

ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА

РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Ротавирусная (РВ) инфекция (РВИ), вызывающая острый гастроэнтерит (РВГЭ), относится к числу наиболее распространенных инфекционных заболеваний у детей как в развивающихся, так и в развитых странах. До открытия РВ заболевание обозначали как «токсическая диспепсия», «наша холера» – «cholera nostra». По данным ВОЗ, в 2008 г. в мире РВ унес 453 тыс. детских жизней, в основном в развивающихся странах, показатель смертности от РВГЭ – 80 на 100 тыс. Ежегодно с РВГЭ госпитализируется не менее 2 млн детей; по данным из 35 стран, РВ обуславливает 40% (34–45%) всех диарей [1].

Ключевые слова: дети, ротавирусная инфекция, вакцинация, RotaTeq.

V.K. TATOCENKO, MD, Prof., Scientific Center of Children's Health, Moscow
ROTAVIRUS VACCINATION

Rotavirus (RV) infection (RVI) which causes acute gastroenteritis (RVGE) is among the most common infectious diseases in children in both developing and developed countries. Before the name RV was invented, the disease was designated as “toxic dyspepsia”, “our cholera” - “cholera nostra”. According to the WHO, in 2008 RV caused 453 thousand children's deaths worldwide, mostly in the developing countries; RV mortality is 80 per 100 thousand. Annually, at least 2 million children are admitted to hospitals with RVGE; according to data from 35 countries, RV causes 40% (34–45%) of all diarrhea [1].

Keywords: children, rotavirus infection, vaccination, RotaTeq.

Основным и наиболее тяжелым проявлением РВГЭ является обезвоживание, в странах с неразвитой системой здравоохранения летальность значительна (0,3%), в развитых странах основная проблема – большая нагрузка на стационары для проведения внутривенной регидратации. Болеют и старшие дети, и взрослые, мы часто видим семейные вспышки [2, 3].

По данным российских авторов [4], доля РВИ в структуре острых кишечных инфекций (ОКИ) у детей в возрасте до 5 лет достигает 47% (рис. 1), в то время как у детей более старшего возраста – лишь 12,2%, что согласуется с зарубежными данными – 31–87% [5, 6]. Определение заболеваемости РВГЭ затрудняется неполнотой регистрации, однако и регистрируемые данные (1 100–1 300 на 100 тыс. детей 0–2 лет) говорят о серьезности проблемы. С внедрением современных простых методов диагностики РВИ показатель заболеваемости растет, однако маловероятно, что в статистику попадут больные с нетяжелыми амбулаторными формами.

В России циркулируют те же генотипы РВ, что и в других странах, хотя их спектр часто меняется. При изучении 515 образцов генотипы G1P [8] выявлены в 44,9%, G4P [8] – в 40,0%, G2P [4] – в 8,5% и G3P [8] – в 6,6% (рис. 2) [8].

Ротавирусная инфекция – основная нозокомиальная инфекция в детских больницах, среди причин внутрибольничных диарей она составляет в разные сезоны от 31 до 87%. В странах Европы в «ротавирусный сезон» РВИ диагностируется у 5–27% всех госпитализированных детей раннего и грудного возраста [9]. Меры предотвращения внутрибольничной инфекции (мытье рук, перчатки, изоляция) малоэффективны [10]. Детские больницы – важный источник распространения ротавирусной инфекции: в Австрии, Германии и Швейцарии соответственно

56,9, 69,0 и 48,6% всех случаев ротавирусных диарей имели больничное происхождение [11]. По нашим данным, от общего числа госпитализируемых детей с РВГЭ лишь половина заболевает дома, 40% заражаются в других больницах, 10% – в нашем отделении.

Ротавирусная инфекция – важная причина неоправданного применения антибиотиков, в т. ч. аминогликозидов внутрь, что отражает устаревшее представление о вирусно-бактериальной природе детских диарей [12]. По данным А.И. Грековой и Л.П. Жарковой, в 11 стационарах 8 регионов России антибиотики получали 85% детей с диагнозом РВГЭ, водянистая диарея (в 37% – аминогликозиды внутрь) [13]. Польские авторы нашли, что антибиотики назначались детям в возрасте до 2 лет по поводу вирусной диареи в 61,7% [14].

В отсутствие этиотропной терапии основой лечения РВГЭ является регидратация; для борьбы с рвотой одобрено применение ондансетрона, несколько сократить длительность диареи способны Смекта и некоторые препараты лактобактерий, к примеру рацекадотрил [15].

Рисунок 1. Ротавирус в структуре ОКИ у детей до 5 лет [4]

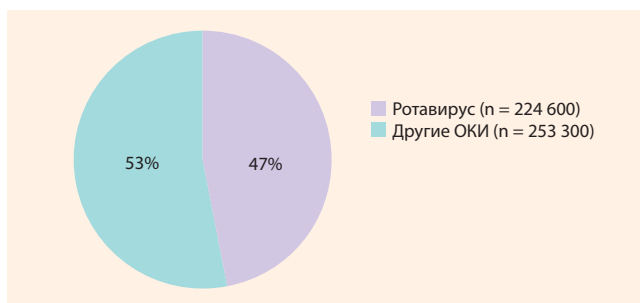
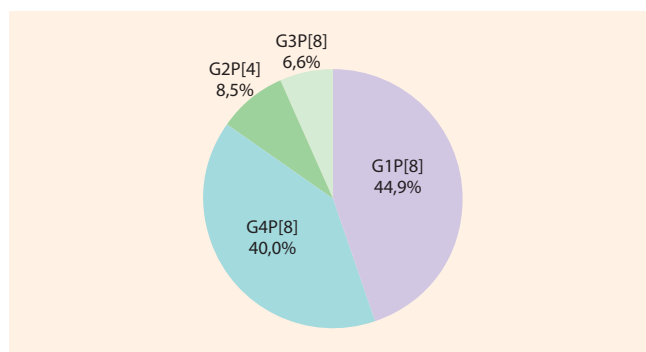


Рисунок 2. Спектр генотипов РВ в России

У перенесших РВИ формируется специфический иммунитет, повторная РВИ (любым генотипом вируса) протекает легко. Три перенесенные инфекции обеспечивали 99%-ную защиту от легкой диареи и 74%-ную защиту от бессимптомной инфекции [16]. На этом основано введение 3 доз вакцины, что предотвращает среднетяжелые и тяжелые формы инфекции у детей раннего возраста. Такой подход позволяет снизить смертность от РВГЭ, другие медико-социальные и экономические последствия болезни, потребности в экстренной медицинской помощи и госпитализации, частоту нозокомиальной инфекции, а также, как оказалось, создать коллективный иммунитет со снижением заболеваемости непривитого населения.

Вакцинопрофилактика РВИ стала возможной с 2006 г., когда были созданы 2 живые вакцины, основанные на ротавирусах человека: РотаТек (лицензированная в России) и Ротарикс. Вакцина РотаТек создана с учетом способности ротавирусов к рекомбинации генетического материала. Она содержит 5 реассортантных вирусов на основе человеческих и бычьего (непатогенного для человека) штаммов; 4 реассортанта несут на наружной оболочке поверхностные белки VP7 серотипов G1, G2, G3, G4 человеческих штаммов ротавируса и VP4 серотипа P7 [5] бычьего штамма; 5-й реассортант – белок P1A [8] от человеческого и белок G6 от бычьего родительских штаммов. При введении трех доз РотаТека наблюдается почти трехкратный рост титра антител более чем у 95% привитых.

Испытания РотаТека (68 тыс. детей) показали снижение в 1-й год риска РВГЭ любой тяжести на 74%, а тяжелого РВГЭ – на 98%, в 2-й год – на 88%; риска госпитализации – на 96%, обращения в отделения неотложной помощи – на 94%, к врачу – на 86%, числа дней нетрудоспособности – на 87% (рис. 3). Эффект РотаТека проявляется в отношении серотипов G1 (95%), G3 (93%), G4 (89%) и G9 (100%) [17].

Массовая вакцинация была начата в США, плацебо-контролируемые исследования вакцины РотаТек показали, что ее эффективность в отношении обращений по поводу РВГЭ в отделения неотложной помощи и госпитализации составила 100%, по поводу гастроэнтеритов любой этиологии – 59%. В отношении амбулаторных случаев эффективность составила 96 и 28% соответственно [18].

По данным 67 референс-лабораторий США, выделение РВ сократилось на 60–80%, полностью исчезла

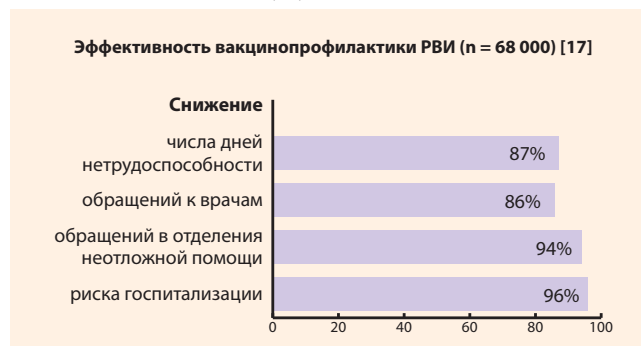
сезонность РВГЭ, выявляемых обычно как спорадические случаи [18]. Опубликованные данные других авторов говорят о почти полном прекращении госпитализации по поводу РВГЭ, а также о косвенном эффекте вакцинации – снижении заболеваемости непривитых благодаря снижению циркуляции РВ, которая вносит 4–10% эффективности вакцинации [19].

В Австралии вакцинация снизила у детей 0–5 лет частоту госпитализации по поводу РВГЭ на 83%, по поводу по поводу ГЭ любой этиологии – на 43%; госпитализация детей 5 лет из невакцинированной когорты снизилась шестикратно [20].

В Европе получены столь же четкие предлицензионные данные об эффективности РотаТека: 94% в отношении обращения в отделения неотложной помощи и 96% – госпитализации [21] (в Финляндии – 100% в отношении госпитализации [22]). Проведение массовой вакцинации в Бельгии, Австрии, Финляндии, Германии показало тем более выраженное снижение частоты тяжелых форм РВГЭ, чем выше был охват прививками. При этом частота госпитализации детей с гастроэнтеритами любой этиологии снизилась на 25–60% [21]. Полный курс РотаТека (данные когорты в 250 тыс. детей) снижает на 18–21% частоту судорог (фебрильных и афебрильных) у детей 8–18 мес. (судороги, вероятно, отражают воздействие на ЦНС в течение РВГЭ-, РНК-вириемии) [23, 24]. Наряду со снижением госпитализации, массовая вакцинация позволила на 71% снизить частоту нозокомиальных РВИ [25].

Несколько меньшую эффективность имеют РВ-вакцины в развивающихся странах, вероятно, из-за интерференции в кишечнике с широко распространенными энтеровирусами. Так, в отношении тяжелого РВГЭ эффективность РотаТека составила 43% в Бангладеш, 65% – в Гане, 73% – во Вьетнаме и 83% – в Кении [22]. В Ботсване за два года массовой вакцинации госпитализация детей 0–5 лет по поводу гастроэнтерита любой этиологии снизилась на 23%, а смертность детей 0–2 лет – на 22% [26].

Безопасность вакцины РотаТек, как и вакцины Ротарикс, тщательно изучалась в предрегистрационных испытаниях: не было выявлено существенной разницы в неблагоприятных событиях в основной группе и группе

Рисунок 3. Снижение показателей при РВИ на фоне вакцинопрофилактики (%)

плацебо, а риск развития кишечной инвагинации у вакцинированных был на 20% ниже [17]. Однако в постлицензионных исследованиях в Австралии, Мексике, США было выявлено незначительное повышение риска кишечной инвагинации (менее чем на 10% – порядка 0,7–2 на 100 тыс.), в основном в течение 7 дней после введения 1-й дозы вакцины [21]. Недавние исследования в Германии показали, что при введении 1-й дозы РотаТека ребенку в возрасте до 89 дней риск инвагинации не повышается, тогда как при введении 1-й дозы между 90 и 179 днями жизни ребенка относительный риск повышается [27]. Эти данные говорят о важности соблюдения сроков начала вакцинации и наблюдения за ребенком в первую неделю после введения дозы вакцины и разъяснения родителям.

РотаТек может вводиться одновременно со всеми вакцинами, в т.ч. конъюгированными; исключение составляет оральная полиовакцина (ОПВ), которая может снизить ответ на 1-ю дозу ротавирусной вакцины (в России 1-я доза – ИПВ).

РотаТек вводится внутрь по 2 мл трехкратно. Первая доза препарата вводится детям в возрасте от 6 до 12 нед. Последующие дозы вводятся с интервалом между введениями от 4 до 10 нед. с тем, чтобы закончить вакцинацию к возрасту 6 мес. Допускается введение 3-й дозы до возраста 32 нед. Педиатры часто задают вопрос о возможности применения РотаТека в более позднем возрасте. Ответ – отрицательный, вакцинация имеет целью предотвратить тяжелые формы РВГЭ у детей раннего возраста, что вполне достигается при указанной

выше схеме вакцинации. Более того, безопасность вакцины изучена на большом контингенте детей именно этого возраста, и она у более старших детей непредсказуема.

Вакцина РотаТек эффективна у недоношенных, их вакцинируют в том же календарном возрасте, что и доношенных, в т.ч. если они находятся в стационаре (осторожность – рассеивание вакцинного вируса). Вакцинация подлежат дети от матерей с ВИЧ-инфекцией вне зависимости от ее статуса у ребенка. У детей с более тяжелыми иммунными дефектами и другими тяжелыми болезнями безопасность вакцины не изучалась. Вакцинация возможна и для детей, в семьях которых есть больные иммунодефицитом, в т.ч. СПИДом.

Скорейшее внедрение массовой вакцинации против ротавирусной инфекции в России – одна из наиболее насущных задач. Ведь в России затраты на 1 случай РВГЭ составляют 17 394 руб. [28]. Ежегодная вакцинация 95% детей позволила бы снизить затраты, обусловленные РВГЭ, на 45,31 млрд руб. в год, из них 18,98 млрд руб. – на амбулаторную и 26,33 млрд руб. – на стационарную помощь [29], что окажет огромное положительное влияние на всю организацию помощи детям.

С 2014 г. вакцинопрофилактика ротавирусной инфекции входит в национальный календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям [30]. И теперь каждый регион имеет возможность защитить детей от ротавирусной инфекции. При вакцинации следует уделить внимание охвату для получения необходимого эпидемиологического результата.



ЛИТЕРАТУРА

1. WHO position paper January 2013 – Rotavirus vaccines. *Weekly epid. Rec.*, 2013, 88(5): 49–64.
2. Soriano-Gabarro M, Mrukowicz J, Vesikari T, Verstraeten T. Burden of rotavirus disease in European Union countries. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2006, 25(1): S7–11.
3. Parashar UD, Gibson CJ, Bresee JS, Glass RI. Rotavirus and Severe Childhood Diarrhea. *Emerg Infect Dis.*, 2006, 12: 304–306.
4. Подколзин А.Т., Мухина А.А., Шипулин Г.А. и др. Изучение этиологии острых кишечных инфекций у детей, госпитализированных в инфекционные отделения стационаров Москвы. *Инфекционные болезни*, 2004, 2(4): 85–91.
5. Fruhwirth M, Heininger U, Ehlen B et al. International variation in disease burden of rotavirus gastroenteritis in children with community- and nosocomially acquired infection. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2001, 20: 784–791.
6. Oh DY, Gaedicke G, Schreier E. Viral agents of acute gastroenteritis in German children: prevalence and molecular diversity. *J Med Virol.*, 2003, 71: 82–93.
7. Таточенко В.К., Озерцовский Н.А., Федоров А.М. Иммунопрофилактика, 2014. М.: Педиатр, 2014.
8. Podkolzin EB, Fenske N, Abramycha Yu. Hospital-Based surveillance of rotavirus and other viral agents of diarrhea in children and adults in Russia, 2005–2007. *J Infect Dis*, 2009, 200: S228–33.
9. Gleizes O, Desselberger U, Tatchenko V et al. Nosocomial rotavirus infection in European countries: a review of the epidemiology, severity and economic burden of hospital-acquired rotavirus disease. *Pediatr Infect Dis J.*, 2006 Jan, 25(1 Suppl): S12–21.
10. Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням, межрегиональная общественная организация «Ассоциация Врачей». Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным ротавирусной инфекцией. СПб., 2014.
11. Foppa IM, Karmaus W, Ehlen B et al. Health care-associated rotavirus illness in pediatric inpatients in Germany, Austria, and Switzerland. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2006, 27: 633–5.
12. The rational use of drugs in the management of acute diarrhea in children. World Health Organization, 1990.
13. Грекова А.И., Жаркова Л.П. Выбор антибактериальной терапии острых кишечных инфекций у детей (Результаты многоцентрового аналитического исследования). *Педиатр. фарм.*, 2007, 4(4):16–19.
14. Oldak E, Rozkiewicz D, Sulik A, Pogorzelska E, Al-Hwish MA. Antibiotic use for acute gastroenteritis in ambulatory care of children before and after implementation of the healthcare system reform in Poland. *Pol Merkuriusz Lekarski*, 2006, 20(116): 155–158.
15. Guarino A, Ashkenaz S, Gendrel D et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: Update 2014. *JPGN*, 2014, 59 (1): 132–152.
16. Velázquez FR, Matson DO, Calva JJ et al. Rotavirus infections in infants as protection against subsequent infections. *N Engl J Med*, 1996 Oct 3, 335(14): 1022–8.
17. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med*, 2006 Jan 5, 354(1): 23–33.
18. Tate JE, Panozzo CA, Payne DC, Decline and change in seasonality of US rotavirus activity after the introduction of rotavirus vaccine. *Pediatrics*, 2009 Aug, 124(2): 465–71.
19. Topachevskiy O, Van Effelterre T, Standaert B. *ESPID* 31, Milano, 2013, #848.
20. Clarke MF, Davidson GP, Gold MS, Marshall HS. Direct and indirect impact on rotavirus positive and all-cause gastroenteritis hospitalizations in South Australian children following the introduction of rotavirus vaccination. *Vaccine*, 2011 Jun 24, 29(29–30): 4663–7.
21. Vesikari T, Van Damme P, Giaquinto C et al. European Society for Paediatric Infectious Diseases Consensus Recommendations for Rotavirus Vaccination in Europe. Update 2014. *Pediatr Infect Dis J*, 2015, 34(6): 635–643.
22. Vesikari T. Rotavirus vaccination: a concise review. *Clinical Microbiology and Infection*, 2012, 18(Supplement 5): 54–63.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.