

Т.А. Гречуха¹, Н.Е. Ткаченко¹, 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, Москва, Российская Федерация

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

Новые возможности профилактики инфекционных заболеваний. Вакцинация от ротавирусной инфекции

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, стр. 1, тел.: (495) 967-14-20

Статья поступила: 02.08.2013 г., принята к печати: 18.11.2013 г.

Статья посвящена проблеме бремени ротавирусной инфекции. Ротавирусная инфекция — ведущая причина смертности среди детей до 5 лет, она также представляет большую угрозу для здравоохранения. Начиная с 2005 г., в мире активно осуществляется профилактика ротавирусной инфекции. Накоплен достаточный опыт по эффективности и безопасности данной вакцины. В ходе исследований, проводимых в зарубежных странах, выявлен популяционный эффект вакцинации. Авторы приводят данные об эффективности и безопасности вакцины, установленные в ходе проведенных клинических исследований зарубежными учеными.

Ключевые слова: ротавирус, вакцинопрофилактика, эффективность, безопасность, популяционный иммунитет.

(Педиатрическая фармакология. 2013; 10 (6): 6–9)

Ротавирусная инфекция (ротавирусный гастроэнтерит, кишечный грипп) — одна из форм острой кишечной инфекции, возбудителем которой является ротавирус семейства *Reoviridae*. Он содержит в своем составе геном из 11 сегментов двуспиральной РНК, кодирующий 6 структурных (VP1–VP4, VP6, VP7) и 6 неструктурных (NSP1–NSP6) белков. Двухцепочечная РНК окружена тремя слоями: ядром, внутренним и внешним капсидом. Внешний капсид состоит из 2 белков — VP7 и VP4, к каждому из которых вырабатываются нейтрализующие антитела, специфичные по серотипу (рис. 1). Во внутреннем капсиде находится белок VP6, а в ядре — VP2,

которые являются антигенными детерминантами для серогрупп ротавируса [1].

Ротавирус имеет двойную видовую систему на основе генетического различия в генах, кодирующих VP7 и VP4: система обеспечивает классификацию по G (VP7, гликопротеин) и P (VP4, протеазчувствительный) генотипам. На сегодняшний день существует 23 G-генотипа и 32 P-генотипа, идентифицированных у людей и животных. Доказано, что 90% всех циркулирующих штаммов относятся к одному из 5 общеизвестных генотипов (G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8], G9P[8]). Тем не менее существует значительная изменчивость во времени

T.A. Grechukha¹, N.E. Tkachenko¹, L.S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}

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

² First Sechenov Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

³ Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow

New Prevention Opportunities of Infectious Diseases. Vaccination Against Rotavirus

The article covers the problem of the burden of rotavirus disease. Rotavirus infection is the leading cause of mortality among children under 5 years of age and is a major problem for a public healthcare. The world is actively engaged in the prevention of rotavirus infection since 2005. There is a lot of data on the efficacy and safety of this vaccine. Different foreign investigations have shown the herd immunity of the vaccine. The authors present data about the effectiveness and safety of vaccines, established during clinical studies of the foreign scientists.

Key words: rotavirus vaccination, efficacy, safety, population immunity.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2013; 10 (6): 6–9)

и географическом распространении ротавирусных генотипов во всем мире [1]. Даже на территории Российской Федерации (РФ) в зависимости от региона преобладают различные серотипы ротавируса (рис. 2) [2].

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

На сегодняшний день ротавирусная инфекция является серьезной проблемой для системы здравоохранения многих стран. В период с 1986 по 2000 г. во всем мире было зафиксировано 111 млн случаев ротавирусного гастроэнтерита, из них 2 млн составляли госпитализации и 440 тыс. случаев — ежегодные летальные исходы среди детей первых 5 лет жизни. К 5-летнему возрасту многие дети переносят ротавирусную инфекцию [3].

Ротавирусная инфекция — самая распространенная причина диарей у детей младше 5 лет, ее доля в структуре острых кишечных инфекций (ОКИ) на территории РФ составляет 46,6% [2]. За последние 10 лет заболеваемость ротавирусным гастроэнтеритом в стране увеличилась в 7 раз и в 2010 г. составила 72 случая на 100 тыс. населения [4]. В настоящее время в России у детей в возрасте младше 5 лет ежегодно регистрируется 166 215 случаев ротавирусного гастроэнтерита [5].

Ротавирусная инфекция является и серьезным экономическим бременем для системы здравоохранения. Так, например, в Соединенных Штатах Америки до внедрения вакцины от ротавирусной инфекции ежегодно отмечалось 410 тыс. случаев обращений к врачу, 70 тыс. госпитализаций, 272 тыс. случаев обращений в отделения неотложной помощи, что в суммарном отношении привело к затратам в размере 1 млрд долларов [3]. В России, по расчетным данным, стоимость 1 случая ротавирусного гастроэнтерита (РВГ) составляет 17 394 рублей, но для более детальных расчетов требуются дальнейшие исследования в этой области [5].

Принимая во внимание высокую контагиозность ротавирусной инфекции (РВИ), ее широкую распространенность, отсутствие специфических средств лечения, а также возможность неблагоприятных последствий и экономического ущерба, связанного с лечением, необходимо проведение эффективной профилактики данного заболевания. В настоящее время наиболее действенным методом профилактики является вакцинация. В мире лицензировано две вакцины против РВИ: моновалентная (Ротарикс, ГлаксосмитКляйн, Бельгия) и пентавалентная (РотаТек, MSD Фармасьютикалс, подразделение Мерк, США). В РФ зарегистрирована живая пентавалентная вакцина РотаТек, которая защищает от 5 серотипов РВИ: G1, G2, G3, G4 и серотипов G, содержащих P[8]. Вакцина показана детям в возрасте от 6 до 32 нед, так как именно в этом возрасте течение РВИ имеет максимальную тяжесть. Это оральная вакцина, она совместима с другими вакцинами Национального календаря прививок РФ [6]. Согласно инструкции по применению препарата, вакцина вводится трехкратно, причем первая доза должна быть введена между 6–15-й нед жизни, последняя доза — до 8 мес жизни, интервал между дозами составляет минимум 4 нед. Рекомендуемая схема введения — 2–3–4,5 мес (две последние дозы вводятся совместно с АКДС).

Рис. 1. Строение ротавируса

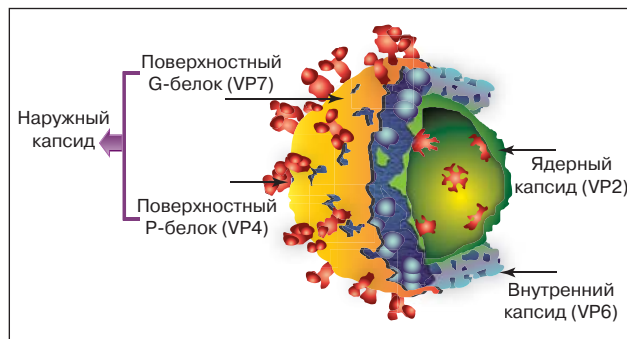
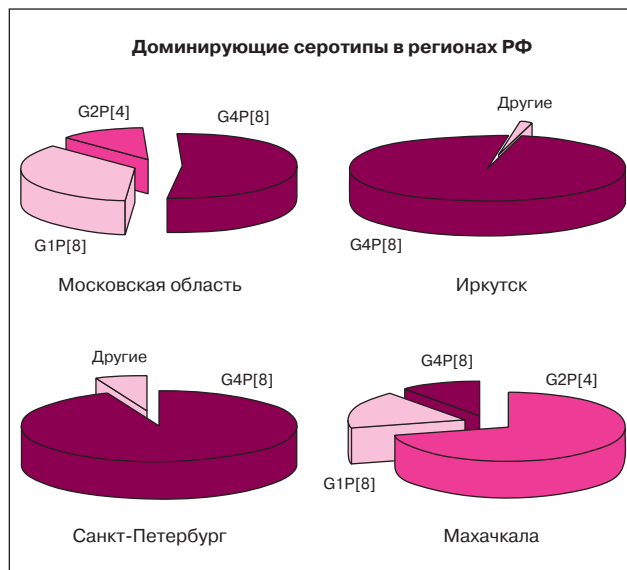


Рис. 2. Доминирующие серотипы на территории Российской Федерации

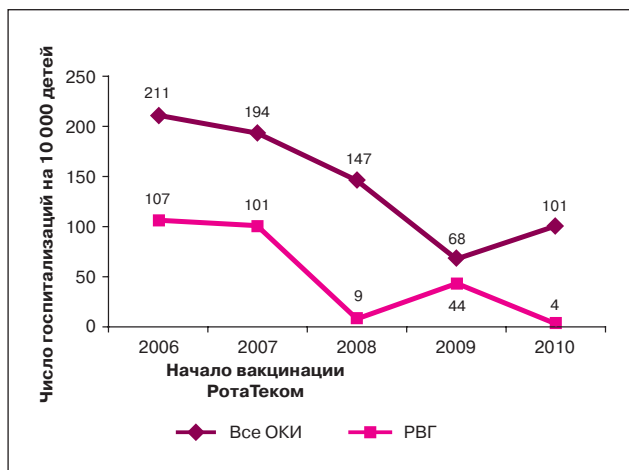


ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВАКЦИНАЦИИ

Вакцина РотаТек активно используется в течение последних 7 лет во всем мире. В настоящее время накоплен большой опыт по эффективности вакцинации в различных регионах. Одно из исследований выполнено в США в течение 2 сезонов РВ-инфекции. Под наблюдением находились 2 группы пациентов: 33 140 пациентов, вакцинированных пентавалентной вакциной против РВИ, и 26 167 человек, получивших АаКДС-вакцину, но не привитых от РВ-инфекции. Эффективность вакцинации в отношении тяжелых гастроэнтеритов, требующих госпитализации и обращения за неотложной помощью, составила 100% (95% доверительный интервал 87–100) в сравнении с невакцинированными; в отношении острых гастроэнтеритов неротавирусной этиологии — 59% (47–69%). Среди амбулаторных пациентов эффективность вакцинации в отношении РВГ составляла 96% (76–100%), а в отношении неротавирусных гастроэнтеритов — 28% (22–33%). Как следствие, уменьшилось количество амбулаторных визитов на 100% [3].

В 2008 г. в США были получены первые положительные результаты вакцинации по поводу ротавирусной инфекции: количество идентифицированных случаев РВ-инфекции снизилось на 64%, количество госпитали-

Рис. 3. Количество госпитализаций по поводу острых и ротавирусных гастроэнтеритов у детей младше 3 лет



Примечание. ОКИ — острые кишечные инфекции, РВГ — ротавирусный гастроэнтерит.

заций, связанных с РВ-инфекцией, — на 45% [7]. Также снизилось количество обращений пациентов в возрасте 5–24 года по поводу острых гастроэнтеритов, что свидетельствует о наличии популяционного иммунитета у вакцины. Другие данные (Payne D. et al., PAS, 2009) свидетельствуют о снижении госпитализаций по поводу РВГ на 96,3, а также общего количества ОКИ любой этиологии на 52,1% среди детей младше 3 лет (рис. 3) [7].

По данным австралийских ученых, введение в Национальный календарь прививок вакцинации от ротавирусной инфекции за 3-летний период наблюдения привело к снижению госпитализаций на 68–75% (в зависимости от региона). Лабораторно подтвержденные эпизоды РВГ за 8-летний период наблюдения также резко снизились [6].

В странах Латинской Америки (исследование проводилось в 4 странах) после внедрения вакцинации смертность от ОКИ любой этиологии снизилась на 22–41%, а количество госпитализаций, связанных с ОКИ, снизилось на 17–51% [8].

БЕЗОПАСНОСТЬ ВАКЦИНАЦИИ

При оценке безопасности вакцины 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 составила 0,1% в группе вакцинированных и 0,2% в группе плацебо [9, 10].

Таблица 1. Нежелательные явления, возникающие на введение вакцины, наблюдаемые в течение 42 дней после каждой дозы

Нежелательные явления	РотаТек (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

Наиболее частыми нежелательными явлениями, регистрируемыми после применения вакцины (0,02–2,6%), являлись инфекции верхнего дыхательного тракта, диарея, рвота, острый средний отит, раздражительность, кашель (табл. 1).

В проспективном пострегистрационном исследовании проанализирован риск возникновения инвагинации кишечника и болезни Кавасаки у 85 150 детей, получивших одну и более доз РотаТек [9]. За 30-дневный период наблюдения после использования вакцины статистически значимой разницы между пациентами с болезнью Кавасаки и инвагинацией кишечника по сравнению с общей популяцией не выявлено. Также не было статистически значимой разницы в числе данных побочных эффектов у детей, получивших РотаТек, по сравнению с контрольной группой пациентов, получивших АКДС (n = 62 617). Было подтверждено 6 случаев инвагинации кишечника у детей, получивших РотаТек, и 5 — у детей, получивших АКДС — 0,8 (0,22; 3,52); зафиксирован 1 случай болезни Кавасаки у ребенка, получившего РотаТек, и 1 случай у ребенка, получившего АКДС — 0,7 (0,01; 55,56) [9].

Таким образом, отсутствует связь между вакцинацией РотаТек и развитием инвагинации кишечника или болезни Кавасаки.

ПОПУЛЯЦИОННЫЙ ИММУНИТЕТ

Косвенная защита возникает в результате уменьшения передачи инфекционного агента в обществе и усиливает прямые преимущества вакцинации среди вакцинированных и невакцинированных людей.

В последнее время все чаще выявляется взаимосвязь по снижению эпизодов РВГ у вакцинированных пациентов, а также их родителей и взрослых. Так, на территории США начиная с 2008 г. при активной вакцинации малышей снизилось количество эпизодов ротавирусных гастроэнтеритов у взрослых на 48,4% (как среди амбулаторных пациентов, так и среди пациентов, требующих лечения в стационаре) [11, 12].

В мировой практике накоплены данные по наличию непрямого иммунитета к ротавирусу (данные Сальвадора, США, Австралии) [13].

Необходимо отметить, что популяционный иммунитет особенно важен для детей старшего возраста, а также взрослых, поскольку эти контингенты неспособны защитить себя от данной инфекции, а контакт с носителем может привести к возникновению заболевания в острой форме. Особенно актуальным это становится для пожилых людей и лиц с хроническими заболеваниями [13].

По оценочным данным, популяционный иммунитет при массовой вакцинации РВИ позволяет на 20% уменьшить прямые расходы системы здравоохранения, что также является важным аспектом [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время вакцинация от ротавирусной инфекции внедрена в 53 странах мира [14–17]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует данную вакцину как приоритетную. Мировая распространенность ротавирусной инфекции даже при условии высоких гигиенических стандартов свидетель-

ствует о высоком уровне передачи вируса и актуальности вакцинации как для развитых, так и для развивающихся стран. Кроме того, ротавирусная инфекция сопряжена с большими экономическими затратами для системы здравоохранения любой страны, которые возможно снизить, внедрив вакцинацию.

Одним из самых важных аспектов является снижение детской смертности. Так, например, в подтверждение эффективности ротавирусной вакцины, ее применение в Мексике в течение первых трех лет позволило сократить количество смертей у детей на 700 в год.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Carl D. Kirkwood, Karen Boniface, Graeme L. Barnes. Distribution of Rotavirus Genotypes After Introduction of Rotavirus Vaccines, Rotarix and RotaTeq, into the National Immunization Program of Australia. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2011; 30 (1): 48–53.
2. Подколзин А. Т., Петухов Д. Н., Веселова О. А. Данные о циркуляции ротавирусов группы А в РФ в зимний сезон 2011–2012 гг. Публикация референс-центра по мониторингу возбудителей кишечных инфекций. URL: <http://www.epid-oki.ru>
3. Florence T. Wang, Christopher T. Mast, Roberta J. Glass et al. Effectiveness of the Pentavalent Rotavirus Vaccine in Preventing Gastroenteritis in the United States. *Pediatrics*. 2010; 208–213.
4. Резолюция участников совета экспертов по теме «Бремя ротавирусной инфекции в Российской Федерации и потребность в специфической профилактике». Москва. 2011.
5. Костинов М. П. Экономическая эффективность вакцинации против ротавирусной инфекции в Российской Федерации. *Журнал микробиологии и эпидемиологии*. 2012; 3.
6. Roger I. Glass, Manish Patel, Umesh Parashar. Lessons From the US Rotavirus Vaccination Program. *JAMA*. October 19, 2011; 306 (15): 1701–1702.
7. Mary A. Staat, Daniel C. Payne et al. Effectiveness of Pentavalent Rotavirus Vaccine Against Severe Disease. *Pediatrics*. 2011; 267–274.
8. Ben A. Lopman, Daniel C. Payne, Jacqueline E. Tate et al. Post-licensure experience with rotavirus vaccination in high and middle income countries; 2006 to 2011. *Current Opinion in Virology*. 2012; 2: 434–442.

Исходя из вышеперечисленных фактов, ВОЗ рекомендует включение ротавирусной вакцины в национальные программы для иммунизации детей по всему миру как приоритетной, независимо от уровня дохода населения [10].

В связи с регистрацией новой вакцины в России в конце 2011 г. был проведен Совет экспертов и принята резолюция с рекомендациями региональным органам здравоохранения по включению вакцинации против РВИ в Национальный календарь прививок и в региональные программы иммунопрофилактики [4].

9. Stephen B. Lambert, Cassandra E. Faux et al. Early evidence for direct and indirect effects of the infant rotavirus vaccine program in Queensland. *MJA*. 2009; 191: 157–160.
10. Гречуха Т. А., Галицкая М. Г., Гайворонская А. Г., Намазова-Баранова Л. С. Ротавирусная инфекция. Как действительно защитить детей от тяжелых гастроэнтеритов? *Педиатрическая фармакология*. 2013; 10 (5): 14–17.
11. URL: <http://www.rotateq.com>
12. Evan J. Anderson, Deanna B. Shippee et al. Indirect Protection of Adults From Rotavirus by Pediatric Rotavirus Vaccination. *Clinical Infectious Diseases*. 2013; 56 (6): 755–760.
13. Ben A. Lopman, Aaron T. Curns, Catherine Yen et al. Infant Rotavirus Vaccination May Provide Indirect Protection to Older Children and Adults in the United States. *The Journal of Infectious Diseases*. 2011; 204: 980–986.
14. URL: <http://sites.path.org/rotavirusvaccine/rotavirus-advocacy-and-communications-toolkit/country-introduction-maps-and-list/>
15. Federico Martinon-Torres, Marta Bouzon Alejandro, Lorenzo Redondo Collaz et al. Effectiveness of rotavirus vaccination in Spain. *Human Vaccines*. July 2011; 7 (7): 757–761.
16. Hemming M., Vesikari T. Genetic diversity of G1P [8] rotavirus VP 7 and VP8 antigens in Finland over a 20-year period: No evidence for selection pressure by universal mass vaccination with RotaTeq vaccine. *Infection, Genetics and Evolution*. 2013; 19: 51–58.
17. Manish M. Patel, Duncan Steele et al. Real-world Impact of Rotavirus Vaccination. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. January 2011; 30 (1).

Информация для педиатров



МРТ

Исследование проводится на современном томографе 1,5 Тесла с высоким разрешением (8 каналов).

Для детей и взрослых пациентов:

- МРТ головного мозга.
- МРТ спинного мозга и позвоночника с возможностью визуализации сосудов шеи.
- МР ангиография головного мозга (как с контрастным усилением, так и без введения контрастного препарата).

- МРТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства.
- МРТ малого таза.
- МРХПГ — неинвазивная безконтрастная визуализация билиарной системы.
- МР урография — неинвазивная безконтрастная визуализация чашечно-лоханочной системы, мочеточников и мочевого пузыря.
- МРТ суставов.
- МРТ детям раннего возраста с анестезиологическим пособием (применение масочного наркоза для медикаментозного сна).

Кроме того, проводятся исследования минеральной плотности костной ткани на современном денситометре Lunar Prodigy:

- Денситометрия поясничного отдела позвоночника.
- Денситометрия тазобедренных суставов.
- Денситометрия предплечья.
- Денситометрия по программе Total Body.

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62. Отдел лучевой диагностики КДЦ НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения НЦЗД РАМН
Тел.: 8 (499) 134-10-65.