

Базовые протоколы
(i) оценки бремени ротавирусных гастроэнтеритов по
данным госпитализации и
(ii) изучения обращаемости детей за медицинской
помощью по поводу гастроэнтеритов на уровне
обслуживаемого населения

Вариант для апробации в местных условиях

Вакцины и биологические препараты

Всемирная организация здравоохранения

Базовые протоколы
(i) оценки бремени ротавирусных гастроэнтеритов по
данным госпитализации и
(ii) изучения обращаемости детей за медицинской
помощью по поводу гастроэнтеритов на уровне
обслуживаемого населения

Вариант для апробации в местных условиях

Вакцины и биологические препараты

Всемирная организация здравоохранения

**Департамент вакцин и биологических препаратов
благодарит доноров за финансовую поддержку,
которая сделала возможной публикацию этого документа.**

Этот документ подготовлен группой по оценке вакцин и мониторингу
Департамента вакцин и биологических препаратов.

Код для заказа: WHO/V&B/02.15

Опубликовано в ноябре 2002 г.

Этот документ имеется в Интернете:

www.who.int/vaccines-documents/

Копии можно получить, обратившись по адресу:

World Health Organization

Department of Vaccines and Biologicals

CH-1211 Geneva 27, Switzerland

Fax: +41 22 791 4227 Email: vaccines@who.int

© Всемирная организация здравоохранения 2002

Все права защищены. Для получения публикаций Всемирной организации здравоохранения обращайтесь в Департамент маркетинга и распространения по адресу: World Health Organization, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland (tel. +41 22 791 2476; fax: +41 22 791 4857; email: bookorders@who.int). Обращения за разрешением на перепечатку или перевод публикаций ВОЗ (как для продажи, так и некоммерческого распространения) направлять в отдел публикаций по вышеприведенному адресу (fax: +41 22 791 4806; email: permissions@who.int).

Использованные обозначения и подача материала в этой публикации не выражают мнения Всемирной организации здравоохранения о правовом статусе любой страны, территории, города или района, или их властей, или же о делимитации их территорий или границ. Пунктирные линии на картах обозначают примерные границы, по которым возможно еще не достигнута полная договоренность.

Упомянутые авторы несут ответственность за взгляды, изложенные в данной публикации.

Упоминание отдельных компаний или товаров определенных производителей не означает, что ВОЗ поддерживает или рекомендует их, отдавая предпочтение по сравнению с другими компаниями или товарами подобного рода, которые здесь не упоминаются. Ошибки и пропуски исключаются, названия запатентованных изделий отмечены заглавными буквами.

Всемирная организация здравоохранения не гарантирует полноты и достоверности информации, содержащейся в этой публикации, и не несет ответственности за любые убытки, понесенные в результате ее использования.

Содержание

<i>ПРЕДИСЛОВИЕ</i>	<i>V</i>
<i>БЛАГОДАРНОСТЬ</i>	<i>VI</i>
ЧАСТЬ I: БАЗОВЫЙ ПРОТОКОЛ ОЦЕНКИ БРЕМЕНИ РОТАВИРУСНОГО ГАСТРОЭНТЕРИТА У ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ ДО 5 ЛЕТ ПО ДАННЫМ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ	1
1. ВВЕДЕНИЕ	2
2. ЗАДАЧИ.....	9
3. ВЫБОР ГРУППЫ НАСЕЛЕНИЯ ДЛЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ.....	10
4. НАДЗОР ЗА РОТАВИРУС-АССОЦИИРУЕМЫМИ СЛУЧАЯМИ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ ДЕТЕЙ ДО 5 ЛЕТ.....	15
5. ЭПИДНАДЗОР ЗА ШТАММОМ И ЕГО ХАРАКТЕРИСТИКА.....	21
6. ДРУГИЕ ВОПРОСЫ.....	24
ЛИТЕРАТУРА.....	26
ПРИЛОЖЕНИЕ 1: ПРИМЕРЫ ФОРМ ПО СБОРУ ДАННЫХ ДЛЯ АНАЛИЗА ПРЕДЫДУЩИХ ИССЛЕДОВАНИЙ СЛУЧАЕВ РОТАВИРУСНОЙ ДИАРЕИ	37
ПРИЛОЖЕНИЕ 2: УЧЕТНАЯ ФОРМА СЛУЧАЯ ДИАРЕИ	39
ПРИЛОЖЕНИЕ 3: ЖУРНАЛ РЕГИСТРАЦИИ ОБРАЗЦОВ КАЛА	40
ПРИЛОЖЕНИЕ 4: ДОЗОРНЫЙ РЕГИОНАЛЬНЫЙ ЛАБОРАТОРНЫЙ ЭПИДНАДЗОР ЗА РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ.....	41
ЧАСТЬ II: БАЗОВЫЙ ПРОТОКОЛ ИЗУЧЕНИЯ ОБРАЩАЕМОСТИ ДЕТЕЙ ДО 5 ЛЕТ ЗА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩЬЮ ПО ПОВОДУ ГАСТРОЭНТЕРИТОВ НА УРОВНЕ ОБСЛУЖИВАЕМОГО НАСЕЛЕНИЯ	45
1. ВСТУПЛЕНИЕ.....	46
2. ЗАДАЧИ.....	46
3. МЕТОДЫ.....	47
4. ВЫХОДНЫЕ ДАННЫЕ И АНАЛИЗ.....	54

5. ПОЛОЖЕНИЯ, КОТОРЫЕ СЛЕДУЕТ УЧИТЫВАТЬ ПРИ ПЛАНИРОВАНИИ ОЦЕНКИ	57
ЛИТЕРАТУРА.....	58
ПРИЛОЖЕНИЕ 1: ВОПРОСНИК ПО ИЗУЧЕНИЮ ОБРАЩАЕМОСТИ ЗА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩЬЮ ПО ПОВОДУ ЛЕЧЕНИЯ ГАСТРОЭНТЕРИТА У ДЕТЕЙ ДО 5 ЛЕТ	59
ПРИЛОЖЕНИЕ 2 РАСЧЕТЫ ОБЪЕМА ВЫБОРКИ	62
ПРИЛОЖЕНИЕ 3: ТАБЛИЦА СЛУЧАЙНЫХ ЧИСЕЛ.....	63

Предисловие

Департамент вакцин и биологических препаратов ВОЗ (ДВиБП) в течение многих лет принимал участие в исследовании ротавирусной диареи. Несколько вариантов вакцин против ротавирусной инфекции проходят полевые испытания, при этом некоторые из них финансируются ВОЗ. Ожидается, что одна или несколько вакцин появятся для использования в течение ближайших лет. Настоящий документ составлен для того, чтобы страны могли получить данные о бремени заболевания ротавирусной инфекцией детей младшего возраста. Такая информация может потребоваться странам в будущем при рассмотрении необходимости внедрения противоротавирусных вакцин.

В составлении данного документа также принимали участие Исследовательские комитеты ДВиБП по кишечным заболеваниям, эпидемиологии и прикладным исследованиям. Первый раздел документа содержит базовый протокол надзора за ротавирусным гастроэнтеритом у детей по данным госпитализации. Протокол разработан учеными разных стран под руководством Сотрудничающего центра ВОЗ по изучению ротавирусов и других возбудителей вирусных гастроэнтеритов, находящегося в структуре Центров США по контролю заболеваний и профилактики. Второй раздел документа содержит базовый протокол оценки использования медицинской помощи при лечении гастроэнтерита у детей. Результаты такой оценки позволяют определить, насколько конкретные больницы соответствуют для включения в исследование по данным госпитализации, а также предоставят данные для корректировки больничных показателей, чтобы они более полно отражали бремя заболевания ротавирусным гастроэнтеритом среди всего населения.

Каждый из двух базовых протоколов содержит рекомендации относительно проведения основных мероприятий, а также формы для сбора данных. Однако каждый протокол необходимо адаптировать к местным условиям. Поэтому, местные специалисты с опытом проведения исследований по кишечным заболеваниям должны дополнить протоколы подробным описанием работы на местах и списком оперативных мероприятий.

ВОЗ предоставляет эти базовые протоколы бесплатно. В качестве компенсации, ДВиБП будет благодарен за информацию относительно исследований, в которых использовались протоколы. Кроме того, ссылку на данный документ следует делать в любой публикации, содержащей полученные с его использованием материалы.

Комментарии и предложения по улучшению этих базовых протоколов следует направлять по адресу: Департамент вакцин и биологических препаратов, Всемирная организация здравоохранения, СН-1211 Женева 27, Швейцария.

Благодарность

Следующие лица приняли участие в рецензировании настоящего документа и сделали полезные комментарии:

Джон В. Беннетт, Рут Бишоп, Морин Бирмингем, Редда Т. Хеймано, Пол Килгор, Ф. Марк ЛаФорс, Ти К. Фишер Перч, Сюзан Е. Робертсон, Лоренц вон Сайдлен, Шрилюк Симасатъен, Дункан Стил, Крис Вольф, и Тимо Весикари.

Часть I:

Базовый протокол оценки бремени ротавирусного гастроэнтерита у детей в возрасте до 5 лет по данным госпитализации

Джозеф Бреси, Умеш Парашар, Роберт Хольман, Джон Гентш, и Роджер Гласс,
Сотрудничающий центр ВОЗ по изучению ротавирусов и других возбудителей
вирусных гастроэнтеритов, Центры контроля заболеваний и профилактики,
Атланта, США

Бернард Иванофф
Департамент вакцин и биологических препаратов,
Всемирная организация здравоохранения, Женева, Швейцария

Алехандре да Коста Линарес
Институт им. Эвандро Чагас, FUNASA, Белем, Бразилия

Каре Мольбак
Государственный институт сывороток, Копенгаген, Дания

1. Введение

Ротавирусы являются наиболее распространенной причиной тяжелого гастроэнтерита и дегидратации у детей как в развитых, так и в развивающихся странах. По данным проведенного ВОЗ обзора исследований в области ротавирусов, 20-70 % всех случаев госпитализации и 20 % смертных случаев от диареи были связаны с этой инфекцией (*de Zoysa and Feachem, 1985*). Последние исследования показали, что 500 000 – 600 000 детей умирают каждый год из-за ротавирусного гастроэнтерита (*Miller and McCann, 2000; Molback et al., 2001*). В связи с такой распространенностью заболевания, уже разработаны или находятся в стадии разработки несколько вакцин против ротавирусов (*Bresee et al., 1999*). Однако во многих странах распространенность и эпидемиология ротавируса неизвестны, поскольку достоверных данных нет или в последнее время исследования не проводились. Отсутствие данных особенно характерно для развивающихся стран. Предполагаемое появление эффективной вакцины делает более острой необходимость в новых данных о распространенности ротавирусной инфекции в развивающихся странах с высоким уровнем ротавирус-ассоциированной заболеваемости и смертности.

Цель настоящего базового протокола — представить в деталях метод надзора за ротавирусным гастроэнтеритом у детей в возрасте до 5 лет по данным госпитализации. Полученные данные должны позволить исследователям суммировать местные эпидемиологические и вирусологические особенности ротавируса, а также рассчитать распространенность заболевания охваченных надзором групп населения. Протокол составлен в форме руководства для минздравов, местных руководителей здравоохранения и исследователей для облегчения проведения исследований. Полученные результаты должны быть полезны для руководителей при определении потребности в вакцинации против ротавирусов в своих странах.

1.1 Клинические признаки ротавирусной диареи

Ротавирусные инфекции вызывают острый гастроэнтерит, характеризующийся острым началом водянистого поноса, лихорадки и рвоты (*Linhares et al., 1983; Mata et al., 1983a; Rodriguez et al., 1977; Zaki et al., 1986*). Обычно диарея длится 3-8 дней и прекращается без лечения (*Bass and Greenberg., 1995; Black et al., 1989; Mata et al., 1983b; Wyatt et al., 1979*). Однако есть сведения о том, что диарея может продолжаться до 22 дней (*Wyatt et al., 1979*), причем она может носить более затяжной характер у детей младшего возраста, по сравнению с более взрослыми детьми (*Black et al., 1982a*). Лихорадка и рвота наиболее выражены в первые дни болезни. Ротавирусные инфекции чаще более тяжелые, чем другие обычные причины диареи. Также более часто они ассоциируются с дегидратацией (*Black et al., 1982b; Rodriguez et al., 1977 and 1985; Zaki et al., 1986*) и необходимостью в госпитализации (*Brandt et al., 1983*). Следовательно, доля детей, госпитализируемых по поводу вызванной ротавирусом диареи, обычно больше, чем наблюдаемая по месту жительства или в поликлиниках (*Bhan et al., 1988; Black et al., 1982a; Cunliffe et al., 2001*).

Многие ротавирусные инфекции протекают бессимптомно, особенно среди младенцев первых трех месяцев жизни, более старших детей, и взрослых (*Abiodun et al., 1985; Araya et al., 1986, Black et al., 1989; Champsaur et al., 1984; Cravioto et al., 1990; Georges-Courbot et al., 1988; Linhares et al., 1989; Losonsky and Reymann, 1990; Mata et al., 1983b; Schorling et al., 1990; Simhon et al., 1985*). Высокий процент асимптоматических инфекций среди младенцев и более старших детей не имеет четкого объяснения. Хотя определенную роль в этом могут играть наличие материнских антител и физиологическая незрелость кишечника младенца (*Hoshino et al., 1985*). Вероятно, иммунитет от многократных контактов с ротавирусом объясняет высокое соотношение "инфекция/болезнь" среди более старших детей и взрослых. Ротавирусные инфекции способны вызывать тяжелое заболевание (*Kapikian and Chanock, 1990; Wood et al., 1988; Yolken et al., 1982*) и длительное выделение вируса (*Eiden et al., 1985; Hyndley et al., 1987; Oishi et al., 1991; Pedley et al., 1984*) лицами с ослабленным иммунитетом. Однако исследования, проведенные недавно в Малави, показали, что у ВИЧ-инфицированных детей заболевание не носит более тяжелый характер по сравнению с ВИЧ-негативными детьми; не обнаружено различий и в продолжительности выделения вируса (*Cuncliffe et al., 2001*).

1.2 Распространенность ротавирусного заболевания

По данным проведенного в 1985 году обзора, 20-70 % всех случаев госпитализации по поводу диареи и 20 % смертных случаев от диареи среди детей в возрасте до 5 лет были вызваны ротавирусами (*de Zoysa and Feachem, 1985*). По данным 1986 года, около 130 млн. детей заболевают ротавирусной диареей ежегодно, из них у 18 млн. отмечалась умеренная или тяжелая дегидратация, приведшая к 873 тыс. смертных случаев (*United States Institute of Medicine, 1986*). Выполненные недавно расчеты показали, что от ротавирусного заболевания ежегодно умирают 500-600 тыс. детей (*Miller and McCann, 2000; Molbak et al., 2001*), и что до 85 % смертных случаев приходится на страны, определенные Всемирным банком, как страны с низким доходом на душу населения (*Miller and McCann, 2000*). Обзор эпидемиологических исследований, проведенных в развивающихся странах, показал, что ротавирусы были причиной около 6 % всех случаев диареи, около 28 % обращений в поликлинику или больницу по поводу диареи, и 34 % случаев госпитализации детей младшего возраста из-за диареи (*de Zousa and Feachem, 1985*). Аналогичные результаты приведены в более недавних обзорах и исследованиях по развивающимся странам (*Cook et al., 1990; Cuncliffe et al., 1998 and 2001; Van Man et al., 2001*).

Показатели госпитализации неодинаковы как в развитых и развивающихся странах, так и в странах с одинаковыми уровнями доходов (Таблица 1). Ограниченные данные, поступающие из развивающихся стран, указывают на более значительную долю тяжелых форм заболевания (т.е. госпитализация), по сравнению с развитыми странами.

Таблица 1. Годовой показатель госпитализаций по поводу ротавирусного гастроэнтерита среди детей в возрасте до 5 лет в 12 странах

Страна	Годы	Источник	Годовая заболеваемость на 100 000 детей в возрасте до 5 лет	Риск госпитализации на 1 ребенка в возрасте до 5 лет
Испания	1989-1995	Vesser et al., 1999	250	1:80
Голландия	1998	de Wit et al., 2000	270	1:74
США	1993-1995	Parashar et al., 1997	274*	-
Польша	1996	Mrukowutz et al., 1999	310	1:65
Швеция	1993-1996	Johansen et al., 1999	370**	-
Соединенное Королевство	1993-1994	Ryan et al., 1996	520	1:39
Финляндия	1985-1995	Vesikari et al., 1999	610	1:33
Аргентина	1991	Gomez et al., 1998	645	1:31
Австралия	1993-1996	Carlin et al., 1998	750	1:27
Венгрия	1993-1996	Szucs et al., 1999	840**	-
Австралия	1991-1993	Ferson, 1996	870	1:23
Ирландия	1997-1998	Lynch et al., 2001	1080	1:19
Венесуэла	1990	Perez-Schael et al., 1997	3000***	-

* Заболеваемость, рассчитанная по данным о диарее, вызванной всеми причинами

** Заболеваемость среди детей в возрасте до 4 лет

*** Заболеваемость среди детей в возрасте до 2 лет

1.3 Эпидемиология ротавирусов

Почти все дети инфицируются ротавирусами в раннем детстве. По данным перспективных когортных исследований, проведенных в развивающихся странах, показатель заболеваемости ротавирусной диареей среди детей младшего возраста колебался от 0,07 до 0,8 случаев на ребенка в год; при этом к 2-летнему возрасту почти все дети переболели ротавирусной диареей как минимум один раз (*Black et al., 1982a; Grinstein et al., 1989; Kantharidis et al., 1987; Linhares et al., 1989; Oishi, 1985; Reves et al., 1989; Simhon et al., 1985; Zaki et al., 1986*). В развивающихся странах 65-80 % детей имели антитела к ротавирусу по достижении возраста 12 мес. и к двум годам 95 % детей были инфицированы им. Как правило, дети, инфицированные ротавирусами в первые три месяца жизни, асимптоматичны. У детей, впервые инфицированных после первых трех месяцев жизни, обычно отмечаются симптомы. Благодаря тому, что природное инфицирование создает определенный иммунитет к заболеванию при последующих контактах с вирусами и, поскольку эта защита усиливается при каждом последующем контакте, наибольшее число случаев ротавирусного заболевания отмечается в возрасте между тремя месяцами и двумя годами (*Velazquez et al., 1996*). В большинстве регионов частота симптоматической формы заболевания резко снижается после достижения ребенком двухлетнего возраста.

У 80 % детей развитых стран ротавирусная диарея встречается в первые три года жизни (*Gurwith et al., 1981; Rodriguez et al., 1987*), причем наибольшее число случаев регистрируется в течение второго года жизни. Однако во многих

развивающихся странах наибольшее число случаев ротавирусной диареи регистрируется в возрасте 6-11 мес. В некоторых развивающихся странах новорожденные обычно заражаются внутрибольничными ротавирусными инфекциями, которые, как правило, протекают бессимптомно (*Kilgore et al., 1996; Omoigenerale and Abiodun, 1995; Perez-Schael et al., 1984; Sukumaran et al., 1992*). В Индии ротавирусные инфекции были документально зарегистрированы у 40-50% новорожденных, госпитализированных сроком на три дня или больше (*Cicirello et al., 1994*). Поскольку дети, перенесшие инфекцию в младенческом возрасте, могут быть защищены от последующего тяжелого заболевания, большое число случаев неонатальной инфекции может повлиять на результаты оценок эффективности вакцин, проводимых в некоторых развивающихся странах.

В зонах с умеренным климатом ротавирусная диарея является преимущественно зимним заболеванием, с несколькими случаями или без таковых в несезонный период (*Ho et al., 1988; LeBaron et al., 1990; Ryan et al., 1996*). В некоторых странах с тропическим климатом имеют место сезонные пики (*Molbak et al., 2001; Sitbon et al., 1985*), тогда как во многих других ротавирусная диарея встречается в течение всего года без сезонных пиков или такие пики незначительны (*Cook et al., 1990; Cunliffe et al., 1998*).

Таблица 2. Основные черты эпидемиологии ротавируса

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Почти все дети инфицируются ротавирусом в раннем детстве. • Первые случаи инфекции среди детей старше 3 мес. обычно связаны с диареей. • Повторные инфекции асимптоматичны или сопровождаются умеренной диареей, указывая на приобретенный иммунитет, который защищает от повторного тяжелого заболевания. • Уровень заболеваемости ротавирусной диареей одинаков для развивающихся и развитых стран. Поэтому попытки контролировать инфекцию путем повышения качества воды и продуктов питания вряд ли изменят уровень заболеваемости (<i>Bresee et al., 1999</i>). • Люди – основной резервуар ротавирусов. Точные пути передачи неизвестны; предположительно, это капельный путь или непосредственная контактная передача фекально-оральным путем. |
|---|

1.4 Вирусологическая характеристика

Ротавирусы представляют собой вирусы диаметром 100 нм с характерной кольцевой структурой (рота), принадлежащие к семейству *Reoviridae*. Вирус имеет три оболочки: внешний капсид (белковая оболочка вириона), внутренний капсид и ядро. Они окружают 11 сегментов двунитевой РНК, которые кодируют шесть структурных белков (VP1-VP4, VP6 и VP7) и пять неструктурных белков (NSP1-NSP5). Два структурных белка - VP7 (гликопротеин или G протеин) и VP4 (расщепленный протеазой белок или Р протеин) – составляют наружную оболочку. Их считают важными для разработки вакцины, поскольку они определяют серотип вируса и являются основными антигенами, вовлеченными в нейтрализацию вируса (*Prasad et al., 1990; Yeager et al., 1990*). Внутренняя оболочка состоит, в основном, из белка VP6, который является мишенью для наиболее простых тестов на обнаружение антигенов. Из неструктурных белков, NSP4 является наиболее вероятным фактором вирулентности, хотя с ней связаны и другие белки (*Ball et al., 1996*).

1.5 Распространенность штамма ротавируса

Классификация ротавирусов базируется на различиях между оболочечными белками VP7 (G) и VP4 (P). В мире преобладают G серотипы 1-4 и P генотипы P[8] и P[4] (*Gentsch et al., 1996; Gunasena et al., 1993; Mphalele and Steele, 1995; Steele et al., 1993, Wu et al., 1994*). Анализ G и P типов, выделенных из более 2 700 проб, показал, что P[8] генотип почти всегда связан с G2 (*Gentsch et al., 1996*). В этом исследовании 96 % штаммов, которые были типированы из проб кала, содержали одну из этих четырех комбинаций. Среди них доминировала комбинация P[8]G1, составившая 53 % всех штаммов. Далее по убывающей следовали комбинации P[8]G3 (14 %), P[4]G2 (11 %) и P[8]G4 (5 %). Кроме того, были определены и редко встречающиеся комбинации. Несмотря на то, что они не являются характерными, составляя менее 1 % штаммов, в целом, разные редкие комбинации составляют 3 %. Кроме того, наряду с обычными G типами, были обнаружены два редких P типа — P[6] и P[9], которые распространены в природе. P[4]G1 обнаружен в шести странах, что свидетельствует о его широком географическом распространении. Однако в последующем были обнаружены дополнительные серотипы — G5, G8 G9 и G10. Каждый из них был обнаружен в ряде стран. Зачастую, в комплексе с различными P белками. Они также иногда представляют собой доминантный штамм для данной страны. Это может указывать на то, что эти редкие серотипы встречаются значительно чаще, чем предполагалось ранее (*Bon et al., 2000; Cunliffe et al., 1999; Gouvea et al., 1994 and 1999; Griffin et al., 2000; Holmes et al., 1999; Leite et al., 1996; Palombo et al., 2000; Santos et al., 1998; Unicom et al., 1999*). Наиболее интригующими оказались последние сообщения о регистрации серотипа G9 в Бангладеш, Великобритании, США и ряде других стран. Начиная с 1995 года, распространенность этих штаммов растет (0,4 – 13 %), а в отдельных странах они получили широкое распространение в виде как минимум пяти комбинаций генотипов. Вполне возможно, что штамм G9 является пятым из глобально важных серотипов, которые или недавно возникли, или не были диагностированы в прошлом из-за несовершенства исследований.

В некоторых развивающихся странах отмечаются разные комбинации штаммов. В Бразилии одна треть единичных инфекций вызвана серотипами (P[6]G1, P[6]G3, P[6]G4 и P[3]G1), которые не характерны для других стран (*Timenetsky et al., 1994*). В некоторых регионах Бразилии штамм P[8]G5 является причиной 13 % инфекций, т.е. занимает второе место среди наиболее часто выявляемых штаммов. В Бангладеш 10 % штаммов были или природно рекомбинированными (P[4]G1 или P[4]G4), или редкими (P[6]G1) (*Bern et al., 1992*). В Индии P[6] в сочетании с обычными G типами выявлен в 43 % детей с диареей, тогда как на долю четырех других типичных штаммов приходится всего 33 % (*Ramachandran et al., 1996*). Штаммы (P[6]G9, P[11]G9 и P[11]G10), которые ранее выделяли лишь у младенцев с асимптоматическим течением заболевания, в настоящее время обнаружены и у годовалых детей с диареей. В Южной Африке (*Mphalele and Steele, 1995*) штаммы P[6] были выделены из 8 % проб, взятых у госпитализированных детей, а также у 38 % детей, наблюдавшихся в Гвинее-Бисау (*Fischer et al., 2000*).

В связи с широкой региональной вариабельностью превалирования штаммов, а также данными о том, что считавшиеся ранее редкими штаммы получили глобальное распространение, большинству стран, заинтересованных в

осуществлении эпиднадзора за ротавирусами, следует включить определение преваляирования разных штаммов в свои системы надзора.

1.6 Вакцины против ротавирусов

В настоящее время нет вакцин против ротавирусов, которые включены в национальные системы иммунопрофилактики не включают в себя. Вместе с тем, недавно были зарегистрированы две вакцины. В США тетравалентная неспецифическая по резус-фактору человека вакцина (RRV-TV) (Rotashield[®], Wyeth Laboratories, Inc., USA) была лицензирована в августе 1998 года и рекомендована для иммунизации в США детей в возрасте 2, 4 и 6 мес. (CDC, 1999b). Однако в 1999 году было обнаружено, что вакцина Rotashield[®] вызывала инвагинацию кишечника у привитых, в результате чего ее сняли с рынка и исключили из календаря прививок (CDC, 1999a, 1999b) (см. раздел 1.6.1). Лицензированию RRV-TV предшествовали семь крупных исследований ее эффективности (Bernstein et al., 1995; Joensuu et al., 1997; Lanata et al., 1996; Linhares et al., 1996; Perez-Schael et al., 1997; Rennels et al., 1996; Santosham et al., 1997). Эффективность данной вакцины в профилактике всех случаев ротавирусной диареи составила 50-60 %, а в профилактике тяжелых ротавирусных заболеваний (напр., дегидратирующая диарея и госпитализация) — 70-90 %. В Китае в настоящее время зарегистрирована вакцина против овечьего штамма ротавируса (LLR, Lanzhou Institute for Biological Products, China). Однако она не включена в систему плановой иммунизации детей (Vaccines and Biologicals, 2000).

В настоящее время ряд вакцин против ротавирусов находится на последних стадиях разработки, и в ближайшие годы могут появиться на рынке. Так, разрабатывается поливалентная вакцина против человеческих и бычьих ротавирусов. В США более ранняя четырехвалентная версия такой вакцины обеспечивала примерно 70 % защиту против ротавирусного гастроэнтерита (Clark et al., 1995), а моновалентная живая человеческая вакцина штамма G1 (89-12) показала 89 % эффективность против тяжелого ротавирусного гастроэнтерита (Bernstein et al., 1999). Эти вакцины планируется испытать в дополнительном полевом исследовании. В настоящее время тестируются различные другие вакцины и подходы к их конструированию, включая использование живых штаммов от людей и животных, инактивированные вакцины, суб-единичные вакцины и другие (Bresee et al., 1999).

В основном разрабатываются живые вакцины, предназначенные для орального приема в раннем детском возрасте в нескольких дозах вместе с другими обычно применяемыми вакцинами. Предполагается, что, подобно естественным ротавирусным инфекциям, вакцины будут обеспечивать частичный иммунитет после приема одной дозы и более выраженный иммунитет после приема последующих доз. Поскольку ожидается, что вакцинация против ротавирусов будет наиболее эффективна для профилактики тяжелых форм заболевания, эпиднадзор следует сосредоточить на тяжелых случаях (напр., требующих госпитализации).

1.6.1 Вакцина RRV-TV и инвагинация кишечника

Использование лицензированной вакцины RRV-TV (Rotashield[®], Wyeth Laboratories, Inc., USA) было связано с повышением риска развития кишечной непроходимости (CDC, 1999a; Kramarz et al., 2001; Murphy et al., 2001). По

некоторым данным, такой риск существует в течение двух недель после приема первых двух доз вакцины; он наиболее высок в течение 3-7 суток после приема первой дозы (*Kramarz et al., 2001; Murphy et al., 2001*). В целом, уровень риска относительно не высокий. По данным исследований, проведенных Центрами США по контролю заболеваний и профилактики, уровень риска составляет 1 случай на каждые 4 600 – 11 000 вакцинаций (*Kramarz et al., 2001; Murphy et al., 2001*).

В то же время, соответствующие экологические исследования выявили существенно более низкий уровень риска (1 случай на каждые 66 000 – 302 000 вакцинаций) (*Chang et al., 2001; Simonsen et al., 2001*). На симпозиуме по инвагинации кишечника, ротавирусам и оральным вакцинам (5-7 сентября 2001 года, Арлингтон, штат Вирджиния, США) группа экспертов по ротавирусам пришла к выводу о том, что риск непроходимости кишечника составляет 1 случай на 10 000 вакцинаций (*G. Peter, personal communication, 2002*). Биологический механизм этого явления остается не ясным. Несмотря на это, наличие такого риска привело к исключению вакцины из календаря прививок США. Нет данных о том, вызывается ли непроходимость кишечника другими вакцинами против ротавирусов, или данной вакциной, используемой в других условиях (напр., в развивающихся странах или у новорожденных). Даже если уровень риска развития непроходимости кишечника после вакцинации в развивающихся странах находится на том же уровне, что и в США, польза от вакцинации против ротавирусов значительно превосходит такой риск. Согласно рекомендациям ВОЗ, все будущие испытания таких вакцин должны включать в себя регистрацию этой побочной реакции (*Vaccines and Biologicals, 2000*). Учитывая важность этих данных, системы надзора за ротавирусами, учитывающие случаи госпитализации, должны также регистрировать и случаи непроходимости кишечника. Это позволит получить исходные данные о частоте возникновения непроходимости кишечника, которые будут использованы для оценки безопасности вакцин после их внедрения.

2. Задачи

Система эпиднадзора за распространением ротавирусной инфекции разрабатывается прежде всего для сбора данных, которые облегчат и будут способствовать внедрению вакцинации против данной инфекции после появления соответствующей вакцины. Следовательно, общие задачи эпиднадзора, описанные в этом протоколе, служат для того, чтобы определить бремя заболевания и эпидемиологию ротавирусной инфекции в стране или в определенном географическом регионе. В долгосрочном плане, после разработки вакцин против ротавирусной инфекции, система эпиднадзора может быть использована для контроля за их эффективностью.

Конкретные задачи эпиднадзора состоят в следующем:

1. Подсчитать показатель госпитализации случаев, вызванных ротавирусной инфекцией, в определенной группе детей в возрасте до 5 лет.
2. Определить повозрастное и сезонное распределение случаев госпитализации, вызванных ротавирусной инфекцией, среди детского населения в возрасте до 5 лет, находящегося под надзором.
3. Подсчитать соотношение госпитализации по причине ротавирусных заболеваний от общего количества детей до 5 лет, поступивших в больницу с диареей.
4. Идентифицировать преобладающие штаммы ротавирусов среди поднадзорного населения.
5. Проследить за временными тенденциями показателя госпитализации, распределения по возрастам, сезонности и разнообразия штаммов.

3. Выбор группы населения для эпидемиологического наблюдения

3.1 Обоснование фокусирования на госпитализации

Данный базовый протокол описывает больничный надзор за ротавирусно-ассоциируемыми гастроэнтеритами у детей до 5 лет по данным госпитализации. Для этого вида надзора необходима точная оценка демографических характеристик населения, находящегося под наблюдением, возможность проведения надзора за острыми гастроэнтеритами в больницах, которые обслуживают это население, возможность получения образцов стула для подтверждения наличия ротавируса и документального подтверждения наиболее распространенных серотипов. Основное внимание обращено на показатели госпитализации по следующим причинам:

- *В больницах можно наблюдать тяжелые случаи ротавирусной инфекции, для профилактики которых необходима вакцина.* Следовательно, больничные данные будут иметь большое значение для оценки потребности в вакцине. После внедрения ротавирусной вакцины такой надзор позволит быстро и достоверно оценить успех или неудачу программы вакцинации.
- *Случаи госпитализации легко выявляются.* Поскольку большинство детей с острой ротавирусной диареей обычно поступает в больницу на лечение, выявить случаи заболевания будет легче, чем в других местах, например, по месту жительства, и затраты будут ниже. Для получения информации о том, где проходят лечение дети при заболевании детским гастроэнтеритом, необходимо провести исследование – опрос по схеме, описанной во II части этого документа.
- *В случае госпитализации система здравоохранения несет значительные расходы.* Демонстрация нагрузки ротавирусной диареи на ресурсы здравоохранения поможет оценить необходимость включения вакцины против ротавирусной инфекции в национальные календари иммунизации.
- *Как правило, в больницах имеются лаборатории,* что позволяет достаточно просто взять пробы для анализа у детей и исследовать их на наличие ротавирусов.
- *Включение надзора за случаями инвагинации кишечника легко выполнимо в больницах.* Необходимо определить исходный уровень частоты инвагинации среди того населения, которое будет вакцинировано после внедрения вакцины. Система мониторинга случаев госпитализации по поводу острого гастроэнтерита может быть легко модифицирована для учета случаев инвагинации, поскольку заболевание наблюдается в той же возрастной группе, что обычно и приводит к госпитализации. В настоящее время ВОЗ разрабатывает руководство по проведению надзора за случаями инвагинации кишечника.

3.2 Выбор населения и лечебных учреждений для надзора

На выбор населения для наблюдения могут влиять различные факторы. Такое население должно быть демографически и географически четко определено, например, необходимы данные по возрастному составу, числу рождений и смертей. Для подсчета повозрастных показателей заболеваемости при госпитализации необходимо иметь данные по количеству детей в определенных возрастных группах

(например: 0 – 2, 3 – 5, 6 – 8, 9 – 11, 12 – 17, 18 – 23, 24 – 35, 36 – 47 и 48 – 59 месяцев). Для проведения эпиднадзора за случаями госпитализации, вызванными ротавирусной инфекцией, необходимо включить в эту группу населения детей до 5 лет, поскольку заболевание как в развитых, так и в развивающихся странах регистрируется в основном в этой возрастной категории.

Исследования лучше всего проводить там, где население стабильно и ожидается, что его состав будет устойчивым во время проведения эпидемиологических наблюдений. В среде такого населения не ожидается значительных изменений в повозрастной численности, в доступности медицинского обслуживания и в структуре иммиграции и эмиграции. В тех группах населения, где многие дети умирают от диареи до поступления в больницу, заболеваемость ротавирусной диареей, вероятно, будет недооценена, поэтому эти группы не подходят для эпидемиологического наблюдения. Исследователи должны получить или подготовить карту изучаемого района с точными географическими границами.

Население, которое пользуется услугами одной или нескольких близлежащих больниц и имеет хороший доступ к этим медицинским учреждениям, идеально подходит для проведения исследований. Наиболее благоприятная ситуация для проведения эпиднадзора наблюдается там, где все население бесплатно пользуется услугами одной большой больницы. Необходимо включить в исследование все государственные и частные больницы, которые обслуживают выбранное население и принимают детей до 5 лет. Хотя протокол не требует эпидемиологических данных из поликлиник и других лечебных учреждений, существующих отдельно от больниц, целесообразно узнать, где получает медицинские услуги население, находящееся под эпидемиологическим наблюдением и какое количество пациентов обслуживают эти ЛПУ. Для получения внебольничной медицинской помощи пациенты могут обращаться в государственные медицинские учреждения, центры по лечению диарей, к частным врачам, фармацевтам и традиционным лекарям. Физическая доступность больницы определяется путем измерения расстояния от различных районов, находящихся под эпидемиологическим наблюдением, до данной больницы, с учетом тех мест, где дороги находятся в плохом состоянии или отсутствуют, а также принимая во внимание отсутствие общественного транспорта и природные барьеры, например, реки.

Каждая больница, на базе которой проводится надзор за ротавирусной инфекцией, должна иметь либо лабораторию по определению ротавируса методом быстрого выявления с помощью антигенов, либо надежную систему транспортировки образцов в референс-лабораторию. В лаборатории должны быть необходимые ресурсы для правильного и своевременного забора кала, холодильник или морозильная камера для соответствующего хранения образцов до начала тестирования; лабораторный персонал должен быть обучен соответствующей

процедуре тестирования; для координации лабораторных и клинических данных следует использовать соответствующую систему регистрации информации.

3.3 Численность населения для эпидемиологического наблюдения

Население, обслуживаемое больницами-участницами проекта, должно быть достаточно многочисленным, чтобы за время надзора ожидалось достаточное количество случаев госпитализации по причине ротавируса. Поскольку процент госпитализации, вызванный ротавирусной диареей, среди детей в развивающихся странах в несколько раз выше, чем в развитых странах, количество населения для эпидемиологического наблюдения достаточного числа случаев госпитализации за двухлетний период в развитых странах будет выше, чем в развивающихся.

Для проведения исследований необходимо выбрать больницы, в которые ежегодно будет поступать по меньшей мере 250 – 500 пациентов с гастроэнтеритом. Если учесть, что ротавирус наблюдается в 30% всех случаев острого гастроэнтерита (с завышением погрешности), то в год число случаев ротавирусных инфекций составит 75 – 150. Если ежегодный процент госпитализаций, вызванных ротавирусом (с завышением погрешности) в развивающихся странах составит 12 на 1000 детей до 5 лет (на основании годового показателя по Венесуэле 30\1000 детей до 2 лет, указанного в Таблице 1, и среди детей от 24 до 59 месяцев не будет наблюдаться дополнительных случаев заболевания), для получения точной оценки бремени заболевания, очевидно, будет необходимо охватить от 6250 до 12500 детей до 5 лет. Однако фактический размер группы населения, при эпиднадзоре за которым будут получены точные данные, трудно определить из-за недостаточных данных по госпитализации в развивающихся странах и неизвестной чувствительности каждой из систем выявления и тестирования случаев гастроэнтерита. По этой причине исследователи могут проводить эпидемиологические наблюдения в более крупных группах населения, чтобы учесть некоторую погрешность и случайные изменения в ожидаемых показателях госпитализации случаев по причине ротавирусной инфекции.

3.4 Использование медицинской помощи

Так как данный базовый протокол основан на мониторинге результатов, полученных в больницах, представители данной группы населения должны иметь хороший доступ к медицинской помощи на территории, которая находится под наблюдением. Кроме того, население должно как можно реже обращаться в больницы, находящиеся вне зоны надзора. Необходимо включить в исследование все больницы соответствующего профиля на данной территории.

Для гарантии того, что в больницы, выбранные для проведения эпиднадзора, поступит достаточное количество пациентов с ротавирусной диареей, исследователям могут понадобиться сведения о всех больницах, поликлиниках и других центрах, где могут проходить лечение дети в случае острой диареи. Эти лечебные учреждения могут быть помечены на карте, также может быть определено количество детей в возрасте до 5 лет, которые проходили лечение в этих ЛПУ по поводу диареи за прошлый год. Такая информация поможет получить предварительные данные о том, охватывают ли больницы, выбранные для проведения эпиднадзора, соответствующее население. Кроме того, необходимо

получить информацию от обслуживаемого населения о том, какой медицинской помощью пользуется поднадзорное население при лечении гастроэнтерита у детей.

Любая организация, проводящая эпиднадзор за ротавирусной инфекцией, согласно методам, описанным в данном протоколе, должна начать с проведения исследования по оценке использования медицинской помощи, оказываемой при лечении гастроэнтерита у детей. В части II этого документа представлена методология проведения исследования в 30 кластерах, объединяющих 600 детей; в результате этого исследования будут получены данные о том, куда родители обращаются за медицинской помощью в случае тяжелой диареи у детей. Сведения о ЛПУ, оказывающих медицинскую помощь в случае заболевания гастроэнтеритом, а также позиция и практики населения по поводу данной инфекции и ее лечения, являются первостепенными факторами при разработке эффективной системы эпиднадзора для понимания бремени заболевания и для сравнения данных, полученных в результате исследований в различных учреждениях. В идеальном варианте 100% пациентов, госпитализированных по причине острой диареи, должны пройти лечение в больнице, принимающей участие в исследовании. Если в исследовании приведена цифра ниже 70%, необходимо рассмотреть вопрос о привлечении дополнительных больниц в этом районе или вовлечении другого населения. Однако, если по показателям данный район приемлем для надзора, в результате исследования может быть получена информация, которая позволит участникам уточнить окончательные данные и подсчитать процент детей, больных гастроэнтеритом, которые, возможно, не были госпитализированы. Методы проведения такого исследования изложены в Разделе II данного документа.

3.5 Обзор данных предыдущих исследований

Для определения наиболее приемлемого метода эпиднадзора в стране или в регионе необходимо учитывать следующие факторы: наличие финансовых и кадровых ресурсов, структуру и модели местной системы здравоохранения, опыт и заинтересованность местных научных кадров, наличие системы эпиднадзора за другими заболеваниями, регулируемые вакцинами, а также ретроспективные данные о предшествующих эпидемиологических и лабораторных исследованиях ротавирусов. Обзор и анализ местных данных о ротавирусной инфекции, собранных в исследованиях, проводимых ранее, является наиболее обоснованным первым шагом в этом случае. Общая оценка заболеваемости ротавирусной инфекцией может быть получена из ретроспективных данных национального регистра смертных случаев, а также больничных и лабораторных учетных данных. Информацию можно найти в медицинской литературе, издаваемой в регионе, в публикациях местного медицинского общества и информационных листках лечебных учреждений, а также в литературе, прошедшей оценку экспертов. Отдельные данные, имеющие важное значение, возможно, не были опубликованы, включая информацию о заболеваниях диареей. Эти данные можно получить в министерстве здравоохранения или в местных ЛПУ; результаты проб на ротавирусную инфекцию имеются в лабораториях при ЛПУ. Обзор всех источников данных помогает определить местную эпидемиологию ротавируса, а также возраст, когда пациент более всего подвержен заболеванию, и те учреждения, которые несут основное бремя заболевания, т.е. больницы и поликлиники, проводящие регидратацию.

При отборе исследований для анализа необходимо учитывать их продолжительность и методы, используемые для тестирования ротавирусной инфекции. Исходя из того, что ротавирусная диарея это сезонное заболевание, предпочтительно, чтобы исследования проводились, по крайней мере, в течение одного года, таким образом на уровень выявляемости не будут влиять сезонные колебания частоты заболеваемости. Ежегодные колебания в активности ротавируса возможны и могут быть проанализированы с помощью изучения тенденций результатов исследования (т.е. госпитализаций) по ротавирусной инфекции на протяжении нескольких лет.

Необходимо создать таблицу, включающую информацию о месте и времени проведения исследований, возрасте и количестве пациентов, о тестах, используемых для выявления ротавируса, а также о количестве и проценте ротавирус-позитивных детей в каждом из исследований (см. Приложение I с образцами таблиц для анализа). Необходимо подготовить заключительную оценку усредненного и предельного уровня выявления ротавирусной инфекции. Для определения возрастных групп детей, наиболее подверженных заболеванию, необходимо рассмотреть по возрастной коэффициент выявляемости ротавируса и кумулятивную частоту госпитализаций по причине ротавирусной инфекции по возрастам. Сезонность можно оценить, проанализировав ежемесячный уровень выявляемости ротавирусов.

4. Надзор за ротавирус-ассоциируемыми случаями госпитализации детей до 5 лет

4.1 Общий обзор

В данном базовом протоколе описан двухлетний проспективный надзор за ротавирус-ассоциируемыми случаями госпитализации детей до 5 лет. Образцы стула всех детей, госпитализированных в больницы по причине острого гастроэнтерита, исследуются на наличие ротавируса. За время госпитализации пациента собираются первичные данные, включая информацию о месте проживания пациента. Изучение проводится среди четко определенного населения, что позволяет подсчитать показатель госпитализации, основной меры бремени болезни. Каждая больница, участвующая в проекте, должна иметь возможность определить серотипы, присутствующие в подгруппе ротавирус-положительных образцов стула. При отсутствии такой возможности необходимо организовать сотрудничество с референс-лабораторией.

4.2 Классификация случаев

Установление и использование унифицированного определения случая является существенным для проведения точного надзора в различных больницах и со временем в одной и той же больнице.

Для целей надзора подозрительный случай ротавирусной диареи определяется как ребенок в возрасте до 5 лет, госпитализированный для лечения диареи в больницу, принимающую участие в исследовании. Подтвержденный случай ротавирусной диареи определяется как подозрительный случай, при котором в кале больного иммуноферментным обследованием обнаружено присутствие ротавирусов.

4.3 Система эпиднадзора

4.3.1 Журнал регистрации пациентов, госпитализированных по поводу диареи

Записи журнала регистрации пациентов, госпитализированных по поводу диареи, используются для учета и наблюдения за детьми до 5 лет, которые поступили в больницу (т.е. подозрительные случаи). Любой возможный случай заболевания у ребенка до 5 лет, поступившего в больницу, должен быть занесен в этот журнал. При заполнении журнала, возможно, потребуется ежедневно проводить опрос в больничных палатах, проверять общий журнал регистрации пациентов или использовать какой-либо другой метод контроля в зависимости от лечебного учреждения. Информация журнала регистрации должна включать: дату поступления пациента в больницу, ФИО или единый идентификационный номер, диагноз при поступлении и данные о том, где находится пациент. Любой участник

проекта может включить в журнал регистрации дополнительную информацию в зависимости от того, какие данные ему необходимы.

4.3.2 Учетная форма случая ротавирусной диареи

Каждый установленный случай ротавирусной диареи вносится в учетную форму, включающую демографическую, клиническую и лабораторную информацию (см. Приложение 2 – образец учетной формы). Перед началом надзора необходимо провести предварительное тестирование формы, чтобы обеспечить единые стандарты записи информации. Данные могут быть внесены в файл EpiInfo.QES.

4.4 Лабораторные исследования

4.4.1 Журнал регистрации образцов кала

Каждая лаборатория должна иметь журнал регистрации образцов кала для записи информации о всех детях, которые поступают в больницу по причине диареи (см. Приложение 3 – образец журнала регистрации образцов кала). По мере поступления лабораторных данных, т.е. результатов анализов на ротавирусную инфекцию, информация заносится в журнал регистрации. Данные этого журнала должны совпадать с данными журнала регистрации пациентов, поступивших по поводу диареи. Регулярное сопоставление информации этих двух журналов может послужить гарантией того, что исследование будет проведено по всем пациентам и по каждому случаю будут собраны полные данные.

4.4.2 Сбор и хранение образцов

При каждом подозрительном случае в острый период заболевания, желательно в день поступления в больницу, необходимо собрать достаточное количество каловой массы, приблизительно 5 мл. Ректальные соскобы или соскобы, помещенные в среду для культивирования бактерий, не являются оптимальными методами для выделения или характеристики ротавирусной инфекции, поэтому их делать не нужно. Необходимо попытаться получить образцы стула при любых возможных случаях в течение 48 часов после поступления в больницу, с тем чтобы исключить наличие в образцах внутрибольничной инфекции. Образцы стула помещаются в стерильный контейнер с завинчивающейся крышкой, например, в контейнер для сбора мочи, и снабжаются соответствующей этикеткой, включающей единый идентификационный номер пациента и дату забора кала. Необходимо удостовериться, что информация на этикетке совпадает с информацией журнала регистрации образцов кала. Все образцы до начала проведения исследований должны храниться в морозильной камере при температуре -20°C ; во всех возможных случаях следует избегать замораживания/размораживания образцов. При длительном хранении предпочтительно держать образцы при температуре -70°C , поскольку имеются данные о том, что при хранении в течение нескольких лет при температуре -20°C возможность характеризовать ротавирусы снижается (*O’Ryan et al., 1990; Unicomb et al., 1989*).

Особое внимание должно быть уделено условиям долгосрочного хранения образцов стула, собранных в странах, эндемичных по полиомиелиту. Образцы

стула, собранные для исследования на ротавирусы, могут содержать дикие полиовирусы, если образцы собраны в эндемичных странах. Такие образцы могут представлять собой единственный оставшийся источник дикого полиовируса после того, как цель Инициативы по искоренению полиомиелита уже достигнута. Во избежание повторного появления диких полиовирусов, Инициативой по искоренению полиомиелита был разработан Глобальный план действий для лабораторий, предупреждающих распространение диких полиовирусов. В Плане описаны меры безопасности, которые лаборатории должны принять во внимание при хранении образцов, содержащих или могущих содержать дикие полиовирусы (*Департамент вакцин и биологических препаратов ВОЗ, 1999*). Все лаборатории, работающие с такими образцами, должны зарегистрироваться у себя в стране в Национальном реестре лабораторий, работающих с материалами, содержащими дикий полиовирус; образцы должны храниться согласно условиям, указанным в документе. Для получения дальнейшей информации обращайтесь к соответствующим документам или свяжитесь с Инициативой по искоренению полиомиелита Департамента вакцин и биологических препаратов ВОЗ, CH-1211 Geneva 27, Switzerland (+41 22 791 4524 / 4372; labnet@who.int).

При необходимости временного хранения образцов до размещения в морозильной камере их необходимо держать в холодильнике при температуре от 4 до 8°C. Инфективность ротавируса как в фекалиях, так и в среде культивирования, при этих температурах относительно стабильна (*Meng et al., 1987; Ramos et al., 2000*). При необходимости транспортировки образцов до замораживания используются пакеты со льдом, поддерживающие температуру от 4 до 8°C. Однако ротавирусы сохраняют относительную стабильность в различных условиях; это подтверждается при исследовании некоторых штаммов, хранившихся при комнатной температуре в питательной среде (*Meng et al., 1987*). Следовательно, даже если условия хранения были нарушены, например, в случае хранения образцов при комнатной температуре более четырех часов, их все еще можно протестировать, хотя при проведении последующих анализов необходимо принимать во внимание возможную потерю чувствительности.

В случае дополнительного тестирования на микробные или паразитические патогены, образцы стула должны быть доставлены в лабораторию в течение двух часов с момента забора и помещены в соответствующую среду. Конкретные указания по забору, обращению и тестированию образцов на другие энтеропатогены могут быть получены из других источников.

4.4.3 Методы выявления ротавируса

Все собранные образцы стула необходимо протестировать на антигены ротавируса с помощью готовых наборов для иммуноферментного анализа. Другие методы выявления – электронная микроскопия, электрофорез РНК и использование полимеразной цепной реакции – обычно более трудоемкие и требуют большего количества ресурсов, а также дополнительного обучения персонала. Поэтому эти методы не рекомендуются для планового проведения исследований. Для быстрого выявления ротавирусов существует несколько различных наборов для иммуноферментного анализа. Кроме теста IDEIA, все наборы, указанные в таблице 3, прошли оценку и широко используются на практике (*Dennehy et al., 1990 and 1999; Lipson et al., 2001; Lipson and Zelinsky-Papez, 1989; Sanchez et al., 1993*). Тест

IDEIA включен в таблицу, поскольку он представлен в удобном формате и был использован в одном из исследований, проведенных ранее (*Wilhelmi et al., 1999*).

Таблица 3. Наборы для иммуноферментного анализа для выявления ротавируса*, используемые при проведении исследований по эпиднадзору

Препарат	Производитель	Форма выпуска	Количество тестов в одном наборе
Premier Rotaclone [®] качественный или количественный антиген для иммуноферментного анализа	Meridian Diagnostics, Inc., USA	12 полосок с лунками	48
Abbott Testpack [®] антиген для качественного иммуноферментного анализа	Abbott Laboratories, USA	Индивидуальные диски	20
Pathfinder [®] антиген для качественного иммуноферментного анализа	Sanofi Diagnostics Pasteur, France	Индивидуальные пробирки	50
IDEIA тест на ротавирус	DAKO Diagnostics Ltd, United Kingdom	12 полосок с лунками	96

* Примечание: вышеупомянутый список продукции и производителей наборов для иммуноферментного анализа не снабжен инструкциями по этой продукции и/или подробной информацией о производителях. При использовании точно соблюдайте инструкции производителя.

В таблице 3 указаны не все существующие тесты, но в основном здесь представлены широкодоступные наборы с сопоставимыми характеристиками специфичности и чувствительности. Каждый из участников проекта должен связаться с ближайшей лабораторией, чтобы получить более подробную информацию о наборах и их наличии. Рекомендуется пользоваться наборами одного и того же производителя на протяжении всего исследования для получения сравнимых и единообразных данных. После определения антигенов любые остатки стула и суспензия кала должны храниться при температуре около -20°C , кроме тех случаев, когда серотипирование экстрактов проводится сразу же. В дальнейшем суспензия может храниться при температуре от 4 до 8°C в течение нескольких дней.

4.5 Анализ данных

При анализе данных первоначально необходимо охарактеризовать зарегистрированные случаи ротавирусной диареи по пациентам, месту или времени регистрации с учетом всех детей, относящихся к поднадзорному населению, определенному в начале исследования. Подробный анализ должен быть проведен по следующим пунктам:

1. Количество госпитализированных детей до 5 лет по причине диареи.
2. Процент госпитализированных детей до 5 лет по причине диареи.
3. Распределение случаев госпитализации по этиологии, включая диарею, вызванную ротавирусом.
4. Распределение госпитализированных по причине диареи, по этиологии, включая ротавирусную диарею.

5. Показатель госпитализаций, ассоциированных с диареей и ротавирусом, на 1000 детей в год в целом среди населения, находящегося под эпиднадзором и по возрастным группам 0 – 2, 3 – 5, 6 – 8, 9 – 11, 12 – 17, 18 – 23 и 24 – 59 месяцев.
6. Процент госпитализаций по причине диареи, вызванной ротавирусом по возрастным группам 0 – 2, 3 – 5, 6 – 8, 9 – 11, 12 – 17, 18 – 23 и 24 – 59 месяцев.
7. Количество и процент госпитализаций по причине диареи и ротавирусной диареи по месяцам.
8. Срединное и предельное количество дней нахождения в больнице во всех случаях госпитализации по причине диареи и при ротавирусной диарее.
9. Количество смертей и показатель смертности по причине ротавирусной диареи.
10. Подсчет вышеприведенных данных по годам наблюдения.

4.6 Мониторинг качества данных

Периодический анализ собранных данных помогает определить, какие проблемы возникают при сборе данных, вовлечении пациентов в исследование или при сборе и анализе образцов. Некоторые признаки наличия проблем при сборе данных указаны ниже.

На ротавирус исследовано меньше субъектов, чем ожидалось

Данные о количестве госпитализаций детей до пяти лет по поводу острого гастроэнтерита, собранные до начала исследования, должны показывать примерное количество детей, госпитализация которых ожидается на протяжении периода исследования в данной больнице. Если количество участников исследования, т.е. детей с острой диареей (подозрительные случаи), составляет менее 75% от ожидаемого количества на протяжении двух следующих друг за другом месяцев, это может указывать на то, что для обнаружения случая используется несоответствующая процедура. Ожидаемое число может быть подсчитано как среднее число поступлений в больницу по поводу гастроэнтерита в месяц на протяжении последних трех лет, исходя из предположения, что значительных изменений в стандартах исследования или в размере населения не происходило. Однако, если такие изменения произошли, нужно пересмотреть методы определения новых случаев поступления.

Количество ротавирус-позитивных детей не превышает 15%

Согласно большинству исследований, проведенных в больницах, процент детей, поступивших с диагнозом острая диарея, у которых был определен ротавирус, составляет от 20 до 50%, поэтому уровень выявляемости в 15% может указывать на проблему. При этом у исследователя могут возникнуть следующие вопросы:

1. Охватывает ли система эпиднадзора самые младшие возрастные группы?
2. Достаточное ли количество стула собрано для проведения анализа?
3. Являются ли оптимальными процедуры обращения с собранными образцами?
4. Существуют ли проблемы при использовании наборов для иммуноферментного анализа?
5. Не просрочены ли реагенты в наборах для иммуноферментного анализа?
6. Вовремя ли были проведены исследования образцов стула?
7. Правильно ли хранятся образцы?
8. Обучен ли персонал соответствующим методикам?

В связи с тем, что во многих местах наблюдаются сезонные пики и спады в циркуляции ротавируса, уровень выявляемости, при котором возможно исследование проблем, в некоторые месяцы может снижаться. Вспышки каких-либо других кишечных инфекций в поднадзорном районе могут привести к уменьшению доли позитивных ротавирусных образцов, но абсолютное число позитивных результатов не должно существенно измениться.

4.7 Длительность эпиднадзора

Желательно, чтобы эпиднадзор проводился на протяжении по крайней мере двух полных лет для оценки ежегодных и сезонных колебаний заболевания. После того как будет внедрена вакцина против ротавирусной инфекции, такая система эпиднадзора должна быть введена по крайней мере за один полный год до вакцины, чтобы предоставить достоверную базовую оценку. На основании такой оценки можно будет подсчитать эффективность иммунизации против ротавирусной инфекции.

5. Эпиднадзор за штаммом и его характеристика

Информация о преобладании штаммов циркулирующего ротавируса имеет большое значение для оценки вероятного воздействия вакцины и понимания причин любой неудачи, которая может произойти в программе. В каждом из центров, где будет проведен эпиднадзор, необходимо получить информацию о местных штаммах ротавируса. На местах рекомендуется провести серотипирование штаммов с помощью местных специалистов и лабораторий, которые входят в региональную сеть по эпиднадзору за штаммами (см. Приложение 4) и/или международной референс-лаборатории.

5.1 Исходные данные о методах характеристики штаммов

Клинические и эпидемиологические исследования ротавирусов зависят от наличия высокочувствительных методов определения ротавирусов в образцах фекалий, полученных от инфицированных детей. Ранее эта работа проводилась с помощью электронной микроскопии. Однако диагностика стала возможной везде в мире после появления иммуноферментного анализа, латексных тестов и электрофореза. Такие анализы являются быстрыми, чувствительными, специфичными, недорогими, несложными и могут проводиться в самых простых лабораторных условиях. Чувствительность стандартной диагностики достаточно высока, поскольку количество вирусов, находящихся в испражнениях ребенка, больного ротавирусной диареей, примерно 10^{10} - 10^{12} вирусов на грамм стула, что значительно выше, чем граница выявляемости в 10^7 вирусов на грамм стула при пользовании методом иммуноферментного анализа. Вирус может быть выделен из образцов стула и методами молекулярного выявления, например, дот-блот гибридизация и полимеразная цепная реакция обратной транскрипции (RT-PCR), которые доступны для специальных исследований, но при обычных диагностических исследованиях в этом нет необходимости.

Поскольку гены, кодирующие два связанных с нейтрализацией протеина, расщепляются независимо, была принята двойная система серотипирования для подсчета специфичности серотипов VP7(G) VP4(P) (*Gentsch et al., 1996*). G серотипы можно определить с помощью иммуноферментного анализа четырьмя моноклональными антителами, направленными на специфическое серотипирование эпитопов протеина VP7 четырех общих G типов. G серотипы можно прогнозировать с помощью молекулярных методов, например, RT-PCR, гибридизации с олигонуклеотидными зондами и секвенированием нуклеотидов. Серотипы P достаточно трудно определить с помощью традиционных методов нейтрализации вируса; хотя иммунологические исследования с введением моноклональных антител и были описаны (*Coulson 1993; Masendycz et al., 1997; Padilla-Noriega et al., 1993 and 1998*), они почти не используются при P-серотипировании. Следовательно P генотипы определяются на основании предсказуемых различий аминокислот и сравниваются со штаммами известного P серотипа. Этот метод коррелирует с нейтрализацией вируса; вирусы с более чем 89% сходства с VP4 аминокислотной последовательностью обычно серологически неразличимы (*Gorziglia et al., 1990*). Однако из этой корреляции были обнаружены

исключения (*Hoshino et al., 1998; Li et al., 1996*). На основе корреляции между серотипом и последовательностью аминокислот были разработаны генотип-специфичные праймеры и зонды для определения Р генотипов с помощью методов RT-PCR и гибридизации (*Gentsch et al., 1992*).

5.2 Отбор образцов для дальнейшего исследования

Часть позитивных образцов стула, полученных при рутинном надзоре за ротавирусом, должна быть отобрана для дальнейших исследований. Вид и размер проб зависит от количества позитивных тестов, ресурсов данного ЛПУ, количества и неоднородности больниц, участвующих в проекте, вариабельности штаммов в ранее проведенных исследованиях и других факторов. Все больницы в системе надзора должны предоставить положительные образцы стула для дальнейшего исследования, это поможет сделать систему более репрезентативной. Образцы для исследования должны собираться на протяжении года. Необходимо использовать только образцы, представленные в достаточном количестве для проведения нескольких анализов (более 3 мл.), чтобы материал не исчерпался до завершения исследования. Отбор проб должен быть случайным и стандартизированным, чтобы сократить предвзятость при отборе. Решение о том, какие образцы будут исследоваться, может быть принято в конце каждого года исследования на основании помесечного и повозрастного распределения штаммов и всех вышеупомянутых факторов.

5.3 Методы характеристики штаммов

Ротавирусы чаще всего характеризуются по содержащимся в них протеинам VP7(G) и VP4 (P). Эти вирусные антигены, на которые направлены нейтрализующие антитела, являются основой классификации ротавирусов. Ротавирусные вакцины, находящиеся в разработке, направлены на стимулирование защиты от вирусов с общим типом G и P, поэтому сведения о преобладающих видах вирусов могут иметь большое значение при принятии решения об использовании вакцин. При типировании широко используются два основных метода: серотипирование с моноклональными антителами для определения G протеинов и RT-PCR для идентификации обоих видов G и P.

По одному из методов типирования штаммы вначале G-серотипируются с использованием иммуноферментного анализа с типоспецифичными моноклональными антителами на преобладающие серотипы (обычно G1 – G4) и, возможно, на другие штаммы, в зависимости от данных, собранных на местах. Например, было обнаружено, что вирусы G5, G8, G9 и G10 довольно часто встречаются в отдельных странах, в некоторых местах были также обнаружены вирусы G6 и G12. Моноклональные антитела, а также методики по их использованию были выработаны как для общего, так и для редко встречающихся типов G5, G6, G8 и G10 (*Coulson et al., 1987; Taniguchi et al., 1987*). Исследователи могут ожидать, что к G-типу может относиться 50 – 80% штаммов, типированных моноклональными антителами. Образцы, хранящиеся до анализа минимальное количество времени, дали самый высокий процент типлируемых штаммов, вероятно, потому, что внешняя оболочка вируса при хранении несколько ухудшается, так что серотипоспецифичные моноклональные антитела в конечном счете не связываются (*Matson et al., 1990*). Замораживание и оттаивание образцов стула также может

сократить возможность серотипирования ротавирусов с помощью моноклональных антител. Штаммы, которые не типированы с помощью моноклональных антител, необходимо генотипировать с использованием RT-PCR и техники гибридизации (*Das et al., 1994; Gentsch et al., 1992; Gouvea et al., 1990; Gunasena et al., 1993*). Анализ нетипируемых штаммов с помощью этих методов сыграл важную роль при идентификации необычных штаммов, что может влиять на стратегию разработки вакцинации (*Griffin et al., 2000; Unicomb et al., 1999*).

Вторая рекомендуемая для использования методика, состоит в типировании образцов только RT-PCR. При использовании первой методики, т.е. при моноклональном серотипировании с помощью антител, 20 – 50% проанализированных образцов не были типированы и, соответственно, должны были быть повторно протестированы методом генотипирования вне зависимости от условий сбора и хранения образцов. Поэтому для большинства лабораторий, возможно, легче использовать один метод типирования, а именно RT-PCR. Кроме того, высокая эффективность генотипирования RT-PCR, позволяющая определить 90 – 95% штаммов, была подтверждена в некоторых исследованиях (*Bon et al., 2000; Griffin et al., 2000; Iturriza-Gomara et al., 1999; Ramachandran et al., 1998*); этот подход необходим для Р-генотипирования рекомендуемых нами репрезентативного количества образцов штаммов. В субпопуляции Р-генотипированных штаммов должны быть также представлены редко встречающиеся G серотипы. Штаммы, которые имеют необычные G и/или Р серотипы, могут быть исследованы в дальнейшем с помощью полиакриламидно-гелевого электрофореза, который помогает понять разнообразие штаммов с помощью детерминации миграционных моделей РНК (длинные в сравнении с короткими). Полный набор протоколов для характеристики штаммов с подробным описанием источников реагентов, включая некоторые реагенты, имеющиеся в ограниченном количестве (напр., праймеры RT-PCR), может быть получен у Jon Gentsch (WHO Collaborating Center for Rotavirus and the Agents of Viral Gastroenteritis, Centers for Disease Control and Prevention, 1600 Clifton Road, N.E., MailstopG-04, Atlanta, GA 30333, USA (Email: jrg4@cdc.gov; Fax: +1 404 639 3645).

6. Другие вопросы

6.1 Роль координатора по эпиднадзору

При проведении любого исследования необходимо определить координатора, ответственного за внедрение и мониторинг системы, а также за написание отчета. Для сбора данных из центров, в которых проводится эпиднадзор (т.е. лаборатория, больница, министерство здравоохранения), координатор назначает контактное лицо. Координатору необходимо периодически, например, каждую неделю, связываться с центрами, чтобы убедиться, что сбор достоверных данных продолжается, а также посещать их каждый месяц, чтобы определить, сохраняются ли данные полностью. Кроме этого, он должен удостовериться, что недостающие данные будут получены, ошибочная информация исправлена; при возможности координатор должен наблюдать за введением информации в компьютерную базу данных, чтобы облегчить проведение анализа данных.

6.2 Надзор за другими результатами

Надзор за ротавирусными гастроэнтеритами в больницах, вероятно, является наиболее практичным во многих случаях. Однако в отдельных ситуациях нужно проводить контроль за другими результатами или использовать другие методы. Например, в некоторых местах возможно проведение надзора за детскими гастроэнтеритами по домам или по поликлиникам. Все чаще при гастроэнтеритах дети вместо госпитализации значительное время проходят амбулаторное лечение в регидратационных кабинетах больниц, поэтому может возникнуть необходимость включения этих центров в эпиднадзор. Описание использования кодированной базы данных МКБ было дано для подсчета случаев госпитализации и смертности, вызванной ротавирусом; этим методом можно пользоваться там, где подобные данные имеются в наличии (*Parashar et al., 1998 u 1999*). В тех случаях, когда на проведение эпиднадзора в больницах по данному протоколу недостаточно ресурсов, целесообразно принять участие в исследованиях региональной сети по надзору за штаммами ротавируса (См. Приложение 4). В связи с тем, что наиболее интересные результаты могут различаться в зависимости от места проведения исследований, необходимо до начала эпиднадзора проверить методы их обработки на местах.

Оценка смертности, вызванной ротавирусом, может иметь большое значение при определении приоритетных направлений в здравоохранении. Это может быть сделано в тех ЛПУ, где имеется информация о ежемесячной смертности по возрастным группам, сопряженным с синдромо-специфическими данными (полученными, например, во время вскрытий) в сочетании с данными эпидемиологического надзора за ротавирусным компонентом в больнице. Информация об использовании этого метода в Гвинее-Биссау была недавно опубликована (*Molbak et al., 2001*).

6.3 Включение данных по затратам и использованию ресурсов

Поскольку одной из подразумеваемых задач эпиднадзора является соответствующее направление общественной политики и ресурсов здравоохранения, желательно, чтобы при сборе данных по эпиднадзору была получена информация о затратах на ротавирусную инфекцию или в ресурсах, или в денежных средствах, затраченных на лечение и уход за больными детьми. Эти данные могут быть особенно полезны для тех стран, где смертность от ротавирусной инфекции низкая, но уровень госпитализации достаточно высокий. Затраты на проведение надзора зависят от места проведения, заинтересованности организации, собирающей или проводящей мониторинг данных, а также от того, где собраны данные. Например, если министерство здравоохранения обеспечивает финансирование больниц, в которых проходят лечение дети, госпитализированные по поводу ротавируса, могут понадобиться данные, связанные с денежными затратами на персонал и материалы для лечения этих детей в больнице. Информация по затратам на лечение ротавируса может быть использована при принятии решений о внедрении вакцин с точки зрения сравнения затрат и результатов. Руководство по подсчету затрат на лечение ротавирусных гастроэнтеритов разрабатывается в настоящее время.

6.4 Возможности для создания региональных сетей и сотрудничества

После начала исследований по эпиднадзору на базе больниц некоторые страны, возможно, захотят координировать свои действия и сформируют региональную группу по эпиднадзору (см. Приложение 4). Одним из преимуществ такого сотрудничества является возможность совместного использования ресурсов (напр., организация региональной лаборатории по надзору за штаммами), получения более полных эпидемиологических данных о ротавирусной инфекции и сравнение данных с целью определения наилучших методов профилактики. Кроме этого, могут появиться возможности для проведения научных исследований. Наконец, международные организации, такие как ВОЗ и Центр контроля заболеваний и профилактики США, могут изъявить желание сотрудничать или предоставят техническую помощь по проведению определенных видов работ, например, лабораторных анализов, а также в разработке схемы и внедрении эпиднадзора (контактная информация приведена ниже).

Адреса

Dr. Duncan Steele

Department of Vaccines and Biologicals

WHO

Geneva 27

CH-1211 Switzerland

Email: steeled@who.int

Fax: 41 22 791-4860

Dr. Joseph Bresee

WHO Collaborating Center for Rotavirus and the Agents of Viral Gastroenteritis

Centers for Disease Control and Prevention

1600 Clifton Road, N.E., MS G-04

Atlanta, GA 30333

USA

Email: jbresee@cdc.gov

Fax: +1 404 639-3645

Литература

- Abiodun P, Ihongbe J, Ogbimi A (1985): Asymptomatic rotavirus infection in Nigerian day-care centres. *Annals of Tropical Paediatrics* 5:163–165.
- Araya M, Figueroa G, Espinoza J, Zarur X, Brunser O (1986): Acute diarrhoea and asymptomatic infection in Chilean preschoolers of low and high socio-economic strata. *Acta Paediatrica Scandinavica* 75:645–651.
- Ball JM, Tian P, Zeng CQ-Y, Morris AP, Estes MK (1996): Age-dependent diarrhea induced by a rotaviral nonstructural glycoprotein. *Science* 272:101–104.
- Bass DM, Greenberg HB (1995): Group A rotaviruses. In: Blaser MJ, Smith PD, Ravdin JI, Greenberg HB, Guerrant RL (eds). *Infections of the gastrointestinal tract*. New York: Raven Press; 967–981.
- Bern C, Unicomb L, Gentsch JR, Banul N, Yunus M, Sack RB, Glass RI (1992): Rotavirus diarrhea in Bangladeshi children: correlation of disease severity with serotypes. *Journal of Clinical Microbiology* 30:3234–3238.
- Bernstein DI, Glass RI, Rodgers G, Davidson BL, Sack DA (1995): Evaluation of rhesus rotavirus monovalent and tetravalent reassortant vaccines in US children. *Journal of the American Medical Association* 273:1191–1196.
- Bernstein DI, Sack DA, Rothstein E, Reisinger K, Smith VE, O’Sullivan D, Spriggs DR, Ward RL (1999): Efficacy of live, attenuated, human rotavirus vaccine 89–12 in infants: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 354:287–290.
- Bhan MK, Raj P, Bhandari N, Svensson L, Stintzing G, Prasad AK, Jayashree S, Srivatsava R (1988): Role of enteric adenoviruses and rotaviruses in mild and severe acute enteritis. *Pediatric Infectious Disease Journal* 7:320–323.
- Black RE, Brown KH, Becker S, Alim AR, Huq I (1982a): Longitudinal studies of infectious disease and physical growth of children in rural Bangladesh.2. Incidence of diarrhea and association with known pathogens. *American Journal of Epidemiology* 115:315–324.
- Black RE, Greenberg HB, Kapikian AZ, Brown KH, Becker S (1982b): Acquisition of serum antibody to Norwalk virus and rotavirus and relation to diarrhea in a longitudinal study of young children in rural Bangladesh. *Journal of Infectious Diseases* 145:483–489.
- Black RE, Lopez de Romana G, Brown KH, Bravo N, Grados Bazalar O, Kanashiro HC (1989): Incidence and etiology of infantile diarrhea and major routes of transmission in Huascar, Peru. *American Journal of Epidemiology* 129:785–799.
- Bon F, Fromantin C, Aho S, Pothier P, Kohli E (2000): G and P genotyping of rotavirus strains circulating in France over a three year period: detection of G9 and P[6] strains at low frequencies. *Journal of Clinical Microbiology* 38:1681–1683.

Brandt CD, Kim HW, Rodriguez JO, Arrobio WJ, Jeffries BC, Stallings EP, Lewis C, Miles AJ, Chanock RM, Kapikian AZ, Parrott RH (1983): Pediatric viral gastroenteritis during eight years of study. *Journal of Clinical Microbiology* 18:71–78.

Bresee J, Glass RI, Ivanoff B, Gentsch JR (1999): Current status and future priorities for rotavirus vaccine development, evaluation and implementation in developing countries. *Vaccine* 17:2207–2222.

Carlin JB, Chondros P, Masendycz P, Bugg H, Bishop RF, Barnes GL (1998): Rotavirus infection and rates of hospitalisation for acute gastroenteritis in young children in Australia, 1993–1996. *Medical Journal of Australia* 169:252–256.

Centers for Disease Control and Prevention (1999a): Rotavirus vaccine for the prevention of rotavirus gastroenteritis among children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report* 48 (No. RR–2):1–23.

Centers for Disease Control and Prevention (1999b): Intussusception among recipients of rotavirus vaccine, United States, 1998–1999. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 48:577–581.

Champsaur H, Questiaux E, Prevot J, Henry-Amar M, Goldszmidt D, Bourjouane M, Bach C (1984): Rotavirus carriage, asymptomatic infection, and disease in the first two years of life. I. Virus shedding. *Journal of Infectious Diseases* 149:667–674.

Chang H-G, Smith PF, Ackelsberg J, Morse DL, Glass RI (2001): Intussusception, rotavirus diarrhea, and rotavirus vaccine use among children in New York State. *Pediatrics* 108:54–60.

Cicirello HG, Das BK, Gupta A, Bhan MK, Gentsch JR, Kumar R, Glass RI (1994): High prevalence of rotavirus infection among neonates born at hospitals in Delhi, India: predisposition of newborns for infection with unusual rotavirus. *Pediatric Infectious Disease Journal* 13:720–724.

Clark HF, White CJ, Offit PA et al. (1995): Preliminary evaluation of safety and efficacy of quadrivalent human-bovine rotavirus vaccine. *Pediatric Research* 37:172A.

Cook SM, Glass RI, LeBaron CW, Ho M-S (1990): Global seasonality of rotavirus infections. *Bulletin of the World Health Organization* 68:171–177.

Coulson BS (1993): Typing of human rotavirus VP4 by an enzyme immunoassay using monoclonal antibodies. *Journal of Clinical Microbiology* 31:1–8.

Coulson B, Unicomb LE, Pitson GA, Bishop RF (1987): Simple and specific enzyme immunoassay using monoclonal antibodies for serotyping human rotaviruses. *Journal of Clinical Microbiology* 25:509–515.

Cravioto A, Reyes RE, Trujillo F, Uribe F, Navarro A, De La Roca JM, Hernandez JM, Perez G, Vazquez V (1990): Risk of diarrhea during the first year of life associated with

initial and subsequent colonization by specific enteropathogens. *American Journal of Epidemiology* 131:886–904.

Cunliffe NA, Kilgore PE, Bresee JS, Steele AD, Luo N, Hart CA, Glass RI (1998): Epidemiology of rotavirus diarrhoea in Africa: a review to assess the need for rotavirus immunization. *Bulletin of the World Health Organization* 76:525–537.

Cunliffe NA, Gondwe JS, Broadhead RL, Molyneux ME, Woods PA, Bresee JS, Glass RI, Gentsch JR, Hart CA (1999): Rotavirus G and P types in children with acute diarrhea in Blantyre, Malawi, from 1997 to 1998: predominance of novel P[6]G8 strains. *Journal of Medical Virology* 57:308–312.

Cunliffe NA, Gondwe JS, Kirkwood CD, Graham SM, Nhlane NM, Thindwa BDM, Dove W, Broadhead RL, Molyneux ME, Hart CA (2001): Effect of concomitant HIV infection on presentation and outcome of rotavirus gastroenteritis in Malawian children. *Lancet* 358:550–555.

Das BK, Gentsch JR, Cicirello HG, Woods PA, Gupta A, Ramachandran M, Kumar R, Bhan MK, Glass RI (1994): Characterization of rotavirus strains from newborns in New Delhi, India. *Journal of Clinical Microbiology* 32:1820–1822.

Dennehy PH, Gauntlett DR, Spangenberg SE (1990): Choice of reference assay for the detection of rotavirus in fecal specimens: electron microscopy versus enzyme immunoassay. *Journal of Clinical Microbiology* 28:1280–1283.

Dennehy PH, Hartin M, Nelson SM, Reising SF (1999): Evaluation of the ImmunoCardSTAT: rotavirus assay for detection of group A rotavirus in fecal specimens. *Journal of Clinical Microbiology* 37(6):1977–1979.

de Wit MAS, Koopmans MPG, van der Blig JF, van Duynhoven YTHP (2000): Hospital admissions for rotavirus infection in the Netherlands. *Clinical Infectious Diseases* 31:698–704.

de Zoysa I, Feachem RG (1985): Interventions for the control of diarrhoeal disease among young children: rotavirus and cholera immunization. *Bulletin of the World Health Organization* 63:569–583.

Eiden J, Lososnky GA, Johnson J, Yolken RH (1985): Rotavirus RNA variation during chronic infection of immunocompromised children. *Pediatric Infectious Disease Journal* 4:632–637.

Ferson MJ (1996): Hospitalizations for rotavirus gastroenteritis among children under five years of age in New South Wales. *Medical Journal of Australia* 164:273–276.

Fischer TK, Steinsland H, Molbak K, Ca R, Gentsch JR, Valentiner-Branth P, Aaby P, Sommerfelt H (2000): Genotype profiles of rotavirus strains from children in a suburban community in Guinea-Bissau, Western Africa. *Journal of Clinical Microbiology* 38:264–267.

Gentsch JR, Glass RI, Woods P, Gouvea V, Gorziglia M, Flores J, Das BK, Bhan MK (1992): Identification of group A rotavirus gene 4 types by polymerase chain reaction. *Journal of Clinical Microbiology* 30:1365–1373.

Gentsch JR, Woods PA, Ramachandran M, Das BK, Leite JP, Alfieri A, Kumar R, Bhan MK, Glass RI (1996): Review of G and P typing results from a global collection of strains: implications for vaccine development. *Journal of Infectious Diseases* 174(Suppl 1):S30-S36.

Georges-Courbot MC, Monges J, Beraud-Cassel AM, Gouandjika I, Georges AJ (1988): Prospective longitudinal study of rotavirus infections in children from birth to two years of age in Central Africa. *Annals de l'Institut Pasteur Virology* 139:421–428.

Gomez JA, Nates S, De Castagnaro NR, Espul C, Borsa A, Glass RI (1998): Anticipating rotavirus vaccines: review of epidemiologic studies of rotavirus diarrhea in Argentina. *Pan American Journal of Public Health* 3:69–78.

Gorziglia M, Larralde G, Kapikian AZ, Chanock RM (1990): Antigenic relationships among human rotaviruses as determined by outer capsid protein VP4. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 87:7155–7159.

Gouvea V, Glass RI, Woods P, Taniguchi K, Clark HF, Forrester B, Fang ZY (1990): Polymerase chain reaction amplification and typing of rotavirus nucleic acid from stool specimens. *Journal of Clinical Microbiology* 28:276–282.

Gouvea V, de Castro L, do Carmo Timenetsky M, Greenberg H, Santos N (1994): Rotavirus serotype G5 associated with diarrhea in Brazilian children. *Journal of Clinical Microbiology* 32:1408–1409.

Gouvea V, Santos (1999): Detection and characterization of novel rotavirus strains in the United States. *Journal of Clinical Microbiology* 37:2385–2386.

Griffin DD, Kirkwood CD, Parashar UD, Woods PA, Bresee JS, Glass RI, Gentsch JR (2000): Surveillance of rotavirus strains in the United States: identification of unusual strains. *Journal of Clinical Microbiology* 38:2784–2787.

Grinstein S, Gomez JA, Bercovich JA, Biscotti EL (1989): Epidemiology of rotavirus infection and gastroenteritis in prospectively monitored Argentine families with young children. *American Journal of Epidemiology* 130:300–308.

Gunasena S, Nakagomi O, Isegawa Y, Kaga E, Nakagomi T, Steele AD, Flores J, Ueda S (1993): Relative frequency of VP4 gene alleles among human rotaviruses recovered over a 10 year period (1982–1991) from Japanese children with diarrhea. *Journal of Clinical Microbiology* 31:2195–2197.

Gurwith M, Wenman W, Hinde D, Feltham S, Greenberg H (1981): A prospective study of rotavirus infection in infants and young children. *Journal of Infectious Diseases* 144:218–224.

Ho M-S, Glass RI, Pinsky PF, Anderson LJ (1988): Rotavirus as a cause of diarrheal morbidity and mortality in the United States. *Journal of Infectious Diseases* 158:1112–1116.

Holmes JL, Kirkwood CD, Gerna G, Clemens JD, Rao MR, Naficy AB, Abu-Elyazeed R, Savarino SJ, Glass RI, Gentsch JR (1999): Characterization of unusual G8 rotavirus strains isolated from Egyptian children. *Archives of Virology* 144:1381–1396.

Hoshino Y, Wyatt RG, Flores J, Midthun K, Kapikian AZ (1985): Serotypic characterization of rotaviruses derived from asymptomatic human neonatal infections. *Journal of Clinical Microbiology* 21:425–430.

Hoshino Y, Jones RW, Kapikian AZ (1998): Serotypic characterization of outer capsid spike protein VP4 of vervet monkey rotavirus SA11 strain. *Archives of Virology* 143:1233–1244.

Hundley F, McIntyre M, Clark B, Beards G, Wood D, Chrystie I, Desselberger U (1987): Heterogeneity of genome rearrangements in rotaviruses isolated from a chronically infected immunodeficient child. *Journal of Virology* 61:3365–3372.

Iturriza-Gomara M, Green J, Ramsay M, Brown D, Desselberger U, Gray JJ (2000): Molecular epidemiology of human group A rotavirus infections in the United Kingdom between 1995 and 1998. *Journal of Clinical Microbiology* 38:4394–4401.

Joensuu J, Koskenniemi E, Pang X-L, Vesikari T (1997): Randomised placebo-controlled trial of rhesus-human reassortant rotavirus vaccine for prevention of severe rotavirus gastroenteritis. *Lancet* 350:1205–1209.

Johansen K, Bennet R, Bondesson K, Eriksson M, Hedlund K-O, De Verdier Klingenberg K, Uhnöo I, Svensson L (1999): Incidence and estimates of the disease burden of rotavirus in Sweden. *Acta Paediatrica Supplement* 426:20–23.

Kantharidis P, Dyall-Smith ML, Holmes IH (1987): Marked sequence variation between segment 4 genes of human RV-5 and simian SA-11 rotavirus. *Archives of Virology* 93:111–121.

Kapikian AZ, Chanock RM (1990): Rotaviruses. In: Fields BN, Knipe DM, Chanock RM, Hirsch MS, Melnick JL, Monath TP, Roizman B (eds). *Virology*. New York: Raven Press; 1353–1404.

Kilgore PE, Unicomb LE, Gentsch JR, Albert MJ, McElroy CA, Glass RI (1996): Neonatal rotavirus infection in Bangladesh: strain characterization and risk factors for nosocomial infection. *Pediatric Infectious Disease Journal* 15:672–677.

Kramarz P, France EK, Destefano F, Black SB, Shinefield H, Ward JI, Chang EJ, Chen RT, Shatin D, Hill J, Lieu T, Ogren JM (2001): Population-based study of rotavirus vaccination and intussusception. *Pediatric Infectious Disease Journal* 20:410–416.

Lanata CF, Midthun K, Black RE, Butron B, Huapaya A, Penny ME, Ventura G, Jett-Goheen M, Davidson BL (1996): Safety, immunogenicity, and protective efficacy of one and three doses of the tetravalent rhesus rotavirus vaccine in infants in Lima, Peru. *Journal of Infectious Diseases* 174:268–275.

LeBaron CW, Lew J, Glass RI, Weber JM, Ruiz-Palacios GM, The Rotavirus Study Group (1990): Annual rotavirus epidemic patterns in North America: results of a five-year retrospective survey of 88 centers in Canada, Mexico, and the United States. *Journal of the American Medical Association* 264:983–988.

Leite JPG, Alfieri AA, Woods PA, Glass RI, Gentsch JR (1996): Rotavirus G and P types circulating in Brazil: characterization by RT-PCR, probe hybridization, and sequence analysis. *Archives of Virology* 141:2365–2374.

Li B, Hoshino Y, Gorziglia M (1996): Identification of a unique VP4 serotype that is shared by a human rotavirus (69M strain) and an equine rotavirus (H-2 strain). *Archives of Virology* 141:155–160.

Linhares AC, Moncao HC, Gabbay YB, de Araujo VL, Serruya AC, Loureiro ECB (1983): Acute diarrhea associated with rotavirus among children in Belize, Brazil. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 77:384–390.

Linhares AC, Gabbay YB, Freitas RB, da Rosa ES, Mascarenhas JD, Loureiro EC (1989): Longitudinal study of rotavirus infections among children from Belem, Brazil. *Epidemiology and Infection* 102:129–145.

Linhares AC, Gabbay YB, Mascarenhas JDP, de Freitas RB, Olivera CS, Bellesi N, Monteiro TAF, Lins-Lainson Z, Ramos FP, Valente SA (1996): Immunogenicity, safety and efficacy of tetravalent rhesus-human, reassortant rotavirus vaccine Belem, Brazil. *Bulletin of the World Health Organization* 74:491–500.

Lipson SM, Zelinsky-Papez KA (1989): Comparison of four latex and three enzyme linked immunosorbent assays for the detection of rotavirus in fecal specimens. *Journal of Clinical Pathology* 92(5):637–643.

Lipson SM, Svenssen L, Goodwin L, Porti D, Danzi S, Pergolizzi R (2001): Evaluation of two current generation enzyme immunoassays and an improved isolation-based assay for rapid detection and isolation of rotavirus from stool. *Journal of Clinical Virology* 21(1):17–27.

Losonsky GA, Reymann M (1990): The immune response in primary asymptomatic and symptomatic rotavirus infection in newborn infants. *Journal of Infectious Diseases* 161:330–332.

Lynch M, O'Halloran F, Whyte D, Fanning S, Cryan B, Glass RI (2001): Rotavirus in Ireland: national estimates of disease burden, 1997 to 1998. *Pediatric Infectious Disease Journal* 20:693–698.

Masendycz PJ, Palombo EA, Gorrell RJ, Bishop RF (1997): Comparison of enzyme immunoassay, PCR, and type-specific cDNA probe techniques for identification of group A rotavirus gene 4 types. *Journal of Clinical Microbiology* 35:3104–3108.

Mata L, Simhon A, Padilla R, del Mar Gamboa M, Vargas G, Hernandez F, Mohs E, Lizano C (1983a): Diarrhea associated with rotaviruses, enterotoxigenic *Escherichia coli*, *Campylobacter*, and other agents in Costa Rican children 1976–1981. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 32:146–153.

Mata L, Simhon A, Urrutia JJ, Kronmal RA, Fernandez R, Garcia B (1983b): Epidemiology of rotaviruses in a cohort of 45 Guatemalan Mayan Indian children observed from birth to the age of three years. *Journal of Infectious Diseases* 148:452–461.

Matson DO, Estes MK, Burns JW, Greenberg HB, Taniguchi K, Urasawa S (1990): Serotype variation of human group A rotaviruses in two regions of the USA. *Journal of Infectious Diseases* 162:605–614.

Meng Z-D, Birch C, Heath R, Gust I (1987): Physical stability and inactivation of human and simian rotaviruses. *Applied and Environmental Microbiology* 53:727–730.

Miller MA, McCann L (2000): Policy analysis of the use of hepatitis B, *Haemophilus influenzae* type b-, *Streptococcus pneumoniae*-conjugate, and rotavirus vaccines, in national immunization schedules. *Health Economics* 9:19–35.

Molbak K, Fischer-Perch TK, Mikkelsen CS (2001): The estimation of mortality due to rotavirus infections in sub-Saharan Africa. *Vaccine* 19:393–395.

Mphahlele MJ, Steele AD (1995): Relative frequency of human rotavirus VP4 (P) genotypes recovered over a ten-year period from South African children with diarrhea. *Journal of Medical Virology* 47:1–5.

Mrukowicz JZ, Krobicka B, Duplaga M, Kowalska-Duplaga K, Domanski J, Szajewska, Kantecki M, Iwanczak F, Pytrus T (1999): Epidemiology and impact of rotavirus diarrhoea in Poland. *Acta Paediatrica Supplement* 426:53–60.

Murphy TV, Gargiullo PM, Massoudi MS, Nelson DB, Jumaan AO, Okoro CA, Zanardi LR, Setia S, Fair E, LeBaron CW, Schwartz B, Wharton M, Livingood JR (2001): Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. *New England Journal of Medicine* 344:564–572.

Oishi I (1985): Three-year survey of the epidemiology of rotavirus, enteric adenovirus, and some small spherical viruses including Osaka-agent: associated with infantile diarrhea. *Biken Journal* 28:9–19.

Oishi I, Kimura T, Murakami T, Haruki K, Yamazaki K, Seto Y, Minekawa Y, Funamoto H (1991): Serial observation of chronic rotavirus infection in an immunodeficient child. *Microbiology and Immunology* 35:953–961.

Omoigenerale AI, Abiodun PO (1995): Nosocomial rotavirus infection in newborns. *East African Medical Journal* 72:220–221.

O’Ryan M, Matson D, Estes M, Bartlett A, Pickering L (1990): Molecular epidemiology of rotavirus in children attending day care centers in Houston. *Journal of Infectious Diseases* 162:810–816.

Padilla-Noriega L, Werner-Eckert R, Mackow ER, Gorziglia M, Larralde G, Taniguchi K, Greenberg HB (1993): Serologic analysis of human rotavirus serotypes P1A and P2 by using monoclonal antibodies. *Journal of Clinical Microbiology* 31:622–628.

Padilla-Noriega L, Mendez-Toss M, Menchaca G, Contrearras JF, Romero-Guido P, Puerto FI, Guiscafre H, Mota F, Herrera I, Cedillo R, Munoz O, Calva J, Guerrero ML, Coulson BS, Greenberg HB, Lopez S, Arias CF (1998): Antigenic and genomic diversity of human rotavirus VP4 in two consecutive epidemic seasons in Mexico. *Journal of Clinical Microbiology* 36:1688–1692.

Palombo EA, Masendycz PJ, Bugg HC, Bogdanovic-Sakran N, Barnes GL, Bishop RF (2000): Emergence of serotype G9 human rotaviruses in Australia. *Journal of Clinical Microbiology* 38:1305–1306.

Parashar UD, Holman RC, Clarke MJ, Bresee JS, Glass RI (1998): Hospitalizations associated with rotavirus diarrhea in the United States, 1993 through 1995: surveillance based on the new ICD–9-CM rotavirus-specific diagnostic code. *Journal of Infectious Diseases* 177:13–17.

Parashar UD, Chung MA, Holman RC, Ryder RW, Hadler JL, Glass RI (1999): Use of state hospital discharge data to assess the morbidity from rotavirus diarrhea and to monitor the impact of a rotavirus immunization program: a pilot study in Connecticut. *Pediatrics* 104:489–494.

Pedley S, Hundley F, Chrystie I, McCrae MA, Desselberger U (1984): The genomes of rotaviruses isolated from chronically infected immunodeficient children. *Journal of General Virology* 65:1141–1150.

Perez-Schael I, Daoud G, White L, Urbina G, Daoud N, Perez M, Flores J (1984): Rotavirus shedding by newborn children. *Journal of Medical Virology* 14:127–136.

Perez-Schael I, Guntinas MJ, Perez M, Pagone V, Rojas AM, Gonzalez R, Cunto W, Hoshino Y, Kapikian AZ (1997): Efficacy of the rhesus rotavirus-based quadrivalent vaccine in infants and young children in Venezuela. *New England Journal of Medicine* 337:1181–1209.

Prasad BV, Burns JW, Marietta E, Estes MK, Chiu W (1990): Localization of VP4 neutralization sites in rotavirus by 3-dimensional cryo-electron microscopy. *Nature* 343:476–479.

Ramachandran M, Das BK, Vij A, Kumar R, Bhambal SS, Kesari N, Rawat H, Bahl L, Thakur S, Woods PA, Glass RI, Bhan MK, Gentsch JR (1996): Unusual diversity of human rotavirus G and P genotypes in India. *Journal of Clinical Microbiology* 34:436–439.

Ramachandran M, Gentsch JR, Parashar UD, Jin S, Woods PA, Holmes JL, Kirkwood CD, Bishop RF, Greenberg HB, Urasawa S, Gerna G, Coulson BS, Taniguchi K, Bresee JS, Glass RI, The National Rotavirus Strain Surveillance System Collaborating Laboratories (1998): Detection and characterization of novel rotavirus strains in the United States. *Journal of Clinical Microbiology* 36:3223–3229.

Ramos AP, Stefanelli CC, Linhares RE, de Brito BG, Santos N, Gouvea V, de Cassia Lima R, Nozawa C (2000): The stability of porcine rotavirus in feces. *Veterinary Microbiology* 71 (1–2):1–8.

Rennels MB, Glass RI, Dennehy PH, Bernstein DI, Pichichero ME, Zito ET, Mack ME, Davidson BL, Kapikian AZ (1996): Safety and efficacy of high-dose rhesus-human reassortant rotavirus vaccines: report of the national multicenter trial. *Pediatrics* 97:7–13.

Report of the meeting on future directions for rotavirus vaccine research in developing countries, Geneva, 9–11 February 2000, Geneva, 2000 (unpublished document WHO/V&B/00.23; available from Vaccines and Biologicals, World Health Organization, CH-1211 Geneva 27, Switzerland and on the Internet at www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF00/www531.pdf).

Reves RR, Hossain MM, Midthun K, Kapikian AZ, Naguib T, Zaki AM, DuPont HL (1989): An observational study of naturally acquired immunity to rotaviral diarrhea in a cohort of 363 Egyptian children. *American Journal of Epidemiology* 130:981–988.

Rodriguez WJ, Kim HW, Arrobio JO, Brandt CD, Chanock RM, Kapikian AZ, Wyatt RG, Parrott RH (1977): Clinical features of acute gastroenteritis associated with human reovirus-like agent in infants and young children. *Journal of Pediatrics* 91:188–193.

Rodriguez WJ, Kim HW, Brandt CD, Schwartz RH, Gardner MK, Jeffries B, Parrott RH, Kaslow RA, Smith JI, Takiff H (1985): Fecal adenoviruses from a longitudinal study of families in metropolitan Washington, DC: laboratory, clinical, and epidemiologic observations. *Journal of Pediatrics* 107:514–520.

Rodriguez WJ, Kim HW, Brandt CD, Schwartz RH, Gardner MK, Jeffries B, Parrott RH, Kaslow RA, Smith JI, Kapikian AZ (1987): Longitudinal study of rotavirus infection and gastroenteritis in families served by a pediatric medical practice: clinical and epidemiologic observations. *Pediatrics and Infectious Diseases* 6:170–176.

Ryan MJ, Ramsay M, Brown D, Gay NJ, Farrington CP, Wall PG (1996): Hospital admissions attributable to rotavirus infection in England and Wales. *Journal of Infectious Diseases* 174 (Suppl 1):S12-S18.

Sanchez R, Munoz P, Catalan P, Fernandez-Baca V, Rodriguez-Creixems M, Bouza E (1993): Evaluation of 2 fast methods for the detection of rotaviruses in fecal samples. *Enfermedades Infecciosas y Microbiologia Clinica* 11:314–316.

Santos N, Lima RCC, Pereira CFA, Gouvea V (1998): Detection of rotavirus types G8 and G10 among Brazilian children with diarrhea. *Journal of Clinical Microbiology* 36:2727–2729.

Santosham M, Moulton LH, Reid R, Croll J, Weatherholt R, Ward R, Forro J, Zito E, Mack M, Brennen G, Davidson BL (1997): Efficacy and safety of high-dose rhesus-human reassortant rotavirus vaccine in Native American populations. *Journal of Pediatrics* 131:632–638.

Schorling JB, Wanke CA, Schorling SK, McAuliffe JF, Auxiliadora de Souza M, Guerrant RL (1990): A prospective study of persistent diarrhea among children in an urban Brazilian slum. *American Journal of Epidemiology* 132:144–156.

Simhon A, Mata L, Vives M (1985): Low endemicity and low pathogenicity of rotaviruses among rural children in Costa Rica. *Journal of Infectious Diseases* 152:1134–1142.

Simonsen L, Morens D, Elixhauser A, Gerber M, Van Raden M, Blackwelder W (2001): Effect of rotavirus vaccination programme on trends in admission of infants to hospital for intussusception. *Lancet* 358:1224–1229.

Sitbon M, Lecerf A, Garin Y, Ivanoff B (1985): Rotavirus prevalence and relationships with climatological factors in Gabon, Africa. *Journal of Medical Virology* 16:177–182.

Steele AD, Garcia D, Sears J, Gerna G, Nakagomi O, Flores J (1993): Distribution of VP4 gene alleles in human rotaviruses by using probes to the hyperdivergent region of the VP4 gene. *Journal of Clinical Microbiology* 31:1735–1740.

Sukumaran M, Gowda K, Maiya PP, Scrinivas TP, Kumar MS, Aijaz S, Reddy RR, Padilla L, Greenberg HB, Rao CD (1992): Exclusive asymptomatic neonatal infections by human rotavirus strains having subgroup I specificity and ‘long’ RNA electropherotype. *Archives of Virology* 126:239–251.

Szucs G, Uj M, Mihaly I, Deak J (1999): Burden of human rotavirus-associated hospitalizations in three geographic regions of Hungary. *Acta Paediatrica Supplement* 426:61–65.

Taniguchi K, Urasawa T, Morita Y, Greenberg HB, Urasawa S (1987): Direct serotyping of human rotavirus in stools using serotype 1-, 2-, 3-, and 4-specific monoclonal antibodies to VP7. *Journal of Infectious Diseases* 155:1159–1166.

Timenetsky M do C, Santos N, Gouvea V (1994): Survey of rotavirus G and P types associated with human gastroenteritis in Sao Paulo, Brazil, from 1986 to 1992. *Journal of Clinical Microbiology* 32:2622–2624.

Unicomb L, Coulson B, Bishop R (1989): Experience with an enzyme immunoassay for serotyping human group A rotaviruses. *Journal of Clinical Microbiology* 27:586–588.

Unicomb LE, Podder G, Gentsch JR, Woods PA, Hasan KZ, Faruque ASG, Albert MJ, Glass RI (1999): Evidence of high-frequency genomic reassortment of group A rotavirus strains in Bangladesh: emergence of type G9 in 1995. *Journal of Clinical Microbiology* 37:1885–1891.

United States Institute of Medicine (1986): The prospects of immunizing against rotavirus. In: *New vaccine development: diseases of importance in developing countries*. Washington DC: National Academy Press; D13–1 to D13–12.

Van Man N, Van Trang N, Lien HP, Trach DD, Thanh NTH, Tu PV, Long NT, Luan LT, Ivanoff B, Gentsch JR, Glass RI, Vietnam Rotavirus Surveillance Network (2001): The epidemiology and disease burden of rotavirus in Vietnam: sentinel surveillance at 6 hospitals. *Journal of Infectious Diseases* 183:1707–1712.

Velazquez FR, Matson DO, Calva JJ, Guerrero ML, Morrow AL, Carter-Campbell S, Glass RI, Estes MK, Pickering LK, Ruiz-Palacios GM (1996): Rotavirus infection in infants as

protection against subsequent infections. *New England Journal of Medicine* 335:1022–1028.

Vesikari T, Rautanen T, Von Bonsdorff CH (1999): Rotavirus gastroenteritis in Finland: burden of diseases and epidemiological features. *Acta Paediatrica Supplement* 426:24–30.

Visser LE, Portero RC, Gay NJ, Martinez-Navarro JF (1999): Impact of rotavirus disease in Spain: an estimate of hospital admissions due to rotavirus. *Acta Paediatrica Supplement* 426:72–76.

Wilhelmi I, Mier C, Roman E, Colomina J, Prat J, Sanchez-Fauquier A (1999): The molecular epidemiology of the rotavirus in Spanish children. *Enfermedades Infecciosas y Microbiologia Clinica* 18:78.

WHO Department of Vaccines and Biologicals (1999). *WHO global action plan for laboratory containment of wild polioviruses. (Note: Second edition, 2002, in press.)* Geneva: World Health Organization. Document WHO/V&B/99.23; available from Vaccines and Biologicals, World Health Organization, CH-1211 Geneva 27, Switzerland and on the Internet at www.polioeradication.org.

Wood DJ, David TJ, Chrystie IL, Totterdell B (1988): Chronic enteric virus infection in two T-cell immunodeficient children. *Journal of Medical Virology* 24:435–444.

Wu H, Taniguchi K, Wakasugi F, Ukae S, Chiba S, Ohseto M, Hasegawa A, Urasawa T, Urasawa S (1994): Survey on the distribution of the gene 4 alleles of human rotaviruses by polymerase chain reaction. *Epidemiology and Infection* 112:615–622.

Wyatt RG, Yolken RH, Urrutia JJ, Mata L, Greenberg HB, Chanock RM, Kapikian AZ (1979): Diarrhea associated with rotavirus in rural Guatemala: a longitudinal study of 24 infants and young children. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 28:325–328.

Yeager M, Dryden KA, Olson NH, Greenberg HB, Baker TS (1990): Three dimensional structure of rhesus rotavirus by cryoelectron microscopy and image reconstruction. *Journal of Cell Biology* 110:2133–2144.

Yolken RH, Bishop CA, Townsend TR (1982): Infectious gastroenteritis in bone-marrow transplant recipients. *New England Journal of Medicine* 306:1009–1012.

Zaki AM, DuPont HL, El Alamy MA, Arafat RR, Amin K, Awad MM, Bassiouni L, Imam IZ, El Malih GS, El Marsafie A, Mohieldin MS, Naguib T, Rakha MA, Sidaros M, Wasef N, Wright CE, Wyatt RG (1986): The detection of enteropathogens in acute diarrhea in a family cohort population in rural Egypt. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 35:1013–1022.

Приложение 1:

Примеры форм по сбору данных для анализа предыдущих исследований случаев ротавирусной диареи

Таблица А. Перечень предыдущих местных исследований случаев ротавирусной диареи

Место проведения и параметры исследования	Продолжительность исследования	Возраст обследованных (в месяцах)	Тест, использованный для определения ротавируса	Результаты теста	
				Количество исследованных образцов	Количество (%) ротавирус-положительных образцов

Таблица Б. Повозрастные случаи госпитализации по поводу гастроэнтерита, связанного с ротавирусной инфекцией среди детей от 0 до 59 мес.

Возрастные группы (мес)	Количество госпитализаций по поводу гастроэнтерита	Количество (%) госпитализаций по поводу гастроэнтерита, связанного с ротавирусной инфекцией	Количество госпитализаций (%) по поводу ротавирусного гастроэнтерита с нарастающим итогом
0-2			
3-5			
6-8			
9-11			
12-17			
18-23			
24-35			
36-47			
48-59			
Всего			

Приложение 2:

Учетная форма случая диареи

Больница: _____ Медицинская карта № _____

Дата госпитализации: ____ / ____ / ____ (день, месяц, год)

Информация о пациенте

Фамилия: _____ Имя: _____

Адрес: _____ Город: _____ Район _____

Возраст (мес.) _____ Дата рождения ____ / ____ / ____ (день, месяц, год) Пол: М Ж (обвести кружком)

Клинические данные

Температура: _____ °С

Рвота: _____ (Да/Нет) Сколько раз за сутки: _____ Продолжительность (дней): _____

Понос: _____ (Да/Нет) Сколько раз за сутки: _____ Продолжительность (дней): _____

Исход

Дата выписки или смерти: ____ / ____ / ____ (день, месяц, год)

Лабораторные данные

Дата забора образцов стула: ____ / ____ / ____ (день, месяц, год)

Идентифицирована ли бактерия в образце стула _____ (Да/Нет) Если «Да», то какая? _____

Идентифицированы ли паразиты в образце стула _____ (Да/Нет) Если «Да», то какие? _____

В случае ротавирусной инфекции, заполните, пожалуйста, следующее:

Идентифицирован ли ротавирус в образце стула _____ (Да/Нет) Если «Да», то каким методом? _____

Каким был G серотип (если известно) _____

Сотрудник, заполнивший форму:

Фамилия _____

Подпись _____

Дата заполнения ____ / ____ / ____ (день, месяц, год)

Приложение 4:

Дозорный региональный лабораторный эпиднадзор за ротавирусной инфекцией

Лабораторный компонент является существенным при проведении любых мероприятий по надзору за ротавирусной инфекцией. Лабораторный надзор может вовлекать только госпитализацию или же охватывать сеть лабораторий, которые сообщают о выявлении ротавируса, а также приводят некоторые демографические данные или характеристики штаммов. Нижеприведенное обсуждение касается сети лабораторий, которые, в основном, сообщают данные о выявлении ротавируса. Однако эта информация может быть использована при разработке лабораторного компонента любой системы, например, дозорного госпитального надзора.

Выбор лабораторий

Сеть лабораторий, которые еженедельно сообщают данные об обнаружении ротавируса можно использовать для оценки временных и географических тенденций активности ротавирусных инфекций в данном регионе. Необходимо подобрать для участия в исследовании такие лаборатории, которые будут географически репрезентативны, анализируют достаточное количество образцов стула каждый месяц, пользуются для определения ротавируса методами с одинаковой чувствительностью и специфичностью; данные, полученные из лабораторий должны быть надежными и соизмеримыми между собой. Во всех возможных случаях лаборатории-участники должны относиться к детским больницам или больницам общего профиля, чтобы лабораторные данные можно было связать с клиническими данными о детях, в образцах стула которых была найдена ротавирусная инфекция.

Система эпиднадзора

Лаборатории-участники должны использовать форму регистрации случая для составления еженедельных отчетов об общем количестве исследованных образцов кала, используемых методах исследования (например, тест быстрого выявления с помощью антигена, электронная микроскопия) и количестве образцов с позитивным результатом на наличие ротавирусной инфекции (см. пример лабораторной формы регистрации случая). Хотя демографические данные по группе пациентов, включая информацию о возрасте, поле, тяжести заболевания и месте нахождения пациента (в больнице или дома), желательны, их получение может быть связано с определенными трудностями так как требует дополнительных усилий от сотрудников, а некоторые референс-лаборатории могут не иметь доступа к данным, о которых идет речь. Даже без учета демографической информации, для оценки географических и временных тенденций активности ротавируса будет достаточно данных о количестве ежемесячно обнаруженных ротавирусных инфекций. Для улучшения процесса передачи данных лаборатории должны еженедельно сообщать информацию

путем ответов на вопросы по телефону или вносить данные в компьютеризированную систему в тех странах, где такая система существует.

Анализ данных

В каждой лаборатории необходимо провести анализ показателей активности ротавируса, включая количество исследованных образцов кала, количество выявленных ротавирусов и процент позитивных образцов. Для определения сезонных тенденций необходимо исследовать ежемесячные или еженедельные показатели выявляемости ротавирусной инфекции. В регионах, где наблюдается отчетливая сезонность ротавирусной инфекции, пик активности ротавируса должен определяться как период в две недели, следующие одна за другой, с наибольшим количеством выявленных ротавирусных инфекций. Начало сезона появления ротавируса определяется как неделя, за которую количество выявленных ротавирусов впервые превышает среднее количество выявлений ротавируса в неделю за целый год. Продолжительность сезона ротавируса определяется как количество недель, на протяжении которых выявляемость превышает еженедельные средние показатели. Пространственные отличия во времени сезонной активности ротавируса должны быть исследованы с помощью оценки временного пика активности ротавирусной инфекции на местах. С помощью специальных компьютерных программ можно нанести их контуры на карты.

Характеристика штаммов

Характеристика штаммов ротавируса, преобладающих в данной местности производится до начала программы вакцинации, обычно путем серотипирования, является значимой при оценке возможного воздействия и эффективности программы вакцинации, а также при определении потенциальных причин неудачи программы. Для характеристики штаммов необходим квалифицированный лабораторный персонал, специальное оборудование, а также наличие достаточных ресурсов. Следовательно, нет надежды на то, что все осуществляющие надзор центры, смогут проводить эти исследования у себя на местах, или на то, что все полученные позитивные образцы будут идентифицированы. Однако существует возможность создания региональных сетей или регионального сотрудничества, при котором характеристика штаммов будет проводиться другими заинтересованными лабораториями.

Отбор штаммов для дальнейшего исследования

Образец стула с выявленной ротавирусной инфекцией, полученный от госпитализированного обследованного лица, должен быть направлен для дальнейшего исследования. Вид и размер образца зависит от количества позитивных анализов, ресурсов данного центра, количества и неоднородности центров, в которых осуществляется эпиднадзор, варибельности штаммов в предыдущих исследованиях и других факторов. Для получения как можно более репрезентативных результатов необходимо охватить все центры, в которых проводится эпиднадзор. Необходимо исследовать образцы собранные на протяжении года. Следует выбирать только те образцы, которые имеются в

достаточном объеме для проведения нескольких тестов, чтобы не исчерпались запасы материала до того, как будет завершено соответствующее тестирование. Выбор образцов должен быть как можно более случайным и стандартизированным, чтобы снизить предвзятость при выборе, и простым, чтобы гарантировать, что данные не были потеряны и соответствуют техническим условиям. Например, от каждой лаборатории или больницы, участвующей в проекте, центральная лаборатория могла бы получать ежемесячно первые три образца стула с выявленной ротавирусной инфекцией.

Обзор методов

Ротавирусы наиболее часто характеризуются по их VP7 (G) и VP4(P) протеинам. Это вирусные антигены, на которые направлены нейтрализующие антитела; они составляют основу классификации ротавирусов. Кроме того, разрабатываемые вакцины предназначены для стимулирования защиты от вирусов специфического G и P типа, поэтому знания о преобладающих типах имеет потенциально важное значение в связи с принятием решения по внедрению оптимальной вакцины для местного использования.

Характеристика штамма на местах должна включать в себя G-серотипирование с помощью иммуноферментного анализа с типоспецифичными моноклональными антителами для преобладающих серотипов (обычно G1 – G4) и, возможно, для других штаммов в зависимости от ранее собранных местных данных. Поскольку для P-типирования необходима полимеразная цепная реакция и зонды гибридизации, возможно, ее трудно будет провести для всех протестированных образцов с выявленным ротавирусом, однако следует рассмотреть такую возможность для некоторых образцов. Другим часто используемым методом для характеристики ротавирусов является электрофорез в полиакриламидном геле, который может быть включен в алгоритм тестирования, хотя, возможно, он менее информативен, чем G-серотипирование.

Пример формы по сбору данных для лабораторного надзора

Лабораторная система отчетности о ротавирусной инфекции – еженедельный отчет

Лабораторный идентификационный номер: _____

Неделя отчета		Используемый тест (вид теста и производитель)	Количество проведенных тестов	Количество положительных тестов
Дата начала	Дата окончания			
___/___/___	___/___/___			
___/___/___	___/___/___			
___/___/___	___/___/___			
___/___/___	___/___/___			
___/___/___	___/___/___			
___/___/___	___/___/___			
___/___/___	___/___/___			

Часть II:

Базовый протокол изучения обращаемости детей до 5 лет за медицинской помощью по поводу гастроэнтеритов на уровне обслуживаемого населения

Ричард Б. Биритвум
Департамент здравоохранения
Медицинская школа Ганы, Аккра, Гана

Джозеф Бресси
Сотрудничающий центр ВОЗ по изучению ротавирусов и других возбудителей
вирусных гастроэнтеритов, Центры контроля заболеваний и профилактики,
Атланта, США

1. Вступление

Ротавирусная инфекция является основной причиной острой диареи у детей во всем мире и одной из главных причин смертности среди детей младшего возраста (*de Zoysa and Feachem, 1985; Miller and McCann, 2000*). Улучшение санитарного состояния, а также качества воды и питания не смогло изменить частоту заболеваемости ротавирусом во многих странах. Использование вакцин считается наилучшим вмешательством, которое способно предотвратить заболевание. В настоящее время несколько образцов возможных вакцин против ротавирусной инфекции проходят клинические испытания (*Vaccines and Biologicals, 2000*).

С целью подготовки стран к принятию решений о внедрении новых ротавирусных вакцин в Части I этого документа описан метод надзора за ротавирусными гастроэнтеритами у детей до 5 лет, основанного на данных госпитализации. В дополнение к этому, в пределах обслуживаемой территории, необходимо определить характер обращаемости за стационарной помощью родителей и других лиц, обеспечивающих уход за детьми при заболевании тяжелой диареей. Согласно существующей информации, характер обращения за медицинской помощью и методика лечения детей в случаях диареи значительно отличаются по странам. Последние исследования демонстрируют, что тенденция обращения за медицинской помощью в ЛПУ возрастает (*Mururi et al., 1996*). В связи с этим, для разработки оптимального исследования по оценке бремени ротавирусной инфекции и сравнения данных исследований, проведенных в разных местах, необходимо собрать сведения о центрах, оказывающих помощь при гастроэнтерите, а также об отношениях и практиках, которым следует население в случае возникновения и лечения гастроэнтерита у детей.

2. Задачи

Основной целью этого исследования, которое проводится по месту проживания населения, является определение доли детей с тяжелой диареей, которые проходят лечение в больницах, предложенных для участия в проекте по надзору за ротавирусными гастроэнтеритами. Эта информация помогает определить, подходят ли выбранные больницы для проведения данного исследования. В связи с тем, что основной целью исследования в стационарах является выявление тяжелых случаев ротавирусного гастроэнтерита у детей до 5 лет, характер обращения за медицинской помощью поднадзорного населения является важным индикатором правильного подбора медицинских учреждений для проведения надзора. Исследование проводится для того, чтобы определить (i) действия, предпринимаемые матерями детей, больных тяжелой диареей, на протяжении одного месяца перед проведением исследования; (ii) действия матерей в случае заболевания их детей тяжелой диареей.

Результаты этого исследования позволят определить, часть случаев гастроэнтерита у детей до 5 лет, которые не будут охвачены системой надзора за стационарными больными. Эта информация может быть использована для уточнения данных стационаров, чтобы они лучше отражали действительное бремя заболевания на данной территории.

3. Методы

3.1 План исследования

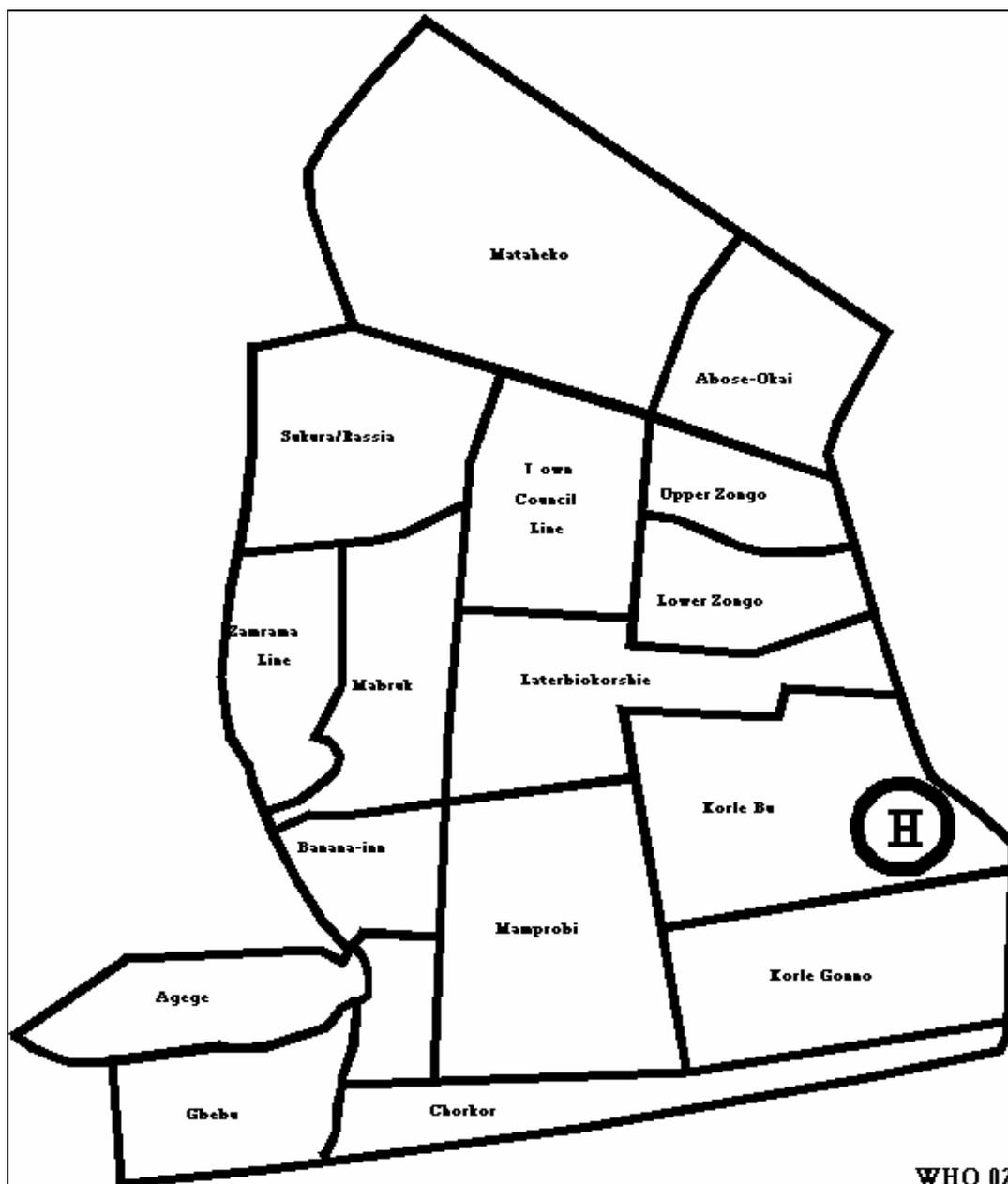
В данном исследовании для выбора дома (квартиры) на территории, обслуживаемой больницей (больницами), участвующими в проекте, используется метод кластерного отбора. Мать ребенка, подходящего к исследованию (или другое лицо, ухаживающее за ребенком), определяется для интервью в соответствии со стандартным вопросником (Приложение 1). Техника кластерного отбора позволяет отобрать небольшое количество представителей целевого населения, от которых будут получены статистически достоверные данные. Необходимо знать территорию обслуживания больницы, участвующей в проекте, количество единиц отбора в зоне обслуживания и численность населения в каждой из единиц отбора.

Территория обслуживания больницы будет использоваться в качестве основы выборки. Географически территорию обслуживания многих больниц можно определить административно при наличии карты, указывающей административные районы, в которых проживает обслуживаемое население. Там, где район обслуживания не имеет четких границ, исследователю необходимо принять во внимание такие факторы, как расстояние от больницы (больниц) или адреса в журнале регистрации госпитализированных детей за определенный период времени. После определения основ выборки исследователь должен определить все идентифицируемые единицы отбора на данной географической территории. Единицы отбора могут быть определены различными способами: определение единицы отбора в конечном счете зависит от того, какая информация имеется на местах. В исследованиях, проведенных ранее, примерами единиц отбора были кварталы в городской местности, села в сельской местности, пространства переписи населения, районы города и другие административные единицы. В соответствии с основами выборки каждая территория должна быть включена в одну из единиц отбора. Нанесение общей границы территорий отбора и границ единиц отбора на карту поможет убедиться в том, что ни одна из географических территорий не пропущена.

Для данного базового протокола выбран адаптированный пример (с некоторыми модификациями) территории города Аккра (Гана), обслуживаемого большой государственной больницей. Эта географическая территория представляет собой место проведения выборочного обследования. В пределах данной территории единицами выборки будут 16 административных кварталов. На рисунке 1 показана карта с обозначением общей границы территории отбора, местонахождения больницы (Н) и 16 административных кварталов.

Необходимо знать какое количество населения проживает на данный момент в каждой единице отбора. Если перепись проводилась недавно, получить такие данные достаточно легко. На практике, там, где последняя перепись проводилась довольно давно, получить текущие данные будет достаточно сложно. Основная задача состоит в том, чтобы убедиться, что относительная численность единиц отбора является приблизительно правильной.

**Рисунок 1. Карта с обозначением общей границы территории отбора и 16 единиц выборки (административных кварталов);
Н – местонахождение больницы**



3.2 Объем выборки

Хорошо зарекомендовавший себя в РПИ 30-кластерный метод исследования охвата (прививками) использует численность выборки в 210 детей, т.е. 30 кластеров по 7 детей в каждом. (*Expanded Program on Immunization, 1991;*

Henderson and Sundaresan, 1982; Lemeshow and Robinson, 1985). Эти расчеты основаны на ожидаемом уровне охвата иммунизацией в 50%, точности в 10% и достоверности в 95%. Несколько модификаций метода использовались в различных ситуациях (*Malilay et al., 1996*).

В данном исследовании предполагается, что распространенность тяжелых случаев диареи среди детей до 5 лет составляет 30%, а также, что 90% матерей обратятся при этом в больницу. При точности 5% и достоверности 95% необходимый объем выборки – 600 детей. Более подробная информация о подсчетах при определении численности выборки находится в Приложении 2.

Выборку в 600 человек можно охватить, проведя интервью с 20 матерями в каждом из 30 кластеров.

3.3 Выбор 30 кластеров

Необходимо подготовить таблицу из 4х колонок с названиями каждой единицы выборки в первой колонке, количеством населения или расчетным количеством населения во второй колонке (см. Таблицу 1). Третья колонка предназначена для кумулятивного населения, которое будет подсчитано исследователем. В четвертой колонке указаны кластеры, выбранные для исследований на основе выборочного интервала (S) и выбора случайного числа (N) между 1 и выборочным интервалом.

Таблица 1. Список единиц выборки в пределах общей территории выборки с проживающим населением и совокупным населением

Единицы выборки	Население	Совокупное население	Кластеры, выбранные для проведения исследований
Chorkor	34846	34846	
Lower Zongo	17904	54750	
Mamprobi	37300	91050	
Laterbiokorshie	15925	106975	
Zamrama Line	12145	119120	
Banana-inn	34840	153960	
Upper Zongo	15440	169400	
Town Council Line	12082	181482	
Sukura/Rassia	12875	194357	
Mabruk	18717	213074	
Agege	10582	223656	
Abose-Okai	10807	234463	
Old Dansoman	19000	253463	
Mataheko	73000	326463	
Korle Gonno	90100	416563	
Korle Bu	4200	420763	
Gbebu	29837	450600	
Всего	450600		

В примере, приведенном в Таблице 1, общее население, проживающее на территории выборки, составляет 450600 человек. Выборочный интервал S получается при делении всего количества населения на 30.

$$S = 450600/30 = 15020$$

Следующим шагом исследователя будет выбор случайного числа из таблицы случайных чисел (Приложение 3). Колонка и ряд должны быть определены методом случайной выборки согласно прилагаемым инструкциям. Пятизначное случайное число на пересечении колонки и ряда представляет собой отправную точку. Первое число, попадающее между 1 и выборочным интервалом, обозначается N. В этом примере методом случайной выборки была определена колонка 3 и ряд 21, отправной точкой будет число 26382. В ряду 21 первое случайное число с правой стороны от отправной точки, которое равняется или меньше выборочного интервала (S) 01100, находится в колонке 8.

Таким образом, N = 1100

Подсчет выборки для 30 кластеров приводится в Таблице 2. Первый из 30 кластеров, который будет отобран, расположен в первой единице выборки с кумулятивным населением, которое равняется или больше N. Второй кластер расположен в единице выборки с кумулятивным населением, содержащим случайное число плюс один выборочный интервал (N + S). Третий кластер расположен в единице выборки, кумулятивное население которого равно или больше (N + S + S). Оставшиеся кластеры выбраны таким же способом, добавляя выборочный интервал к предыдущему числу и определяя соответствующую единицу выборки с кумулятивным населением равным, или превышающим вычисленную сумму.

Таблица 2. Расчеты для отбора 30 кластеров

Номер кластера	Формула	Расчет	Совокупное население	Место расположения кластера
1	N	1100	1100	Chorkor
2	N+S	1150 + 15020	16120	Chorkor
3	N+S+S	1100+ (2*15020)	31140	Chorkor
4	N+S+S+S	1100+ (3*15020)	46160	Lower Zongo
5	N+S+S+S+S	1100+ (4*15020)	61180	Mamprobi
29	N+(28*S)	1100+ (28*15020)	421660	Gbebu
30	N+(29*S)	1100+ (29*15020)	436680	Gbebu

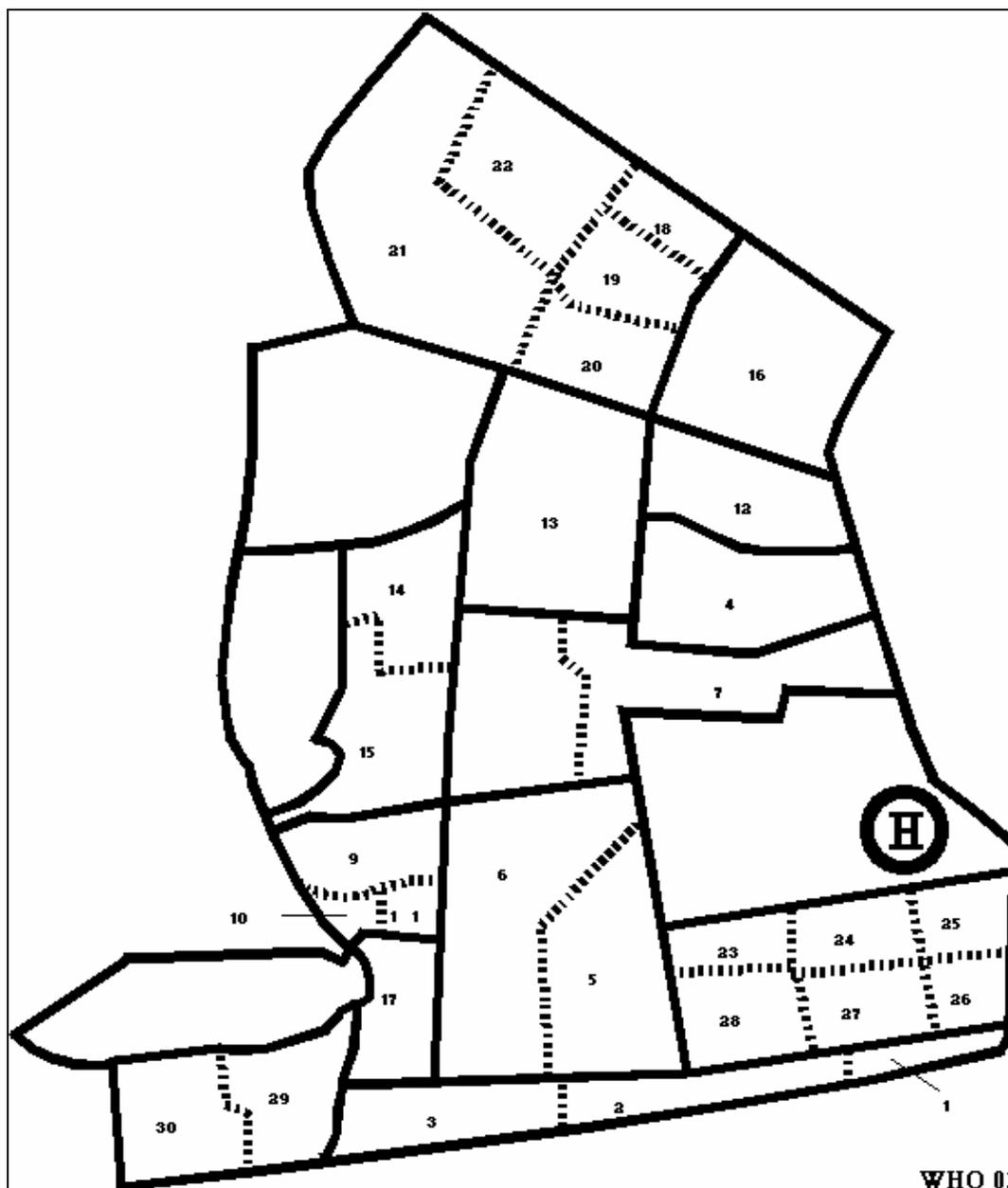
В Таблице 3 указаны окончательные результаты процедуры отбора кластеров. В тех местах, где два или более кластеров находятся в одной единице выборки, как, например, в Chorkor, Mamprobi, Laterbiokorshie и т.п., в данном примере, единица выборки должна быть подразделена на количество ожидаемых кластеров, которые не должны наслаиваться друг на друга.

Таблица 3. 30 кластеров, выбранных для проведения исследований

Единица (территории) выборки	Население	Кумулятивное население	Кластеры, выбранные для проведения исследований
Chorkor	34846	34846	1, 2, 3
Lower Zongo	17904	54750	4
Mamprobi	37300	91050	5, 6
Laterbiokorshie	15925	106975	7, 8
Zamrama Line	12145	119120	
Banana-inn	34840	153960	9, 10, 11
Upper Zongo	15440	169400	12
Town Council Line	12082	181482	13
Sukura/Rassia	12875	194357	
Mabruk	18717	213074	14, 15
Agege	10582	223656	
Abose-Okai	10807	234463	16
Old Dansoman	19000	253463	17
Mataheko	73000	326463	18, 19, 20, 21, 22
Korle Gonno	90100	416563	23, 24, 25, 26, 27, 28
Korle Bu	4200	420763	
Gbebu	29837	450600	29, 30
Всего	450600		

В данном примере несколько кластеров расположены в одной единице выборки. В этом случае единица выборки должна быть подразделена, а карта – пересмотрена. Рис. 2 содержит карту с указанием местонахождения всех 30 кластеров; там, где было необходимо, единицы выборки были разделены дополнительно.

Рисунок 1. Карта с обозначением 30 кластеров в выбранных границах;
Н – местонахождение больницы



3.5 Выбор первого двора (квартиры)

В каждой из единиц выборки (или подразделений единиц выборки), где был выбран кластер, случайным образом (наугад) выбирается первый дом для стартового начала. Двор (квартира) определяется, как группа людей, которые проживают и питаются вместе. В доме могут проживать одна или несколько семей.

Для выбора стартового двора пользуются следующими тремя шагами. 1-й шаг: в выбранном кластере определяется одно место. Это может быть кинотеатр, рынок, ресторан или популярное место сбора населения. 2-й шаг: случайным образом выбирается одна из дорог или небольших улиц, прилегающих к этому

месту. 3-й шаг: первый дом для исследования выбирается случайным образом на выбранной дороге или улице с левой или с правой стороны.

3.6 Выборка случайным образом

Для выборки дороги или дома случайным образом можно использовать метод баллотирования. Если к выбранному месту ведут четыре дороги или улицы, необходимо взять четыре полоски бумаги и написать на них названия улиц или дорог. Эти полоски помещаются в конверт таким образом, чтобы названия не были видны и кто-нибудь вытягивает из конверта одну полоску. Тем же самым методом можно воспользоваться для выбора домов на уже определенной дороге (например, если на определенном участке выбранной дороги находится девять домов, можно выбрать один из них как стартовую точку исследования с помощью метода баллотирования). Интервью проводятся во всех подходящих дворах (квартирах) выбранного дома с помощью вопросника (Приложение 1).

3.7 Население

Население, принимающее участие в исследовании, состоит из детей до 5 лет (т.е. до 60 месяцев), которые проживают на территории, находящейся под надзором, и обслуживаются больницей (больницами), выбранными для проведения исследований по изучению ротавирусной инфекции.

3.8 Временной интервал

Вопросник состоит из двух видов вопросов. Первое, матерей спрашивают о заболеваниях детей до 5 лет, которые произошли на протяжении предшествующего месяца. Второе, матерей спрашивают о том, что они будут делать, если у их ребенка возникнет тяжелая диарея с обезвоживанием. Ротавирусные гастроэнтериты у детей представляют собой сезонные заболевания в зонах с умеренным климатом, пик которых приходится на зиму. В тропических зонах сезонность ротавируса менее выражена, хотя часто наблюдается небольшой подъем в сухой сезон (*Biritwum et al., 1984; Molbak et al., 2001*). Поэтому исследователям необходимо проконсультироваться с педиатрами в больницах, принимающих участие в исследованиях, для определения сезонных колебаний ротавируса на местах. Проведение исследования в пиковый период, вероятно, выявит больше случаев заболевания, и матерям легче будет вспомнить о прошедших событиях.

3.9 Использование вопросника

Анкета, используемая при проведении исследований, дана в Приложении 1. Собранные данные включают информацию о домовладении и составе семьи, о недавних заболеваниях диареей у детей в возрасте до 5 лет, проживающих в этом доме (квартире), информацию о практике ухода при диарейных заболеваниях, и использовании медицинской помощи в гипотетическом случае тяжелой диареи у детей. Возможно, вопросы следует модифицировать, чтобы они отвечали местным особенностям. Однако для получения возможности сравнения информации из разных мест, исследователи должны стараться сохранить основные элементы анкеты. Например, в некоторых странах даты

рождения детей могут быть неизвестны, и для установления возраста следует использовать календарь событий. Первым вопросом исследования выясняется, проживают ли в данном доме дети до 5 лет. В случае отрицательного ответа в анкете делается соответствующая пометка и интервьюер направляется к следующему дому. В каждом доме необходимо использовать новую анкету вне зависимости от того, проживают ли там дети соответствующего возраста или нет, чтобы внести его в базу данных. Однако только анкеты с информацией о детях до 5 лет учитываются как часть общего необходимого количества в 600 человек. Анкета должна заполняться матерью или другим лицом, непосредственно ухаживающим за ребенком, так как они, наиболее вероятно, могут предоставить наилучшие данные для исследования. Если мать или лицо, ухаживающее за ребенком, отсутствуют, в анкете делается соответствующая отметка и интервьюер направляется к следующему дому. В каждом из домов, где анкета не заполнена, следует оставить записку с датой и временем повторного визита интервьюера. Если после двух последующих посещений ответы для анкеты не получены, этот дом заменяется следующим за последним домом данного кластера, где интервьюирование было завершено.

После заполнения анкеты в первом дворе следующие выбираются по ближайшему расстоянию от места, где были проведены интервью (*Henderson and Sunderesan, 1982; Lemeshow and Robinson, 1985*). Интервью проводятся во всех подходящих семьях в доме до тех пор, пока не будет достигнут ожидаемый объем выборки в 20 детей на кластер.

4. Выходные данные и анализ

Наибольший интерес представляет вопрос "Какова доля детей в возрасте до 5 лет с тяжелой диареей, которые прошли лечение в одной из больниц, участвующих в надзорном исследовании ротавирусов?". Такие данные позволят оценить пригодность больниц(ы) для проведения надзорных исследований ротавирусов. Результаты оценки могут также выявить реальную заболеваемость ротавирусной диареей в общине в конце периода надзора, проводимого на основании госпитализации.

4.1. Определения

Ниже приведены рекомендуемые определения тяжелой диареи.

Таблица 4. Определения тяжелой диареи

1	Острая водянистая диарея (более четырех жидких или водянистых стула без наличия крови в течение 24 часов) и, как минимум, два из следующего: <ul style="list-style-type: none"> • вялость/бессознательное состояние; • впавшие глаза; • неспособность или слабая способность пить.
2	Местное название для тяжелой диареи (если применимо).
3	Ребенку проведена внутривенная регидратация

Если применимо *любое* из вышеперечисленных определений, то можно считать, что у ребенка тяжелая диарея.

4.2 Анализ данных

Набор данных состоит из 600 законченных обследований. Необходимо выполнить начальный частотный анализ всех непостоянных показателей для выявления недостающих или неполных данных.

А. Доля случаев тяжелой диареи, которые прошли лечение в одной из больниц, участвующих в надзорном исследовании ротавирусов

Числитель = количество детей, воспользовавшихся больницами, участвующими в исследовании (B13).

Знаменатель = количество случаев тяжелой диареи, которые возникли в указанный период (переменная, рассчитываемая из B9, B10 и B11).

Условия

1. "Да" для B9 и B10a с любым из B10б до B10з.
2. "Нет" для B11.

Б. Расчет доли матерей, которые использовали бы участвующие в исследовании больницы в случае возникновения у их детей тяжелой диареи

Числитель = количество матерей, которые выбрали бы больницу, участвующую в исследовании.

Знаменатель = количество опрошенных матерей.

Следует учитывать, что матери, которые выбрали бы не участвующую в исследовании больницу или другой тип ЛПУ (напр., клинику или аптеку), могли быть направлены в участвующую больницу. Поэтому расчеты следует воспринимать как минимальные величины.

Все эти расчеты можно получить с помощью таких существующих статистических программ, как EPI INFO и SPSS. Кроме того, их можно рассчитать вручную. Для каждой величины следует рассчитать 95 % доверительный интервал.

4.3 Использование оценки

Оценка предлагает показатель относительного числа случаев, пролеченных в участвующих в исследовании больницах. Однако независимо от доли случаев, наблюдаемых в больнице(ах), эпиднадзорные мероприятия, имеющие целью отслеживать тенденции, не теряют своего значения, если организация и использование учреждения остаются неизменными. Уровень заболеваемости можно рассчитать, определив количество всех детей в возрасте до 5 лет, заболевших тяжелой диареей в течение одного месяца, и количество всех детей,

входящих в данную возрастную группу населения. Однако во многих случаях объем выборки из данного исследования может оказаться слишком малым для получения достоверных показателей заболеваемости.

4.4 Другая информация из анкеты

Остальную информацию из анкеты следует проанализировать, чтобы лучше понять факторы, связанные с причинами и качеством лечения тяжелой диареи. Например, социальное и материальное положение семьи может отрицательно сказаться на уровне предоставленной помощи (B6 – B8, B19, B20). О качестве медицинской помощи, оказанной при лечении тяжелой диареи, можно судить по данным B14 – B18.

5. Положения, которые следует учитывать при планировании оценки

В начале планирования следует рассмотреть следующие вопросы:

1. Оценка должна быть просмотрена и утверждена соответствующим местным комитетом по этике.
2. Руководитель группы должен обладать опытом планирования, проведения исследований и анализа полученных результатов.
3. Следует иметь карту или план обслуживаемого больницей участка (рамки выборки для исследования) с четким указанием единиц выборки. Кроме того, исследователю надо будет знать расчетное количество населения для каждой единицы в рамках выборки.
4. Выполняющие исследование сотрудники должны пройти тщательную подготовку с проведением пробного исследования или ролевых игр.
5. Сотрудники должны иметь четкие инструкции относительно подбора дворов (домов) в кластерах.
6. Если на момент посещения семьи сотрудники не застали мать (или воспитателя) ребенка в возрасте до 5 лет, то членов семьи следует уведомить о времени их повторного визита для опроса.
7. Руководитель группы должен обеспечить наличие работников, имеющих опыт ввода и анализа данных.

Литература

Biritwum RB, Isomura S, Yamaguchi H, Toba M, Mingle JA (1984): Seroepidemiological study of rotavirus infection in rural Ghana. *Annals of Tropical Paediatrics* 4(4):237–240.

Expanded Programme on Immunization (1991): *The EPI Coverage Survey: Training for Mid Level Managers*. Document WHO/EPI/MLM/91.10. Geneva: World Health Organization.

Fischer TK, Steinsland H, Molbak K, Gentsh JR, Valentiner-Branth P, Aaby P, Sommerfelt H (2000): Genotype profiles of rotavirus strains from children in a suburban community in Guinea-Bissau, West Africa. *Journal of Clinical Microbiology* 38(1):264–267.

Henderson RH, Sundaresan T (1982): Cluster sampling to assess immunization coverage: a review of experience with a simplified sampling method. *Bulletin of the World Health Organization* 60(2):253–260.

Lemeshow S, Robinson D (1985): Surveys to measure programme coverage and impact: a review of the methodology used by the Expanded Programme on Immunization. *World Health Statistics Quarterly* 38(1):65–75.

Malilay J, Flanders WD, Brogan D (1996): A modified cluster-sampling method for post-disaster rapid assessment of needs. *Bulletin of the World Health Organization* 74(4):399–405.

Molbak K, Fischer TK, Mikkelsen CS (2000): The estimation of mortality due to rotavirus infections in sub-Saharan Africa. *Vaccine* 19(4–5):393–395.

Muhuri PK, Anker M, Bryce J (1996): Treatment patterns for childhood diarrhoea: evidence from demographic and health surveys. *Bulletin of the World Health Organization* 74(2):135–146.

Pennap G, Peenze I, DeBeer M., Pager CT, Kwaga JKP, Ogalla WN, Umoh JU, Steele AD (2000): VP6 subgroup and VP7 serotype of human rotavirus in Zaria, northern Nigeria. *Journal of Tropical Pediatrics* 46(6):344–347.

WHO Department of Vaccines and Biologicals (2000). *Report of the meeting on future directions for rotavirus vaccine research in developing countries, Geneva, 9–11 February 2000*. Geneva: World Health Organization. Document WHO/V&B/00.23; available from Vaccines and Biologicals, World Health Organization, CH-1211 Geneva 27, Switzerland and on the Internet at www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF00/www531.pdf.

Приложение 1:

Анкета по изучению обращаемости за медицинской помощью по поводу лечения гастроэнтерита у детей до 5 лет

Название единицы выборки (деревня/община/двор) _____

Кластер № _____

Диапазон допустимых дат рождения: от ___/___/___ (день/месяц/год) до ___/___/___ (день/месяц/год)

Дата интервью: ___/___/___ (день/месяц/год)

ФИО интервьюера: _____

Адрес/местонахождение интервьюированного _____

Часть А

1. Проживают ли в этом доме (квартире) дети до 5 лет? Да Нет
Если «нет», поблагодарите за ответ и перейдите к другому дому
Если «да», переходите к вопросу № 2

Если в доме проживают несколько детей в возрасте до 5 лет, используйте отдельную форму на каждого ребенка.

2. а. Назовите возраст ребенка _____ месяцев
б. Назовите дату его рождения ___/___/___ (день/месяц/год)
3. Укажите пол ребенка М / Ж
4. Являетесь ли Вы матерью или лицом, ухаживающим за ребенком? Да Нет
Если «нет», спросите дома ли мать или лицо, ухаживающее за ребенком;
если нет, договоритесь о повторном посещении и перейдите к опросу другого дома.

Если «да», переходите к следующему вопросу.

5. В каком родстве Вы состоите с (имя ребенка) _____
_____ Мать
_____ Отец
_____ Бабушка
_____ Дедушка
_____ Тетя
_____ Сестра
_____ Другое _____

6. Сколько классов школы Вы окончили?

7. Чем занимается отец ребенка? _____

8. Есть ли у Вас что-либо из следующих предметов?

(Этот список может быть модифицирован в зависимости от местных условий)

- | | | |
|---------------------|----|-----|
| Радио | Да | Нет |
| Телевизор | Да | Нет |
| Мотоцикл | Да | Нет |
| Холодильник | Да | Нет |
| Машина или грузовик | Да | Нет |

Сейчас я хотел бы задать Вам вопрос о том, какие заболевания, если они были, недавно перенес (имя ребенка)?

9. Наблюдалось ли за последний месяц у (имя ребенка) какое-либо заболевание, сопровождавшееся диареей? Да Нет
Если «нет», переходите к Части 2, вопрос 22

10. Если «да», наблюдались ли у него/ нее какие-либо из указанных симптомов?
- | | | |
|---|----|-----|
| а. Более 3 раз в день жидкий или водянистый стул | Да | Нет |
| б. Повышенная жажда | Да | Нет |
| в. Раздражительность или беспокойство | Да | Нет |
| г. Пониженное потребление жидкости или неспособность принимать жидкость | Да | Нет |
| д. Снижение активности или апатия | Да | Нет |
| е. Потеря сознания | Да | Нет |
| ж. Сокращение мочеиспусканий | Да | Нет |
| з. Обезвоживание (запавшие глаза) | Да | Нет |
| и. Примесь крови в испражнениях | Да | Нет |
| к. Сыпь на коже | Да | Нет |
11. Длилось ли заболевание более 14 дней? Да Нет
12. Обращались ли Вы за медицинской помощью? Да Нет
- Если Вы не обращались за медицинской помощью, то по какой причине?
- | | | |
|--|--|--|
| а. Больница находится слишком далеко от дома | | |
| б. Невозможно найти транспорт | | |
| в. Расходы на поездку очень высокие | | |
| г. Расходы на лечение очень высокие | | |
| д. Других детей нельзя оставить одних дома | | |
| е. Другое | | |
13. Если «да», куда Вы обращались за медицинской помощью для (имя ребенка)?
(Больницы, включенные в систему надзора за ротавирусной инфекцией, должны быть указаны по названиям)
- _____ Частная больница в Вашем районе
- _____ Государственная/общественная больница в Вашем районе
- _____ Аптека
- _____ Поликлиническое отделение больницы
- _____ Отделение скорой помощи больницы
- _____ Друг или родственник
- _____ Традиционный целитель
- _____ Больница 1
- _____ Больница 2
- _____ Больница 3
- _____ Другое (укажите)
14. Был ли Ваш ребенок госпитализирован во время болезни для лечения диареи и обезвоживания? Да Нет
15. Если «да», то в какую больницу он/она были госпитализированы?
(Больницы, включенные в систему надзора за ротавирусной инфекцией, должны быть указаны по названиям)
- _____ Больница 1
- _____ Больница 2
- _____ Больница 3
16. Получал/а ли (имя ребенка) во время лечения оральный регидратационный раствор (ОРР)? Да Нет
17. Если «да», где был получен ОРР впервые – дома или в больнице/поликлинике?
_____ Дома _____ В больнице/поликлинике
18. Получал ли (имя ребенка) внутривенные растворы во время лечения? Да Нет
19. Если (имя ребенка) не был госпитализирован, советовали ли Вам привести ребенка в больницу? Да Нет
20. Если «да», почему (имя ребенка) не был госпитализирован?
- | | | |
|--|--|--|
| а. Больница находится слишком далеко от дома | | |
| б. Невозможно найти транспорт | | |
| в. Расходы на поездку очень высокие | | |
| г. Расходы на лечение очень высокие | | |
| д. Нельзя оставить дома других детей | | |
| е. Другое | | |
21. Был ли кто-нибудь из Ваших детей госпитализирован (оставлен на ночь) в больнице этого района для лечения диареи или обезвоживания на протяжении последнего года? Да Нет

Часть Б

Теперь я спрошу Вас, что бы Вы сделали, если у (имя ребенка) была тяжелая диарея

22. Если у (имя ребенка) будет наблюдаться тяжелая диарея (более трех водянистых испражнений без примеси крови в течение 24 часов), которая будет продолжаться менее 14 дней, куда Вы обратитесь за медицинской помощью?
- Частная больница в Вашем районе
 Государственная/общественная больница в Вашем районе
 Аптека
 Поликлиническое отделение больницы
 Отделение скорой помощи больницы
 Друг или родственник
 Традиционный целитель
 Больница, участвующая в проекте (название)
 Другое (укажите)
23. Если во время этого заболевания у ребенка появятся признаки и симптомы обезвоживания, такие, как раздражительность, беспокойство, уменьшение количества мочи, повышенная жажда, сухость во рту или впавшие глаза, куда Вы обратитесь за помощью?
- Частная больница в Вашем районе
 Государственная/общественная больница в Вашем районе
 Аптека
 Поликлиническое отделение больницы
 Отделение скорой помощи больницы
 Друг или родственник
 Традиционный целитель
 Больница, участвующая в проекте (название)
 Другое (укажите)
24. Если во время этого заболевания у него/ нее будет наблюдаться потеря сознания или заторможенность, а также невозможность пить, куда Вы обратитесь за помощью?
- Частная больница в Вашем районе
 Государственная/общественная больница в Вашем районе
 Аптека
 Поликлиническое отделение больницы
 Отделение скорой помощи больницы
 Друг или родственник
 Традиционный целитель
 Больница, участвующая в проекте (название)
 Другое (укажите)
25. Если доктор или медсестра порекомендуют, чтобы Вы привезли (имя ребенка) в больницу на лечение, сможете ли Вы это сделать? Да Нет
26. Если «нет», то по какой причине?

27. Если «да», то в какую больницу Вы обратитесь?
- Больница 1
 Больница 2
 Больница 3
28. Если врач или медсестра порекомендуют, чтобы (имя ребенка) остался в больнице на ночь под наблюдением, согласитесь ли Вы на это? Да Нет
29. Если «нет», то по какой причине?

Каково Ваше мнение о медицинской помощи, которую мог бы получить ваш ребенок в:

(Названия больниц, включенных в систему эпиднадзора за ротавирусами, должны быть указаны)

- | | | | | | |
|---------------------|----------|---------|--------------------|--------|---------|
| а. Больнице 1 | Отличное | Хорошее | Удовлетворительное | Плохое | Не знаю |
| б. Больнице 2 | Отличное | Хорошее | Удовлетворительное | Плохое | Не знаю |
| в. Больнице 3 | Отличное | Хорошее | Удовлетворительное | Плохое | Не знаю |

Большое спасибо за участие в исследовании.

Приложение 2

Расчеты объема выборки

Расчеты объема выборки проводятся по стандартной формуле (*Henderson and Sundaesan, 1982*):

$$N_0 = \frac{z^2 \cdot p \cdot q}{d^2}$$

- где N_0 – это количество детей, необходимое для проведения исследования;
- z – это нормальное отклонение (1,96 для альфы 0,05);
- p – это доля детей с тяжелыми диареями, которые, как ожидается, пройдут лечение в больнице;
- $q = (1 - p)$;
- d – это точность (приемлемая погрешность) оценки

Поскольку p – это именно то значение, для получения которого было разработано исследование, это значение будет относительно произвольным. Для этого исследования p было приблизительно определено как 0,27 (т.е. 27%). Значение d может составить 0,005 чтобы показать, что в данном исследовании допускается приемлемая погрешность в размере 5%; то есть действительная доля детей с тяжелыми диареями, проходящих лечение в больницах, участвующих в исследовании, составляет между 22% и 32%. Подставив эти значения в уравнение, мы получим цифру объема выборки – 302. То есть выборка домов (квартир) должна быть достаточно большой, чтобы включить 302 ребенка, которые могут заболеть тяжелой диареей и быть госпитализированными в больницы.

Поскольку в план исследования включается кластерная выборка, то влияние проектирования кластера должно учитываться в объеме выборки. Воздействие такого проектирования объясняет возможное кластерирование ожидаемых случаев. Не существует достаточных данных, которые могли бы помочь количественно определить влияние этого фактора на госпитализацию при ротавирусной инфекции, хотя использование медицинской помощи в больницах, расположенных недалеко друг от друга, несомненно, может быть похожим. Двойной эффект (2) проектирования, часто используемый в тех случаях, когда нет прямых данных, был принят для проведения настоящих расчетов. Поэтому вместо 302 детей для проведения исследований требуется 604 ребенка. С целью получения одинакового количества детей из каждого кластера, эту цифру округлили до 600, что обеспечивает 20 человек на кластер.

Приложение 3:

Таблица случайных чисел

Метод выбора случайных чисел из таблицы

1. Используя денежную банкноту, выберите случайный номер из одной цифры между 0 и 9 для определения колонки. Выберите случайный номер из двух цифр для определения ряда (обратите внимание на то, что числа от 01 до 09 считаются двумя цифрами). Число из пяти цифр, которое находится на пересечении колонки и ряда, будет точкой отсчета.
2. Пройдите по этому ряду направо от точки отсчета до того, как Вам попадется случайное пятизначное число, которое будет равняться или будет меньше, чем выборочный интервал.

	Колонки									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Ряды										
01	19289	93144	95340	30285	11083	88238	70387	97121	68924	78828
02	52013	34168	50026	63695	97161	76180	30119	21059	24233	19072
03	51923	17987	40495	36750	90764	84754	25504	69325	14494	28615
04	85188	35557	59556	17835	49317	30957	68224	83494	68361	63836
05	33865	60916	85080	61805	41162	64238	26199	77822	75933	61311
06	55811	82788	43985	16848	50340	87732	54580	58581	15339	98337
07	16650	86180	10382	65131	48434	38562	02875	99975	07213	27155
08	12800	48589	80380	74042	25345	70783	58110	47579	38287	63004
09	36653	03457	17568	23186	79328	35509	63547	46628	64067	76684
10	27238	05858	46983	49613	96575	57242	32000	82228	20696	67929
11	03769	63510	21463	16059	89100	64232	70747	97079	18500	47826
12	36094	09879	80907	78051	30458	01722	91738	55742	61922	86259
13	47274	65956	41027	89573	59260	41175	45136	94124	47732	01105
14	06728	25795	54919	80457	25401	63698	93399	59861	35281	58867
15	18067	74766	10773	13910	32803	57406	70427	78357	45716	24485
16	28519	10640	92569	17874	30560	14098	67406	93728	53203	78583
17	84332	32264	01524	93786	00692	79817	80680	74503	95874	94716
18	55310	08997	52383	39182	16561	68922	29334	70000	45258	58807
19	42341	75993	97579	07503	65899	15260	25739	56852	52541	89205
20	96644	54398	49707	40193	52321	95949	51268	54025	38083	03049
21	20644	04581	37056	26382	35641	29688	44475	42118	01100	81046
22	46597	56716	35108	37190	78569	86025	92893	88353	22636	88374
23	50543	29533	46259	37429	71060	36121	04913	37496	97095	71557
24	38658	41814	32171	76513	89135	39217	07240	82646	11085	26858
25	20054	42726	57198	90448	20618	28893	19375	17367	56035	07123

Департамент вакцин и биологических препаратов создан Всемирной организацией здравоохранения в 1998 году в составе Группы технологий здравоохранения и медпрепаратов. Основная цель департамента — создание мирового сообщества, в котором все люди, подверженные риску заражения вакциноуправляемыми инфекциями, были бы защищены от них.

Пять групп обеспечивают выполнение своей стратегии, начиная с разработки и поддержания норм и стандартов с акцентом на основные вакцины и технологии, и заканчивая их внедрением и разработкой рекомендаций для служб иммунизации. Работа групп вкратце описана ниже.

Группа по гарантии качества и безопасности биологических препаратов обеспечивает качество и безопасность вакцин и других биопрепаратов путем разработки и установления норм и стандартов.

Инициатива по разработке вакцин и три ее подразделения, занимающиеся вирусными, бактериальными и паразитическими болезнями, координируют и способствуют проведению исследований и разработке новых вакцин и связанных с иммунизацией технологий.

Группа по оценке и мониторингу вакцин оценивает стратегии и деятельность по снижению заболеваемости и смертности, вызванных вакциноуправляемыми инфекциями.

Группа по доступу к технологиям работает над устранением финансовых и технических барьеров на пути внедрения новых и традиционных вакцин, а также связанных с иммунизацией технологий.

Расширенная программа иммунизации разрабатывает политику и стратегии максимального использования важных для охраны здоровья вакцин и их распределения. Программа поддерживает регионы и страны-члены ВОЗ в передаче навыков, знаний и организации инфраструктуры для проведения указанной политики и рекомендаций, а также для выполнения задач по контролю над болезнями и/или их элиминацией и искоренением.