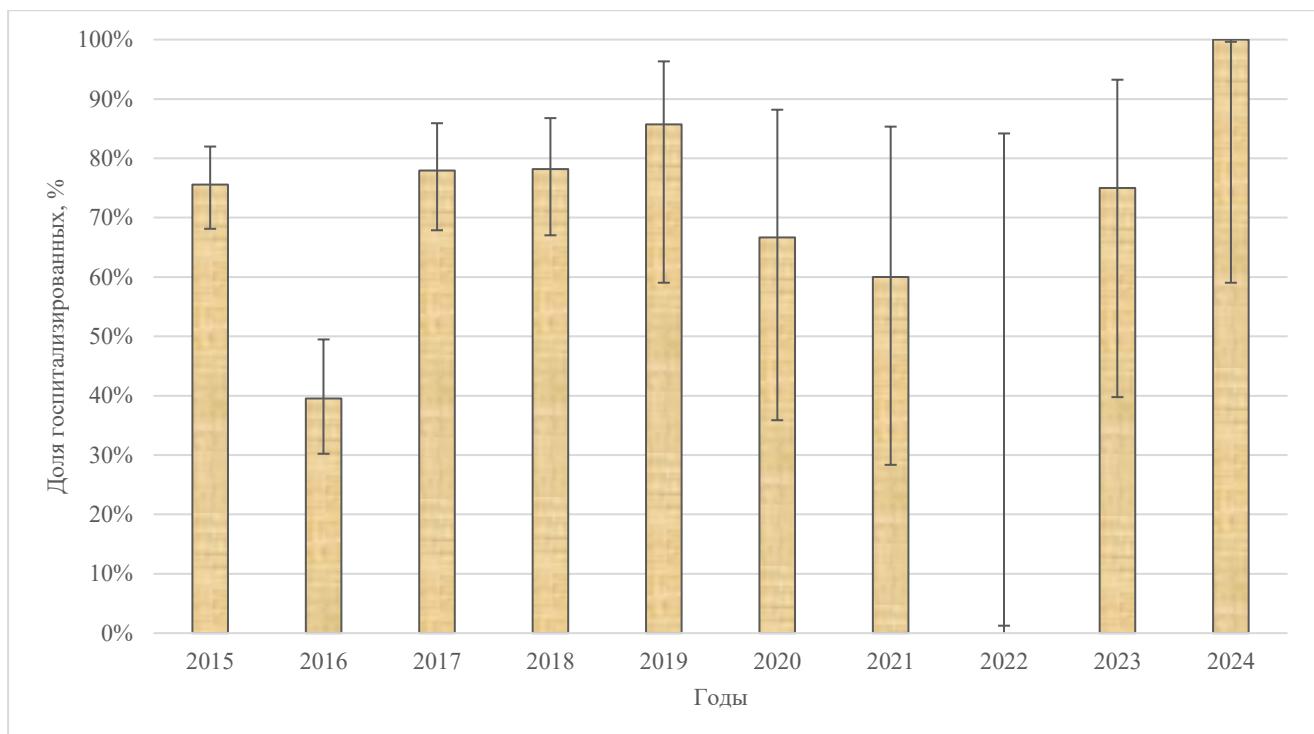


Рисунок 3.24 - Доля госпитализированных больных ротавирусной инфекцией детей в возрасте до 1-2 лет в Подольске в 2015-2024 годах (%)



Рисунок 3.25 - Динамика показателей заболеваемости ротавирусной инфекцией, потребовавшей госпитализации, детей до 6 лет в Подольске в 2015-2024 годах (на 100 000 лиц данного возраста)

Таким образом, заболевание РВИ у детей раннего возраста по-прежнему характеризовалось тяжелым клиническим течением, однако после внедрения вакцинопрофилактики число случаев заболевания в данной возрастной группе снизилось многократно. Тенденция динамики заболеваемости РВИ детей до 6 лет, потребовавшей госпитализации, после начала плановой вакцинопрофилактики этой инфекции в Подольске изменила направление на противоположное (рис.3.25): рост заболеваемости сменился снижением. Причем наиболее выраженное снижение заболеваемости отмечено среди детей в возрасте до 1 года и 1-2 лет.

Коэффициенты корреляции Пирсона показателей заболеваемости РВИ потребовавшей госпитализации на 100 000 детей до года, 1-2 лет, 3-6 лет и 0-6 лет с числом детей, получивших прививки против РВИ, составили: $r_{\text{до года}} = -0,7$, $r_{1-2 \text{ года}} = -0,7$, $r_{3-6 \text{ лет}} = -0,8$, $r_{0-6 \text{ лет}} = -0,7$ (коэффициент детерминации для удельного веса детей с 0 до 2 лет $r^2 = 0,49$, с 3-6 лет $r^2 = 0,64$, всей группы 0-6 лет $r^2 = 0,49$).

После внедрения вакцинопрофилактики РВИ аналогичным образом изменилась тенденция динамики показателей заболеваемости ОКИ неуточненной этиологии, потребовавшей госпитализации: рост показателей сменился снижением (рис.3.26).

Выявленная обратная корреляция свидетельствовала о том, что значительное число случаев ОКИ неуточненной этиологии составляли заболевания РВИ (коэффициент корреляции Пирсона $r = -0,9$, коэффициент детерминации $r^2 = 0,81$).

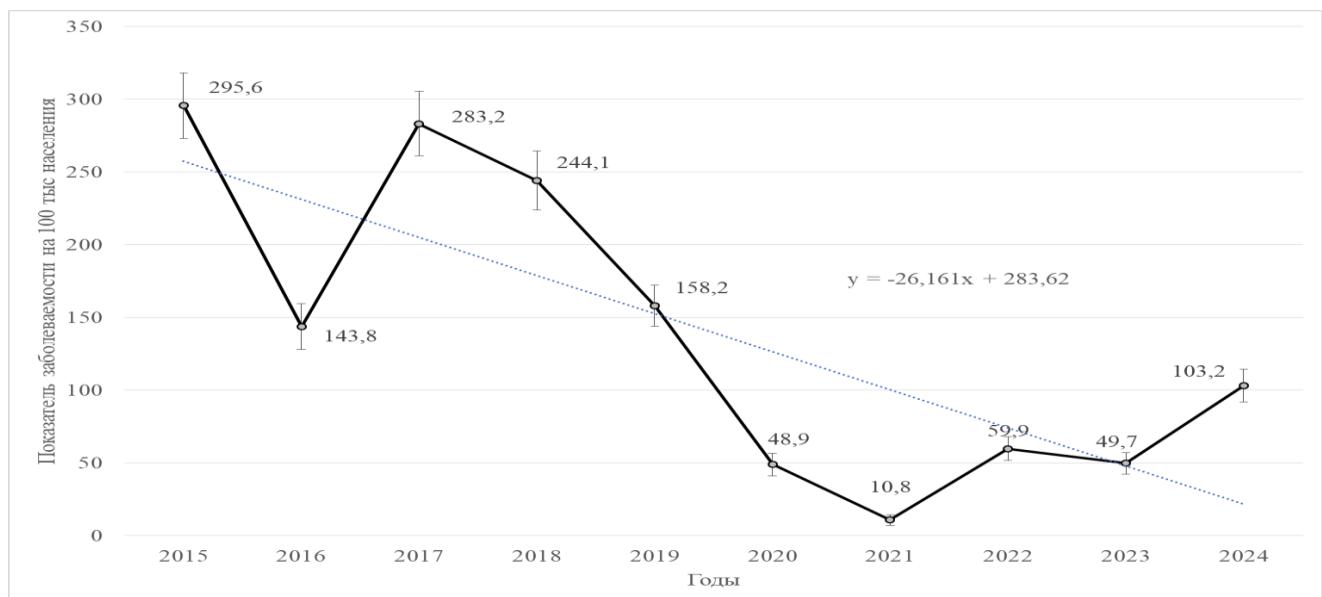


Рисунок 3.26 - Динамика показателей заболеваемости ОКИ неуточненной этиологии, потребовавшей госпитализации, населения Подольска в 2015-2024 годах (на 100 000 совокупного населения)

Таким образом, в результате проведенного исследования продемонстрирована эпидемиологическая эффективность плановой вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции среди детей первого года жизни, многолетнее проведение которой в городе Подольске привело к снижению заболеваемости острыми кишечными инфекциями в целом, ОКИ установленной и неуточненной этиологии и ротавирусной инфекцией, в частности. Сгладилась многолетняя цикличность в динамике заболеваемости РВИ, изменилась возрастная структура заболеваемости РВИ детей: удельный вес детей первых лет жизни снизился, а детей более старших возрастных групп увеличился. При этом кратность снижения среднегодовых показателей заболеваемости РВИ во всех возрастных группах детей составила от 3,16 до 4,14 раза. Изменилась с роста на снижение тенденция динамики заболеваемости РВИ, потребовавшей госпитализации, причем наиболее выраженное снижение отмечено среди детей в возрасте до 1 года и 1-2 лет. Одновременно изменилась с роста на снижение тенденция показателей заболеваемости ОКИ неуточненной этиологии, потребовавшей госпитализации, что свидетельствовало о том, что значительное число случаев ОКИ неуточненной

этиологии составляли заболевания РВИ. Выявлена обратная корреляция показателей заболеваемости ОКИ неуточненной этиологии, потребовавшей госпитализации, с числом детей, привитых против РВИ (коэффициент корреляции Пирсона $r = -0,9$, коэффициент детерминации $r^2 = 0,81$).

ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ГЕНОТИПОВОЙ СТРУКТУРЫ ПОПУЛЯЦИИ РОТАВИРУСОВ, ЦИРКУЛИРОВАВШИХ НА ТЕРРИТОРИИ ГОРОДА ПОДОЛЬСКА МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ ДО И ПОСЛЕ ВНЕДРЕНИЯ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ, И АНТИГЕННОГО СОСТАВА ВАКЦИНЫ ПРОТИВ РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Соотношение различных генотипов в составе популяции ротавируса может меняться под воздействием вакцинопрофилактики. В связи с этим представляло интерес изучить возможное влияние проводимой в городе Подольске вакцинации против ротавирусной инфекции на генотиповую структуру циркулирующих на территории города ротавирусов. С этой целью были проведены два одномоментных исследования в 2015 году (в начале плановой вакцинации детей в г. Подольске) и в 2023 году (на фоне многолетней вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции).

В 2015 году суммарно исследовано 76 образцов фекалий, взятых от 76 детей, госпитализированных с диагнозом «острая кишечная инфекция». Ротавирус был обнаружен в 15 из 76 образцов. Уровень вирусной нагрузки позволил провести генотипирование ротавирусов группы A в 13 из 15 представленных образцов. В 2015 году в собранных на территории города исследуемых образцах наиболее часто (в 8 из 13, 61,5%) обнаружена комбинация G4P[8]. Ротавирус генотипа G9P[8] был обнаружен в 2-х образцах (15,4%), G2P[4] - в 2 образцах (15,4%), G4P[6] – в 1 (7,7%). Встречаемость вариантов протеина G составила: G4- в 9 (69,2%) образцах, G9- в 2 (15,4%), G2—в 2 (15,4%) образцах. Встречаемость протеина P составила: P[8]-в 10 образцах (76,9%), P[4]- в 2(15,4%), P[6]- в 1(7,7%) (рис. 4.1).

Следовательно, в 2015 году на территории города циркулировали ротавирусы группы A с комбинацией протеинов G и P, в основном представленных в 5-ти валентной вакцине (G1, G2, G3, G4), использованной в последующем для плановой вакцинации детей первого года жизни.

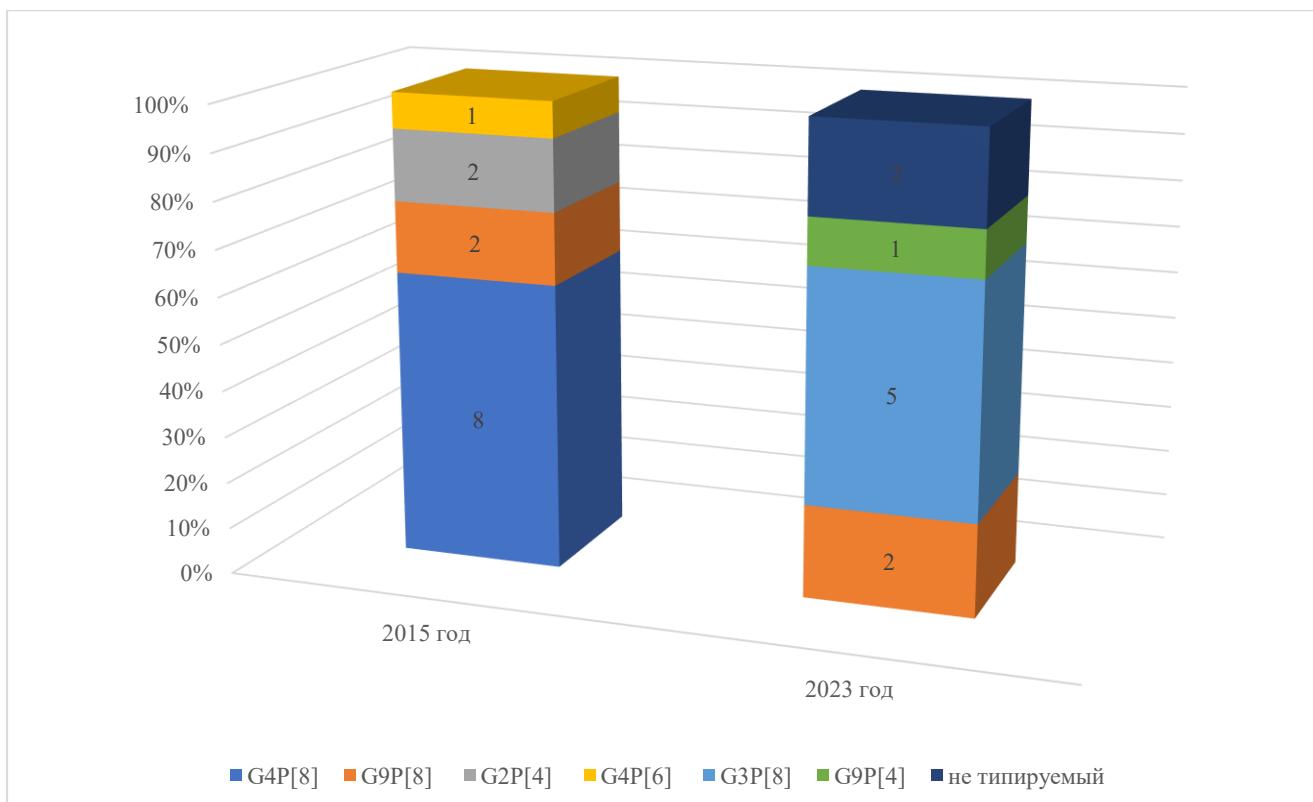


Рисунок 4.1 - Генотиповая структура ротавирусов, выделенных от больных острыми кишечными инфекциями в г. Подольске в 2015 и 2023 году

В 2023 году, в условиях низкой заболеваемости детей острыми кишечными инфекциями, были получены и исследованы 38 образцов фекалий от пациентов с острыми кишечными заболеваниями. Из них ротавирусы были обнаружены в 10 (26,3%) образцах. При этом ротавирус в 2 (20,0%) образцах не удалось типировать, 5 (50,0%) были отнесены к генотипу G3P[8], который не был выявлен в 2015 году, 2 (20,0%) – к генотипу G9P(8), а 1(10.0%) – к генотипу G9P[4]. Встречаемость протеина G составила: G3 – 5(50,0%), G9 - 3(30,0%), генотипы G1, G2, G4 обнаружены не были. Встречаемость протеина Р составила: - P[8] - 7 (70,0%), P[4]-1 (10,0%). Встречаемость вариантов протеинов G и Р в 2023 г. представлена в таблице (табл.4.1).

Таблица 4.1 - Встречаемость протеинов G и P в генотипированных образцах ротавируса от больных острыми кишечными инфекциями в г. Подольске Московской области

Годы	2015 год (абс./%)	2023 год (абс./%)	Наличие антигенов в вакцине Ротатек® (+)
протеин G, в том числе			
G4	9 / 69,2%	0	+
G9	2 / 15,4%	3 / 30,0%	-
G2	2 / 15,4%	0	+
G3	0	5 / 50,0%	+
протеин P, в том числе			
P[8]	10 / 76,9%	7 / 70,0%	+
P[4]	2 / 15,4%	1 / 10,0%	-
P[6]	1 / 7,7%	0	-

Показано, что несмотря на снижение заболеваемости ротавирусной инфекцией в результате вакцинопрофилактики, выявляемость ротавирусов у детей с диагнозом кишечной инфекции практически осталась на том же уровне: 19,7% в 2015 году и 26,3% в 2023 году. Разность полученных экстенсивных показателей не была достоверной ($t=0,77$, $p>0,05$). Возможно, это связано с тем, что в 2015 году выявление ротавирусов в фекалиях осуществлялось с помощью ИХА, а в 2023 году, в условиях низкой заболеваемости - с помощью ПЦР, т.е. более чувствительным методом

Таким образом, через 7 лет проведения плановой вакцинации не были выявлены ротавирусы генотипов G2P[4], G4P[6] и доминировавший в 2015 году G4P[8]. В то же время установлено доминирование ротавируса генотипа G3P[8], который не был выявлен в 2015 году, а также сохранение циркуляции ротавируса генотипа G9, не входящего в состав вакцины. Полученные результаты соответствуют данным Референс-центра по мониторингу ОКИ на базе ФБУН «ЦНИИЭ» Роспотребнадзора о сохранении в 2023 г. на территории Российской

Федерации доминирования генотипа G3P[8], сформировавшегося в 2022 г. Среди генотипов, не имеющих глобального распространения, в Российской Федерации в целом и в городе, где проводилось наше исследование, в частности, отмечена циркуляция генотипа G9P[4], имевшего распространение в предшествующие годы в Европейских странах.

По результатам проведенного исследования невозможно утверждать, что смена генотипов ротавирусов произошла только вследствие проведенной иммунизации или в связи с естественной сменой видового состава циркулирующих штаммов ротавирусов ввиду других причин. В пользу этого говорит выявление в 2023 году генотипов аллели G3, входящей в состав использованной вакцины. Также невозможно с уверенностью утверждать, что вакцинация против ротавирусной инфекции не оказала влияния на циркулирующие в городе штаммы. Об этом может свидетельствовать увеличение числа аллелей ротавирусов G9, не входящих в вакцину, применявшуюся в Подольске в 2015-2022 году. Необходимо дальнейшее изучение этого вопроса для совершенствования мероприятий по профилактике ротавирусной инфекции.

Таким образом, через 7 лет проведения плановой вакцинации при скрининговом исследовании обнаружено изменение генотиповой структуры популяции ротавируса: не были выявлены ротавирусы генотипов G2P[4], G4P[6] и доминировавший в 2015 году G4P[8]. В то же время установлено доминирование ротавируса генотипа G3P[8], который не был выявлен в 2015 году, а также сохранение циркуляции ротавируса генотипа G9, не входящего в состав вакцины. Причины выявленного изменения генотиповой структуры популяции ротавируса нуждаются в дальнейшем изучении.

ГЛАВА 5. ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ МНОГОЛЕТНЕЙ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ РВИ

За 7 лет осуществления проекта в Подольске было проведено 38144 прививки против ротавирусной инфекции. По данным Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Московской области, в 2016-2022 годах не было зарегистрировано ни одного случая серьезного ПППИ после введения вакцины против ротавирусной инфекции.

Ретроспективный анализ данных о госпитализации детей в хирургическое отделение городской больницы показал, что на фоне проведения прививок против РВИ частота регистрации случаев кишечной инвагинации (МКБ К56.1) не изменилась (рис.5.1).

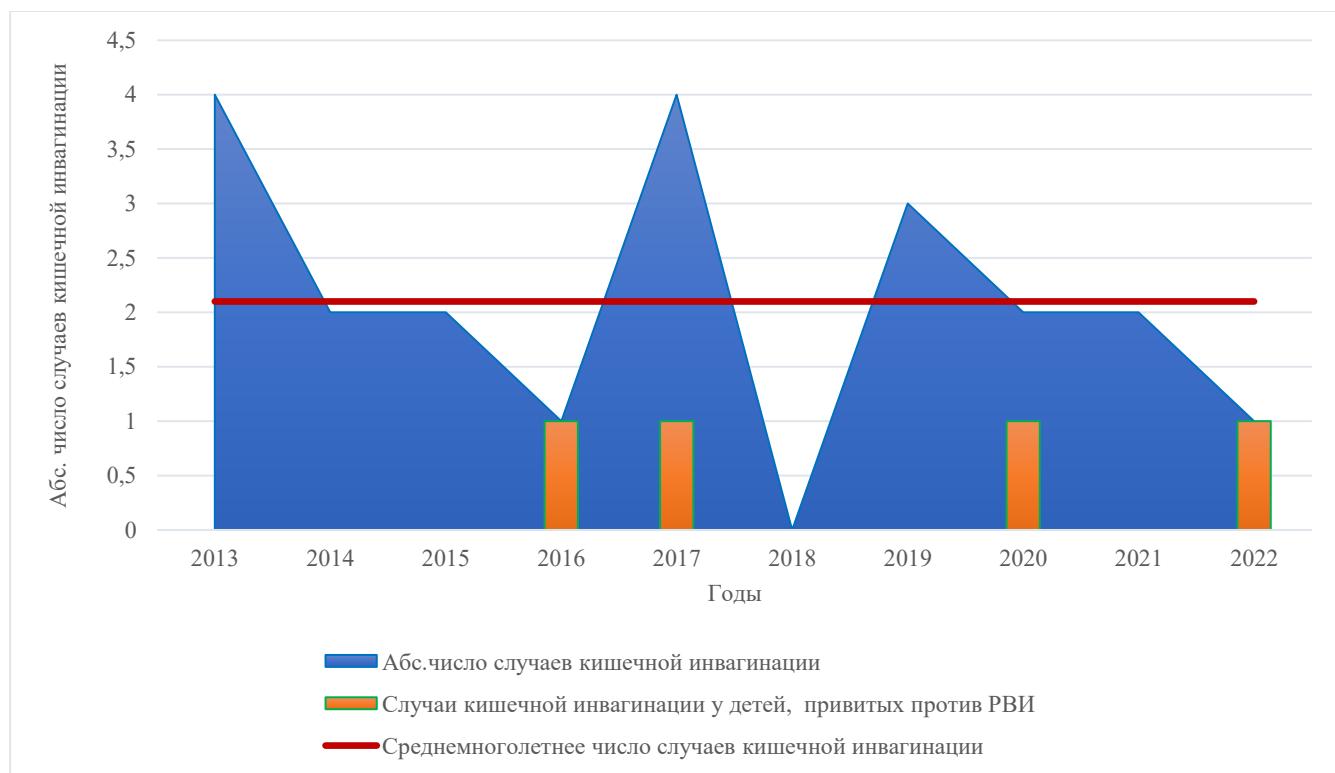


Рисунок 5.1 - Динамика количества случаев кишечной инвагинации у детей до 6 лет в городе Подольске

За 10 лет диагноз кишечной инвагинации был поставлен 21 ребенку. Из них только четверо детей были привиты против РВИ: двое получили полный курс

прививок, двое - только две прививки. На рисунке 5.1 показано, что после старта вакцинации против ротавирусной инфекции фоновый уровень частоты инвагинации кишечника в городе не изменился.

При оценке причинно-следственной связи случаев кишечной инвагинации с введением ротавирусной вакцины, согласно алгоритму ВОЗ (рис.5.2), необходимо было дать ответы на три основных вопроса: имеются ли убедительные фактические данные в пользу других причин ПППИ; известно ли о причинной связи ПППИ с вакциной/вакцинацией; произошло ли ПППИ в период повышенного риска развития постvakцинальных осложнений. Исходя из данных литературы, на первый и второй вопросы были даны утвердительные ответы.

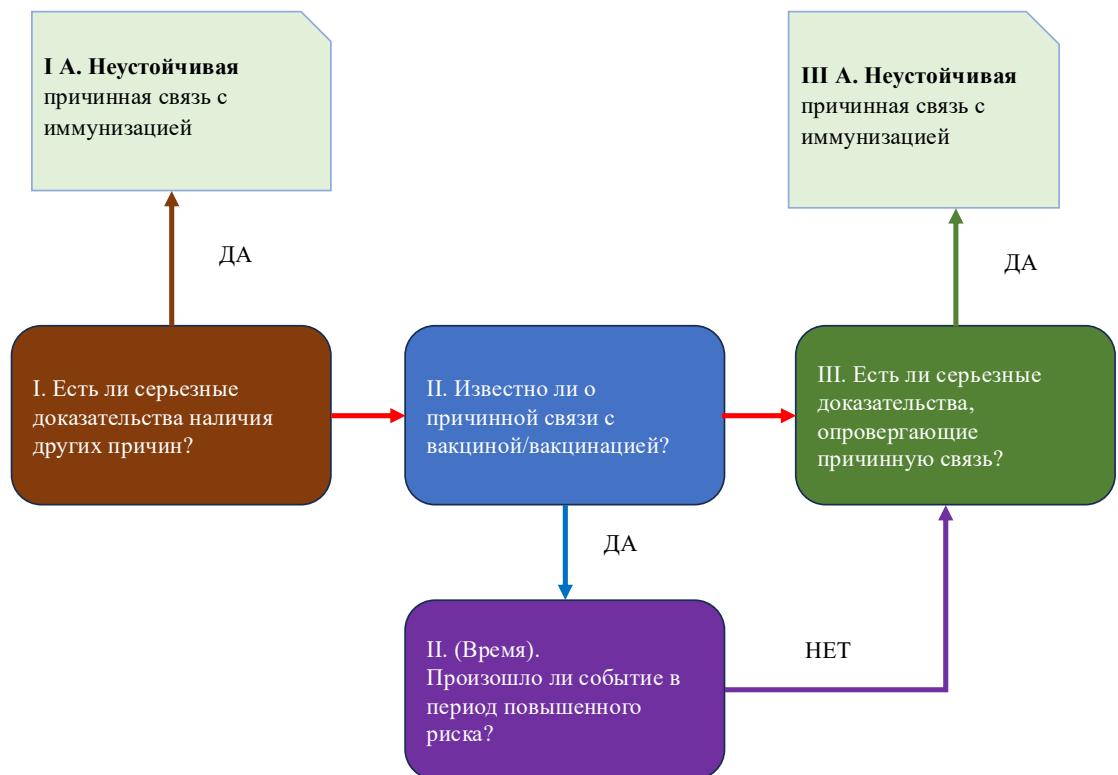


Рисунок 5.2 - Алгоритм оценки причинно-следственной связи случая кишечной инвагинации с введением ротавирусной вакцины

На втором этапе, следуя алгоритму ВОЗ, была проведена оценка сроков развития кишечной инвагинации. Согласно Инструкции по применению препарата

РотаТек®⁶ и данным метаанализа [154] период максимального риска возникновения инвагинации не превышал 42 дней после первой или второй прививки. Исходя из этого было установлено, что все 4 случая инвагинации по срокам развития заболевания после прививки не соответствовали определению постvakцинального осложнения: по данным расследования, сроки заболевания 4-х детей в Подольске составили от 69 дней до 5 лет после получения последней дозы вакцины (табл.5.1).

Таблица 5.1 - Случаи кишечной инвагинации (КИ) среди детей до 6 лет, привитых против ротавирусной инфекции в городе Подольске

№ случая	Дата рождения	Дата подтверждения диагноза КИ	В каком возрасте проведена вакцинация	Срок развития КИ после последней прививки
1	04.08.2015	15.08.2016	v1-5мес v2-7мес v3-9мес	92 дня
2	23.10.2016	17.10.2017	v1-3мес v2-4мес v3-10мес	69 дней
3	17.08.2019	18.05.2020	v1-2мес v2-4мес	158 дней
4	08.08.2017	17.01.2022	v1-2мес v2-4мес	5 лет

Следовательно, прививочный анамнез (три или две прививки против РВИ) и сроки развития патологических проявлений после вакцинации свидетельствовали об отсутствии причинно-следственной связи между случаями инвагинации и введением ротавирусной вакцины.

⁶ Регистр лекарственных средств России. URL: <https://www.rlsnet.ru/drugs/rotatek-45627?ysclid=lr43p65ite749564387>

Таким образом, в ходе пилотного проекта по плановой вакцинопрофилактике ротавирусной инфекции после введения 38144 доз пентавалентной вакцины отмечено отсутствие серьезных нежелательных проявлений, а также отсутствие роста заболеваемости кишечной инвагинацией среди детей в возрасте до 6 лет. Результаты многолетней плановой вакцинации детей первого года жизни в Подольске подтвердили опубликованные ранее данные о безопасности массового применения преквалифицированных ВОЗ пероральных ротавирусных вакцин в различных странах мира. Для объективного подтверждения безопасности иммунизации при организации вакцинопрофилактики РВИ необходимо осуществлять мониторинг побочных проявлений, в том числе кишечной инвагинации.

ГЛАВА 6. ПРИЧИНЫ УПУЩЕННЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ДЛЯ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Пилотный проект по вакцинопрофилактике ротавирусной инфекции осуществлялся в Подольске с 2015 года. До 2022 года включительно для плановой иммунизации детей использовали единственную зарегистрированную на момент начала проекта в Российской Федерации вакцину против ротавирусной инфекции - живую оральную пентавалентную вакцину РотАТЭк® производства Мерк, Шарп и Даум Корп., США.

Детей вакцинировали по схеме, рекомендованной инструкцией к вакцине - 2-3-4,5 мес. Первая доза вакцины должна была быть введена как можно раньше после достижения ребенком возраста 1,5 месяцев. Последующие дозы вводили с интервалом 4-10 недель, при этом заключительная доза вакцины, согласно инструкции, должна была быть введена до достижения ребенком возраста 32 недель (8 месяцев).

В течение периода активной реализации пилотного проекта (2016-2022 годы) охват детей прививками против ротавирусной инфекции составлял около 60%, а в 2022 году он достиг 82% (рис.6.1).



Рисунок 6.1 - Охват прививками против ротавирусной инфекции детей, рожденных в 2014-2022 годах (%)

За восьмилетний период массовой вакцинопрофилактики РВИ в Подольске было сделано 38 144 прививки. Полный трехкратный курс вакцинации получили

10172 детей, двукратную иммунизацию - 2670 детей, одну прививку - 2288 детей. Максимальный охват прививками детей первого года жизни достигнут в 2022 году - 82%. В среднем за период наблюдения охват вакцинацией детей против ротавирусной инфекции составил 52%.

В ходе исследования были изучены причины непривитости против ротавирусной инфекции детей первого года жизни, которые рассматривались как упущеные возможности для сохранения здоровья детей и экономической выгоды для здравоохранения в целом.

Данные о причинах непривитости собирали ежегодно по разработанной автором форме (табл.6.1). Все установленные причины можно было разделить на три группы: медицинские отводы, отказы родителей от вакцинации детей и прочие причины (рис.6.2).

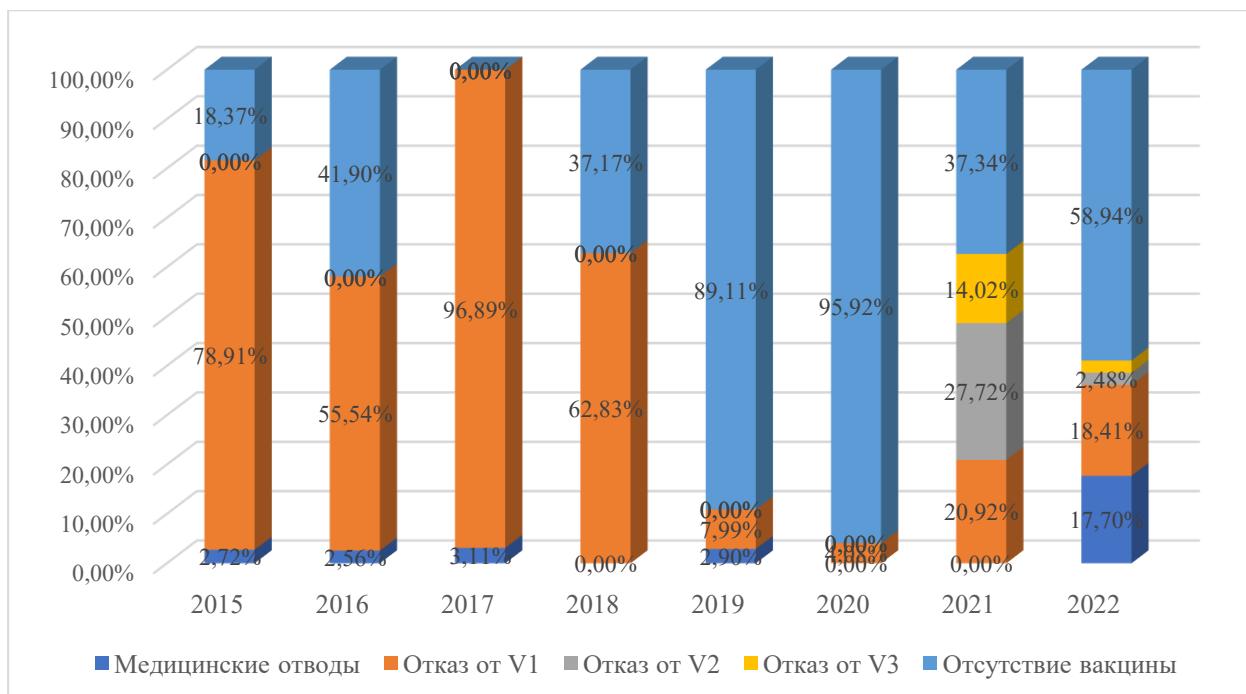


Рисунок 6.2 – Структура причин непривитости против ротавирусной инфекции детей 2014-2021 года рождения в городе Подольске (%)

Перед началом проекта можно было ожидать, что самой частой причиной нереализованной вакцинации ребенка станет временный медицинский отвод, поскольку вакцинация против РВИ проводится в наиболее уязвимый для здоровья ребенка период – первые месяцы жизни, когда высока частота острых кишечных, респираторных, кожных инфекций, а также впервые наблюдаются проявления

Таблица 6.1 - Отчет о проведенных прививках и причинах непривитости за год

хронической, в том числе врожденной патологии. Однако в ходе исследования было обнаружено, что медицинские отводы составили от 2,5 до 17,7% в структуре причин непривитости (рис.6.1). Максимальный процент (17,7%) медицинских отводов наблюдали в 2022 году, когда прививки проводили детям, родившимся в период распространения новой коронавирусной инфекции.

В проведении массовой вакцинации против РВИ в г. Подольске участвовали четыре детских поликлиники. В процессе внедрения иммунизации был выявлен ряд сложностей, основополагающими из которых стали отсутствие у медицинских работников знаний о вакцине, о показаниях к вакцинации, об опыте иммунизации против РВИ на других территориях и, как следствие, незаинтересованность и опасения педиатров в связи с внедряемой вакциной и возможными побочными проявлениями после ее введения. Для рассмотрения и устранения сомнений медицинских работников сотрудниками Территориального отдела Управления Роспотребнадзора по Московской области в Подольске при участии приглашенного специалиста МОНИКИ профессора, д.м.н. Л. В. Феклисовой был проведен ряд семинаров и конференция, на которых подробно рассматривались вопросы этиологии, клиники, диагностики, лечения и профилактики РВИ, а также инструкция по применению вакцины. Основу непрерывной информационной подготовки медицинского персонала и населения составила разъяснительная работа о характеристиках вакцины, схеме иммунизации, эпидемиологии ротавирусной инфекции, особенностях ее клинического течения и пользе профилактики.

Для мониторинга реализации проекта была внедрена еженедельная отчетность всех поликлиник города о проведенных прививках против РВИ для того, чтобы ответственные сотрудники и главные врачи поликлиник могли отслеживать реальную работу персонала по иммунизации против РВИ и принимать необходимые меры для ее улучшения.

В первые годы проведения плановой вакцинации детей против РВИ наиболее частой причиной нереализованной прививки был отказ родителей от вакцинации ребенка (рис. 6,1), доля которого в структуре причин непривитости в

2017 году достигла максимума - 96,9%. При этом наиболее часто родители отказывались от первой прививки, доля отказов от второй и третьей прививки в первичном курсе вакцинации была значительно ниже (до 28% и 14%, соответственно).

Однако с 2019 года ведущей причиной, по которой дети не получили прививку против РВИ, стало отсутствие вакцины, доля которого в структуре причин непривитости детей в 2019 году составила 89,8%, в 2020 – 96%, 2021 - 37%, 2022 – 55%.

В ряде случаев причины упущеных возможностей для вакцинации носили сочетанный характер: сначала имел место временный медицинский отвод от прививки, к моменту его окончания могла отсутствовать вакцина в поликлинике, а затем ребенок достигал предельного допустимого для проведения вакцинации возраста 32 недель.

Большому числу незаконченных вакцинаций способствовала и выбранная тактика иммунизации: пока в наличии была вакцина, прививку делали всем желающим, не резервируя дозы на окончание курса вакцинации для каждого ребенка, поэтому, когда вакцина заканчивалась, многие дети не успевали получить полный курс иммунизации, поскольку достигали предельного для вакцинации возраста ранее поступления следующей партии вакцины.

Таким образом, среди причин упущеных возможностей для вакцинации детей против ротавирусной инфекции преобладали отказы родителей от вакцинации детей, а также такие недостатки организации прививок, как неравномерность и недостаточный объем поставок вакцины. При этом установленные в инструкции к ротавирусной вакцине возрастные ограничения для проведения вакцинации также являлись причиной значительного числа случаев незавершенного курса иммунизации детей.

ГЛАВА 7. ОЦЕНКА ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

7.1 Расчет величины «стандартного» экономического ущерба от одного случая РВИ в 2022 году

Поскольку объем, длительность и характер лечения РВИ существенно зависит от того, в какой клинической форме протекает заболевание, на первом этапе исследования актуализировали данные и провели расчет для различных по степени тяжести форм инфекции. Параметры форм заболевания представлены в табл.7.1.

Таблица 7.1 - Характеристика клинических форм РВИ в зависимости от тяжести заболевания, для которых проводился расчет прямых затрат

Клиническая форма	Легкая степень тяжести	Средняя степень тяжести	Тяжелая степень тяжести
Фаза	Острая	Острая	Острая
Осложнения	Без осложнений	Вне зависимости от осложнений	Вне зависимости от осложнений
Вид медицинской помощи	Первичная врачебная медико-санитарная помощь, первичная специализированная медико-санитарная помощь	Специализированная медицинская помощь	Специализированная медицинская помощь

Продолжение таблицы 7.1

Клиническая форма	Легкая степень тяжести	Средняя степень тяжести	Тяжелая степень тяжести
Условия оказания медицинской помощи	Амбулаторно	Стационарно	Стационарно
Форма оказания медицинской помощи	Неотложная	Неотложная, экстренная	Неотложная
Продолжительность лечения	7 дней	7 дней	14 дней
Код по МКБ-10 A08.1	Ротавирусный гастроэнтерит	Ротавирусный гастроэнтерит	Ротавирусный гастроэнтерит

Сводные данные по расчету прямых медицинских затрат на лечение одного больного РВИ различной степени тяжести представлены в таблице 7.2.

Таблица 7.2 - Прямые медицинские затраты на лечение одного ребенка, больного ротавирусной инфекцией различной степени тяжести (руб.)

Степень тяжести клинических проявлений	Легкая	Средняя (амбулаторное лечение)	Средняя (стационарное лечение)	Тяжелая
Статьи затрат				
Прием (осмотр, консультация) врача-специалиста - обязательные	2 192,13	2 192,13	3 494,00	4 547,00

Продолжение таблицы 7.2

Степень тяжести клинических проявлений	Легкая	Средняя (амбулаторное лечение)	Средняя (стационарное лечение)	Тяжелая
Статьи затрат				
Прием (осмотр, консультация) врача-специалиста - дополнительные	982	12 950,17	291,1	983
Прием (осмотр, консультация) и наблюдение врача-специалиста на этапе лечения	977,79	977,79	0	0
Лабораторные методы исследования - обязательные	3 332,20	7 078,00	20 035,00	20 035,00
Лабораторные методы исследования - дополнительные	0	4 848,00	8 607,38	11 650,19
Инструментальные методы исследования - обязательные	0	0	1 895,98	2 967,78
Инструментальные методы исследования - дополнительные	0	3915,82	9 971,64	6 715,32

Продолжение таблицы 7.2

Степень тяжести клинических проявлений	Легкая	Средняя (амбулаторное лечение)	Средняя (стационарное лечение)	Тяжелая
Статьи затрат				
Прием (осмотр, консультация) и наблюдение врача-специалистов стационаре	0	0	55 013,48	80 979,75
Лекарственные препараты	2 737,64	2 874,81	6 922,09	14 636,43
Немедикаментозные методы профилактики, лечения и медицинской реабилитации	0,00	622,50	622,5	622,5
Диетическая терапия при заболеваниях кишечника (стол 3, 4, 4а, 4б, 4в, 4п)	0,00	12 510,00	13 900,00	19 460,00
Хирургические, эндоскопические, эндоваскулярные и другие методы исследования, требующие анестезиологического и/или реаниматологического сопровождения	0	0	0	1029,56
ИТОГО:	10 221,76	47 969,22	120 753,17	163 626,53

Для определения «стандартной» величины медицинских затрат на один случай ротавирусного гастроэнтерита использовали данные о структуре клинических форм заболевания из отечественных и зарубежных литературных источников. В частности, было установлено, что максимальный удельный вес приходится на среднетяжелую форму заболевания – 55-63,9% от числа больных [10, 20, 26, 50, 51, 61]. Среднестатистический показатель госпитализации находится на уровне 12-15% [20, 148]. С учетом этих данных средневзвешенная величина прямого ущерба от заболевания ротавирусной инфекцией составила 69 188,4 руб.(табл.7.3).

Таблица 7.3 - Расчет «стандартной» величины медицинских затрат на один случай ротавирусного гастроэнтерита в 2022 году

Тяжесть клинических проявлений	Средний удельный вес в структуре клинических форм РВГЭ (%)	Затраты на 1 случай РВГЭ (руб.)	Затраты на 100 больных (руб.)
Легкая степень тяжести	30,0	10 221,8	306 654
Средняя степень тяжести (амбулаторное лечение)	30,0	47 969,2	1 439 076,6
Средняя степень тяжести (стационарное лечение)	32,0	120 753,2	3 864 101,44
Тяжелая степень тяжести	8,0	163 626,5	1 309 012,16
Всего	100,0	-	6 918 844,2

7.2 Оценка экономической целесообразности вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции в г. Подольске в 2015-2022 годах

При оценке затрат на проведение вакцинации против ротавирусной инфекции был проведен анализ объемов поставок вакцин по годам за весь период наблюдения (2015-2022 годы). Установлено, что вакцина поставлялась неравномерно: если в начале проекта было закуплено значительное число доз вакцины (в 2015 г. – 4000, в 2016 г. – 5130, в 2017 году – 4040 доз), то в 2018 году объемы поставок сократились практически вдвое (в 2018 году поставлено 2480 доз), а с началом распространения новой коронавирусной инфекции в течение двух лет поставки вакцины были на уровне 2000 доз ежегодно, в 2021 было поставлено 1800 доз вакцины RotaTeq®, а в 2022 году – 600 доз. Позднее вакцину RotaTeq® не закупали в связи с выходом на российский рынок вакцины Рота-V-Эйд® (Индия).

С учетом ежегодного изменения цены одной дозы препарата были рассчитаны затраты на закупку вакцины по каждому году осуществления проекта. Максимальная сумма была потрачена на закупку вакцины в 2018 -2020 годах. В последующем вследствие объективных причин финансирование вакцинации против ротавирусной вакцины сократилось (рис. 7.1).

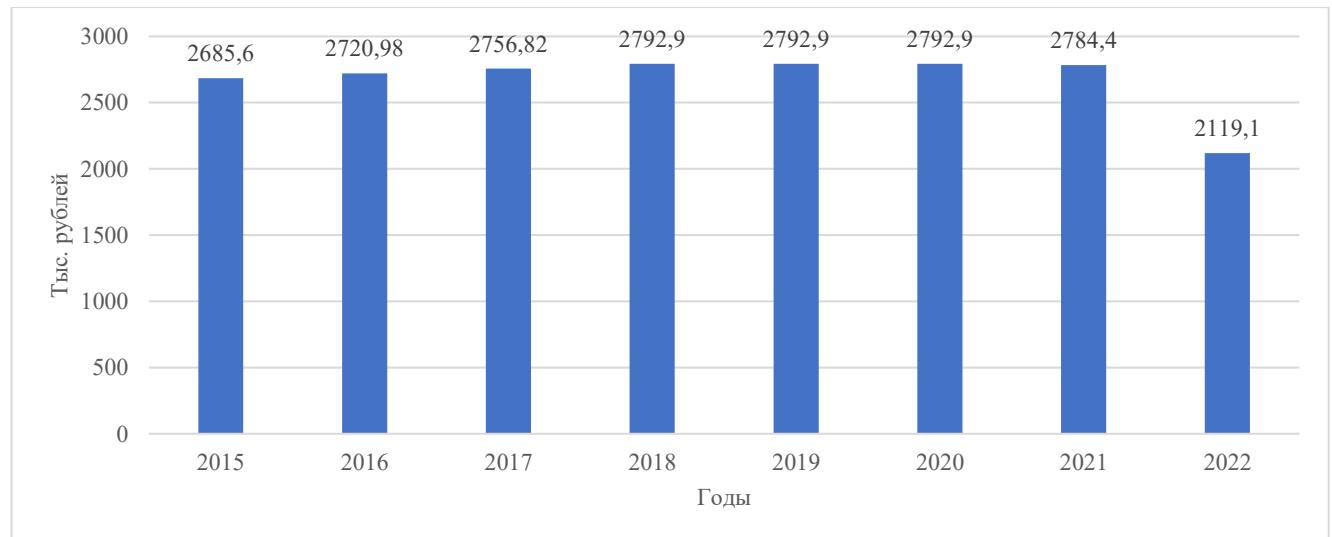


Рисунок 7.1 - Динамика затрат на закупку ротавирусной вакцины для проведения плановой иммунизации детей в г. Подольске в 2015-2022 годах
(тыс.руб.)

На фоне многолетней вакцинопрофилактики заболеваемость РВИ в городе Подольске значительно снизилась (См.Главу 3, рис.3.17).

Соответственно уменьшилось абсолютное число случаев заболевания РВИ: с 367 в 2015 г. до 9 в 2022 г. Фактическое число случаев заболевания было сопоставлено с расчетным, полученным в результате математического моделирования в программе Excel. Результаты сравнительного анализа представлены на рисунке 7.2.

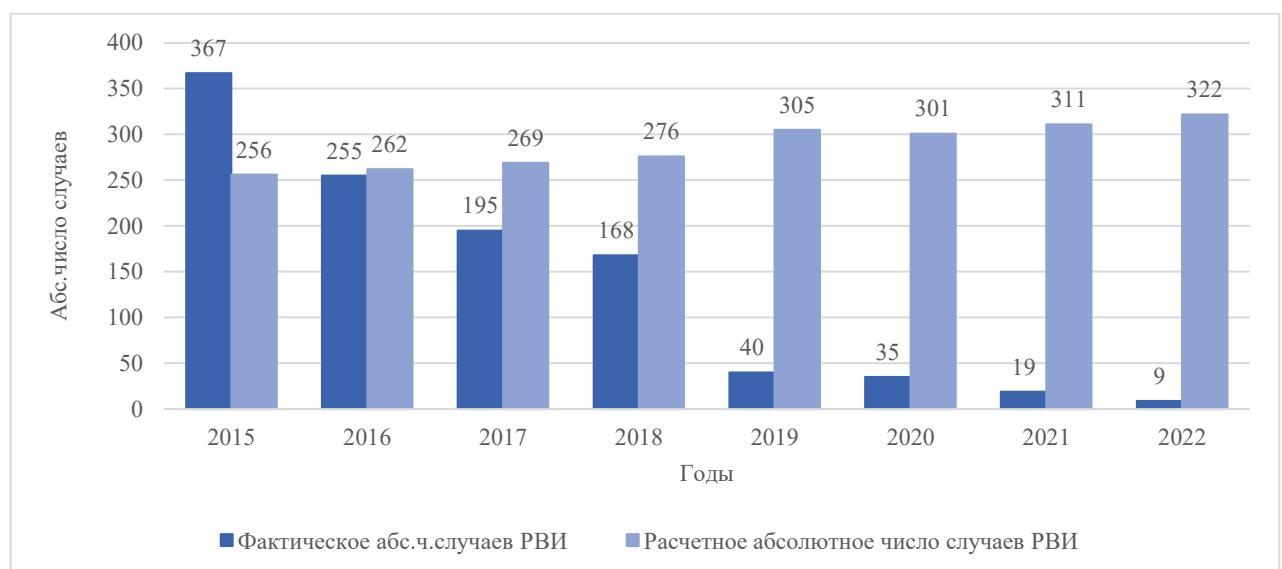


Рисунок 7.2 - Фактическое и расчетное число случаев заболевания ротавирусной инфекцией в г. Подольске в 2015 – 2022 годах

С учетом ежегодной динамики стоимостных показателей «стандартной» величины ущерба, нанесенного одним случаем заболевания РВИ, рассчитали ежегодный ущерб, предотвращенный вследствие снижения заболеваемости (табл. 7.4)

Таблица 7.4 - Результаты расчета предотвращенного ущерба вследствие снижения заболеваемости ротавирусной инфекцией в г. Подольске в 2015-2022 годах

Годы	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Фактическое абс.ч.случаев РВИ	367	255	195	168	40	35	19	9
Расчетное абс.ч. случаев РВИ	256	262	269	276	305	301	311	322
Величина «стандартного» ущерба от одного случая РВИ (тыс.руб.)	70,4	74,2	76,1	79,3	81,7	85,7	92,9	103,9
Предотвращен- ный ущерб (тыс.руб.)	нет	519,4	5631,4	8564,4	21650,5	22796,2	27126,8	32520,7

Сопоставление затрат на проведение вакцинации с величиной предотвращенного ущерба (рис. 7.3) позволило определить фактическое соотношение «затраты/выгода» в случае проведения вакцинопрофилактики РВИ в городе Подольске.



Рисунок 7.3 - Соотношение ежегодных затрат на вакцинопрофилактику с величиной предотвращенного экономического ущерба вследствие снижения заболеваемости ротавирусной инфекцией в г. Подольск в 2015-2022 годах (тыс.руб.)

Обращает на себя внимание тот факт, что предотвращенный ущерб превысил затраты на вакцинацию уже на третий год после начала массовой плановой иммунизации детей против ротавирусной инфекции. В целом же за весь период наблюдения (2015-2022 гг.) затраты на вакцинацию составили 60 219,68 тыс.руб., в то время как предотвращенный ущерб в стоимостном выражении оказался равен 118 809,4 тыс.руб. По итогам всего периода наблюдения соотношение «затраты/выгода» составило 1:1,97.

В данном случае оценивалась величина фактически произведенных затрат, которая оказалась меньше, чем величина предотвращенного экономического ущерба. Следовательно, вакцинопрофилактика ротавирусной инфекции в г. Подольск оказалась экономически целесообразна и эффективна. Следует подчеркнуть, что при оценке предотвращенного ущерба не учитывался эффект от снижения в результате вакцинации против РВИ заболеваемости ОКИ неустановленной этиологии. Указанное допущение неизбежно привело к систематической ошибке в сторону занижения предотвращенного ущерба от РВИ,

что следует учитывать при оценке экономической эффективности вакцинопрофилактики этой инфекции.

Таким образом, в ходе 7-летнего пилотного проекта по плановой вакцинопрофилактике РВИ впервые в Российской Федерации на основе многолетних фактических данных о затратах на проведение вакцинации показана экономическая целесообразность и эффективность вакцинопрофилактики РВИ с применением импортной пятивалентной вакцины: соотношение «затраты /выгода» за период наблюдения составило 1:1,97.

Результаты исследования показали необходимость учитывать в многолетней перспективе при выборе стратегии профилактики ротавирусной инфекции экономическую целесообразность и эффективность иммунопрофилактики с использованием живой пятивалентной рекомбинантной вакцины.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Значимость ротавирусной инфекции (РВИ) для общественного здравоохранения определяется ее широким распространением с формированием множественных очагов, тяжестью течения у детей раннего возраста, которая обуславливает необходимость оказания квалифицированной врачебной помощи и лечения в условиях стационара. [5, 7, 9, 72, 91, 142, 162]. Увеличивает это бремя недиагностированное носительство РВИ и инаппаратная форма заболевания [53]. На долю РВИ приходится почти половина случаев ОКИ установленной этиологии [53,132]. В рейтинге экономического ущерба РВИ занимает стабильно высокое место, в 2024 году - 5-е. Ущерб от РВИ в 2024 году составил 11 304 171,7 рублей [45].

По заключению ВОЗ, вакцинопрофилактика РВИ у детей первого года жизни является наиболее эффективной мерой по снижению заболеваемости.

В настоящее время иммунизация проводится в более чем 100 странах мира [53].

С 2014 года РФ входит в число этих стран, но вакцинации проводится не на всей территории страны, а на отдельных территориях в соответствии с календарем профилактических прививок по эпидемическим показаниям или региональным календарем профилактических прививок [1]. Каждый год количество привитых против РВИ растет, но несмотря на это иммунизацией охвачена небольшая часть детского населения, что не может в значительной мере повлиять на эпидемический процесс в масштабах страны. В 2024 году было привито лишь 15,09 % детей первого года жизни. На отдельных территориях охват выше, самый высокий охват прививками был достигнут в Сахалинской области (88,3%) [53]. Однако по данным Всемирной организации здравоохранения, критерием эффективной вакцинации является охват не менее 80 % целевой когорты населения при доле лиц с неполным курсом вакцинации не более 10 %. Для проявления популяционного эффекта вакцинации достаточно охвата не менее чем 60% [99].

Как показывает мировой опыт, существуют определенные риски при внедрении вакцинопрофилактики против РВИ, которые связаны с вероятностью развития побочных проявлений, в частности, инвагинации кишечника. Предполагается, что такое серьезное осложнение при применении живых вакцин, как инвагинация кишечника, связано с репликацией вакцинного вируса в кишечнике [106].

Также возможно снижение ожидаемого эффекта проводимой иммунизации в связи с генетическим разнообразием ротавирусов группы А и отсутствием соответствия антигенного состава вакцины спектру ротавирусов, циркулирующих на территории РФ [49]. Антигенный состав зарегистрированных в РФ вакцин ограничен 6-тью штаммами [40].

Моделирование экономического эффекта от вакцинации в РФ показало хороший результат для экономики и здравоохранения страны при условии высокого охвата профилактическими прививками (95% новорожденных) [54].

При этом отсутствовали результаты исследования эпидемического процесса РВИ на фоне массовой многолетней вакцинопрофилактики даже на территории одного города или региона. Отсутствовала информация о безопасности проводимой иммунизации, а именно о риске тяжелых нежелательных последствий проводимой вакцинации в контексте многолетнего применения вакцины. Не проводилась оценка изменения антигенной структуры циркулирующих ротавирусов на фоне проводимой иммунизации и ее влияния на эффективность вакцины. Зарегистрированные вакцины против РВИ имеют высокую стоимость. Однако в нашей стране исследования целесообразности и экономической выгоды уже реализованного многолетнего проекта по вакцинопрофилактике РВИ даже в пределах одного города, отсутствовали.

Наличие нерешенных вопросов, связанных с вакцинопрофилактикой РВИ, побудило нас сформулировать цели и задачи диссертационного исследования.

Проведенный в ходе выполнения работы ретроспективный анализ публикаций о современной ситуации по РВИ показал неоднородность распространения ротавирусной инфекции как внутри одной страны, так и по всему

миру, а также особенности возрастной структуры и тяжести течения заболевания, внутригодовой динамики и очаговости [1-7, 9-15, 22, 23, 28-31, 33, 35-39, 46, 47, 50, 53, 57-59, 63, 72, 78, 91, 98, 111, 132, 134, 142, 145, 147, 148, 162, 166, 169, 170, 176], обусловленные миграционными процессами, высокой степенью лабораторной расшифровки циркулирующих патогенов, вызывающих острые кишечные инфекции, генотипическим разнообразием циркулирующих штаммов ротавирусов.

Заболеваемость ротавирусной инфекцией в городе Подольске Московской области до начала иммунизации имела тенденцию к росту, как и в ряде стран. В возрастной структуре преобладали дети первых двух лет. [3-7, 9-11, 22, 23, 27, 47, 59, 63, 111, 148, 162]. Анализ динамики интенсивных показателей заболеваемости РВИ детей различных возрастных групп позволил выявить синхронный характер колебаний заболеваемости детей 3-6 лет с показателями заболеваемости совокупного населения, что соответствует данным других авторов, исследовавших заболеваемость РВИ в РФ [6, 29, 35].

В результате диссертационного исследования впервые в Российской Федерации на примере многолетней плановой иммунизации против ротавирусной инфекции детей первого года жизни в городе Подольске Московской области продемонстрирована эпидемиологическая эффективность вакцинопрофилактики этой инфекции, которая проявилась в снижении заболеваемости острыми кишечными инфекциями в целом, а также острыми кишечными инфекциями установленной этиологии и ротавирусной инфекцией, в частности. Под влиянием вакцинопрофилактики сгладилась многолетняя цикличность в динамике заболеваемости ротавирусной инфекцией, снизился удельный вес детей первых лет жизни среди заболевших, изменилась с роста на снижение тенденция динамики заболеваемости ротавирусной инфекцией, потребовавшей госпитализации, причем наиболее выраженное снижение отмечено среди детей в возрасте до 1 года и 1-2 лет. Одновременно проявилась тенденция снижения показателей заболеваемости ОКИ неуточненной этиологии, потребовавшей госпитализации, что свидетельствовало о том, что значительное число случаев ОКИ неуточненной этиологии составляли заболевания ротавирусной инфекцией. Данное заключение

подтвердила выявленная обратная корреляция между числом вакцинированных против РВИ детей и показателями заболеваемости ОКИ неуточненной этиологии, потребовавшей госпитализации: коэффициент корреляции Пирсона $r = -0,9$, коэффициент детерминации $r^2 = 0,81$). Перечисленные данные совпадают с результатами исследований, проведенных за рубежом [100, 103, 144, 146, 153].

Популяция ротавирусов демонстрирует значительное генетическое разнообразие во всем мире, при этом наблюдаются географические различия в распространенности и частоте встречаемости различных генотипов [124]. Генетический дрейф, рекомбинация генов и межвидовая передача способствуют появлению новых или необычных штаммов. Вакцинопрофилактика ассоциируется с динамическими изменениями популяции ротавируса и тенденциях преобладания генотипов, а в некоторых исследованиях сообщается о смене доминирующих штаммов на фоне вакцинопрофилактики [32, 70, 73, 78, 80, 83, 84, 94, 118, 121, 122, 126, 127, 131, 151, 153, 159, 171, 181]. Однако биологическое правдоподобие селективного давления используемых вакцин невелико, и влияние вакцинации на циркулирующие штаммы ротавирусов нуждается в дальнейшем изучении [112]. В Российской Федерации исследования такого плана ранее не проводились.

В то же время описаны различия генотипов ротавируса, циркулирующих в разных регионах России в разные временные периоды. Колебания генотиповой структуры происходили в условиях отсутствия плановой вакцинопрофилактики. Однако выявляемое генетическое разнообразие может снижать эффективность вакцин из-за несовпадения их антигенного состава с доминирующими генотипами вируса [49].

В результате проведенного исследования на территории города Подольска Московской области впервые в Российской Федерации было установлено, что в 2023 году на фоне многолетней плановой вакцинопрофилактики по сравнению с 2015 годом изменилась генотиповая структура циркулировавших ротавирусов: не выявлены ротавирусы генотипов G2P(4), G4P(6) и доминировавшего в 2015 году генотипа G4P(8). В 2023 году установлено доминирование ротавируса генотипа G3P(8), который не был выявлен в 2015 году. Повышение распространенности

генотипа G3P[8] отмечено также в США и регионах Австралии с высоким уровнем охвата пятивалентной вакциной RV5 отмечалось [114, 121]. В диссертационном исследовании показано также сохранение в период проведения вакцинопрофилактики циркуляции ротавируса генотипа G9, не входившего в состав вакцины, применявшейся в 2015-2022 годах для вакцинации детей в Подольске. Таким образом, полученные данные совпадают с наблюдениями зарубежных авторов [32, 70, 73, 78, 80, 83, 84, 94, 115, 118, 121, 122, 126, 127, 131, 159, 151, 153, 171, 181], однако необходимы дальнейшие исследования на территории нашей страны в условиях применения разных вакцин против РВИ.

Эффективность и безопасность вакцинопрофилактики РВИ широко освещена в исследованиях зарубежных авторов [97, 106, 110, 117, 119, 128, 130, 136, 153]. Мировой опыт вакцинопрофилактики РВИ показал, что при проведении вакцинации против ротавирусной инфекции в течение 42 дней возможно развитие поствакцинальных реакций различной степени выраженности, среди которых в плацебо-контролируемых исследованиях по изучению эффективности и безопасности чаще всего были отмечены гипертермия (температура выше 38 °C), диарея, рвота, характерные для таких вакцин как РотаТек, Рота Сил, РотаВак, Ротарикс [119, 130]

После выявления случаев кишечной инвагинации (КИ) у детей, вакцинированных первой ротавирусной вакциной, предположительно связанных с репликацией живого вакцинного вируса в кишечнике, риск развития КИ вызывает большую настороженность у мирового сообщества [106]. Впоследствии было проведено много различных зарубежных исследований нежелательных проявлений после иммунизации против РВИ, которые свидетельствовали как о повышении риска развития КИ [97, 110, 117], так и об отсутствии повышенного риска инвагинации кишечника и других нежелательных явлений [60, 79, 128, 136, 153].

Нами в ходе пилотного проекта по плановой вакцинопрофилактике ротавирусной инфекции после введения 38144 доз пентавалентной вакцины впервые в стране было показано отсутствие серьезных нежелательных проявлений после иммунизации, а также изменений фонового уровня заболеваемости

кишечной инвагинацией среди детей в возрасте до 6 лет. Таким образом, в ходе проведенного исследования были подтверждены данные о безопасности вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции у детей первого года жизни.

Несмотря на выраженный успех прививочных компаний во многих странах были выявлены упущеные возможности для вакцинации. Это случаи, когда человек, имеющий право на вакцинацию и не имеющий противопоказаний, посещает медицинское учреждение и не получает необходимую вакцину или получает не полный курс иммунизации [102, 133, 152, 157, 161, 165, 172]. Такие ситуации влияют на уровень охвата прививками детского населения и формирование коллективного иммунитета в группах риска. С целью выявить причины упущеных возможностей были проведены исследования в ряде стран. Было показано, что важность вакцинопрофилактики инфекций понимают большинство опрошенных родителей. Однако существует недостаточная осведомленность в отношении вакцин, недавно включенных в Национальные программы. Среди причин упущеных возможностей были страх осложнений, неудовлетворенность количеством и качеством информации о прививках, получаемой от врача, неуверенность в эффективности иммунопрофилактики, недооценка тяжести заболеваний, против которых проводится вакцинация [24, 69, 88, 133, 143, 157]. Кроме того, на упущеные возможности влияли сроки внедрения вакцинации в национальные программы: чем позднее стартовала программа, тем больше упущеных возможностей иммунизации детей наблюдали на этой территории [179]. Также одной из причин упущеных возможностей считается нехватка или недоступность вакцин по социальным или экономическим причинам [75, 82, 95, 137], сжатые сроки вакцинации и медицинские отводы у детей, например, по причине госпитализации, в т.ч. связанной с другими заболеваниями [113].

В городе Подольске среди причин упущеных возможностей для вакцинации против РВИ также преобладали отказы родителей от вакцинации детей. Кроме того, причиной были такие недостатки организации прививок, как неравномерность и недостаточный объем поставок вакцины. Установленные в

инструкции к ротавирусной вакцине возрастные ограничения для проведения вакцинации являлись причиной значительного числа случаев незавершенного курса иммунизации детей.

Экономические оценки, проведенные в разных странах, поддерживают национальные стратегии вакцинопрофилактики. Мировой опыт показывает, что массовая вакцинация против ротавирусного гастроэнтерита экономически эффективна, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода [52, 74, 76, 92, 107, 109, 123, 125, 129, 155, 156]. Моделирование экономической эффективности вакцинации против РВИ в России показало, что массовая вакцинация позволит предотвратить 1394 амбулаторных обращения и 686 госпитализаций на 10 000 новорожденных, сэкономив 20,04 млрд рублей затрат на здравоохранение и 25,27 млрд рублей непрямых затрат [1, 54, 55].

При этом, несмотря на проводимую на различных территориях страны в рамках pilotных проектов вакцинацию, исследования по оценке фактически сэкономленных средств отсутствовали до начала диссертационного исследования. Впервые в Российской Федерации на основе многолетних фактических данных о затратах на проведение вакцинации нами была показана экономическая целесообразность и эффективность вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции с применением импортной пятивалентной вакцины: соотношение «затраты/выгода» за период наблюдения составило 1:1,97. Предотвращенный ущерб превысил затраты на вакцинацию уже на третий год после начала массовой плановой иммунизации детей против ротавирусной инфекции.

ВЫВОДЫ

1. На примере многолетней плановой иммунизации против ротавирусной инфекции детей первого года жизни в городе Подольске Московской области продемонстрирована эпидемиологическая эффективность вакцинопрофилактики этой инфекции, которая проявилась в снижении заболеваемости острыми кишечными инфекциями в целом, а также острыми кишечными инфекциями (ОКИ) установленной этиологии и ротавирусной инфекцией, в частности. Под влиянием вакцинопрофилактики сгладилась многолетняя цикличность в динамике заболеваемости ротавирусной инфекцией, а именно полный эпидемический цикл увеличился с трех до семи лет; снизился удельный вес детей первых лет жизни среди заболевших, изменилась с роста на снижение тенденция динамики заболеваемости ротавирусной инфекцией, потребовавшей госпитализации, причем наиболее выраженное снижение отмечено среди детей в возрасте до 1 года ($y_{2008-2014}=165,06x-331173$, $y_{2015-2024}=-89,52x+181090$) и 1-2 лет ($y_{2008-2014}=207,8106x-417099$, $y_{2015-2024}=-141,74x+286669$). Одновременно проявилась тенденция снижения ($y_{2015-2024}=-26.161-52972$) показателей заболеваемости ОКИ неуточненной этиологии, потребовавшей госпитализации. Выявлена обратная сильная корреляционная связь между числом вакцинированных против РВИ детей и показателями заболеваемости ОКИ неуточненной этиологии, потребовавшей госпитализации (коэффициент корреляции Пирсона $r = -0,9$, коэффициент детерминации $r^2= 0,81$), что свидетельствовало о том, что значительное число случаев ОКИ неуточненной этиологии составляли заболевания ротавирусной инфекцией.

2. На фоне многолетней плановой вакцинопрофилактики в 2023 году по сравнению с 2015 годом изменилась генотиповая структура циркулировавших ротавирусов: не выявлены ротавирусы генотипов G2P(4), G4P(6) и доминировавшего в 2015 году генотипа G4P(8). В 2023 году установлено доминирование ротавируса генотипа G3P(8), который не был выявлен в 2015 году,

а также сохранение циркуляции ротавируса генотипа G9, не входившего в состав вакцины, применявшейся в 2015-2022 годах для вакцинации детей в Подольскею.

3. В ходе пилотного проекта по плановой вакцинопрофилактике ротавирусной инфекции после введения 38144 доз пентавалентной вакцины отсутствовали серьезные нежелательные проявления после иммунизации, а также не изменился фоновый уровень заболеваемости кишечной инвагинацией среди детей в возрасте до 6 лет, то есть в ходе проведенного исследования были подтверждены данные о безопасности вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции у детей первого года жизни.

4. Выявлены основные причины упущенных возможностей для вакцинации детей против ротавирусной инфекции, среди которых преобладали отказы родителей от вакцинации детей, а также такие недостатки организации прививок, как неравномерность и недостаточный объем поставок вакцины. Установленные в инструкции к ротавирусной вакцине возрастные ограничения для проведения вакцинации являлись причиной значительного числа случаев незавершенного курса иммунизации детей.

5. Впервые в Российской Федерации на основе многолетних фактических данных о затратах на проведение вакцинации показана экономическая целесообразность и эффективность вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции с применением импортной пятивалентной вакцины: соотношение «затраты/выгода» за период наблюдения составило 1:1,97. Предотвращенный ущерб превысил затраты на вакцинацию уже на третий год после начала массовой плановой иммунизации детей против ротавирусной инфекции.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Вакцинацию против ротавирусной инфекции необходимо включить в национальный календарь профилактических прививок (НКПП) в соответствии с Распоряжением Правительства РФ от 18.09.2020 N 2390-р «Об утверждении Стратегии развития иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 года».

2. Вакцинацию против ротавирусной инфекции до внедрения в НКПП рекомендуется проводить в рамках региональных программ иммунизации и/или региональных календарей профилактических прививок.

3. Для обеспечения реализации НКПП рекомендуется организовать в Российской Федерации производство вакцин(ы) против ротавирусной инфекции по полному циклу.

4. При проведении вакцинации против ротавирусной инфекции рекомендуется обеспечить получение полного курса иммунизации из 3-х прививок не менее 80% детей первого года жизни.

5. В рамках эпидемиологического надзора за ротавирусной инфекцией рекомендуется

- внедрить молекулярно-генетический мониторинг возбудителя для оценки соответствия антигенного состава применяемых вакцин генотиповой структуре популяции ротавируса на территории Российской Федерации;

- внедрить мониторинг эффективности вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции, в том числе мониторинг охвата профилактическими прививками целевой группы населения (детей первого года жизни), своевременности и полноты проведения вакцинации, отдельный учет заболеваемости привитых и непривитых лиц, оценку влияния вакцинопрофилактики на основные характеристики эпидемического процесса (многолетнюю и внутригодовую динамику заболеваемости, ее распространность, возрастную структуру, очаговость, уровень госпитализации).

6. При внедрении вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции рекомендуется определить фоновый уровень заболеваемости кишечной инвагинацией детей в возрасте до 18 мес., а затем вести мониторинг частоты случаев данной патологии в рамках надзора за поствакцинальными осложнениями с оценкой причинно-следственной связи развития осложнения с введением вакцины.

7. При оценке качества работы медицинских организаций по вакцинопрофилактике рекомендуется оценивать структуру причин непривитости детей против ротавирусной инфекции с последующим проведением корrigирующих мероприятий по снижению частоты упущенных возможностей для вакцинации.

8. При подготовке к внедрению вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции рекомендуется

- провести обучающие мероприятия для врачей и средних медицинских работников по вопросам обеспечения качества и безопасности иммунизации против этой инфекции;

- организовать информационно-разъяснительную работу с родителями по вопросам о необходимости и безопасности вакцинации.

9. При организации вакцинации против ротавирусной инфекции в рамках региональных программ иммунизации и/или региональных календарей профилактических прививок

- обеспечить бесперебойное снабжение вакциной медицинских организаций;

- при планировании закупок вакцины против ротавирусной инфекции учитывать экономическую целесообразность вакцинопрофилактики, в том числе в отсутствие отечественной вакцины с применением импортных вакцин.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Необходимо продолжить эпидемиологический мониторинг за РВИ среди всех групп населения, оценить заболеваемость РВИ детей с законченной и незаконченной иммунизацией, имеющих сопутствующую патологию и без нее.

Осуществлять на постоянной основе молекулярно-генетический мониторинг за циркуляцией генотипов ротавирусов на всей территории Российской Федерации с учетом многолетней и внутригодовой цикличности эпидемического процесса, лет, с оценкой соответствия циркулирующих штаммов ротавирусов генотипам, входящим в применяемые для иммунизации вакцины для дальнейшего совершенствования существующих и разработки новых иммунобиологических препаратов.

Продолжить мониторинг нежелательных явлений при проведении иммунизации против РВИ с оценкой причинно-следственной связи с вакцинацией, изучить патогенез и разработать меры профилактики постvakцинальных осложнений, в том числе у детей из групп риска (с врожденной патологией, недоношенных, с иммунодефицитными состояниями).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВБИ-внутрибольничные инфекции

ВГЭ-вирусные гастроэнтериты

ВКО – внутренний контрольный образец

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота

ИФА - иммуноферментный анализ

ИФМ - иммунофлюоресцентный метод

ИХТ – иммунохроматографический метод

ИСМП - инфекции связанные с оказанием медицинской помощи

КИ - кишечные инвагинации

МО - Московская область

ОКИ - острые кишечные инфекции

ПВРВ - пентавалентная ротавирусная вакцина

ПППИ - побочные проявления после иммунизации

ПЦР - полимеразная цепная реакция

РВИ-ротавирусная инфекция

РВГЭ – ротавирусный гастроэнтерит

РГА - реакция гемагглютинации

РДИФ - реакция двойной иммунодиффузии

РНГА - реакция непрямой гемагглютинации

РНК - рибонуклеиновая кислота

ФО – Федеральный округ

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеевская, Т.И. Экономическое обоснование вакцинопрофилактики инфекций, не включенных в национальный календарь профилактических прививок (на примере ротавирусной инфекции) / Т.И. Алексеевская, О.Ю. Софонов // Современная медицина: актуальные вопросы. — 2013. — № 25. — С.97—103.
2. Безроднова, С.М. Клиническая характеристика ротавирусной инфекции в зависимости от возраста / С.М. Безроднова, О.В. Гунченко, Е.В. Алиева // Фундаментальные исследования. — 2013. — № 9—4. — С. 586—590.
3. Битиева, Р.Л. Оценка новых подходов к диагностике и терапии ротавирусной инфекции у детей: специальность 14.00.10 "Инфекционные болезни" : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Битиева Рита Лентоевна; ФГУН "ЦНИЭ" Роспотребнадзора. — Москва, 2007. — 158 с. — Место защиты: Центр. науч.—исслед. ин—т эпидемиологии Роспотребнадзора. — Текст: непосредственный.
4. Боковой, А.Г. Респираторный синдром у детей, больных ротавирусным гастроэнтеритом / А.Г. Боковой, Л.Г. Карпович, Е.Э. Евреинова [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни — 2000. — № 4.— С. 23—26.
5. Вольдшмидт, Н.Б. Роль различных различных путей передачи ротавирусной инфекции и совершенствование эпидемиологического надзора: специальность: 14.00.30 "Эпидемиология" : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук/ Вольдшмидт Наталья Борисовна; ГОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им ак. Е. А. Вагнера Росздрава» . — Пермь, 2007. — 143 с. — Место защиты: ГОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им Е А Вагнера Росздрава». — Текст: непосредственный
6. Гирина, А.А. Клиникоэпидемиологическая характеристика и возможности профилактики ротавирусной инфекции у детей в Ханты-Мансийском автономном

округе – Югре / А.А.Гирина, А.Ю. Курганская // Инфекционные болезни. — 2018. — Т.16, №1. — С. 87–92. — doi: 10.20953/1729- 9225-2018-1-87-92

7. Горбунова, М.Г. Эпидемиологическая характеристика ротавирусной инфекции в Омской области: специальность: 14.02.02 "Эпидемиология" : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук/ Горбунова Марина Георгиевна; ГБОУ ВПО "Омская государственная медицинская академия" Минздравсоцразвития РФ.— Омск, 2010. — 142 с. — Место защиты: Ом. гос. мед. акад.
8. Государственный реестр лекарственных средств. [сайт]. - Москва. — Обновляется в течение суток. — URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/>. (дата обращения: 13.12.2024) – Текст : электронный.
9. Грязова, И.И. Роль ротавирусов в этиологии острых кишечных инфекций в г. Апатиты Мурманской области / И.И. Грязова, Н.А. Панькова // Здоровье населения и среда обитания. — 2013. — № 2. — С. 30—31
10. Гунченко, О. В. Клиническая характеристика ротавирусной инфекции у детей в Ставропольском крае: специальность 14.01.08 "Педиатрия : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук./ Гунченко Ольга Владимировна; ГБОУ ВПО " Ставропольский Государственный Медицинский Университет" МЗ РФ. — Ставрополь, 2013. — 22 с. — Место защиты: Ставроп. гос. мед. акад. — Текст: непосредственный.
11. Гылынджова, Ф.В. Вирусные кишечные инфекции у детей раннего возраста в г. Баку // Детские инфекции. — 2023. — Т. 22, №1. — С. 41-44. — doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-1-41-44
12. Денисюк, Н.Б. Показатели лабораторных и инструментальных методов исследования при ротавирусной инфекции у детей /Н.Б. Денисюк, Ю.Д. Каган // Журнал инфектологии. — 2013. — № 4. — С. 20—24.

13. Денисюк, Н.Б. Региональные аспекты ротавирусной инфекции у детей: клинико-эпидемиологическое обоснование вакцинации // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2014. — № 1. — С. 43—46.
14. Денисюк, Н.Б. Ротавирусная инфекция у детей: моно и сочетанные формы, особенности клиники и течения // Журнал инфектологии. — 2012. — № 4. — С. 20—24
15. 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. — № 6. — С.143—146.
16. Епифанова, Н.В. Характеристика ротавируса генотипа G9, выявленного в Нижнем Новгороде в 2011–2012 годах / Н.В. Епифанова, О.В. Морозова, Т.А. Сашина, Н.А. Новикова // Медицинский алфавит. Эпидемиология и гигиена.— 2013. — № 4. — С. 20—26.
17. Жираковская, Е.В. Генетическое разнообразие изолятов ротавирусов группы А, выявленных в Западной Сибири в 2007—2011 гг. / Е.В. Жираковская, Р.Х. Аксанова, М.Г. Горбунова [и др.] // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. — 2012 . — № 4. — С. 33—41.
18. Жираковская, Е. В. Молекулярно-генетическая характеристика ротавирусов, циркулирующих в Новосибирске у детей раннего возраста : специальность : 03.00.03 "Молекулярная биология" : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук/Жириновская Елена Владимировна; ФБУН "Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии "Вектор"" Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Минздравсоцразвития России. — Кольцово, 2009. — 26 с. — Место защиты: Гос. науч. центр вирусологии и биотехнологии "Вектор". — Текст : непосредственный

19. Касымбекова, К.Т. Ротавирусная инфекция в Кыргызстане / К.Т. Касымбекова, Д.Б. Алымбаева // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2003. – № 5. – С. 11 – 14.
20. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям, больным ротавирусной инфекцией. Разработан: ФГБУ НИИДИ ФМБА России, ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России Утв. на заседании Профильной комиссии 9 октября 2015 г. — Текст: электронный//[сайт]. — 2015. — URL: [https://library.medadtech.ru/rest/documents/91e2802d-ed31-40a1-b32b-c888f12c196c/?ysclid=mjseau8o7k512479914](https://library.mededtech.ru/rest/documents/91e2802d-ed31-40a1-b32b-c888f12c196c/?ysclid=mjseau8o7k512479914) (дата обращения 10.07.2024)
21. Кондакова, О.А. Вакцины против ротавируса: новые стратегии и разработки. / О.А. Кондакова, Н.А. Никитин, Е.А. Трифонова, И.Г. Атабеков, О.В. Карпова// Вестник Московского университета. Серия 16. Биология. — 2017. — Т. 72, № 4. — С.199-208.
22. Крамарев, С.А., Ротавирусная инфекция: эпидемиология и профилактика / С.А. Крамарев, Л.В. Закордонец // Здоровье ребенка. — 2011.— Т. 1. — С. 28.
23. Кригер, Е.А. Внутрибольничная ротавирусная инфекция у детей / Е.А. Кригер, О.В. Самодова, С.Ю. Назаренко // Инфекционные болезни. — 2013. — Т. 11. — № 3 .— С.62—65
24. Кригер, Е.А. Отношение родителей к вакцинации детей и факторы, связанные с отказом от прививок. / Е.А. Кригер, О.В. Самодова, Н.Л. Рогушина, Т.А. Борисова// Педиатрия. — 2016. — № 2. — С.91-95.
25. Литвинчук, О.А. Клинико-эпидемиологические особенности и вопросы терапии острых вирусных кишечных инфекций у детей, связанных с оказанием медицинской помощи: 14.01.09 "Инфекционные болезни", 14.02.02 "Эпидемиология": автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук/Литвинчук Ольга Александровна; ФГУН "ЦНИЭ" Роспотребнадзора. — Москва, 2015. — 24с. — Место защиты: Центр. науч.-исслед. ин-т эпидемиологии МЗ РФ. — Текст : непосредственный.

26. Лукьянова, А.М. Клинико-эпидемиологическая характеристика вирусных диарей у детей /А.М. Лукьянова, М.К. Бехтерева, Н.Н. Птичникова // Журнал инфекциологии. — 2014. — Т. 6, №1. — С.60-66
27. Ляховская, Н.В. Ротавирусная инфекция: клинические особенности, эффективность терапии // Вестник Витебского государственного медицинского университета. — 2013. — Т. 12. — № 3. — С. 116—124.
28. Машилов, В.П. Ротавирусный гастроэнтерит у взрослых // Эпидемиология и инфекционные болезни — 1997. — № 5 — С. 51—54.
- 29/ Миндлина, А.Я. Пути оптимизации эпидемиологического надзора за антропонозами с фекально-оральным механизмом передачи //Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2012. — № 4. — С. 16—20.
30. Михайлова, Е.В. Ротавирусная инфекция у детей: клинико-лабораторная характеристика и катамнестические данные / Е.В. Михайлова, Д.Ю. Левин, А.Н. Данилов [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2013. — Т. 9. — № 3. — С. 504—508.
31. Морозова, О. В. Генотиповое разнообразие и филодинамика циркулирующих на территории России ротавирусов, сравнение с вакциными штаммами: специальность 03.02.02 "Вирусология" : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук / Морозова Ольга Владимировна; ФБУН "Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени академика И.Н. Блохиной" Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. — Москва, 2021. — 25 с. — Место защиты: Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова. — Текст: непосредственный
32. Назурдинов, А. Б. Разнообразие циркулирующих штаммов ротавируса до и после внедрения ротавирусной вакцины / А.Б. Назурдинов, Ф.Х. Тишкова, Р.А. Турсынов//Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. – 2022. – Т. 11. – №. 4 (43). – С. 77-81.

33. Намазова-Баранова, Л.С. Перспективы вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции в рамках национального календаря прививок. / Л.С. Намазова-Баранова, С.М. Харит, И.В. Фельдблюм, М.К. Бехтерева, А.Ю. Ртищев, М.В. Федосеенко // Педиатрическая фармакология. — 2023. — Т.20, №2. — С. 215-217. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i2.2538>
34. Новикова, Н.А. Цикличность эпидемического процесса ротавирусного гастроэнтерита и ее причины / Н.А. Новикова, Н.В. Епифанова, О.Ф. Федорова // Новые технологии в профилактике, диагностике, эпиднадзоре и лечении инфекционных заболеваний [Материалы конференции, посвященной 75-летию Нижегородского НИИЭМ, Нижний Новгород, 28-29 октября 2004]. Под ред. проф. Е.И.Ефимова. Нижний Новгород: изд-во ННГУ им. Н.И.Лобачевского, 2004. — С. 74 – 76.
35. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2014 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – 2015. – 105с.
36. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2015 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – 2016. – 110с.
37. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – 2017. – 103с.
38. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – 2018. – 122с.

39. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – 2019. – 128с.
40. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – 2020. – 158 с.
41. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – 2021. – 147с.
42. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – 2022. – 195с.
43. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – 2023. – 218с.
44. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – 2024. – 216с.
45. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2024 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – 2025. – 424с.

- 46/ Повличенко, И.П. Эпидемиологические закономерности эпидемического процесса ротавирусной инфекции на территории г. Владивостока: специальность 14.00.30 "Эпидемиология": автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Повличенко Ирина Павловна; ГОУВПО "Владивостокский государственный медицинский университет" Федерального агентства по здравоохранению и соцразвитию. — Владивосток, 2006. — 202 с. — Место защиты: ГОУВПО "Владивостокский государственный медицинский университет". — Текст: непосредственный
47. Подколзин, А.Т. Сезонность и возрастная структура заболеваемости острыми кишечными инфекциями на территории РФ / А.Т. Подколзин, Е.Б. Фенске, Н.Ю. Абрамычева [и др.] // Терапевтический архив. — 2007. — Т. 79. — № 11. — С. 10—16.
48. Подколзин, А.Т. Сезонные и территориальные особенности распределения заболеваемости ротавирусной инфекцией в РФ. / А.Т. Подколзин, Д.Е. Курочкина, Г.А. Шипулин //Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2015. — Т.20, №2. — С. 52–54.
49. Подколзин, А.Т. Эпидемиологическая и клиническая характеристика острых кишечных инфекций вирусной этиологии в Российской Федерации: специальность : 14.01.09 "Инфекционные болезни", 14.02.02 "Эпидемиология" : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Подколзин Александр Тихонович; ФГУН "ЦНИЭ" Роспотребнадзора. — Москва, 2015. —44с. — Место защиты: Центр. науч.-исслед. ин-т эпидемиологии Роспотребнадзора. — Текст: непосредственный.:
50. Полянская, Н.А. Ротавирусная инфекция: Моно- и микст-варианты у детей раннего возраста: специальность 14.01.08 «Педиатрия» : автореферат на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Полянская Наталья Александровна; ГБОУ ВПО "Омская государственная медицинская академия" Минздравсоцразвития РФ. — Тюмень, 2011. — 99 с. — Место защиты: Тюмен. гос. мед. акад. — Текст: непосредственный

51. Постановление Правительства Российской Федерации от 19 декабря 2015 г. № 1382 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2016 год».
52. Приказ Минздрава России от 06 декабря 2021 г. № 1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям».
53. Ротавирусные вакцины документ позиции ВОЗ (Январь 2013г.) Педиатрическая фармакология. – 2013. — Т.10. — №4. — С.16-29.
54. Рудакова, А.В. Оценка предотвращенных затрат на терапию ротавирусной инфекции при вакцинации 5-валентной вакциной в Российской Федерации / А.В. Рудакова, С.М. Харит, А.Н. Усков // Журнал инфектологии. — 2014. — Т. 6, № 2, — С. 71-75.
55. Рудакова, А.В. Оценка эффективности затрат на вакцинацию детей 5-валентной вакциной против ротавирусной инфекции в Российской Федерации / А.В. Рудакова, С.М. Харит, А.Т. Подколзин, А.Н. Усков, Ю.В. Лобзин, // Педиатрическая фармакология. — 2017. — Т. 14, №6. — С. 501-507.
56. Сашина, Т.А. Генетическая структура нижегородской популяции ротавируса в 2012-2015 гг. / Т.А. Сашина, О.В. Морозова, Н.А. Новикова //Современные технологии в эпидемиологическом надзоре за актуальными инфекциями [Материалы Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 95-летию со дня рождения академика РАМН И. Н. Блохиной (25 мая 2016 г., г. Нижний Новгород) / Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, ФБУН "Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И. Н. Блохиной" ; [редакционная коллегия: Е. И. Ефимов и др.]. — Нижний Новгород : ФБУН "Нижегородский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. акад. И. Н. Блохиной"]: 2016. — 307 с. : ил., портр., табл. : 29 см.; ISBN 978-5-9908029-8-8.

57. Сашина, Т.А. Молекулярный мониторинг ротавирусов (Reoviridae: Sedoreovirinae: Rotavirus: Rotavirus A), циркулирующих в Нижнем Новгороде (2012-2020 гг.): обнаружение штаммов с новыми генетическими характеристиками. / Т.А. Сашина, О.В. Морозова, Н.В. Епифанова, А.Ю. Кашников, А.В. Леонов, Н.А. Новикова // Вопросы вирусологии. — 2021. — Т. 66, № 2.
58. Сергеин, В.И. Сезонность эпидемического процесса ротавирусной инфекции и ее причины / В.И. Сергеин, Е.В. Сарометов, Н.Б. Вольдшmidt // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. — 2007. — Т.3, №34. — С. 35-38
59. Сергеин, В.И. Эпидемиологический надзор за ротавирусной инфекцией / В.И. Сергеин, Е.В. Сарометов, Н.Б. Вольдшmidt // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2008. Т.1, №38. — С. 28-31.
60. Смирнова, С.С. Опыт вакцинации против ротавирусного гастроэнтерита в Свердловской области / С. С. Смирнова, А. А. Голубкова, С. В. Колтунов // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2018. — № 17. № 3. — С. 68-73.
61. Федеральный Интернет-ресурс службы «СоюзФарма». [сайт]. — Москва. — Обновляется в течение суток. — URL: <http://poisklekarstv.ru/> (дата обращения: 12.12.2025) – Текст : электронный.
62. Фельдблюм, И.В. Реактогенность, безопасность и иммунологическая эффективность вакцины для профилактики ротавирусной инфекции пентавалентной живой при иммунизации детей (результаты многоцентрового клинического исследования). / И.В. Фельдблюм, К.А. Субботина, О.А. Рычкова, А.Н. Миронов, Д.А. Волкова, А.О. Метов, И.В. Сакаева, Н.В. Купина, М.С. Карбышев, Н.А. Миронов, Я.Ю. Кондратьева // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2020 — Т. 97, №4. — С. 363–374. — doi: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-4-9>
63. Черепанова, Е.А. Особенности эпидемиологии ротавирусной инфекции в Российской Федерации в 2000—2010 годах / Е.А. Черепанова, О.П. Чернявская,

Н.С. Морозова [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2012. — № 2. — С. 38—41.

64. Шевцов, В.А. Эффективность и безопасность вакцин для профилактики ротавирусной инфекции. / В.А. Шевцов, Е.Э. Евреинова, И.Н. Индикова, Л.М. Хантимирова, Д.В. Горенков, А.В. Рукавишников // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. — 2019. — Т.19, №4. — С. 215–224. — doi: <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2019-19-4-215-224>

65. Шкарин, В.В. Вспышечная заболеваемость в России (по данным государственных докладов «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации») / В.В. Шкарин, Н.В. Саперкин, А.С. Благонравова // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2013. — № 5. — С. 4—9.

66. Южакова, А.Г. Вакцинопрофилактика ротавирусной инфекции. Социальная значимость и эффективность. / А.Г. Южакова, Г.П. Мартынова // Журнал инфектологии. — 2017. — Т. 9, №2. — С. 65-71.

67. Южакова, А.Г. Вакцинопрофилактика ротавирусной инфекции и ее вклад в сохранение здоровья детей. / А.Г. Южакова, Г.П. Мартынова // Детские инфекции. - 2017. — Т. 16, №4. — С.46-48. — doi: <http://dx.doi.org/10.22627/2072-8107-2017-16-4-46-48>

68. Abatemam, H. Missed opportunity for routine vaccination and associated factors among children aged 0–23 months in public health facilities of Jimma Town. /H. Abatemam, M.A.Wordofa, B.T.Worku BT // PLOS Glob Public Health. — 2023 — Vol. 3, №7. — P. e0001819. — doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pgph.0001819>

69. Adamu, A. A. Using quality improvement approach to address missed opportunities for vaccination in Kano Metropolis, Nigeria. – [Электронный ресурс]. – <https://scholar.sun.ac.za/handle/10019.1/107226> – (Дата обращения 08.12.2025).

70 Almalki, S.S.R. Circulating rotavirus G and P strains post rotavirus vaccination in Eastern Mediterranean Region. // Saudi Med J. — 2018, Aug. — Vol.39, №8. — P.755-766. — doi: 10.15537/smj.2018.8.21394.

71. Amit L.N. Increase in rotavirus prevalence with the emergence of genotype G9P[8] in replacement of genotype G12P[6] in Sabah, Malaysia / L.N. Amit, J.L. John, D. Mori, A.Z. Chin, A.K. Mosiun, K. Ahmed // Arch Virol. — 2023, Jun 3. — Vol.168, №6. — P.173. — doi: 10.1007/s00705-023-05803-9.
72. Amodio, E. Clinical and Epidemiologic Features of Viral Gastroenteritis in Hospitalized Children: An 11-Year Surveillance in Palermo (Sicily)./ E.Amodio, S.De Grazia, D. Genovese, F. Bonura, C.Filizzolo, A. Collura, F. Di Bernardo, G.M. Giannmanco // Viruses. — 2022, Dec 22.— Vol. 15, №1. P. 41. — doi: 10.3390/v15010041.
73. Amood Al-Kamarany, M. Diarrheal Diseases Hospitalization in Yemen before and after Rotavirus Vaccination /M. Amood Al-Kamarany, L. Al-Areqi, A. Mujally, F. Alkarshy, A. Nasser, A.O. Jumaan //Scientifica (Cairo). 2016. — Vol.2016:8485417. — doi: 10.1155/2016/8485417.
74. Anwari, P. Potential impact and cost-effectiveness of rotavirus vaccination in Afghanistan / P. Anwari, F. Debellut, C. Pecenka, S.M. Parwiz, A. Clark, D. Groman, N. Safi // Vaccine. — 2018, Dec 14. — Vol. 36, №51. P. 7769-7774. — doi: 10.1016/j.vaccine.2017.10.058.
75. Atalell, K.A. Spatial distribution of rotavirus immunization coverage in Ethiopia: a geospatial analysis using the Bayesian approach /K.A. Atalell, A.M. Liyew, K.A. Alene // BMC Infect Dis. — 2022. —Vol.22, №1. P.830. — doi: 10.1186/s12879-022-07825-1.
76. Atkins, K.E. The cost-effectiveness of pentavalent rotavirus vaccination in England and Wales / K.E. Atkins, E. Shim, S. Carroll, S. Quilici, A.P. Galvani // Vaccine. — 2012, Nov 6. — Vol. 30, №48. — P. 6766-76. — doi: 10.1016/j.vaccine.2012.09.025.
77. Ballard, S.B. Enteropathogen Changes After Rotavirus Vaccine Scale-up. / S.B. Ballard, D. Requena, H. Mayta [et al.] // Pediatrics. — 2022, Jan 1; — Vol.149, №1. — P.e2020049884. — doi: 10.1542/peds.2020-049884.

78. Bawa, F.K. Genetic diversity of rotavirus infection among young children with diarrhoea in the Kassena-Nankana Districts of Northern Ghana: a seasonal cross-sectional survey. / F.K. Bawa, M. Mutocheluh, S.D. Dassah, P. Ansah, A.R. Oduro // Pan Afr Med J. — 2023, Mar 28. — Vol.44. — P.148. — doi: 10.11604/pamj.2023.44.148.36783.
79. Bennett, A. Community transmission of rotavirus infection in a vaccinated population in Blantyre, Malawi: a prospective household cohort study. / A. Bennett, L. Pollock, N. Bar-Zeev, J.A. Lewnard, K.C. Jere, B. Lopman, M. Iturriza-Gomara, V.E. Pitzer, N.A. Cunliffe// Lancet Infect Dis. — 2021, May. — Vol.21(5). — P.731-740. — doi: 10.1016/S1473-3099(20)30597-1.
80. Bonura, F. Impact of Vaccination on Rotavirus Genotype Diversity: A Nearly Two-Decade-Long Epidemiological Study before and after Rotavirus Vaccine Introduction in Sicily, Italy. / F. Bonura, L. Mangiaracina, C. Filizzolo, C. Bonura, V. Martella, M. Ciarlet, G.M. Giammanco, S. De Grazia// Pathogens. — 2022, Mar 31. — Vol.11, №4. — P.424. — doi: 10.3390/pathogens11040424.
81. Burke, R.M. Rotavirus Vaccination Coverage During a Rotavirus Outbreak Resulting in a Fatality at a Subacute Care Facility /R.M. Burke, J.E. Tate, G.S. Han, R. Quenelle, R. Gautam, D.A. Wadford, M.D. Bowen, U.D. Parashar // J Pediatric Infect Dis Soc. — 2020, Jul 13. — Vol. 9, №3. — P.287-292. — doi: 10.1093/jpids/piz015.
82. Buttery, J.P. Rotavirus vaccine implementation: evidence to fill the gap /J.P. Buttery JP, C. Kirkwood// Lancet Glob Health. — 2021, Jul. — Vol.9, № 7. — P.e885-e886. — doi: 10.1016/S2214-109X(21)00265-5.
83. Caruzo, T.A.R. Human rotavirus genotypes circulating in Brazil before and after a nationwide rotavirus vaccination program established in 2006. // Res Rep Trop Med. — 2011, Apr 1. — Vol.2. — P. 57-64. — doi: 10.2147/RRTM.S13650.
84. Carvalho-Costa, F.A. The evolving epidemiology of rotavirus A infection in Brazil a decade after the introduction of universal vaccination with Rotarix®. / F.A. Carvalho-Costa, R.M.S. de Assis, A.M. Fialho, I.T. Araújo, M.F. Silva, M.M. Gómez, J.S. Andrade,

T.L. Rose, T.M. Fumian, E.M. Volotão, M.P. Miagostovich, J.P.G. Leite // BMC Pediatr. – 2019, Jan 31. – Vol19, №1. – P. 42. – doi: 10.1186/s12887-019-1415-9.

85. Chandler-Bostock, R. Genetic diversity of porcine group A rotavirus strains in the UK. / R. Chandler-Bostock, L.R. Hancox, S. Nawaz, O. Watts, M. Iturriza-Gomara, K.H. Mellits // Vet Microbiol. – 2014, Sep 17. – Vol.173 №1-2. – P. 27-37. – doi: 10.1016/j.vetmic.2014.06.030.

86. Charoenwat, B. The impact of rotavirus vaccination on acute diarrhea in Thai children under 5 years of age in the first year of universal implementation of rotavirus vaccines in the National Immunization Program (NIP) in Thailand: a 6-year analysis./ B. Charoenwat, K. Suwannaying, W. Paibool, N. Laoaroon, S. Sutra, K. Thepsuthammarat, S. Sirirattanakul // BMC Public Health. – 2023, Oct 27. – Vol.23, №1. – P. 2109. doi: 10.1186/s12889-023-16958-0.

87. Chen, S.C. Rotavirus infection and the current status of rotavirus vaccines. /S.C. Chen, L.B. Tan, L.M. Huang, K.T. Chen //J Formos Med Assoc. – 2012, Apr. Vol. 111, №4. – P.183-93. – doi: 10.1016/j.jfma.2011.09.024.

88. Chukwudi, A. Contextualising missed opportunities for children's vaccination: A theory-informed qualitative study in primary care settings in Cape Town, South Africa. / A. Chukwudi, Nnaji, S. Charles [et al.] // Human Vaccines & Immunotherapeutics. – 2023. – doi: 10.1080/21645515.2022.2162771.

89. Chung, J.Y. Detection of Rotavirus Genotypes in Korea 5 Years after the Introduction of Rotavirus Vaccines./J.Y. Chung, M.S. Kim, T.W. Jung, S.J. Kim, J.H. Kang, S.B. Han, S.Y. Kim, J.W. Rhim, H.M. Kim, J. H. Park, D.S. Jo, S.H. Ma, H.S. Jeong, D.S. Cheon, J. H. Kim // J Korean Med Sci. – 2015 Oct. – Vol. 30, №10. – P.1471-5. – doi: 10.3346/jkms.2015.30.10.1471.

90. Clark, A. Estimating the global impact of rotavirus vaccines on child mortality / A. Clark, S. Mahmud, F. Debellut, C. Pecenka, M. Jit, J. Perin, J. Tate, H.M. Soeters, R.E. Black, M. Santosham, C. Sanderson.// Int J Infect Dis. — 2023, Dec. Vol.137. — P.90-97. — doi: 10.1016/j.ijid.2023.10.005.

91. Cohen, A.L. Aetiology and incidence of diarrhoea requiring hospitalisation in children under 5 years of age in 28 low-income and middle-income countries: findings from the Global Pediatric Diarrhea Surveillance network / A.LCohen, J.A. Platts-Mills, T. Nakamura, D.J. Operario [et al.]// BMJ Glob Health. – 2022 Sep. – Vol.7, №9/ – P.e009548. – doi: 10.1136/bmjgh-2022-009548.
92. Cortese, M.M. Reduction in gastroenteritis in United States children and correlation with early rotavirus vaccine uptake from national medical claims databases. / M.M. Cortese, J.E. Tate, L. Simonsen, L. Edelman, U.D. Parashar// Pediatr Infect Dis J. 2010, Jun. Vol. – 29, №6. – P. 489-94. – doi: 10.1097/INF.0b013e3181d95b53. PMID: 20354464.
93. Cunliffe, N. History of rotavirus research in children in Malawi: the pursuit of a killer / N. Cunliffe, D. Wittel, B. Ngwira // Malawi Med J. – 2009, Sep. Vol. 21, №3. – P.113-5. – doi: 10.4314/mmj.v21i3.45631.
94. Damtie, D. Prevalence and Genetic Diversity of Rotaviruses among under-Five Children in Ethiopia: A Systematic Review and Meta-Analysis. /D. Damtie , M. Melku, B. Tessema, A.N. Vlasova //Viruses. – 2020, Jan 3. – Vol. 12, №1. – P.62. – doi: 10.3390/v12010062. PMID: 31947826; PMCID: PMC7019712.
95. Díaz Ortega, J.L. Factors associated with missed opportunities for vaccination in children aged 5 years in Oaxaca Mexico. 2018. / J.L. Díaz Ortega, M.A. Nakamura López, D. Robles Torres [et al.] // Am J F Epidemiol. – 2023. – Vol.1. – P.1-9
96. Donato, C.M. Rotavirus Disease and Genotype Diversity in Older Children and Adults in Australia / C.M.Donato, S. Roczo-Farkas, C.D. Kirkwood, G.L. Barnes, J.E. Bines // J Infect Dis. – 2022, Jun 15. Vol.225, №12. – P.2116-2126. – doi: 10.1093/infdis/jiaa430.
97. Dongen, J.A. P. Rotavirus Vaccine Safety and Effectiveness in Infants With High-Risk Medical Conditions. /J.A.P. van Dongen, E.D.M. Rouwers, R. Schuurman, C. Band, S.M. Watkins, M.A. van Houten, L.J. Bont, O.F. Norbruis, M.A.C. Hemels, G.T.J. van Well, A.M. Vlieger, J. van der Sluijs, H.G. Stas, G. Tramper-Stranders, E.A.

Kleinlugtenbeld [et al.] // Pediatrics. – 2021, Dec 1. – 148, №6. – P. e2021051901. – doi: 10.1542/peds.2021-051901.

98. Du, Y. Global burden and trends of rotavirus infection-associated deaths from 1990 to 2019: an observational trend study. / Y. Du, C. Chen, X. Zhang, D. Yan, D. Jiang, X. Liu, M. Yang, C. Ding, L. Lan, R. Hecht, C. Zhu, S. Yang // Virol J. 2022, Oct 20. – Vol.19, №1. – P.166. – doi: 10.1186/s12985-022-01898-9.
99. Dudareva-Vizule, S. Impact of rotavirus vaccination in regions with low and moderate vaccine uptake in Germany / S. Dudareva-Vizule, J. Koch, M. An der Heiden, d.Oberle, B. Keller-Stanislawska, O. Wichmann // Hum Vaccin Immunother. – 2012, Oct. – Vol.8, №10. – P.1407-15. – doi: 10.4161/hv.21593.
100. Field, E.J. Pentavalent rotavirus vaccine and prevention of gastroenteritis hospitalizations in Australia / E.J. Field [et al.] // Pediatrics. – 2010. – V. 126. – e506–512.
101. Gagneur, A. Impact of rotavirus vaccination on hospitalizations for rotavirus diarrhea: The IVANHOE study. / A. Gagneur, E. Nowak, T. Lemaitre [et al.] //Vaccine. – 2011. – Vol.29, №21. – P. 3753–3759. – doi: 10.1016/j.vaccine.2011.03.035
102. Garib, Z. Missed Opportunities for Vaccination in the Dominican Republic: Results of an Operational Investigation. /Z. Garib, A.L. Vargas, S.P. Trumbo, K. Anthony, J.L. Diaz-Ortega, P. Bravo-Alcántara, I. Leal, M.C. Danovaro-Holliday, M. Velandia-González //Biomed Res Int. – 2016. – Vol.2016. – P. 4721836. – doi: 10.1155/2016/4721836.
103. Gbebangi-Manzemu, D. Clinical profile of children under 5 years of age with rotavirus diarrhoea in a hospital setting in Kisangani, DRC, after the introduction of the rotavirus vaccine, a cross-sectional study. /D. Gbebangi-Manzemu, V.M. Kampunzu, H.M. Vanzwa, M. Mumbere, G.M. Bukaka, B.B. Likele, E.T. Kasai, B.M. Mukinayi, S. Tonen-Wolyec, N.N. Dauly, J.P. Alworong'a Opara // BMC Pediatr. – 2023, Apr 24. – Vol.23, №1. – P.193. – doi: 10.1186/s12887-023-04022-0.

104. Gelaw, A, Pietsch C, Liebert UG. Molecular epidemiology of rotaviruses in Northwest Ethiopia after national vaccine introduction. /A. Gelaw, C. Pietsch, U.G. Liebert // Infect Genet Evol. – 2018, Nov. – Vol. 65. – P. 300-307. – doi: 10.1016/j.meegid.2018.08.016.
105. Gibory, M. Genetic diversity of rotavirus strains circulating in Norway before and after the introduction of rotavirus vaccination in children. /M. Gibory, T. Bruun, E. Flem, J.L. Dembinski, I. Haltbakk, K. Størdal, S.A. Nordbø, K. Jakobsen, E. Haarr, T.M. Leegaard, S.G. Dudman// J Med Virol. 2022, Jun. – Vol. 94 №6 – P.2624-2631. – doi: 10.1002/jmv.27484.
106. Glass, R.I. The Rotavirus Vaccine Story: From Discovery to the Eventual Control of Rotavirus Disease. /R.I. Glass, J.E. Tate, B. Jiang, U. Parashar// J Infect Dis. – 2021, Sep 30. –Vol. 224(12 Suppl 2). – P.331-S342. – doi: 10.1093/infdis/jiaa598.
107. Gomez, J. Cost-effectiveness analysis measuring the total costs against the health benefits of three different rotavirus vaccines for Mexico. /J. Gomez, F.R., F.R. Velázquez, A. Guzman-Holst, M.Y. Cervantes Apolinar, L.A. Van Bellinghen, I. Van Vlaenderen, D. van Oorschot//Hum Vaccin Immunother. – 2023, Aug 1, – Vol.19, №2. –P.2219189. – doi: 10.1080/21645515.2023.2219189.
- 108/ Gualano, M.R. Cost-effectiveness estimates of vaccination against rotavirus in Piedmont, Italy. / M.R. Gualano, R. Thomas, R. Gili, G. Scaioli, G. Voglino, C. Zotti// J Infect Public Health. –2018, Nov-Dec. –Vol.11№6. – P. 867-872. – doi: 10.1016/j.jiph.2018.07.008.
109. Guarducci, S. Budget impact analysis of universal rotavirus vaccination in the Local Health Unit 11 Empoli, Tuscany, Italy. / S. Guarducci, C. Lorini, M. Balli, M. Donzellini, P. Filidei, E. Mugnaini, A. Silva, G. Mazzoni, G. Bonaccorsi, P. Bonanni, S. Boccalini //J Prev Med Hyg. – 2015, Aug 5. – Vol. 56, №2. – P.66-71.
110. Haber, P. Postlicensure monitoring of intussusception after RotaTeq vaccination in the United States, February 1, 2006, to September 25, 2007. / P. Haber, M. Patel, H.S. Izurieta, J. Baggs, P. Gargiullo, E. Weintraub, M. Cortese, M.M. Braun, E.A. Belongia,

E. Miller, R. Ball, J. Iskander, U.D. Parashar //Pediatrics. – 2008, Jun. – Vol.12, №6 – P. 1206-12. – doi: 10.1542/peds.2007-3793.

111. Hasso-Agopsowicz, M. Global Rotavirus Surveillance Network and Rotavirus Age Study Collaborators. Global Review of the Age Distribution of Rotavirus Disease in Children Aged <5 Years Before the Introduction of Rotavirus Vaccination. /M. Hasso-Agopsowicz, C.N. Ladva, B. Lopman, C. Sanderson, A.L. Cohen, J. E. Tate, X. Riveros, A.M. Henao-Restrepo, A. Clark // Clin Infect Dis. – 2019, Aug 30. – Vol.69, №6: – P.1071-1078. – doi: 10.1093/cid/ciz060.

112. Hemming, M. Genetic diversity of G1P[8] rotavirus VP7 and VP8* antigens in Finland over a 20-year period: No evidence for selection pressure by universal mass vaccination with RotaTeq® vaccine. /M. Hemming, T. Vesikari// Infect Genet Evol. – 2013, Oct. Vol.19. – P.51-8. – doi: 10.1016/j.meegid.2013.06.026.

113. Hofstetter, A.M. Risk of Rotavirus Nosocomial Spread After Inpatient Pentavalent Rotavirus Vaccination. / A.M. Hofstetter, K. Lacombe, E.J. Klein, C. Jones, B. Strelitz, E. Jacobson, D. Ranade, M.L. Ward, S. Mijatovic-Rustempasic, D. Evans, M. Wikswo, M.D. Bowen, U.D. Parashar, D.C. Payne, J.A. Englund //Pediatrics. – 2018, Jan. – Vol.141, №1. – P.e20171110. – doi: 10.1542/peds.2017-1110.

114. Hull, J.J. National Rotavirus Strain Surveillance System. United States rotavirus strain surveillance from 2005 to 2008: genotype prevalence before and after vaccine introduction./J.J. Hull, E.N. Teel, T.K. Kerin, M.M. Freeman, M.D. Esona, J.R. Gentsch, M.M. Cortese, U.D. Parashar, R.I. Glass, M.D. Bowen// Pediatr. Infect. Dis. J. – 2011. – Vol. 30, №1 (suppl.). – P.S42–S47. – doi: 10.1097/INF.0b013e3181fefd78

115. Isabel, S. Rotavirus genotypes circulating in Ontario, Canada, before and after implementation of the rotavirus immunization program. /S. Isabel, R.R. Higgins, A.Peci, M.R. Isabel, S.L. Deeks, J.B. Gubbay//Vaccine. – 2018, Apr 5. – Vol.36, №15. P.2033-2040.– doi: 10.1016/j.vaccine.2018.02.064.

116. Jampanil, N. Genetic Diversity of Rotaviruses Circulating in Pediatric Patients and Domestic Animals in Thailand. /N. Jampanil, K. Kumthip, N. Maneekarn, P. Khamrin

//Trop Med Infect Dis. – 2023, Jun 29. Vol.8, №7. – P.347. – doi: 10.3390/tropicalmed8070347.

117. John, B. Intussusception Risk and Disease Prevention Associated With Rotavirus Vaccines in Australia's National Immunization Program. /B. John, K. Carlin, Kristine [et al.] // Clinical Infectious Diseases. 2013. – Vol. 57, №10. – P.1427–1434. – <https://doi.org/10.1093/cid/cit520>
118. Kabayiza, J-C. Rotavirus infections and their genotype distribution in Rwanda before and after the introduction of rotavirus vaccination./ J-C. Kabayiza, S. Nilsson, M. Andersson // PLoS ONE. – 2023. – Vol.18, №4. P. e0284934. – doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0284934>
119. Kang, G. Post-marketing safety surveillance of the rotavirus vaccine in India. / G. Kang, A. Lakhkar, C. Bhambhani, A. Dharmadhikari, J. Narwadkar, A. Kanujia, S. Desai, B. Gunale, C.S. Poonawalla, P.S. Kulkarni // Vaccine X. – 2023, Aug 1. Vol. 15. – P. 100362. – doi: 10.1016/j.jvacx.2023.100362.
120. Karakusevic, A. The burden of rotavirus-associated acute gastroenteritis in the elderly: assessment of the epidemiology in the context of universal childhood vaccination programs. / A. Karakusevic, P. Devaney, A. Enstone, N. Kanibir, S. Hartwig, C.D.S. Carias //Expert Rev Vaccines. – 2022, Jul. – Vol.21, №7 – P.929-940. – doi: 10.1080/14760584.2022.2066524.
121. Kirkwood, C.D. Distribution of rotavirus genotypes after introduction of rotavirus vaccines, Rotarix® and RotaTeq®, into the National Immunization Program of Australia. / C.D. Kirkwood, K. Boniface, G.L. Barnes, R.F. Bishop //Pediatr Infect Dis J. – 2011, Jan. – Vol.30(1 Suppl). – P. 48-53. – doi: 10.1097/INF.0b013e3181fefd90.
122. Kõivumägi, K. RV Study group. Rotavirus Strain Surveillance in Estonia After Introduction of Rotavirus Universal Mass Vaccination. / K. Kõivumägi, H. Soeorg, K. Toompere, E. Kallas, E.L. Jõegeda, E. Lass, K. Huik, I. Lutsar // Pediatr Infect Dis J. – 2021 May 1. – Vol. 40, №5. – P. 489-494. – doi: 10.1097/INF.0000000000003039.

123. Kotirum, S. Global economic evaluations of rotavirus vaccines: A systematic review. / S. Kotirum, N. Vutipongsatorn, K. Kongpakwattana, R. Hutubessy, N. Chaiyakunapruk // Vaccine. – 2017, Jun 8. – Vol. 35, №26 – P.3364-3386. – doi: 10.1016/j.vaccine.2017.04.051.
124. Koukou, D.M. Greek Rotavirus Study Group. Rotavirus epidemiology and genotype distribution in hospitalised children, Greece, 2008 to 2020: A prospective multicentre study. /D. M. Koukou, A. Michos, P. Chatzichristou, G. Trimis, E.B. Tatsi, C. Dellis, L. Zachariadou, T. Liakopoulou, G.P. Chrouzos, V. Syriopoulou// Euro Surveill. – 2022 Nov. – Vol. 27, №47. – P. 2101133. – doi: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.47.2101133.
125. Lee, H. Cost-effectiveness analysis of the implementation of a National Immunization Program for rotavirus vaccination in a country with a low rotavirus gastroenteritis-related mortality: A South Korean study. /H. Lee, S. Y. Park, A. Clark, F. Debellut, C. Pecenka, D.S. Kim, H.M. Kim, J. H. Kim, H. Cho, A.Y. Kim, M. Lee, S.Y. Jung, B.L. Seong, H.Y. Kang // Vaccine. – 2019, Aug 14. – Vol. 37, №35. – P. 4987-4995. – doi: 10.1016/j.vaccine.2019.07.030.
126. Lenguiya, L.H. Molecular study of Rotavirus A infection in children with diarrhea, before and after vaccine introduction in Brazzaville and Pointe-Noire, Republic of Congo. / L.H. Lenguiya, F.R. Niama [et al.] // Archives of Microbiology and Immunology. – 2023. – Vol.7. – P.10-17.
127. Lestari, F.B. Rotavirus infection in children in Southeast Asia 2008-2018: disease burden, genotype distribution, seasonality, and vaccination. /F.B. Lestari, S. Vongpunsawad, N. Wanlapakorn, Y. Poovorawan//J Biomed Sci. – 2020, May 21. – Vol.27, №1. – P.66. – doi: 10.1186/s12929-020-00649-8.
128. Liu, Z. No increased risk of intussusception after pentavalent rotavirus vaccination in China: a retrospective birth cohort using electronic health records of Ningbo city. /Z. Liu, N. Li, G. Liu, L. Xu, Y. Dong, R. Meng, Y. Yang, S. Zhan// Emerg Microbes Infect. – 2023, Dec; –Vol.12,№2. – P. 2270062. – doi: 10.1080/22221751.2023.2270062.

129. Lopman, B. Infant rotavirus vaccination may provide indirect protection to older children and adults in the United States / B. Lopman [et al.] // The Journal of Infectious Diseases. – 2011. – Vol. 204. – P. 980–986.
130. Loughlin, J. Postmarketing evaluation of the short-term safety of the pentavalent rotavirus vaccine// J. Loughlin, T.C. Mast, M.C. Doherty, F.T. Wang, J. Wong, J.D. Seeger // Pediatr. Infect. Dis. J. – 2012. – Vol. 31, № 3. – P. 292-296)
131. Lucien, M.A.B. Diversity of rotavirus strains circulating in Haiti before and after introduction of monovalent vaccine. / M.A.B. Lucien, M.D. Esona, M. Pierre [et all.] //IJID Reg. – 2022, Jul 14. – Vol.4. – P.46-151. – doi: 10.1016/j.ijregi.2022.07.007.
132. Mado, S.M. Prevalence and characteristics of rotavirus acute gastroenteritis among under-five children in ahmadu bello university teaching hospital, Zaria, Nigeria. / S.M. Mado, F.J. Giwa, S.M. Abdullahi, A.M. Alfa, Y. Yaqub, Y. Usman [et al.] // Ann Afr Med. – 2022, Jul-Sep. Vol. 21, №3. – P. 283-287. – doi: 10.4103/aam.aam_31_21.
133. Magadzire, B.P. Reducing missed opportunities for vaccination in Mozambique:findings from a cross-sectional assessment conducted in 2017. /B.P. Magadzire, G.Joao, R. Bechtel [et al.] //BMJ Open. – 2021. – Vol.1. – P.e047297. doi:10.1136/bmjopen-2020-047297
134. Maina, M.M. Human rotavirus VP4 and VP7 genetic diversity and detection of GII norovirus in Ibadan as Nigeria introduces rotavirus vaccine. /M.M. Maina, A.O. Faneye, B.O. Motayo, N. Nseabasi-Maina, A.J. Adeniji //J Int Med Res. – 2022, Sep. – Vol.50(9) – P.3000605221121956. – doi: 10.1177/03000605221121956.
135. Makori, T.O. Genomic epidemiology of the rotavirus G2P[4] strains in coastal Kenya pre- and post-rotavirus vaccine introduction, 2012-8. / T.O. Makori, J.L. Bargul, A.W. Lambisia, M.J. Mwanga [et al.] // Virus Evol. – 2023, Apr 15. –Vol. 9, №1. – P.vead025. – doi: 10.1093/ve/vead025.
136. Marcinek, K. Rotavirus Vaccination of Premature Newborns in the NICU: Evaluation of Vaccination Rates and Safety Based on a Single-Centre Study. /K.

Marcinek, P. Zapolnik, R. Radziszewska, A. Ochoda-Mazur, H. Czajka, D. Pawlik //Vaccines. – 2023. – Vol. 11. – P. 1282. – <https://doi.org/10.3390/vaccines11081282>

137. Matta-Chuquisapon, J. Missed opportunities for vaccination in Peru 2010-2020: A study of socioeconomic inequalities. / J. Matta-Chuquisapon, C. Gianella, G. Carrasco-Escobar // Lancet Reg Health Am. – 2022, –Jul 18. –Vol.14 P. 100321. – doi: 10.1016/j.lana.2022.100321.

138. Motamedi-Rad, M. VP7 and VP4 genotypes of rotaviruses cocirculating in Iran, 2015 to 2017: Comparison with cogent sequences of Rotarix and RotaTeq vaccine strains before their use for universal mass vaccination. / M. Motamedi-Rad, M. Farahmand, A. Arashkia, S. Jalilvand, Z. Shoja // J Med Virol. – 2020, Aug. –Vol.92, №8. – P.1110-1123. – doi: 10.1002/jmv.25642.

139. Motayo, B.O. Epidemiology of Rotavirus A in Nigeria: Molecular Diversity and Current Insights. /B.O. Motayo, A.O. Faneye, J.A. Adeniji// J Pathog. – 2018, Oct 1. – Vol.2018. – P.6513682. – doi: 10.1155/2018/6513682.

140. Mpabalwani, E.M. Impact of Rotavirus Vaccination on Diarrheal Hospitalizations in Children Aged <5 Years in Lusaka, Zambia. / E.M. Mpabalwani, C.J. Simwaka, J.M. Mwenda, C.P. Mubanga, M. Monze, B. Matapo, U.D. Parashar, J. E. Tate// Clin Infect Dis. – 2016, May 1. – Vol. 62, Suppl 2. – P.S183-7.– doi: 10.1093/cid/civ1027.

141. Mukhopadhy, I. Changing molecular epidemiology of rotavirus infection after introduction of monovalent rotavirus vaccination in Scotland. / I. Mukhopadhy, H. Murdoch, S. Berry, A. Hunt, M. Iturriza-Gomara, A. Smith-Palmer, J.C. Cameron, G.L. Hold // Vaccine. – 2017, Jan 3. – Vol. 35, №1. – P.156-163. – doi: 10.1016/j.vaccine.2016.11.028.

142. Njifon, H.L.M. Epidemiology of rotavirus in humans, animals, and the environment in Africa: a systematic review and meta-analysis. / H.L.M. Njifon, S. Kenmoe, S.M. Ahmed, G. Roussel Takuissu, J.T. Ebogo-Belobo [et al.] //J Infect Dis. – 2023, Nov 14. – P. jiad500. – doi: 10.1093/infdis/jiad500.

143. Nnaji, C.A. Missed Opportunities for Vaccination and Associated Factors among Children Attending Primary Health Care Facilities in Cape Town, South Africa: A Pre-Intervention Multilevel Analysis. /C.A. Nnaji, C.S. Wiysonge, A.A. Adamu, M. Lesosky, H. Mahomed, D. Ndwandwe, //Vaccines.– 2022. – Vol.10. – P. 785. – <https://doi.org/10.3390/vaccines10050785>
144. Olson, D.R. Population-level impact of Ontario's infant rotavirus immunization program: evidence of direct and indirect effects. / D.R. Olson, S.W. Wilson, L.C. Rosella [et al.] // PLoS One. – 2016. – Vol.11№5. – P.e0154340. – doi: 10.1371/journal.pone.0154340.
145. Orhan, Ö. Evaluation of pediatric patients installed due to acute gastroenteritis. / Ö. Orhan, M. Bulut //Eur Res J. – 2023. – Vol. 9, №6. – P.1392-1397. – doi:10.18621/eurj.1261344
146. O'Ryan, M. Rotavirus Vaccines: a story of success with challenges ahead. // F1000Res. 2017, Aug 18. – Vol. 6. – P.1517. – doi: 10.12688/f1000research.11912.1.
147. Ouedraogo, N. Temporal distribution of gastroenteritis viruses in Ouagadougou, Burkina Faso: seasonality of rotavirus. /N. Ouedraogo, S.M. Ngangas, I.J. Bonkoungou, A.B. Tiendrebeogo, K.A. Traore, I. Sanou, A.S. Traore, N. Barro //BMC Public Health. – 2017, Mar 21. – Vol.17,№1. – P. 274. – doi: 10.1186/s12889-017-4161-7.
148. Parashar, U. Global illness, & deaths caused by rotavirus disease in children /U. Parashar, E. Hummelman, J. Bresee// Emerg Infect Dis. – 2003. – №9. – P. 565–572. – doi: 10.3201/eid0905.020562.
149. Paternina-Caicedo, A. Effect of rotavirus vaccine on childhood diarrhea mortality in five Latin American countries. /A. Paternina-Caicedo, U.D. Parashar, N. Alvis-Guzmán [et al.] // Vaccine. – 2015, Jul 31; – Vol.33, №32 – P.3923-8. – doi: 10.1016/j.vaccine.2015.06.058.
150. Payne, D.C. Association of Rotavirus Vaccination With Inpatient and Emergency Department Visits Among Children Seeking Care for Acute Gastroenteritis, 2010-2016.

/D.C. Payne, J.A. Englund, G.A. Weinberg [et al.] // JAMA Netw Open. – 2019. – Vol.2.№9. – P.e1912242.– doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.12242

151. Peláez-Carvajal, D. Characterization of rotavirus genotypes before and after the introduction of a monovalent rotavirus vaccine in Colombia. /D. Peláez-Carvajal, K. Cotes-Cantillo, A. Paternina-Caicedo, J. Gentsch, F. de la Hoz-Restrepo, M. Patel //J Med Virol. – 2014, Jun; – Vol. 86, №6. –P.1083-6. – doi: 10.1002/jmv.23899.
152. Pringle, K. Uptake of rotavirus vaccine among US infants at Immunization Information System Sentinel Sites. /K. Pringle, C.V. Cardemil, L.J. Pabst, U.D. Parashar, M.M. Cortese // Vaccine. – 2016, Dec. 7. – Vol. 34, №50. – P.6396-6401.
153. Rennert, W. Introducing ROTAVAC® to the occupied Palestinian Territories: Impact on diarrhea incidence, rotavirus prevalence and genotype composition. / W. Rennert, M. Hindiyeh, M. Allahham, L.D. Mercer, K.I. Hamad, N.I. Ghuneim, Z. A M Eljaro, F. Abu-Awwad [et al.] //Vaccine. – 2023, Jan 23; – Vol. 41№4.– P. 945-954. – doi: 10.1016/j.vaccine.2022.12.046.
154. Rosillon, D. Risk of Intussusception After Rotavirus Vaccination: Meta-analysis of Postlicensure Studies. / D. Rosillon, H. Buyse, L.R. Friedland, S.P. Ng, F.R. Velázquez, T. Breuer // Pediatr Infect Dis J. – 2015, Jul. Vol. 34, №7. – P.763-8. – doi: 10.1097/INF.0000000000000715.
155. Sarker, A.R. Economic assessment of childhood rotavirus vaccination in Bangladesh. //J Infect Public Health. – 2023? May. – Vol.16, №5. – P. 816-822. – doi: 10.1016/j.jiph.2023.03.021.
156. Sato, Y. Rotavirus Vaccine Effectiveness against the Risk of Hospitalization and the Impact of Using Public Funds for the Vaccine on a Regional Rotavirus Gastroenteritis Epidemic in Japan. /Y. Sato, Y. Yamaki, Y. Sasaki, H. Kajino // Jpn J Infect Dis. – 2020, Mar 24. – Vol.73, №2. – P.161-163.– doi: 10.7883/yoken.JJID.2019.198.
157. Sederdahl, B.K. Missed Opportunities for Rotavirus Vaccination. / B.K. Sederdahl, W.A. Orenstein, J. Yi, E. J. Anderson, R.A. Bednarczyk //Pediatrics. – 2019, May. – Vol. 143, №5. – P.e20182498. – doi: 10.1542/peds.2018-2498.

158. Sharif, N. Prevalence and genetic diversity of rotavirus in Bangladesh during pre-vaccination period, 1973-2023: a meta-analysis. /N. Sharif, A. Khan, I.D. Azp'iroz, R. M. Diaz, I.D.I.T. D'iez, A.K. Parvez, S.K. Dey //Front. Immunol. 2023. – Vol.14. P.1289032. – doi: 10.3389/fimmu.2023.1289032
159. Shim, J.O. Changing distribution of age, clinical severity, and genotypes of rotavirus gastroenteritis in hospitalized children after the introduction of vaccination: a single center study in Seoul between 2011 and 2014. /J.O. Shim, J.Y. Chang, S. Shin, J.S. Moon, J.S. Ko //BMC Infect Dis. – 2016, Jun 14. – Vol.16. – P.287. – doi: 10.1186/s12879-016-1623-y.
160. Shrestha J. Diversity of Rotavirus Strains in Children; Results From a Community-Based Study in Nepal. / J. Shrestha, S.K. Shrestha, T.A. Strand, S. Dudman, J.L. Dembinski, R. Vikse, A.K. Andreassen//Front. Med. 2021. – Vol. 8. – P.712326. – doi: 10.3389/fmed.2021.712326
161. Sowe A. Missed opportunities for vaccination at point of care and their impact on coverage and urban–rural coverage inequity in the Gambia. /A. Sowe, F. Namatovu, B. Cham, P.E. Gustafsson//Vaccine. – 2023. – Vol.41, №52. – P. 7647–54.
162. Stojkovska S. Evaluation of a rotavirus acute gastroenteritis severity score in hospitalized children over a ten year period in a clinic of infectious diseases, Skopje, R. Macedonia. / S. Stojkovska, B. Joksimovic, I. Vidinic, E.Trajkovska-Dokic // Prilozi. – 2013; – Vol.34, №2. – P. 23–33.
163. Tagbo B. Acceptance of Childhood Rotavirus Vaccine Among Mothers at The Point of Rotavirus Vaccine Introduction: A case study from Awka Anambra State Nigeria. /B.Tagbo, Dr. Chinedu Chukwubike, A. Peace, O. Joy, [et al.]// Qeios. — 2024. — doi:10.32388/22JQ10.
164. Tahrat H. Rotavirus vaccine coverage, completion, and compliance: A systematic literature review./ H. Tahrat, A. Munir, F. Marchetti // Human Vaccines & Immunotherapeutics. – 2025. – Vol.21, №1. – P. 2442780. – doi: 10.1080/21645515.2024.2442780

165. Tampi, M. Systematic review on reducing missed opportunities for vaccinations in Latin America. /M. Tampi, A. Carrasco-Labra, K.K. O'Brien, M. Velandia-González, R. Brignardello-Petersen// Rev Panam Salud Publica. – 2022. – Vol.46. – P.e65. – <https://doi.org/10.26633/RPSP.2022.65>
166. Tate J.E. World Health Organization–Coordinated Global Rotavirus Surveillance Network. Global, Regional, and National Estimates of Rotavirus Mortality in Children <5 Years of Age, 2000-2013. /J.E.Tate, A.H. Burton, C. Boschi-Pinto, U.D. Parashar //Clin Infect Dis. – 2016, May 1. – Vol. 62, №2. – P.S96-S105. – doi: 10.1093/cid/civ1013.
167. Thanasitthichai, S. Gastroenteritis Outbreak of Rotavirus G3P[8] in a Secondary School in Pathum Thani Province, Thailand, 2022. /S. Thanasitthichai, R. Suphanchaimat, C. Sawangpol, [et al.] // Outbreak, Surveillance, Investigation & Response (OSIR) Journal. – 2023. –Vol.16,№2. – P.78–86. – <https://doi.org/10.59096/osir.v16i2.263740>
168. Thongprachum A. Epidemiology of gastroenteritis viruses in Japan: Prevalence, seasonality, and outbreak. /A. Thongprachum, P. Khamrin, N. Maneekarn, S. Hayakawa, H. Ushijima //J Med Virol. – 2016, Apr. – Vol. 88, №4. – 551-70. – doi: 10.1002/jmv.24387.
169. Thwiny H.T. Prevalence and seasonal pattern of enteric viruses among hospitalized children with acute gastroenteritis in Samawah, Iraq. / H.T. Thwiny, N.J. Alsalih, Z.F. Saeed [et al.] // J Med Life. – 2022, Jan. – Vol.15, №1. – P.52-57. – doi: 10.25122/jml-2021-0158.
170. Troeger C. Rotavirus Vaccination and the Global Burden of Rotavirus Diarrhea Among Children Younger Than 5 Years. / C. Troeger, I.A. Khalil, P.C. Rao [et al.]//JAMA Pediatr. – 2018, Oct 1. – Vol. 172, №10 – P. 958-965. – doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.1960.
171. Van Trang N. Impact and effectiveness of Rotavin-M1 under conditions of routine use in two provinces in Vietnam, 2016-2021, an observational and case-control study./

N. Van Trang, J.E. Tate, L.T. Phuong Mai, T.D. Vu, N.T. Quyet [et al.] // Lancet Reg Health West Pac. – 2023, May 18. – 37. – P.100789. – doi: 10.1016/j.lanwpc.2023.100789.

172. Varma R., Dehury B., Choudhary KK., Thacker D., Javalkar P., Anthony J. and Prakash R. Missed Opportunities for Co-administered vaccines (MoCVs): Impact on the progress of fullimmunization coverage in Uttar Pradesh. – [Электронный ресурс]. – https://www.ihat.in/wp-content/uploads/2024/02/RI-Evidence-Brief-2_MoCV.pdf – (Дата обращения 08.12.2025).
173. Veselova, O.A. Rotavirus Group A Surveillance and Genotype Distribution in Russian Federation in Seasons 2012-2013. / O.A. Veselova, A.T. Podkolzin, D.N. Petukhov [et al]. //International Journal of Clinical Medicine. – 2014. – Vol.5. – P. 407-413. – <http://dx.doi.org/10.4236/ijcm.2014.57055>
174. Vitale F. Una valutazione economica completa della vaccinazione estensiva contro i rotavirus con il vaccino RIX4414 a livello nazionale e regionale in Italia [A full economic evaluation of extensive vaccination against rotavirus with RIX4414 vaccine at National and Regional level in Italy]. / F. Vitale, M. Barbieri, B. Dirodi, G. Vitali Rosati, E. Franco // Ann Ig. –2013. – Vol.25, №1. – P.43-56. – doi: 10.7416/ai.2013.1905.
175. Vizzi E, Piñeros OA, Oropeza MD, Naranjo L, Suárez JA, Fernández R, Zambrano JL, Celis A, Liprandi F. Human rotavirus strains circulating in Venezuela after vaccine introduction: predominance of G2P[4] and reemergence of G1P[8]. /E. Vizzi, O.A. Piñeros, M.D. Oropeza, L. Naranjo, J.A. Suárez, R. Fernández, J.L. Zambrano, A. Celis, F. Liprandi //Virol J. – 2017, Mar 21. –1Vol. 4, №1.– P. 58. – doi: 10.1186/s12985-017-0721-9.
176. Waled AM A. Prevalence and Clinical Features of Rotavirus among Children in Eastern Mediterranean Region: A Systematic Review./A. Waled AM, A. Shaia SR, A. Naseem, A. Raed A., A. Hanan E., A. Saleha Kheder// Bahrain Medical Bulletin. – 2022, Dec. – Vol. 44, № 4.

177. Walker C.L. Global burden of childhood pneumonia and diarrhea. /C.L.Walker, I. Rudan, L. Liu, H. Nair, E. Theodoratou, Z.A. Bhutta, K.L. O'Brien, H. Campbell, R.E. Black // Lancet. – 2013. – Vol. 381. – P. 1405–1416.
178. Wang, F.T. Effectiveness of an incomplete RotaTeq (RV5) vaccination regimen in preventing rotavirus gastroenteritis in the United States / F.T. Wang, T.C. Mast, R.J. Glass, J. Loughlin, J.D. Seeger // Pediatr Infect Dis J. – 2013, Mar. – Vol.32, №3. – P.278-83. – doi: 10.1097/INF.0b013e318275328f.
179. Zeevat, F. Assessment of vaccination policies from a health economic perspective: opportunities and emerging foci. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. University of Groningen. – [Электронный ресурс]. <https://doi.org/10.33612/diss.826151049> – (Дата обращения 08.12.2025).
180. Zhao, S. Global Infection Rate of Rotavirus C during 1980-2022 and Analysis of Critical Factors in the Host Range Restriction of Virus VP4 /S. Zhao, X. Jin, L. Zang, Z. Liu, X. Wen, X. Ran // Viruses. – 2022, Dec 19.– Vol.14, №12. – P. 2826. – doi: 10.3390/v14122826.
181. Zhuo, R. Molecular epidemiology of rotavirus among children in Western Canada: Dynamic changes in genotype prevalence in four consecutive seasons. /R. Zhuo, S.B. Freedman, J. Xie, C. Charlton, S. Plitt, M.A. Croxen, V. Li, G.A.M. Tarr, B. Lee, S.Ali, L.Chui, J. Luong, X. Pang //J Med Virol. – 2023, Aug. – Vol.95, №8. – P. e29028. – doi: 10.1002/jmv.29028. PMID: 37573569.