

Т.А. Гречуха¹, М.Г. Галицкая¹, А.Г. Гайворонская¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Ротавирусная инфекция. Как действительно защитить детей от тяжелых гастроэнтеритов?

Контактная информация:

Гречуха Татьяна Анатольевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, врач-иммунолог отделения вакцинопрофилактики детей с отклонениями в состоянии здоровья КДЦ «НЦЗД» РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, тел.: (495) 967-14-20

Статья поступила: 26.03.2013 г., принята к печати: 30.09.2013 г.

На территории Российской Федерации, по данным статистики за последние 5 лет, доля ротавирусных гастроэнтеритов составляет 44–47% всех острых кишечных инфекций у детей до 5-летнего возраста. До 5% всей детской смертности среди детей младше 5 лет связано с ротавирусным гастроэнтеритом. Особенно тяжело ротавирусный гастроэнтерит протекает у детей в возрасте 6–24 мес. Единственной надежной мерой профилактики данной инфекции является вакцинация. Авторы дают информацию о доминирующих штаммах ротавируса в России и за рубежом, а также рассказывают об эффективности и безопасности иммунизации пентавалентной вакциной и рекомендуемых схемах ее введения. Данная вакцина зарегистрирована в Российской Федерации, в ближайшее время планируется ее использование.

Ключевые слова: ротавирус, штаммы, дети раннего возраста, вакцинопрофилактика, эффективность.

(Педиатрическая фармакология. 2013; 10 (5): 14–17)

ХАРАКТЕРИСТИКА ВОЗБУДИТЕЛЯ

Ротавирус относится к семейству *Reoviridae*, безоболочечных икосаэдрических вирусов. Название вируса происходит от латинского слова *rota* — колесо, что связано с его характерной формой [1].

Ротавирус имеет трехслойную структуру: внешний капсид, внутренний капсид, ядро. Эти слои окружают двухцепочечную РНК, состоящую из 11 сегментов. Каждый из этих сегментов генома кодирует один вирусный белок.

Ротавирус состоит из 6 структурных (VP1–VP4, VP6, VP7) и 6 неструктурных белков (NSP1–NSP6). Два вирусных белка — VP4 и VP7 — образуют внешнюю оболочку. К каждому из них образуются нейтрализующие антитела, специфичные по серотипу. VP6, расположенный

во внутреннем капсиде, и VP2, расположенный в ядре, являются антигенными детерминантами для серогрупп ротавируса. VP4 — основной белок, который обеспечивает прикрепление вируса к клетке-хозяину. Белок NSP4 обладает активностью энтеротоксина [1, 2].

Ротавирусы (РВ) делятся на серогруппы, подгруппы, серотипы и генотипы. Известно 6 серогрупп, вызывающих инфекции у млекопитающих и птиц. Эти серогруппы различаются по антигенам и выделены по специфическим детерминантам структурных белков VP2 и VP6. Наибольшее клиническое значение имеет серогруппа А. Ротавирусы этой серогруппы являются патогенными для человека и животных и могут вызывать вспышки гастроэнтерита у всех возрастных групп.

T.A. Grechukha¹, M.G. Galitskaya¹, A.G. Gayvoronskaya¹, L.S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}

¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² First Sechenov Moscow State Medical University, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow, Russian Federation

Rotavirus Infection. How to Really Protect Children from Severe Gastroenteritis?

According to the statistics of the recent 5 years, the share of rotavirus gastroenteritis is 44–47% of all acute intestinal infections in children under 5 years of age in the Russian Federation. Up to 5% of mortality rate in children under 5 years of age is connected with rotavirus gastroenteritis. Rotavirus gastroenteritis takes an especially severe course in children of 6–24 months of age. The only reliable method of preventing this infection is vaccination. The authors present information on the rotavirus strains dominant in Russia and abroad, efficacy and safety of immunization with a pentavalent vaccine and the recommended schemes of its administration. This vaccine is registered in the Russian Federation; it is to be first used in the nearest future.

Key words: rotavirus, strains, infants, vaccinal prevention, efficacy.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2013; 10 (5): 14–17)

Внутри серогруппы А выделяют различные серотипы вируса, определяемые по нейтрализующим антителам к поверхностным белкам VP4 и VP7. Деление на серотипы Р основано на реакции с нейтрализующими антителами к VP4 (вирусному белку, расщепляемому протеазой), а деление на серотипы G — на реакции с нейтрализующими антителами к VP7 (гликопротеидному антигену). Белки VP4 и VP7 содержат эпитопы, обуславливающие образование серотипспецифических нейтрализующих антител. Поскольку участок генома, кодирующий VP7, точно характеризует G-серотип, G-серотипы совпадают с G-генотипами. В отличие от них Р-серотипу может соответствовать несколько Р-генотипов [1, 2].

На сегодняшний день у человека выделено 12 Р-типов и 11 G-серотипов, способных образовывать 132 Р–G-комбинации. В большинстве случаев во всем мире встречается штамм P[8]G1. При этом в Северной и Южной Америке и Европе около 50% ротавирусных гастроэнтеритов (РВГЭ) приходится на штамм P[8]G1 (рис. 1); в Африке более 30% случаев ротавирусной инфекции связано с этим штаммом, в Юго-Восточной Азии — чуть меньше (25%) [3].

Доминирующий серотип ротавируса меняется от сезона к сезону внутри каждой страны и может даже варьировать от региона к региону внутри одной и той же страны. Например, на территории РФ в эпидемический сезон 2011–2012 г. преобладающим штаммом был ротавирус P[8]G4 (рис. 2), выделяемый в 56% случаев (исследования проводились в 11 субъектах Российской Федерации), реже (30%) ротавирусный гастроэнтерит был вызван штаммом P[8]G1 [4].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Источником инфекции является больной человек или носитель вируса. Механизм передачи — фекально-оральный, но возможен и воздушно-капельный путь рас-сеивания возбудителя.

Особенно опасна ротавирусная инфекция для детей 6–24 мес жизни [5]. У детей младше 6 мес данная инфекция чаще всего протекает бессимптомно из-за наличия защитных материнских антител, а к 2–3-летнему возрасту вследствие уже перенесенной инфекции сывороточные антитела к вирусу появляются практически у всех детей (рис. 3) [6].

Ежегодно во всем мире ротавирусная инфекция вызывает 126 млн случаев заболевания, требующих амбулаторного наблюдения, и 2 млн случаев, нуждающихся в госпитализации [7]. По расчетным данным, около 39% случаев госпитализации в детском возрасте по поводу жидкого стула связаны с ротавирусной инфекцией. И 500 000 случаев детских смертей в возрасте до 5 лет во всем мире также связаны с ротавирусной инфекцией. Статистика по количеству эпизодов РВГЭ как в беднейших странах Африки, так и в развитых странах Европы одинакова [8].

На территории Российской Федерации доля ротавирусных гастроэнтеритов составляет 44–47% случаев (данные за последние 5 лет). До 5% всей детской смертности, или 86 случаев на 100 000 смертельных исходов среди детей младше 5 лет, связаны с РВГЭ [9, 10].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ЗАБОЛЕВАНИЯ

Инкубационный период заболевания составляет от 15 ч до 7 дней (в среднем 1–2 дня). Заболевание начинается остро. У большинства госпитализированных детей температура тела достигает $\geq 37,9^{\circ}\text{C}$, а у некоторых может подниматься до 39°C и выше. При легких формах болезни как у взрослых, так и у детей выраженной лихорадки не бывает. Больные отмечают боли в эпигастральной области, тошноту, рвоту. При осмотре нередко отмечается

Рис. 1. Распространенность штаммов ротавируса в мире

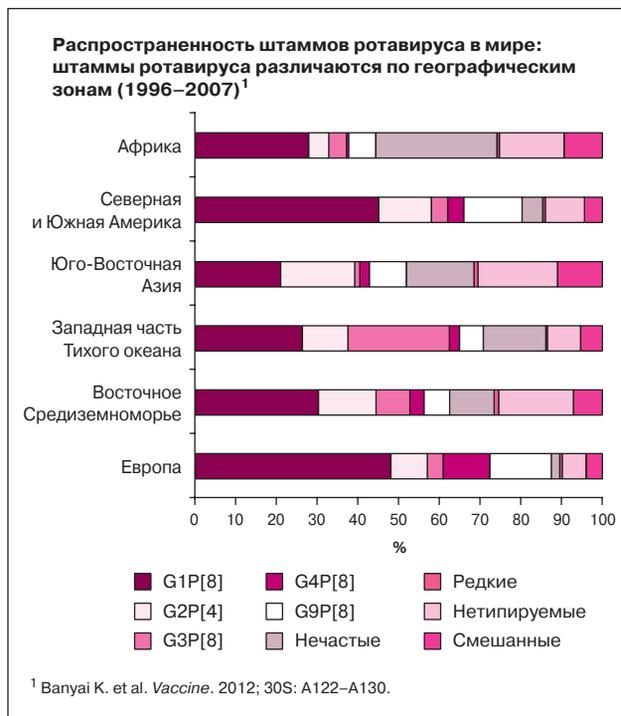


Рис. 2. Доминирующие серотипы на территории Российской Федерации

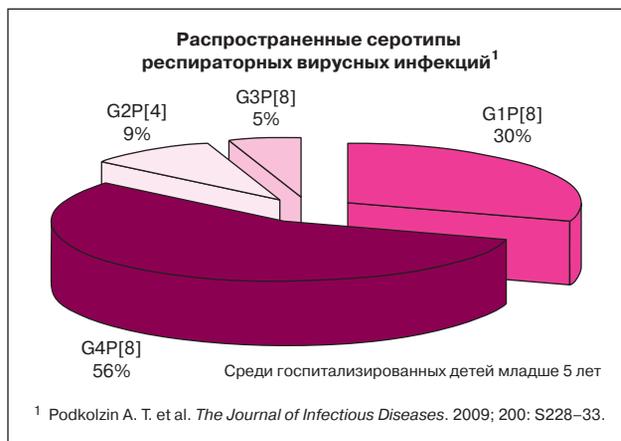


Рис. 3. Частота возникновения ротавирусной инфекции в зависимости от возраста ребенка



гиперемия зева, признаки ринита, увеличение шейных лимфатических узлов. Наиболее типичными проявлениями болезни считаются симптомы поражения органов пищеварения, преимущественно тонкого кишечника.

Характерен обильный жидкий водянистый стул (порой до 10–20 раз в день) с резким запахом, иногда испражнения мутновато-белесоватые, могут напоминать испражнения больного холерой [4]. Характерно громкое урчание в животе. Позывы к дефекации императивного характера, ложных позывов не бывает. У некоторых больных отмечается примесь слизи и крови в испражнениях, что всегда свидетельствует о сочетании ротавирусно-заболевания с бактериальной инфекцией (шигеллез, эшерихиоз, кампилобактериоз). У этих больных более выражены лихорадка и общая интоксикация. Признаки воспаления верхних дыхательных путей, которые выявляются у отдельных больных ротавирусными заболеваниями, некоторые авторы считают следствием наложения вторичной вирусной инфекции.

При обильном жидком стуле и обильной рвоте может развиваться обезвоживание. Дегидратация наблюдается довольно часто (у 75–85% госпитализированных детей). Опасной для жизни является потеря с жидкостью 8% веса тела, что при данной инфекции весьма вероятно. В случае если рвота нечастая, и прием жидкости через рот возможен, ребенок может наблюдаться амбулаторно. Но зачастую ребенок отказывается от приема жидкости, и/или в связи с повышенным рвотным рефлексом выпитая жидкость не удерживается. В таких случаях восполнение потерь жидкости возможно только через внутривенное капельное введение — ребенка госпитализируют в инфекционное отделение.

В далеко зашедших стадиях развивается тяжелая дегидратация с декомпенсированным метаболическим ацидозом, тогда возможны острая почечная недостаточность и гемодинамические расстройства.

СПОСОБЫ ПРОФИЛАКТИКИ РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Ротавирусная инфекция — высококонтагиозное заболевание, которое может передаваться водным, пищевым и контактно-бытовым путями. Свойством возбудителей ротавирусной инфекции является их высокая устойчивость. Ротавирус (РВ) способен длительно выживать вне человеческого организма — в воде, пищевых продуктах, предметах, загрязненных выделениями больных.

Мерами неспецифической профилактики РВ-инфекции является соблюдение санитарно-гигиенических норм: мытье рук, использование для питья только кипяченой воды, очистка и хлорирование водопроводной воды. При возникновении в семье эпизода ротавирусной инфекции нужно изолировать больного, обеспечить его личной посудой, бельем.

Однако, как следует из практического опыта, перечисленные меры не приводят к значимому снижению количества случаев РВ-инфекции, поэтому самым надежным способом ее специфической профилактики является вакцинация.

С целью создания вакцин использована способность ротавирусов к рекомбинации генетического материала. Первый опыт применения вакцины, созданной на основе ротавируса макак-резусов, оказался неудачным: в США в 1998 г. была начата массовая иммунизация детей вакциной Роташилд (Wyeth), однако ее изъяли менее чем через 1 год использования из-за нечастого (1 случай на 10 000 вакцинированных), но опасного для жизни побочного эффекта — инвагинации кишечника [10].

В настоящее время на фармацевтическом рынке имеются два вида вакцин, предназначенных для про-

филактики ротавирусной инфекции: пентавалентная вакцина РотаТек (Rotateq, компания MSD) и моновалентная вакцина Ротарикс (Rotarix, GSK). Обе вакцины являются живыми, предназначены для приема внутрь, применяются у детей грудного возраста. Но вакцины отличаются по концепции производства и типовому составу. В настоящее время на территории Российской Федерации зарегистрирована вакцина РотаТек.

ВАКЦИНА РОТАРИКС

Ротарикс — живая аттенуированная ротавирусная вакцина на основе штамма 89–12 типа G1P[8]. Вакцина применяется для профилактики РВГЭ, вызываемого вирусами типа G1, G3, G4 и G9; ее вводят с возраста 6 нед, двукратно, с интервалом 4–6 нед, вторая доза вводится в возрасте не позже 24 нед.

Как показали результаты проведенных 2-летних наблюдений, эффективность вакцины против тяжелых форм гастроэнтеритов составляла 90,4%, в отношении ротавирусного гастроэнтерита любой степени тяжести — 78,9% [10].

Данная вакцина не зарегистрирована в Российской Федерации.

ВАКЦИНА РОТАТЕК

РотаТек — пентавалентная вакцина, содержащая пять реассортированных человеческих и бычьих вирусов (G1, G2, G3, G4 и P1A[8]). В своем составе содержит вспомогательные вещества: сахарозу, натрия цитрат, дигидрат, натрия фосфат однозамещенный, моногидрат, натрия гидроксид, полисорбат 80, растворитель для ротавируса, питательную среду LKPM-3. Внешне представляет собой прозрачную жидкость бледно-желтого цвета, иногда с розовым оттенком. Выпускается в тубах по 2 мл, содержащих 1 прививочную дозу для перорального применения [11]. Используется с целью профилактики ротавирусного гастроэнтерита, вызванного ротавирусами серотипов G1, G2, G3, G4 и серотипов G, содержащих P1A[8], у детей с 6 до 32 нед жизни.

Противопоказаниями к назначению ротавирусной вакцины являются повышенная чувствительность к компонентам вакцины либо реакция на предыдущую дозу; пороки развития желудочно-кишечного тракта, инвагинация в анамнезе; иммунодефицит либо подозрение на иммунодефицит и ВИЧ-носительство; острая форма диареи или рвоты; острые воспалительные процессы, сопровождающиеся высокой температурой; непереносимость фруктозы либо недостаточность ферментов сахаразы и изомальтазы [11].

Схема введения вакцины следующая. Первую дозу вакцины необходимо ввести в возрасте 6–12 нед, вторую дозу — через 4–6 нед от 1-й, 3 дозу — в возрасте не позднее 32 нед. Учитывая совместимость со всеми вакцинами Национального календаря профилактических прививок РФ (АКДС, ИПВ или ОПВ, гепатит В), возможно проведение вакцинации по различным схемам:

- 1,5 мес — 3 мес — 4,5 мес;
- 2 мес — 3 мес — 4,5 мес;
- 3 мес — 4,5 мес — 6 мес;
- 4,5 мес — 6 мес — 7 мес;
- другие.

Вакцинация от ротавирусной инфекции показана и недоношенным детям, родившимся на сроке гестации выше 25 нед. Эффективность и безопасность вакцинации у недоношенных детей была также доказана в клинических исследованиях [12].

Вакцина обладает хорошей иммуногенностью и вызывает рост антител в сыворотке крови после 3-кратной схемы иммунизации на 90–95% по сравнению с исходным уровнем.

Таблица. Нежелательные явления, возникающие на введение вакцины, наблюдаемые в течение 42 дней после каждой дозы

| Нежелательные явления | Пентавалентная ротавирусная вакцина (n = 6138), % | Группа плацебо (n = 5537), % |
|-----------------------|---|------------------------------|
| Диарея | 24,1 | 21,3 |
| Рвота | 15,2 | 13,6 |
| Средний отит | 14,5 | 13,0 |
| Кашель | 10,5 | 10,1 |
| Назофарингит | 6,9 | 5,8 |

Как показывают данные исследований, эффективность вакцинации в отношении тяжелых случаев РВГЭ составляет 98%, в отношении любых форм РВ-гастроэнтеритов — 74%. По данным исследований, проведенных REST (Rotavirus efficacy and safety trial — плацебоконтролируемое исследование эффективности и безопасности вакцинации против ротавирусной инфекции), риск госпитализации после полной схемы иммунизации снизился на 96%, обращение в отделения неотложной помощи — на 94%, к врачу — на 86%.

В клинических исследованиях было подтверждено, что для достижения необходимой защиты и длительности иммунитета против ротавирусной инфекции необходимо проведение полного курса вакцинации, состоящего из 3 доз. Тем не менее наблюдения показали, что через 2 нед после введения 1-й дозы ротавирусной вакцины количество тяжелых случаев РВГЭ, требующего госпитализации, заметно уменьшалось.

Данная вакцина показала хороший профиль безопасности. Серьезные нежелательные реакции были оценены у 36 150 детей в группе вакцинированных и 35 536 в группе плацебо в течение 42 дней после приема каждой дозы. Частота нежелательных реакций составляла 0,1% в группе вакцинированных и 0,2% в группе плацебо [11].

Для оценки нежелательных явлений принимали во внимание 3 объединенных клинических исследования (6130 вакцинированных детей и 5560 детей из группы плацебо).

Наиболее частыми нежелательными явлениями (1/10), регистрируемыми после применения пентавалентной ротавирусной вакцины (чаще наблюдаемые в группе вакцинированных — от 0,02–2,6%), являлись инфекции верхнего дыхательного тракта, диарея, рвота, острый средний отит, раздражительность, кашель (табл.).

Болезнь Кавасаки наблюдалась у 5 из 36 150 детей (в 0,014% случаев) в группе вакцинированных и у 1 из 35 536 (0,002%, $p > 0,05$) в группе плацебо. Полученные данные не подтверждают повышения риска возникновения болезни Кавасаки в результате иммунизации вакциной РотаТек, положительные эффекты вакцинации «перевешивают» эту незначительную вероятность серьезных нежелательных явлений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Arvin A. M., Greenberg H. B. *Virology*. 2006; 344: 240–249.
2. Centers for disease control and Prevention. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2006; 55 (RR-12): 1–13.
3. Banya K. et al. *Vaccine*. 2012; 30S: A122–A130.
4. Podkolzin A. T. et al. Hospital-Based Surveillance of Rotavirus and other Viral Agents of Diarrhea in Children and Adults in Russia, 2005–2007. *The Journal of Infectious Diseases*. 2009; 200: S228–33.
5. Centers for disease control and Prevention. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2009; 58 (RR-2): 1–25.
6. Velazquez F. R. et al. *N Engl J Med*. 1996; 335: 1022–1028.
7. Isla Ogilvie, Hanane Khoury, Antoine C., El Khoury et al. Burden of rotavirus gastroenteritis in the pediatric population in Central and Eastern Europe. *Human Vaccines*. 2011 May; 7 (5): 523–533.
8. Weekly epidemiological record. 2008; 47: 421–425.

При наблюдении пациентов в течение 42 дней после введения каждой дозы у 6 пациентов из 34 837, получивших вакцину РотаТек, отмечалось возникновение инвагинации кишечника, в группе плацебо — у 5 пациентов из 34 788 [11]. Таким образом, не отмечено связи между вакцинацией пентавалентной вакциной и развитием инвагинации кишечника.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вакцины РотаТек и Ротарикс зарегистрированы за рубежом и с успехом применяются в Австралии, Бельгии, США, Финляндии, Германии и других странах. Уже получены данные по снижению госпитализаций, связанных с РВГЭ: на 83–90% в Бельгии, на 86% в США, на 80% в Финляндии, на 93% в Австралии [13].

Вакцинация в зарубежных странах, применяемая в рамках национальных календарей, позволила снизить бремя ротавирусной инфекции в Центральной и Восточной Европе.

С началом регистрации пентавалентной ротавирусной вакцины в России возможно снижение количества госпитализаций, связанных с ротавирусным гастроэнтеритом, существенное уменьшение частоты госпитализации в холодное время года, частоты обращений к врачу и числа пропущенных родителями рабочих дней из-за диареи у детей.

Всемирная организация здравоохранения рекомендует внедрить вакцинацию от ротавирусной инфекции в Национальный календарь профилактических прививок и рассматривать это профилактическое направление как приоритетное [14, 15]. Следует иметь в виду, что вакцинация только групп риска не несет значительной пользы для здравоохранения в целом. При включении вакцинации против ротавирусной инфекции необходимо добиваться максимального охвата. Только внедрение в национальные иммунизационные программы ротавирусной вакцины может достигнуть цели снижения случаев заболеваемости РВГЭ и уменьшения количества госпитализаций и детских смертей, связанных с этой инфекцией.

Отсутствие данных по циркулирующим серотипам не должно являться препятствием для внедрения программы РВ-вакцинации [14, 15].

9. URL: <http://www.rosпотреbnadzor.ru>
10. Иммунопрофилактика-2011. 3-е изд. Под ред. В.К. Таточенко, Н.А. Озерецкого, А.М. Федорова. Изд.: ИПК «Контент-пресс». 2011.
11. URL: <http://www.rotateq.com>
12. Goveia M. G. et al. Safety and efficacy of the pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine in healthy premature infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2007; 26: 1099–1104.
13. The results of the 31-st Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID). Milan, Italy. May 28 June 1. 2013.
14. Rotavirus vaccines. WHO position paper. 2013 Jan 5; 88: 49–64. URL: <http://www.who.int/wer>
15. Намазова-Баранова Л.С. Научные исследования и инфраструктура платформы «Педиатрия». *Педиатрическая фармакология*. 2012; 9 (4): 15–24.