

# Ротавирусные вакцины

Документ по позиции ВОЗ (январь 2013 г.)

В соответствии с требованием о предоставлении руководств государствам-членам по политике в области здравоохранения Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) публикует серию регулярно обновляемых документов по позиции в отношении вакцин и их комбинаций, которые применяются с целью профилактики заболеваний, влияющих на здоровье населения в международном масштабе. Эти публикации в первую очередь касаются применения вакцин в рамках крупных программ иммунизации; в них обобщена основная информация о заболеваниях и вакцинах, и изложена текущая позиция ВОЗ в отношении применения вакцин во всем мире.

Публикации вначале проверяются внешними экспертами и сотрудниками ВОЗ, затем проходят проверку и одобрение Стратегической консультативной группы ВОЗ (СКГЭ) по иммунизации [1]. Документы по позиции в основном предназначены для национальных органов здравоохранения и руководителей программ иммунизации. Также они могут быть интересны международным финансирующим организациям, производителям вакцин, медицинскому сообществу, научным средствам массовой информации и обществу. Описание процессов разработки документов по позиции относительно вакцин можно найти на сайте [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/position\\_paper\\_process.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf)

Настоящий документ по позиции заменяет соответствующий документ ВОЗ от 2007 г. и его пересмотр от 2009 г.; в нем обобщены последние разработки в данной области, в частности способность ротавирусных вакцин в еще большей степени снижать смертность при внедрении более гибких схем иммунизации. Все рекомендации ВОЗ приведены в конце этой публикации и соответствуют рекомендациям СКГЭ. Последний раз ротавирусные вакцины обсуждались на совещании СКГЭ в апреле 2012 г. С доказательствами, представленными на этом совещании, можно ознакомиться на сайте <http://www.who.int/immunization/sage/previous/en/index.html>

## ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

### Эпидемиология

Практически каждый ребенок к возрасту 3–5 лет переносит ротавирусную инфекцию. У детей в возрасте младше 5 лет во всем мире данный возбудитель является ведущей причиной тяжелой диареи, приводящей к обезвоживанию. В странах с низким доходом населения медиана возраста, в котором возникает первичная ротавирусная инфекция, составляет от 6 до 9 мес (в 80% случаев у детей младше 1 года), тогда как в странах с высоким доходом первый эпизод инфекции может возникнуть позже, в возрасте 2–5 лет, хотя большинство случаев также возникают в младенчестве (65%) [2].

В большинстве стран Азии и Африки эпидемиология ротавирусных инфекций характеризуется одним или несколькими периодами относительно интенсивной циркуляции ротавируса по сравнению с фоновой передачей вируса в течение всего года, тогда как в развитых странах с благоприятным климатом обычно отмечается

сезонность заболевания (чаще зимой). Такие условия, как климатические, наличие сопутствующих заболеваний у детей, доступная медицинская помощь, ведут к значительному различию в бремени заболевания между странами с низким и высоким доходом населения [3].

По оценкам ВОЗ, в 2008 г. во всем мире приблизительно 453 000 (420 000–494 000) летальных исходов у детей было связано с ротавирусным гастроэнтеритом (РВГЭ). Летальные исходы от РВГЭ составляют около 5% всех смертей у детей, летальность от ротавирусной инфекции — 86 случаев на 100 000 детей в возрасте младше 5 лет. Около 90% всех летальных исходов, связанных с ротавирусной инфекцией, возникают в странах с низким доходом населения (в Африке и Азии) и связаны с низким качеством медицинской помощи. Смертность от конкретной причины в различных странах составляет от 474/100 000 (Афганистан) до < 1/100 000 (63 развитые страны); в 4 странах (Афганистан, Бурунди, Чад и Сомали) регистрируемая смертность составляла > 300/100 000 [4].

До внедрения вакцинации (в 1986–2000 гг.) ежегодно > 2 млн детей во всем мире госпитализировались по поводу ротавирусной инфекции [5]. Эпидемиологическое исследование ротавирусной инфекции, проведенное по данным, полученным из стационаров 35 стран, представляющих все шесть регионов ВОЗ и различные уровни экономического развития, показало, что в среднем 40% (размах вариации 34–45%) госпитализаций по поводу диареи у детей в возрасте менее 5 лет было связано с ротавирусной инфекцией [6].

Мировая распространенность ротавирусной инфекции, даже при условии высоких гигиенических стандартов, свидетельствует о высоком уровне передачи вируса.

## ВОЗБУДИТЕЛЬ, ЗАБОЛЕВАНИЕ И ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

### Возбудитель

Ротавирусы относятся к семейству *Reoviridae*. Трехслойная вирусная частица содержит вирусный геном, состоящий из 11 сегментов двухцепочечной РНК, которая кодирует 6 структурных вирусных белков (VP) и 5 или 6 неструктурных белков (NSP). Во время цикла репликации вируса в инфицированных клетках хозяина может происходить рекомбинация 11 генных сегментов. Образование рекомбинантов частично объясняет широкое разнообразие штаммов ротавируса, обнаруживаемых в природе: были выявлены даже рекомбинанты вирусов человека и животных. Внешний слой вируса содержит вирусные белки VP7 и VP4, которые запускают продукцию нейтрализующих антител в организме хозяина и в связи с этим считаются важными для защитного иммунитета. У ротавирусов человека было выявлено не менее 12 различных антигенов VP7 (типа G) и 15 различных антигенов VP4 (типа P). Поскольку комбинация типов G и P может изменяться независимо, для определения штаммов используется биномиальная система типирования. В настоящее время 5 комбинаций G–P (G1P [8], G2P [4], G3P [8],

G4P [8] и G9P [8]) являются ответственными за  $\approx 90\%$  всех случаев ротавирусной инфекции у человека во многих регионах мира; наиболее распространенная комбинация — G1P [8]. Однако, данные, полученные из стран Азии и Африки, показывают более выраженное разнообразие штаммов с несколькими одновременно циркулирующими типами ротавируса. Преобладающий тип может изменяться от сезона к сезону даже в одной географической области. Тип ротавируса обычно не связан с тяжестью заболевания. В настоящее время лабораторные показатели вирулентности ротавируса неизвестны [7, 8].

Во время первого эпизода ротавирусной инфекции вирусы выделяются со стулом и рвотой инфицированных лиц в течение нескольких дней в очень высоких концентрациях ( $> 10^{12}$  частиц/г). Передача вируса происходит преимущественно фекально-оральным путем непосредственно от человека к человеку или опосредованно через загрязненные предметы.

### Описание заболевания

Ротавирусные инфекции преимущественно поражают зрелые энтероциты на верхушках ворсинок тонкого кишечника. Разрушение этих клеток уменьшает всасывающую способность ворсинок, что приводит к диарее.

Спектр клинических проявлений ротавирусной инфекции широк и варьирует в диапазоне от кратковременного жидкого стула до выраженной диареи и рвоты, вызывающих дегидратацию, электролитные нарушения, шок и смерть. В типичных случаях после инкубационного периода длительностью 1–3 дня заболевание начинается резко, с лихорадки и рвоты, к которым присоединяется профузная водянистая диарея. При недостаточном восполнении жидкости может развиваться дегидратация. Для сравнения степени выраженности заболевания, в частности в исследованиях вакцин, были разработаны подробные клинические системы оценки. Симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта обычно разрешаются в течение 3–7 дней, но могут длиться до 2–3 нед. Хотя большинство случаев завершается полным выздоровлением, РВГЭ может привести к летальному исходу, в основном у детей в возрасте  $\leq 1$  года [2, 9, 10].

В настоящее время специфической терапии ротавирусной инфекции не существует. Как и при других видах диареи у детей, важнейшей частью лечения является восполнение потери жидкости с целью предотвращения дегидратации, а также применение препаратов цинка, что снижает степень выраженности и уменьшает продолжительность диареи. Низкоосмолярные растворы солей для пероральной регидратации (ORS) более эффективны при восполнении потери жидкости, чем ранее применявшиеся препараты ORS. К дополнительным терапевтическим мерам во время диареи относятся продолжение питания, в том числе грудного вскармливания, и использование соответствующих растворов домашнего приготовления при отсутствии ORS [11].

### Лабораторная диагностика

Этиологическая диагностика ротавирусного гастроэнтерита требует лабораторного подтверждения. В продаже имеются различные диагностические тесты: широко используется иммуноферментный анализ для определения ротавирусного антигена непосредственно в образцах стула; широко используются менее чувствительные, но быстрые и простые в применении тест-полоски и реакция агглютинации в латексе. Кроме того, для

идентификации штаммов и дальнейшей дифференциации используется метод полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией, которая обладает высокой чувствительностью при определении низких концентраций ротавируса в образцах стула [8].

### ЗАЩИТНЫЙ ИММУНИТЕТ

Защиту против ротавирусной инфекции обеспечивает как гуморальный, так и клеточный компоненты иммунной системы. После первого инфицирования серологический ответ направлен преимущественно против специфического серотипа вируса (т.е. ответ является гомотипным), тогда как при следующих эпизодах ротавирусной инфекции ( $\geq 1$ ) возникает более широкий гетеротипный иммунный ответ [12].

Исследование, в рамках которого в Мексике наблюдались 200 младенцев от рождения до достижения 2 лет с помощью еженедельных посещений на дому и сбора образцов стула, выявило по результатам выделения вируса из кала или серологического ответа 316 случаев ротавирусной инфекции, из которых 52% были первичными и 48% повторными. У детей, ранее перенесших 1; 2 или 3 эпизода инфекции, риск последующего инфицирования ротавирусом (скорректированный относительный риск 0,62; 0,40 и 0,34, соответственно) или диареи (скорректированный относительный риск 0,23; 0,17 и 0,08, соответственно) постепенно снижается по сравнению с таковым у детей, не имевших данной инфекции ранее. Последующие эпизоды значительно менее тяжелые, чем первый ( $p = 0,02$ ), второй эпизод инфекции с большей вероятностью вызывает другой G тип ( $p = 0,05$ ) [10]. В одном исследовании из Индии отмечалось, что риск выраженной степени тяжести течения болезни при повторном инфицировании сохраняется и после нескольких эпизодов инфекции [9].

У иммунокомпрометированных лиц естественная ротавирусная инфекция не всегда проявляется выраженной диареей или системными нарушениями, хотя выделение вируса может быть продолжительным. У лиц с врожденным иммунодефицитом, трансплантацией костного мозга или солидных органов иногда может наблюдаться продолжительный выраженный РВГЭ, в том числе с летальным исходом [13]. В Южной Африке заболеваемость острым РВГЭ, по оценкам специалистов, в 2,3 раза (95% доверительный интервал (CI) 1,8–2,9) выше у ВИЧ-инфицированных, чем у неинфицированных лиц [14]. В исследовании, проведенном в Малави, не было выявлено различия в степени выраженности ротавирусной инфекции у госпитализированных детей с ВИЧ-инфекцией и без таковой, но из 29 ВИЧ-инфицированных и 45 неинфицированных детей, которые наблюдались, по крайней мере, в течение 3 нед, ротавирус выделялся у 6 ВИЧ-инфицированных (21%) по сравнению с 2 без ВИЧ-инфекции (4%) [относительный риск 4,7 (95% CI 1,0–21,5);  $p = 0,05$ ]. Выделение вируса не сопровождалось диареей [15].

Связь иммунного ответа с защитой от ротавирусной инфекции полностью не определена, но важным считается иммунный ответ на белки VP4 и VP7. Для оценки иммуногенности всех живых аттенуированных ротавирусных вакцин используется определение IgA-антител к ротавирусу в сыворотке крови [16].

### РОТАВИРУСНЫЕ ВАКЦИНЫ

Существующие в настоящее время вакцины представляют собой препараты для приема внутрь, содер-

жащие живые аттенуированные штаммы ротавируса человеческого и/или животного происхождения, репликация которых происходит в тонком кишечнике человека. На международном рынке зарегистрированы две пероральные ротавирусные вакцины: моновалентная вакцина (RV1) Rotarix (GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Бельгия) и пентавалентная вакцина (RV5) PotaТек (Merck & Co. Inc., West Point, PA, США). В настоящем документе данные вакцины называются RV1 и RV5, соответственно. Вакцина, основанная на ротавирусе *Lanzhou* овцы, производимая Институтом биомедицинских препаратов «Lanzhou» в Китае, а также вакцина Rotavin-M1, которую производит «Polyvac» во Вьетнаме, отсутствуют на международном рынке и в связи с этим в настоящем документе не обсуждаются.

Имеется Руководство ВОЗ по обеспечению качества, безопасности и эффективности живых аттенуированных ротавирусных вакцин [15].

#### **Моновалентная ротавирусная вакцина на основе человеческого ротавируса (лиофилизат и раствор)**

RV1 представляет собой живую вакцину для приема внутрь, получаемую на основе штамма G1P [8], который был выделен у ребенка младенческого возраста с гастроэнтеритом. После многократных пассажей в культуре тканей полученный ослабленный штамм RIX4414 репродуцировали в культуре клеток *Vero*. Первоначально была получена лиофилированная вакцина, затем были разработаны 2 другие ее формы (содержащие тот же штамм) в виде раствора, готового к использованию, — аппликатор для перорального применения и туба. Вакцина должна храниться при температуре 2–8°C в защищенном от света месте, ее нельзя замораживать. Срок годности вакцины составляет 3 года. Каждая доза вакцины содержит суспензию не менее  $10^6$  живых ослабленных частиц ротавируса человека G1P [8] — медиану инфекционной дозы для культуры клеток (CCID50). Объем вакцины составляет 1 мл (лиофилизат) и 1,5 мл (раствор). Вакцину следует использовать непосредственно после восстановления (лиофилизат) или после вскрытия упаковки (раствор). При неиспользовании препарата немедленно восстановленную вакцину RV1 можно хранить в холодильнике при температуре 2–8°C либо при комнатной температуре 25°C, но в этом случае ее следует использовать в течение 24 ч. У вакцины во флаконах и в виде аппликатора для перорального применения отсутствует термоиндикатор на флаконе (VVM), тогда как у препарата в тубе имеется термоиндикатор VVM14.

Две дозы вакцины вводятся с интервалом, составляющим не менее 4 нед. Согласно рекомендации производителя, первую дозу следует вводить в возрасте 6 нед и старше, а вторую — до достижения 24-недельного возраста [17, 18]. Рекомендуемый ВОЗ календарь прививок представлен в разделе «Рекомендации ВОЗ».

#### **Пентавалентная рекомбинантная ротавирусная вакцина на основе человеческого и бычьего вирусов**

RV5 представляет собой вакцину для приема внутрь, содержащую 5 рекомбинантов ротавируса, полученных из человеческого и бычьего (WC3) родительских штаммов вируса. Четыре рекомбинанта штамма вируса WC3 экспрессируют один из белков VP7 — G1, G2, G3 или G4 человеческого штаммов и белок VP4 P7 [5] бычьего

штамма, тогда как пятый рекомбинант вируса экспрессирует VP4 белок P1A [8] бычьего штамма и белок G6 родительского бычьего штамма. Рекомбинанты в дальнейшем воспроизводятся в культуре клеток *Vero* по стандартным методикам.

Каждая доза вакцины (2 мл) содержит минимальный титр, составляющий  $\approx 2,0-2,8 \times 10^6$  инфицирующих единиц каждого рекомбинанта, но не более  $116 \times 10^6$  инфицирующих единиц на общую дозу. Пять рекомбинантных штаммов содержатся в виде суспензии в буферном растворе со стабилизатором, который следует хранить при температуре 2–8°C. Вакцину RV5 нельзя замораживать. После извлечения из холодильника вакцину следует использовать как можно скорее. Вакцина в тубах не имеет VVM.

Производитель рекомендует применять 3 дозы вакцины перорально, в возрасте 2; 4 и 6 мес. Первая доза должна приниматься в возрасте между 6–12 нед, а последующие дозы — с интервалом 4–10 нед. Производитель рекомендует ввести все три дозы вакцины к возрасту 32 нед [19]. Рекомендуемый ВОЗ календарь прививок представлен в разделе «Рекомендации ВОЗ».

#### **Безопасность и эффективность ротавирусных вакцин**

В последнем Кохрейновском обзоре [20] было показано, что вакцины RV1 и RV5 наиболее эффективны против тяжелого РВГЭ в регионах с очень низкой или низкой смертностью детей и взрослых (как определено ниже, группы ВОЗ А и В по уровню смертности) [21], хотя вакцины также являются эффективными и на территориях с высокой детской смертностью и высокой или очень высокой смертностью среди взрослых (группы ВОЗ D и E) [20]. Вакцины RV1 [по данным 11 рандомизированных клинических исследований (РКИ)] и RV5 (по данным 6 РКИ) в данном Кохрейновском обзоре продемонстрировали наличие защиты от выраженного РВГЭ после 1 и/или 2 лет наблюдения с эффективностью 80–90% и умеренным снижением в течение времени наблюдения в группе А по сравнению с  $\approx 40-60\%$  эффективностью в течение двухлетнего наблюдения в группе E.

Однако, поскольку частота выраженной ротавирусной инфекции значительно выше в местах с высокой детской смертностью, число случаев тяжелого заболевания и летальных исходов, предотвращенных с помощью вакцин в таких регионах, будет, по всей вероятности, выше, чем в регионах с низкой смертностью, несмотря на более низкую эффективность вакцины в рамках исследований [3, 22].

В описательных обзорах наблюдательных исследований, проведенных преимущественно в странах со средним и высоким доходами населения, а также систематических обзорах наблюдательных и интервенционных исследований, проведенных в развитых странах, показаны значительное снижение бремени заболевания за несколько лет применения вакцины, а также некоторые признаки популяционного иммунитета среди невакцинированных детей более старшего возраста и взрослых. Данные также позволяют предположить, что вакцинация для профилактики ротавирусной инфекции задерживает начало и уменьшает масштаб ежегодных сезонных вспышек заболевания в некоторых странах с высоким уровнем дохода [23, 24].

В наблюдательных исследованиях, проведенных в Мексике и Бразилии, отмечалось снижение частоты летальных исходов, связанных с диареей, у младенцев и

детей младшего возраста после внедрения RV1 [25, 26]. В Мексике, по расчетам, снижение смертности, связанной с диареей, было наибольшим у детей в возрасте > 11 мес (относительное снижение на 41%; 95% CI 36–47). Также отмечалось относительное снижение среди детей в возрасте 12–23 мес (29%; 95% CI 17–39), однако, у детей в возрасте 24–59 мес значимого снижения не наблюдалось (7%; 95% CI 14–26) [25]. В исследовании, проведенном в Бразилии, отмечалось, что по сравнению с ожидаемой частотой, наблюдавшейся до внедрения вакцины, смертность, связанная с диареей, составляла на 22% (95% CI 6–44) ниже ожидаемого уровня. Снижение количества летальных исходов было наибольшим у детей в возрасте младше 2 лет, у которых охват вакцинацией был максимальным. Напротив, у детей в возрасте 2–4 лет, которые не подходили для вакцинации в течение периода исследования, снижение смертности было менее выраженным (4%; 95% CI 30–29) [26].

Специальных рандомизированных контролируемых исследований для оценки различий в смертности от всех причин в зависимости от схемы вакцинации или в странах с различными стратами ВОЗ по смертности не проводилось [20]. Результаты исследований случай–контроль показывают, что вакцины RV1 и RV5 более эффективны при проведении полного курса вакцинации, но некоторая защита может быть достигнута и при неполном курсе вакцинации. Например, вакцина RV5 обладает выраженной эффективностью против РВГЭ до завершения полного курса иммунизации, состоящего из 3 доз [20, 27].

Взаимозаменяемость вакцин RV1 и RV5 не изучалась.

Вакцины RV1 и RV5 обладают похожей эффективностью в отношении выраженного РВГЭ в странах с многообразием одновременно циркулирующих штаммов, что указывает на важную роль гетеротипного протективного иммунитета. Однако, имеются косвенные доказательства, что в защите от последующей ротавирусной инфекции также играет роль гомотипный иммунитет. Необходима характеристика ротавирусных штаммов, присутствующих в период после вакцинации, чтобы на уровне популяции исключить селекцию «ускользнувших» штаммов вследствие длительного «давления», оказываемого гомотипным иммунитетом [11].

#### Длительность защиты

Опубликованные РКИ не обладают достаточной мощностью, чтобы сделать однозначный вывод относительно снижения эффективности RV1 или RV5 со временем. В РКИ RV5 с участием пациентов из 11 стран эффективность в отношении выраженного заболевания оценивается в 98% (95% CI 88–100) в первый сезон ротавирусной инфекции и в 88% (95% CI 49–99) во второй сезон [28]. В продленной фазе данного исследования показано устойчивое снижение количества госпитализаций по поводу ротавирусной инфекции через 3 года после вакцинации [29]. Результаты РКИ соответствуют небольшому снижению эффективности RV1 в отношении выраженной ротавирусной инфекции во вторую сезонную вспышку в течение периода наблюдения с 83 (95% CI 67–92) до 79% (95% CI 66–87) в Латинской Америке [30] и с 96 (95% CI 90–99) до 86% (95% CI 76–92) в Европе [31]. В РКИ RV1, проведенном в 3 странах Азии с высоким доходом населения, отмечена устойчивая 100% эффективность в отношении выраженного РВГЭ (95% CI 67,5–100) в течение третьего года жизни [32].

Напротив, в исследовании RV5, проведенном в 3 странах Африки южнее Сахары, эффективность в отношении выраженного РВГЭ оценивалась в 39,3% (95% CI 19,1–54,7) в течение всего периода наблюдения, 64,2% (95% CI 40,2–79,4) — в течение первого года после вакцинации и 19,6% (95% CI 15,7–44,4) — в течение второго года после вакцинации [33]. В Южной Африке результаты продленной фазы наблюдения РКИ RV1 не позволяют сделать выводов вследствие недостаточной статистической мощности продленной фазы [34].

В настоящее время недостаточно доказательств, чтобы сделать общие рекомендации о необходимости третьей дозы RV1 в рамках первичного курса иммунизации. В РКИ, в рамках которых непосредственно оценивалась эффективность вакцины в отношении выраженного РВГЭ в Южной Африке и Малави, не было продемонстрировано статистически достоверных различий между двумя и тремя дозами RV1: 58,7 (95% CI 35,7–74) и 63,7% (95% CI 42,4–77,8), соответственно [35]. У детей из Южной Африки эффективность 2 или 3 доз RV1 в отношении выраженного РВГЭ в течение двух последовательных сезонных вспышек ротавирусной инфекции составила 32 ( $p = 0,487$ ) и 85% ( $p = 0,006$ ), соответственно, по сравнению с группой плацебо [34]. Аналогичным образом, несмотря на то, что в группе, получавшей 2 дозы вакцины, отмечалось значимое снижение частоты РВГЭ любой степени выраженности (49%;  $p = 0,007$ ), оно было менее выраженным, чем в группе, получавшей 3 дозы (68%;  $p < 0,001$ ). Необходимо проведение дальнейших исследований, имеющих достаточную статистическую мощность, для оценки благоприятного отношения потенциальной пользы к возможному риску дополнительных доз вакцины в условиях высокой смертности, а также сопоставимости эффективности частичной вакцинации в отношении выраженной ротавирусной диареи [36].

#### Безопасность вакцины и меры предосторожности

В недавно проведенном обзоре эффективности и безопасности представленных на рынке ротавирусных вакцин, в который было включено 41 исследование с 186 263 участниками, не отмечалось различий между группами участников, принимавших вакцины и плацебо, в отношении явлений, потребовавших прекращения курса вакцинации [19].

В РКИ, проведенном в Южной Африке с участием 100 ВИЧ-положительных младенцев в возрасте 6–10 нед, отмечено, что 3 дозы RV1 характеризуются хорошей переносимостью и вызывают достаточный иммунный ответ без ухудшения иммунологического статуса или прогрессирования ВИЧ-инфекции [37]. В РКИ, проведенном в Кении, были продемонстрированы аналогичные результаты — отсутствие различий в частоте серьезных и несерьезных нежелательных явлений между 88 ВИЧ-инфицированными участниками, получавшими RV5, и 89 ВИЧ-инфицированными участниками, получавшими плацебо, вакцинировавшихся в возрасте ≈6; 10 и 14 нед [38].

Было показано, что одновременное введение вакцин RV1 или RV5 с другими вакцинами, предусмотренными программой детской иммунизации, в том числе комбинированной вакциной АаКДС (дифтерийный анатоксин, столбнячный анатоксин, бесклеточный коклюшный компонент), инактивированной полиомиелитной вакциной (ИПВ), конъюгированной вакциной против

*Haemophilus influenzae* (Hib), вакциной против гепатита В и конъюгированной пневмококковой вакциной, не оказывает значимого влияния на протективный иммунный ответ или профиль безопасности соответствующих вакцин [39, 40]. Хотя оральная полиовакцина может ингибировать иммунный ответ на первую дозу обеих ротавирусных вакцин, это взаимодействие не сохраняется при введении последующих доз ротавирусных вакцин [41].

Грудное вскармливание и недоношенность (менее 37 нед гестации), как представляется, значимо не снижают иммунный ответ на ротавирусные вакцины [20, 42].

Противопоказаниями к применению ротавирусных вакцин являются выраженная гиперчувствительность к какому-либо из компонентов вакцины и выраженный иммунодефицит, в том числе выраженный комбинированный иммунодефицит (SCID). Вакцинацию следует отложить при остром гастроэнтерите или лихорадке, наличии заболевания средней или выраженной степени тяжести. Данные вакцины обычно не рекомендуются для детей младенческого возраста с инвагинацией кишечника в анамнезе или пороками развития тонкого кишечника, которые могут предрасполагать к развитию инвагинации.

В 2010 г. сообщалось о контаминации вакцины RV1 полной ДНК свиного цирковируса; впоследствии небольшое количество фрагментов ДНК этого вируса было обнаружено в партиях RV5 на этапе производства [43]. Неизвестно, инфицирует и вызывает ли заболевание свинной цирковирус у человека. **GACVS (Global Advisory Committee on Vaccine Safety, Глобальный консультативный комитет по безопасности вакцин) пришел к выводу, что с учетом большого количества клинических данных, подтверждающих безопасность RV1 и RV5, а также пользы вакцинации детей против ротавирусной инфекции, польза вакцинации намного превышает какой-либо известный в настоящее время риск, связанный с ротавирусной вакциной** [44].

#### Риск инвагинации кишечника

Фармаконадзор показал, что при применении ранее представленной на рынке ротавирусной вакцины RotaShield (Wyeth-Lederle) имелся риск инвагинации, который оценивали как 1 случай на 10 000 вакцинированных [45]. Инвагинация кишечника, приводящая к его непроходимости, клинически проявляется периодической выраженной болью в животе, наличием крови в стуле, пальпируемым опухолевидным образованием в брюшной полости и рвотой. Это серьезное и потенциально фатальное состояние было преимущественно связано с первой из трех доз пероральной вакцины, и наибольшему риску подвергались дети в возрасте старше 3 мес. Патогенетические механизмы возникновения инвагинации после вакцинации против ротавирусной инфекции определены недостаточно.

Проведенные к настоящему времени РКИ не обладают достаточной статистической мощностью для исключения очень низкого относительного риска связи между применением вакцины RV1 или RV5 и инвагинацией в очень узких временных рамках, например в период 1–7 дней после введения 1 дозы вакцины [20, 46]. Однако, повышение риска инвагинации при применении RV1 или RV5 не было выявлено в двух РКИ, в каждом из которых принимали участие около 60 000–70 000 младенцев (30 000–35 000 получали ротавирусную вакцину), и которые были разработаны с целью определения риска, выявленного при применении вакцины RotaShield [28, 47].

С помощью методов анализа серии случаев, одновременно служащих контролем, и анализа случай–контроль провели оценку возможной связи между применением вакцины RV1 и инвагинацией у детей младенческого возраста в Мексике и Бразилии [48]. Исследование включало 615 случаев у вакцинированных участников (285 в Мексике и 330 в Бразилии) и 2050 контрольных случаев. Повышение риска инвагинации через 1–7 дней после введения первой дозы RV1 было обнаружено у детей младенческого возраста в Мексике, где использовались как метод анализа серии случаев, одновременно служащих контролем (отношение шансов 5,3; 95% CI 3,0–9,3), и случай–контроль (отношение шансов 5,8; 95% CI 2,6–13,0). Не было выявлено значимого риска у детей в Бразилии после введения первой дозы вакцины, но риск повышался в 1,9–2,6 раза через 1–7 дней после введения второй дозы. С применением вакцины RV1 ежегодно связаны дополнительные 96 случаев инвагинации в Мексике (приблизительно 1 случай на 51 000 младенцев) и Бразилии ( $\approx$ 1 случай на 68 000 детей) и 5 случаев смерти от инвагинации.

В Мексике было проведено проспективное активное наблюдение за инвагинацией среди детей младенческого возраста после вакцинации RV1 в течение 2008–2010 гг. [49]. Относительная частота инвагинации в течение 31 дня с момента вакцинации составила 1,8 (95% CI 1,2–2,5;  $p = 0,001$ ) после введения первой дозы и 1,1 (95% CI 0,8–1,5;  $p = 0,8$ ) после введения второй дозы. Относительная частота инвагинации в течение 7 дней после вакцинации составила 6,5 после введения первой дозы (95% CI 4,2–10,1;  $p < 0,001$ ) и 1,3 после введения второй дозы (95% CI 0,8–2,1;  $p = 0,3$ ). Риск инвагинации в течение 7 дней после введения первой дозы вакцины оценивается в 3–4 дополнительных случая инвагинации на 100 000 вакцинированных детей младенческого возраста.

В Австралии регистрировалось превышение ожидаемого количества случаев инвагинации у детей в возрасте 1–3 мес, получавших RV1 и RV5. В случае применения RV1 относительный риск составил 3,5 (95% CI 0,7–10,1) в течение 1–7 дней и 1,5 (95% CI 0,4–3,9) в течение 1–21 дня после введения первой дозы вакцины. Соответствующие цифры при применении вакцины RV5 составляют 5,3 (95% CI 1,1–15,4) и 3,5 (95% CI 1,3–7,6) [46].

В США были проведены два крупных когортных исследования с активным периодом наблюдения для оценки риска инвагинации после применения вакцины RV5. В одном из них, проведенном в 2006–2010 гг., 786 725 доз вакцины RV5, в том числе 309 844 первые дозы, были введены детям в возрасте 4–34 нед. При сравнении частоты инвагинации среди детей одного возраста, получивших ротавирусную вакцину или другие вакцины, предназначенные для введения в детском возрасте, не было выявлено статистически достоверного повышения риска инвагинации при применении RV5 ни в одной из групп, получавших любую дозу вакцины, при сравнении периодов риска длительностью 1–7 или 1–30 дней после вакцинации [50]. В другом исследовании, проведенном в США, в рамках которого проводилось сравнение риска инвагинации у 85 397 реципиентов вакцины RV5 и 62 820 реципиентов — АаКДС, было выявлено 6 и 5 подтвержденных случаев инвагинации, соответственно, в течение 30 дней после получения любой из доз вакцины. Относительный риск инвагинации составил 0,8 (95% CI 0,2–3,5) [51].

Таким образом, в некоторых, но не во всех регионах, в рамках постмаркетингового наблюдения за применением обеих представленных на рынке ротавирусных вакцин был выявлен небольшой риск инвагинации (около 1–2 случаев на 100 000 вакцинированных детей) вскоре после введения первой дозы вакцины. Данный риск, при его наличии, в 5–10 раз ниже такового при применении ранее зарегистрированной вакцины RotaShield, а польза вакцинации против ротавирусной инфекции с целью предотвращения выраженной диареи и летальных исходов намного превышает риск инвагинации [52].

Было показано, что введение первой и последней доз RV1 и RV5 в разном возрасте в рамках рекомендуемого диапазона возрастов вакцинации не оказывает влияния на частоту серьезных нежелательных явлений, в том числе инвагинации [53]. Отсутствуют данные о возможном риске вне рекомендуемого временного диапазона вакцинации. Имеется мало информации о фоновом уровне инвагинации в местах с высокой смертностью от РВГЭ и риске инвагинации после вакцинации против ротавирусной инфекции в данных регионах.

#### Оптимизация режимов иммунизации

В идеальном случае схемы иммунизации должны быть составлены таким образом, чтобы принести пользу тем, кто входит в группы наибольшего риска выраженного заболевания и смерти. На основании сводных данных 38 популяционных исследований, из которых в каждом регионе ВОЗ было проведено не менее 3 исследований: 1; 3; 6; 8; 10; 22 и 32% всех случаев РВГЭ регистрировались в возрасте 6; 9; 13; 15; 17; 26 и 32 нед, соответственно, хотя и с существенными различиями между популяциями. Смертность от РВГЭ отмечалась в возрасте до 32 нед [2]. Несмотря на то, что во многих регионах мира госпитализации по поводу РВГЭ возникают относительно редко до запланированного первого введения ротавирусной вакцины (в возрасте 6–12 нед), в странах с низким доходом населения РВГЭ у детей самой младшей возрастной группы возникает чаще. Дети из наиболее бедных, обычно сельских, семей, с наибольшим риском смертности, вероятно, имеют наиболее раннюю экспозицию ротавируса и наиболее низкий уровень защиты в результате вакцинации [2].

С целью повышения влияния вакцинации против ротавирусной инфекции вакцину следует вводить до возникновения РВГЭ и до того, как значительная часть целевой популяции перенесет естественную инфекцию. Результат вакцинации зависит от эффективности в условиях реальной клинической практики, своевременности и охвата иммунизацией. В развивающихся странах, где естественная инфекция возникает в раннем возрасте, желательно завершить режим иммунизации в младенчестве, даже если это является затруднительным с точки зрения реализации программы [54].

Ранее ВОЗ рекомендовала начинать иммунизацию против ротавирусной инфекции к возрасту 15 нед, когда фоновая частота инвагинации является низкой. Однако соблюдение этого правила может привести к исключению из программы иммунизации большого количества детей, особенно в странах с низким доходом населения, где сроки вакцинации часто откладываются.

Было проведено моделирование с целью прогнозирования количества летальных исходов, предотвращенных вакцинацией против ротавирусной инфекции, а также количества летальных исходов от инвагинации,

вызванной вакцинацией, в случае введения вакцины в соответствии с ранее рекомендуемым календарем прививок с ограничениями (начало при достижении возраста 15 нед и завершение к возрасту 32 нед) по сравнению со схемой, допускающей вакцинацию до 3-летнего возраста. Страны были разбиты по группам ВОЗ в соответствии с уровнем детской смертности: исходными данными были специфичные для страны смертность от ротавирусной инфекции, смертность от инвагинации, ожидаемый уровень охвата иммунизацией по возрастам в неделях, эффективность вакцины и риск возникновения инвагинации, связанный с применением вакцины [23].

В рамках модели было рассчитано, что ограниченный режим иммунизации может предотвратить 155 800 летальных исходов от ротавирусной инфекции (5–95-й процентиля, 83 300–217 700), вызвав 253 летальных исхода от инвагинации (76–689). Вакцинация без возрастных ограничений может предотвратить 203 000 летальных исходов от ротавирусной инфекции (102 000–281 000), но вызовет 547 летальных исходов, связанных с инвагинацией (237–1160). Таким образом, в рамках модели было показано, что применение вакцин без возрастных ограничений дополнительно снизит количество летальных исходов на 47 200 (18 700–63 000) и приведет к дополнительным 294 (161–471) летальным исходам от инвагинации, что увеличит отношение потенциальной пользы к возможному риску: 154 предотвращенных летальных исхода на каждый летальный исход, вызванный применением вакцины. Эти дополнительные предотвращенные летальные исходы при использовании календаря без ограничений по сравнению с вакцинацией без календаря с возрастными ограничениями охватывают еще 21–28% детей, которые могли бы быть подходящими для вакцинации против ротавирусной инфекции. Таким образом, в странах с низким и средним доходом населения количество дополнительно сохраненных жизней при устранении возрастных ограничений вакцинации против ротавирусной инфекции намного превосходило бы избыточное число летальных исходов от инвагинации, связанной с применением вакцины [22].

#### Экономическая эффективность вакцинации против ротавирусной инфекции

По оценкам экспертов, ежегодные расходы на год жизни с поправкой на нетрудоспособность (DALY) и доля (%) летальных исходов, предотвращенных с помощью внедрения вакцинации против ротавирусной инфекции, варьирует между 8 и 87 тыс. долларов США и 32–44% в Афганистане и Бангладеше, соответственно. В Индии, стране с наибольшим количеством летальных исходов вследствие РВГЭ, соответствующие значения составляют 57 тыс. долларов и 34%, тогда как в Демократической Республике Конго, Эфиопии и Нигерии эти цифры составляют 19–27 тыс. долларов США и 28–31%. Расчеты основаны на ожидаемом внедрении вакцинации против ротавирусной инфекции в национальные программы иммунизации в течение следующих нескольких лет (2012–2018 гг.) и прогнозах охвата вакцинацией, планируемой с возраста до 15 нед (введение первой дозы вакцины) и до 32 нед (введение второй дозы) жизни.

Недавно проведенное моделирование экономической эффективности в Кении показало, что в течение первых 5 лет жизни предотвращенные расходы составля-

ют 1 782 761 доллар США (прямые и косвенные расходы) при сохранении 48 585 DALY. Вне зависимости от применяемой вакцины, иммунизация против ротавирусной инфекции считается экономически эффективной [55].

Был предложен общий подход для разработки модели экономической эффективности ротавирусных вакцин, включенных в национальные программы иммунизации [56].

### РЕКОМЕНДАЦИИ ВОЗ

Ротавирусные вакцины считаются приоритетными и должны быть включены во все национальные программы иммунизации, особенно в странах с высокой смертностью от РВГЭ (страны Южной и Юго-Восточной Азии, страны Африки, расположенные к югу от Сахары).

Применение ротавирусных вакцин должно быть частью комплексной стратегии борьбы с заболеваниями, сопровождающимися диареей: охватывать как профилактику (поддержка раннего и преимущественно грудного вскармливания, мытье рук, улучшение водоснабжения и санитарных условий), так и лечение. ВОЗ и ЮНИСЕФ рекомендуют у всех детей с диареей применять растворы низкой осмолярности для профилактики дегидратации. Грудное молоко также обладает прекрасными регидратирующими свойствами, и грудное вскармливание должно продолжаться вместе с ORS. Помимо восполнения потерь жидкости, дети, страдающие диареей, должны получать пищу в течение всего периода заболевания. Прием пищи способствует всасыванию жидкости из кишечника в кровеносную систему, что предотвращает дегидратацию и помогает поддерживать алиментарный статус и способность бороться с инфекцией. Дети одновременно должны получать препараты цинка, уменьшающие продолжительность и степень выраженности диареи, снижающие объем стула и, соответственно, необходимость более сложного лечения [57, 58]. Планы внедрения ротавирусных вакцин должны учитывать эпидемиологию заболевания по возрастам, охват вакцинацией и фактический возраст, а также оценку пользы вакцинации для здоровья населения и возможные риски. Кроме того, необходимо также учитывать экономическую эффективность, вопросы экономической приемлемости вакцины, финансовое и операционное влияние на систему иммунизации и тщательную оценку существующих методик проведения вакцинации.

Внедрение ротавирусных вакцин должно сопровождаться мероприятиями, направленными на обеспечение высокого охвата иммунизацией и своевременного введения каждой дозы.

После анализа новых данных по бремени ротавирусной инфекции и смертности по возрастам, о своевременности вакцинации, безопасности и эффективности различных схем иммунизации ВОЗ по-прежнему рекомендует вводить первую дозу ротавирусной вакцины как можно скорее после достижения возраста 6 нед вместе с вакциной против дифтерии, коклюша и столбняка (АКДС) с целью обеспечения защиты до естественного инфицирования ротавирусом.

Несмотря на то, что ранняя иммунизация является предпочтительной, обычные возрастные ограничения, указанные производителем, в отношении введения первой и последней доз ротавирусных вакцин могут препятствовать вакцинации многих уязвимых групп детей, если вакцинация АКДС проводится позднее (т.е. АКДС1 — после 15 нед и АКДС2 или АКДС3 — после 32 нед).

Разрешив введение ротавирусной вакцины одновременно с АКДС у младенцев вне зависимости от времени вакцинации, программы иммунизации смогут охватить детей, которые ранее не могли получить пользу от вакцинации против ротавирусной инфекции. Вследствие типичного возрастного распространения РВГЭ иммунизация ротавирусной вакциной в возрасте старше 24 мес не рекомендуется.

Вакцину RV1 следует вводить перорально, два раза, в комбинации с АКДС1 и АКДС2 и интервалом не менее 4 нед между введениями. RV5 следует вводить перорально, три раза, в комбинации с АКДС1, АКДС2 и АКДС3 и интервалом не менее 4 нед между введениями. У недоношенных детей следует придерживаться режимов иммунизации в соответствии с их хронологическим возрастом при применении обеих вакцин.

Ротавирусные вакцины можно вводить одновременно с другими вакцинами, включенными в программы детской иммунизации.

За исключением небольшого риска инвагинации ( $\approx 1-2$  случаев на 100 000 вакцинированных детей), имеющиеся ротавирусные вакцины считаются безопасными и характеризуются хорошей переносимостью.

Перед началом применения вакцины необходимо соответствующим образом запланировать и обучить персонал процедурам фармаконадзора. В стране должна быть разработана стратегия по информированию соответствующих медицинских работников о том, что, несмотря на превышение пользы над риском, сохраняется небольшой возможный риск инвагинации после вакцинации против ротавирусной инфекции. Также следует убедиться, чтобы лицам, осуществляющим уход за детьми, должным образом объяснили, как распознать опасные признаки дегидратации или инвагинации, требующие немедленного обращения за медицинской помощью.

Учитывая фоновый уровень инвагинации и большое количество детей, включенных в национальные программы иммунизации, ожидается, что при вакцинации против ротавирусной инфекции случаи инвагинации будут возникать случайным образом, вне зависимости от проведения вакцинации. Важно установить исходную частоту инвагинации в контролируемых регионах и проводить эпидемиологические исследования, например по методу серии случаев, одновременно служащих контролем, для оценки безопасности ротавирусных вакцин [59].

Противопоказаниями к вакцинации против ротавирусной инфекции являются выраженные аллергические реакции (например, анафилаксия) после введения предшествующей дозы и тяжелый иммунодефицит, в том числе тяжелый комбинированный иммунодефицит. Необходимо соблюдать меры предосторожности при наличии в анамнезе инвагинации или мальформаций кишечника, хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта и острых заболеваний выраженной степени. Вакцинацию необходимо отложить при остром гастроэнтерите или лихорадке, наличии заболевания средней или выраженной степени тяжести.

Необходимо выполнение эпидемиологического мониторинга вакцинации против ротавирусной инфекции. Следует проводить качественное наблюдение в некоторых странах и определенных популяциях, в том числе в регионах с высокой детской смертностью. Отсутствие наблюдения на уровне популяции не должно быть препятствием для применения ротавирусных вакцин.