



Еженедельный эпидемиологический бюллетень

1 февраля 2013 г., 88-й год
№ 5, 2013, 88, 49-64

<http://www.who.int/wer>

Ротавирусные вакцины

Документ по позиции ВОЗ - январь 2013 года

В соответствии с возложенными на организацию обязанностями предоставлять государствам-членам информацию по политике в области здравоохранения ВОЗ публикует серию регулярно обновляемых документов с изложением своей позиции по вакцинам и их комбинациям, которые используются против болезней, представляющих международное значение для общественного здравоохранения. Эти документы, в первую очередь, касаются использования вакцин в рамках широкомасштабных программ иммунизации, они обобщают основную информацию о соответствующих болезнях и вакцинах и излагают текущую позицию ВОЗ относительно использования вакцин в глобальном контексте.

Документы рассматриваются внешними экспертами и сотрудниками ВОЗ, затем рассматриваются и утверждаются Стратегической консультативной группой экспертов ВОЗ (СКГЭ) по иммунизации¹. Эти документы предназначены для использования, в основном, сотрудниками национальных служб здравоохранения и руководителями программ иммунизации. Они могут также представлять интерес для международных финансирующих агентств, производителей вакцин, медицинской общественности, научных изданий и населения. Описание процесса разработки документов по позиции в отношении вакцин можно найти по адресу http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf

Этот документ заменяет соответствующий документ по позиции ВОЗ 2007 года и его обновленный вариант 2009 года, он обобщает последние данные в этой области, особенно относительно потенциала ротавирусных вакцин по дальнейшему снижению смертности благодаря использованию более гибких календарей прививок. В конце документа представлены все рекомендации ВОЗ, которые отражают и точку зрения СКГЭ. Последний раз ротавирусные вакцины обсуждались на совещании СКГЭ в апреле 2012 года. Данные, представленные на этом совещании, можно найти по адресу <http://www.who.int/immunization/sage/previous/en/index.html>

Общие сведения

Эпидемиология

Ротавирусы инфицируют почти каждого ребенка до достижения им возраста 3-5 лет и являются в мире основной причиной возникновения тяжелой диареи с дегидратацией организма детей в возрасте до 5-ти лет. В странах с низкими доходами населения средний возраст первичного заболевания ротавирусной инфекцией колеблется от 6 до 9 месяцев (80% случаев наблюдается среди детей младенческого возраста младше 1 года), тогда как в странах с высокими доходами населения первый эпизод инфекции может иногда проявляться в возрасте 2-5 лет, хотя большинство случаев все-таки

¹ См. <http://www.who.int/immunization/sage/en>

наблюдается среди детей младенческого возраста (65% случаев наблюдается в возрасте до 1 года)². В большинстве стран Азии и Африки с низкими доходами населения эпидемиология ротавирусной инфекции характеризуется одним или более эпизодами относительно интенсивной циркуляции вируса на фоне обычной передачи вируса в течение года, тогда как в странах с высокими доходами населения умеренного климата типичной является выраженная зимняя сезонность. Это отличие, а также различия в доступности медицинской помощи и сочетанной детской заболеваемости, приводят к разным уровням бремени ротавирусной инфекции в странах с низкими и высокими доходами населения³.

По расчетам ВОЗ, в 2008 году в мире было приблизительно 453 000 (420 000 – 494 000) смертельных исходов среди детей, ассоциированных с заболеванием ротавирусным гастроэнтеритом (РВГЭ) (обновленные расчеты ВОЗ смертности на глобальном уровне скоро будут опубликованы). Эти случаи смерти представляют собой 5% от всех случаев смерти среди детей, а уровень смертности по причине ротавирусной инфекции составляет 86 на 100 000 среди детей в возрасте младше 5 лет. Около 90% всех случаев смерти, связанных с ротавирусной инфекцией, наблюдается в странах Африки и Азии с низким уровнем доходов населения, что связано с недостатками медицинского обслуживания в них. Национальные уровни смертности по этой причине колеблются от 474/100 000 (Афганистан) до менее 1/100 000 (63 страны); в 4-х странах (Афганистан, Бурунди, Сомали и Чад) показатель смертности превышает 300/100 000⁴.

Каждый год в период до внедрения вакцины (1986-2000 гг.) более 2-х миллионов детей в мире госпитализировалось по поводу ротавирусной инфекции⁵. По последним данным дозорного эпиднадзора на основе случаев госпитализации по поводу ротавирусной инфекции, полученным из 35 стран, представляющих шесть регионов ВОЗ и разные уровни экономического развития, в среднем 40% (колебания от 34% до 45%) госпитализаций по поводу диареи у детей в возрасте младше 5 лет было связано с ротавирусной инфекцией⁶. Всеобщее распространение ротавирусной инфекции даже в условиях высоких гигиенических стандартов говорит о высоком уровне передачи этого вируса.

Возбудитель, заболевание и лабораторная диагностика

Возбудитель

Ротавирусы относятся к семейству *Reoviridae*. Трехслойная вирусная частица содержит в себе геном, состоящий из 11 сегментов двунитевой ДНК, которые кодируют 6 структурных вирусных протеинов (VP) и 5 или 6 неструктуральных протеинов (NVP). Рекомбинация 11 сегментов может иметь место в коинфицированных клетках хозяина в процессе цикла репликации. Формирование рекомбинантов частично ответственно за широкое разнообразие штаммов ротавируса, выделенных в природе; были выявлены даже рекомбинанты штаммов человеческого/животного происхождения. Внешняя оболочка вируса содержит вирусные протеины VP7 и VP4, которые вызывают выработку нейтрализующих антител и, следовательно, рассматриваются важным элементом в формировании защитного иммунитета. Ротавирусы человеческого происхождения имеют, по крайней мере, 12 разных VP7 антигенов (типа G) и 15 разных VP4 антигенов (типа P). Учитывая, что комбинации типов G и P могут варьировать независимо, биномиальная система типирования используется для идентификации штаммов вируса. В настоящее время приблизительно 90% всех случаев ротавирусной инфекции у человека во многих территориях земного шара вызвано 5-ю комбинациями G-P (G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8]) и G9P[8]), при этом превалирует комбинация типа G1P[8]. Однако данные, полученные из стран Азии и Африки, демонстрируют многообразие

² Sanderson C et al. Global review of rotavirus morbidity and mortality data by age and WHO region. Report to WHO/IVB, 2011 (www.who.int/entity/immunization/sage/meetings/2012/april/presentations_background_docs/en/-45k).

³ Detailed review paper on rotavirus vaccines (presented to the WHO Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization in April 2009). Geneva, World Health Organization, 2009. Available from (http://www.who.int/immunization/sage/3_Detailed_Review_Paper_on_Rota_Vaccines_17_3_2009.pdf).

⁴ WHO estimate for January 2012: http://www.who.int/immunization_monitoring/burden/rotavirus_estimates/en/index.html

⁵ Parashar DU et al. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerging Infectious Diseases*, 2003, 9:565–572.

⁶ См. No. 47, 2008, pp. 421–425.

одновременной циркуляции нескольких типов ротавирусов. Превалирующие типы могут изменяться от одного к другому сезонам даже в одной и той же географической территории. Тип ротавируса обычно не связан с тяжестью заболевания. В настоящее время неизвестны лабораторные маркеры ротавирусной вирулентности^{7,8}.

В течение первого эпизода ротавирусной инфекции вирусы выделяются заболевшими в очень большой концентрации ($>10^{12}$ вирусных частиц/грамм) на протяжении нескольких дней со стулом и рвотными массами. Передача вируса происходит преимущественно фекально-оральным путем непосредственно от человека человеку или через загрязненные предметы.

Заболевание

Ротавирусы поражают, в основном, зрелые энтероциты на верхушках ворсинок тонкого кишечника. Разрушение этих клеток снижает абсорбционные свойства ворсинок, что приводит к развитию диареи.

Спектр клинических проявлений ротавирусной инфекции широк – от преходящего жидкого стула до тяжелой диареи и рвоты, вызывающих дегидратацию, нарушение электролитного баланса, шок и смерть. В типичных случаях после инкубационного периода в 1-3 дня заболевание начинается внезапно с подъема температуры и появления рвоты, за которыми следует профузная водянистая диарея. Без адекватного восстановления потери жидкости может развиваться дегидратация. Детальные системы оценки клинических признаков были разработаны для сравнительной оценки тяжести заболевания, особенно при испытаниях вакцины. Желудочно-кишечные симптомы обычно исчезают через 3-7 дней, но могут продолжаться и до 2-3 недель. Хотя в большинстве случаев наступает выздоровление, смертельные исходы по причине РВГЭ могут наблюдаться, в основном, среди детей в возрасте одного года и младше^{2,9,10}.

В настоящее время не существует специфической терапии ротавирусной инфекции. Как и при других детских диареях, основным лечением является восстановление потери жидкости с целью предотвращения дегидратации и применение препаратов, содержащих цинк, которые снижают тяжесть течения заболевания и продолжительность диареи. Солевые растворы низкой осмолярности для регидратации (ORS) являются наиболее эффективным средством для восстановления потери жидкости по сравнению с имевшими место ранее составами растворов. Кроме того, лечебные мероприятия в период диареи включают продолжение питания, включая грудное вскармливание и, в случае отсутствия ORS, использование соответствующих растворов, имеющихся дома¹¹.

Лабораторная диагностика

Диагностика ротавирусного гастроэнтерита нуждается в лабораторном подтверждении. Среди диагностических тестов, имеющихся на рынке, широко используются иммуноферментный анализ, определяющий ротавирусный антиген непосредственно в испражнениях, а также менее чувствительные, но простые в употреблении и быстро дающие результат, тест-полоски и реакция латекс-агглютинации. Обратно-транскриптная полимеразная цепная реакция (ОТ-ПЦР), являющаяся высоко чувствительной в плане определения малых концентраций ротавируса в пробах стула, также используется для идентификации штаммов и дальнейшей дифференциации⁸.

Защитный иммунитет

⁷ Hu L et al. Rotavirus non-structural proteins: structure and function. *Current Opinion in Virology*, 2012, 2:380–388.

⁸ Manual of rotavirus detection and characterization methods (WHO/IVB/08.17). Geneva, World Health Organization, 2009. Available from http://www.who.int/nuvi/rotavirus/WHO_IVB_08.17_eng.pdf, accessed January 2013.

⁹ Gladstone BP et al. Protective effect of natural rotavirus infection in an Indian birth cohort. *New England Journal of Medicine*, 2011, 365:337–346.

¹⁰ Velazquez FR, Matson DO, Calva JJ et al. Rotavirus infection in infants as protection against subsequent infections. *New England Journal of Medicine*, 1996, 335:1022–1028.

¹¹ Oral rehydration salts. Production of the new ORS (WHO/FCH/CAH/06.1). Geneva, WHO/UNICEF, 2006. Available from http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_FCH_CAH_06.1.pdf, accessed January 2013.

Защита от ротавирусной инфекции обусловлена и гуморальным, и клеточным компонентами иммунной системы. В ответ на первичное инфицирование серологический ответ направлен, в основном, против специфического вирусного серотипа (т.е. гомотипический ответ), тогда как более широкий гетеротипический ответ антителами вызывается последующей или последующими эпизодами ротавирусной инфекции¹².

Мониторинг 200 мексиканских детей в период от их рождения до достижения ими двухлетнего возраста путем проведения еженедельных посещений на дому со сбором проб стула, выявил на основе выделения вируса в испражнениях или серологической реакции 316 эпизодов ротавирусной инфекции, при этом 52% случаев были первичными, а 48% - повторными случаями инфекции. Дети, перенесшие 1, 2 или 3 случая инфекции, имеют прогрессивно меньший риск последующего заболевания ротавирусной инфекцией (установленный относительный риск 0,62, 0,40 и 0,34 соответственно) или диареей (установленный относительный риск 0,23, 0,17 и 0,08), чем дети, которые ранее не были заражены. Последующие эпизоды ротавирусной инфекции были значительно менее тяжелыми, чем первые эпизоды ($p=0,02$), и вторые эпизоды были наиболее вероятно вызваны другим типом G ($p=0,05$)¹⁰. Однако при одном исследовании, проведенном в Индии, было показано, что риск возникновения тяжелого заболевания остается после нескольких эпизодов реинфекции⁹.

У лиц с ослабленным иммунитетом естественная ротавирусная инфекция не обязательно ассоциируется с тяжелой диареей или системным расстройством, хотя выделение вируса может быть продолжительным. Однако у лиц с врожденным иммунодефицитом, пересадкой костного мозга или трансплантацией органов иногда может наблюдаться тяжелый, продолжительный и даже со смертельным исходом РВГЭ¹³. В Южной Африке заболеваемость острым РВГЭ, по расчетам, в 2,3 раза (доверительный интервал 95%: 1,8-2,9) больше у ВИЧ-инфицированных, чем у не инфицированных, лиц¹⁴. При исследовании, проведенном в Малави, не было выявлено различия тяжести заболевания ротавирусной инфекцией у госпитализированных детей с ВИЧ-инфекцией и без нее, но из 29 ВИЧ-инфицированных и 45 не инфицированных детей, за которыми было проведено наблюдение, по крайней мере, в течение 3-х недель, 6 ВИЧ-инфицированных (21%) детей выделяли ротавирус, по сравнению с 2-мя выделяющими вирус ВИЧ-неинфицированными (4%) (относительный риск 4,7 [ДИ 95%: 1,0-21,5], $p=0,05$). Выделение вируса не ассоциировалось с диареей¹⁵.

Переменная изменчивость защиты от ротавирусной инфекции полностью не определена, но иммунный ответ на протеины VP4 и VP7 рассматривается, как важный признак. Определение в сыворотке антиротавирусных IgA-антител используется для оценки иммуногенности всех живых аттенуированных ротавирусных вакцин¹⁶.

Ротавирусные вакцины

Существующие в настоящее время вакцины основаны на полученных живых аттенуированных штаммах ротавируса человеческого и/или животного происхождения, которые размножаются в тонком кишечнике человека. На международном рынке имеются две оральные ротавирусные вакцины: моновалентная вакцина (RV1) Rotarix® (GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgium) и пентавалентная вакцина (RV5) RotaTeq® (Merck & Co. Inc., West Point, PA, USA). В этом документе будут использоваться наименования RV1 и RV5 соответственно. Вакцина, основанная на бараньем ротавирусе Ланжоу, производимая Институтом биомедицинских препаратов Ланжоу в Китае, и

¹² Angel J et al. Rotavirus immune responses and correlates of protection. *Current Opinion in Virology*, 2012, 419-425.

¹³ Clark HF et al. Rotavirus vaccines. In: Plotkin S, Orenstein W, Offit P, eds. *Vaccines*, 6th ed. Elsevier Saunders, 2013:669-687.

¹⁴ Groome MJ et al. Five-year cohort study on the burden of hospitalisation for acute diarrhoeal disease in African HIV-infected and HIV-uninfected children: potential benefits of rotavirus vaccine. *Vaccine*, 2012, 30 Suppl 1:A173-178.

¹⁵ Cunliffe NA et al. Effect of concomitant HIV infection on presentation and outcome of rotavirus gastroenteritis in Malawian children. *Lancet*, 2001, 358(9281):550-555.

¹⁶ Guidelines to assure the quality, safety and efficacy of live attenuated rotavirus vaccine Annex 3). Geneva, World Health Organization, 2007, WHO Technical report series 941. Available from <http://www.who.int/entity/publications/trs/areas/vaccines/rotavirus/Annex%203%20rotavirus%20vaccines.pdf>, accessed January 2013.

вакцина Rotavin-M1, производимая предприятием Polyvac во Вьетнаме, не доступны на международном рынке и поэтому в документе не обсуждаются.

Имеется Руководство ВОЗ по обеспечению качества, безопасности и эффективности живых аттенуированных ротавирусных вакцин¹⁵.

Моновалентная ротавирусная вакцина (лиофилизированная и жидкая), полученная на основе человеческого штамма вируса

Вакцина RV1 живая, оральная, полученная на основе штамма G1P[8], который был выделен у ребенка младенческого возраста с гастроэнтеритом. Этот штамм прошел множественное пассирование в культуре тканей и, таким образом, был получен аттенуированный вакцинный штамм RIX4414 с последующей репродукцией в культуре клеток Vero. Первоначально была подготовлена лиофилизированная вакцина, готовая к использованию жидкая форма вакцины, содержащая тот же штамм RIX4414, которая была в дальнейшем разработана в 2-х видах: в виде орального аппликатора и в податливых тубиках. Вакцина должна храниться при температуре 2-8°C в защищенном от света месте и не должна подвергаться замораживанию. Срок годности вакцины 3 года. Каждая доза вакцины содержит не менее 10^{6,0} средних инфицирующих доз (CCID50) живых аттенуированных человеческих G1P[8] ротавирусных частиц. Доза лиофилизированной формы вакцины 1 мл, а жидкой – 1,5 мл. Вакцина должна использоваться сразу же после разведения (в случае лиофилизированной формы) или после открытия контейнера с жидкой вакциной. Если она не используется немедленно, разведенная вакцина RV1 может храниться либо в холодильнике при температуре 2-8°C, либо при температуре окружающей среды ниже 25°C, но в этом случае она должна использоваться в пределах 24-х часов. Все формы выпуска этой вакцины имеют флаконный индикатор (ФТИ 14),

Две дозы вакцины вводятся с интервалом, по крайней мере, в 4 недели. Согласно рекомендации производителя, 1-я доза должна вводиться ребенку в возрасте 6 недель и старше, а 2-я доза до достижения им 24-недельного возраста^{17,18}. Рекомендованный ВОЗ календарь прививок рассматривается ниже в разделе «Рекомендации ВОЗ».

Пентовалентная рекомбинантная ротавирусная вакцина, полученная на основе человеческого и бычьего штаммов вируса

Вакцина RV5 оральная и содержит 5 рекомбинантов ротавирусов, полученных из человеческого и бычьего (WC3) родительских штаммов вируса. Четыре рекомбинанта штамма вируса WC3 экспрессируют один из протеинов VP7 - G1, G2, G3 или G4 человеческих штаммов и протеин VP4 - P7[5] бычьего штамма, тогда как пятый рекомбинант вируса экспрессирует протеин VP4 - P1A[8] бычьего штамма и протеин G6 родительского бычьего штамма. Рекомбинанты в дальнейшем репродуцируются в культуре клеток Vero по стандартным методикам.

Каждая доза вакцины (2 мл) содержит минимальный титр, приблизительно равный 2,0-2,8x10⁶ инфицирующих единиц на рекомбинант, но не более, чем 116x10⁶ инфицирующих единиц на дозу в целом. 5 рекомбинантных штаммов представлены в буферном растворе со стабилизатором, что требует хранения вакцины при температуре 2-8°C. Вакцина RV5 не должна подвергаться замораживанию. После извлечения из холодильника вакцина должна использоваться как можно скорее. Вакцина в тубиках не имеет ФТИ.

Рекомендуемый производителем календарь прививок предусматривает введение 3-х доз вакцины в возрасте 2, 4 и 6 месяцев. Первая доза должна быть введена в возрасте между 6-12 недель, а последующие дозы с интервалом 4-10 недель. Производитель рекомендует, чтобы все три дозы вакцины были введены к возрасту 32-х недель¹⁹. Рекомендуемый ВОЗ календарь прививок приводится ниже в разделе «Рекомендации ВОЗ».

¹⁷ См. http://www.who.int/entity/immunization_standards/vaccine_quality/Rotarix_liquid_tube_product_insert_text_2009.pdf

¹⁸ См.

http://www.who.int/entity/immunization_standards/vaccine_quality/Rotarix_liquid_oral_applicator_product_insert_text_2009.pdf

¹⁹ См. http://www.who.int/entity/immunization_standards/vaccine_quality/RotaTeq_Product_Insert.pdf and

http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/r/rotateq/rotateq_pi.pdf

Действенность и эффективность ротавирусных вакцин

В последнем Кокрейновском обзоре²⁰ показано, что вакцины RV1 и RV5 наиболее действенны против тяжелого РВГЭ в территориях с очень низкой или низкой смертностью среди детей и взрослых (как определено ниже, группы ВОЗ А и В по уровню смертности)²¹, хотя вакцины также действенны в территориях с высокой детской смертностью и высокой или очень высокой смертностью среди взрослых (группы ВОЗ D и E)²⁰. Основываясь на данных 11-ти РКИ вакцины RV1 и 6-ти РКИ вакцины RV5, этот Кокрейновский обзор продемонстрировал наличие защиты от тяжелого РВГЭ после 1 года и/или 2 лет наблюдения, колеблясь от приблизительно 80-90% с умеренным снижением в течение времени наблюдения в группе А, по сравнению с приблизительно 40-60% в течение двухлетнего наблюдения в группе Е.

Однако, поскольку заболеваемость тяжелой ротавирусной инфекцией значительно выше в местах с высокой детской смертностью, число случаев тяжелого заболевания и смертельных исходов, снижаемых за счет применения вакцин в таких местах, будет, по всей вероятности, выше, чем в местах с низкой смертностью, несмотря на более низкую действенность вакцины^{3,22}.

Обзоры, сделанные на основании обсервационных исследований, проведенных, в основном, в странах со средними и высокими доходами населения, и системного анализа обсервационных исследований и изучения эффективности, проведенных в индустриально развитых странах, продемонстрировали значительное снижение бремени болезни за несколько лет применения вакцины, а также некоторые признаки коллективного иммунитета среди невакцинированных детей более старшего возраста и взрослых. Данные также дают право полагать, что вакцинация против ротавирусной инфекции задерживает начало и снижает масштаб ежегодных сезонов возникновения заболеваний в нескольких странах с высокими доходами населения^{23,24}. В Мексике, по расчетам, снижение уровня смертности, связанной с диареей, был наиболее значительным среди детей в возрасте младше 11 месяцев (относительное снижение в 40%, ДИ 95%: 36%-47%). Также отмечалось относительное снижение и среди детей в возрасте 12-23 месяцев (ДИ 29%: 17%-39%), но не наблюдалось значительного снижения в группе детей в возрасте 24-59 месяцев (7%, ДИ 95%: 14%-26%)²⁵. В Бразилии в рамках проведенного исследования сообщалось, что при сравнении ожидаемых уровней на основе тенденций, существующих до внедрения вакцины, уровни смертности, связанной с диареей, был на 22% (ДИ 95%: 6%-44%) ниже, чем ожидалось. Наибольшее снижение числа смертельных исходов (22-28%) было среди группы детей младше 2 лет, среди которых наблюдался наиболее высокий охват иммунизацией. И, наоборот, наиболее незначительное снижение числа смертельных исходов (4%, ДИ 95%: 30%-29%) наблюдалось среди детей в возрасте 2-4 лет, которые по возрасту не подвергались вакцинации в течение периода проведения исследования²⁶.

²⁰ Soares-Weiser K et al. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. Cochrane Database Systematic Review, 2012, 11:CD008521.

²¹ С целью анализа причин смертности и бремени болезни ВОЗ стратифицировала территории (от А до Е) на основе уровней детской и взрослой смертности: Страта (группа) А, очень низкая детская и очень низкая взрослая смертность; Страта В, низкая детская и низкая взрослая смертность; Страта С, низкая детская и высокая взрослая смертность; Страта D, высокая детская и высокая взрослая смертность; Страта Е, высокая детская и очень высокая взрослая смертность. В модель включены 9 территорий с низкими и средними доходами населения: Африканский регион – D и E, Американский регион – В и D, Регион для стран Восточного Средиземноморья – В и D, Регион для стран Западной части Тихого океана – В. Please consult the List of Member States by WHO region and mortality stratum available at www.who.int/entity/whr/2003/en/member_states_182-184_en.pdf, accessed January 2013.

²² Grading of scientific evidence – Tables 1–4: Does RV1 and RV5 induce protection against rotavirus morbidity and mortality in young children both in low and high mortality settings? Available from http://www.who.int/immunization/position_papers/rotavirus_grad_rv1_rv5_protection

²³ Patel MM et al. Removing the Age Restrictions for Rotavirus Vaccination: A Benefit-Risk Modeling Analysis. PLoS Medicine, 2012, 9: e1001330.

²⁴ Giaquinto C et al. Summary of effectiveness and impact of rotavirus vaccination with the oral pentavalent rotavirus vaccine: a systematic review of the experience in industrialized countries. Human Vaccines, 2011, 7:734–748.

²⁵ Richardson V et al. Effect of rotavirus vaccination on death from childhood diarrhoea in Mexico. New England Journal of Medicine, 2010, 362:299–305.

²⁶ do Carmo GM et al. Decline in diarrhoea mortality and admissions after routine childhood rotavirus immunization in Brazil: a time-series analysis. PLoS Medicine, 2011,8:e1001024.

Рандомизированных контрольных испытаний (РКИ) для специальной оценки различий смертности от всех причин в зависимости от использования разных календарей прививок или результатов исследований, проведенных в разных группах ВОЗ по смертности²⁰, не проводилось. Данные исследований случай-контроль демонстрируют, что вакцины RV1 и RV5 наиболее эффективны, когда вакцинация проводится в объеме полного курса, но определенная защита может быть также достигнута и в случае проведения неполного курса прививок. Например, вакцина RV5 вызывает значительную защиту от РВГЭ до завершения полного 3-дозового курса прививок^{20,27}.

Взаимозаменяемость вакцин RV1 и RV5 не изучалась.

Вакцины RV1 и RV5 имеют одинаковую действенность против тяжелого РВГЭ в странах с многообразием штаммов, одновременно циркулирующих, что предполагает важную роль гетеротипического защитного иммунитета. Однако опосредованные данные говорят о том, что гомотипический иммунитет также играет роль в защите против последующей ротавирусной инфекции. Необходима характеристика ротавирусных штаммов, которые присутствуют в период после вакцинации, для того чтобы исключить на уровне популяции селекцию «ускользнувших» штаммов из-за длительного «давления», оказываемого гомотипированным иммунитетом¹¹.

Продолжительность защиты

Опубликованные данные различных РКИ не дают возможности обоснованно сделать однозначное заключение о том, что действенность вакцин RV1 или RV5 снижается. Относительно RV1 использовались данные РКИ из 11 стран, согласно которым действенность в отношении тяжелого заболевания оценивалась в 98% (ДИ 95%: 88%-100%) в течение первого сезона ротавирусной инфекции и в 88% (ДИ 95%: 49%-99%) в период второго сезона²⁸. Расширенное такое испытание продемонстрировало устойчивое снижение числа госпитализаций по поводу ротавирусной инфекции также через 3 года после вакцинации²⁹. Отчеты РКИ были едины относительно небольшого снижения действенности вакцины RV1 в отношении тяжелой ротавирусной инфекции в период второго сезона наблюдения - с 83% (ДИ 95%: 67%-92%) до 79% (ДИ 95%: 66%-87%) в Латинской Америке³⁰ и с 96% (ДИ 95%: 90%-99%) до 86% (ДИ 95%: 76%-92%) в Европе³¹. РКИ в отношении вакцины RV1, проведенные в 3-х территориях Азии с высокими уровнями доходов населения, показали устойчивую действенность вакцины против тяжелого РВГЭ в 100% (ДИ 95%: 67,5%-100%) в течение 3-его года жизни³².

В отличие от вышеизложенного, исследования, касающиеся вакцины RV5, проведенные в 3-х странах Африки к югу от Сахары, продемонстрировали действенность в 39,3% (ДИ 95%: 19,1%-54,7%) в отношении тяжелого РВГЭ в целом за весь период наблюдения, при 64,2% (ДИ 95%: 40,2%-79,4%) действенности в течение первого года наблюдения после вакцинации и при 19,6% (ДИ 95%: 15,7%-44,4%) в течение второго года после вакцинации³³. Результаты расширенного наблюдения в рамках РКИ в Южной Африке после введения вакцины RV1 не позволили сделать выводы и, таким образом, не поддержали идею проведения расширенного изучения³⁴.

²⁷ Wang FT et al. Effectiveness of an Incomplete RotaTeq® (RV5) Vaccination Regimen in Preventing Rotavirus Gastroenteritis in the United States. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2012, [Epub ahead of print].

²⁸ Vesikari T et al. Safety and efficacy of pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine in preventing rotavirus gastroenteritis and reducing associated health care resource utilization. *The New England Journal of Medicine*, 2006, 354:23–33.

²⁹ Vesikari T et al. Efficacy of the pentavalent rotavirus vaccine, RotaTeq®, in Finnish infants up to 3 years of age: the Finnish Extension Study. *European Journal of Pediatrics*, 2010, 169: 1379–1386.

³⁰ Linhares AC et al. Efficacy and safety of an oral live attenuated human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in Latin American infants: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Lancet*, 2008, 371:1181–1189.

³¹ Vesikari T et al. Efficacy of human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in European infants: randomised, double-blind controlled study. *Lancet*. 2007, 24, 370:1757–1763.

³² Phua KB et al. Rotavirus vaccine RIX4414 efficacy sustained during the third year of life: a randomized clinical trial in an Asian population. *Vaccine*, 2012, 30:4552–4557.

³³ Armah GE et al. Efficacy of pentavalent rotavirus vaccine against severe rotavirus gastroenteritis in infants in developing countries in sub-Saharan Africa: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2010, 376:606–614.

³⁴ Madhi SA et al. Efficacy and immunogenicity of 2 or 3 dose rotavirus-vaccine regimen in South African children over two consecutive rotavirus-seasons: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Vaccine*, 2012, 30 Suppl 1:A44-51.

В настоящее время нет достаточных данных для общих рекомендаций, касающихся необходимости 3-ей дозы вакцины RV1 для первичного курса прививок. Данные РКИ, проведенных в Южной Африке и Малави, относительно непосредственной оценки действенности вакцины против тяжелого РВГЭ не показали статистически значимого различия между 2-мя и 3-м дозами вакцины RV1: 58,7% (ДИ 95%: 35,7%-74%) и 63,7% (ДИ 95%: 42,4%-77,8%) соответственно³⁵. Однако у детей в Южной Африке действенность 2-х или 3-х доз вакцины RV1 в отношении тяжелого РВГЭ в течение двух последовательных сезонов ротавирусной инфекции была 32% (p=0,487) и 85% (p=0,006) соответственно, по сравнению с группой плацебо³⁴. Аналогично, хотя значительное снижение числа РВГЭ различной тяжести наблюдалось в группе, получившей 2 дозы (49%; p=0,007), снижение было меньше, чем в группе, получившей 3 дозы (68%; p<0,001). Дальнейшие достаточно основательные исследования были бы полезны для выяснения, приведут ли дополнительные дозы вакцины к благоприятному соотношению риск/польза в условиях высокой смертности, и является ли частичная вакцинация также эффективной в отношении тяжелой ротавирусной диареи³⁶.

Безопасность вакцин и предосторожности

В последнем обзоре по эффективности и безопасности существующих ротавирусных вакцин, включающем данные 41 испытания с 186 263 участниками, не наблюдалось различия между группами вакцинированных лиц и лиц, принимающих плацебо, в отношении проявлений, которые требовали бы прекращения вакцинации¹⁹.

В процессе проведения РКИ в Южной Африке, которое включало 100 ВИЧ-инфицированных детей в возрасте 6-10 недель, было выявлено, что 3 дозы вакцины RV1 хорошо переносились и индуцировали удовлетворительный иммунный ответ без ухудшения состояния в отношении ВИЧ-инфекции или иммунологического статуса³⁷. Похоже, и в Кении данные РКИ не продемонстрировали значимого различия проявлений в группе из 88 ВИЧ-инфицированных и получивших вакцину RV5 в возрасте приблизительно 6, 10 и 14 недель и в группе из 89 ВИЧ-инфицированных и получивших плацебо³⁸.

Одновременное введение вакцин RV1 или RV5 с другими вакцинами, предусмотренными программой иммунизации детей, включая комбинированную вакцину АБКДС (дифтерийный, столбнячный, бесклеточный коклюшный компоненты), инактивированную полиомиелитную вакцину (ИПВ), конъюгированную вакцину против Hib-инфекции, вакцину против гепатита В, а также конъюгированную пневмококковую вакцину, не вызывает значимой интерференции в отношении защитного иммунного ответа или безопасности соответствующих вакцин^{39,40}. Хотя ОПВ может вызывать замедленный иммунный ответ на первую дозу обеих ротавирусных вакцин, эта интерференция не наблюдается после введения последующих доз ротавирусных вакцин⁴¹.

Грудное вскармливание и недоношенность (ранее 37 недель беременности), похоже, заметно не уменьшают иммунный ответ на ротавирусные вакцины^{20,42}.

³⁵ Madhi SA et al. Effect of human rotavirus vaccine on severe diarrhoea in African infants. *New England Journal of Medicine*, 2010, 362:289-298.

³⁶ Grading of scientific evidence – Tables 5–6: Is giving a third dose of RV1 superior to the currently recommended 2-dose schedule? (Table 5); Is partial vaccination also efficacious against severe rotavirus diarrhoea? (Table 6). Available from http://www.who.int/immunization/position_papers/rotavirus_grad_rv1_3rd_dose

³⁷ Steele AD et al. Safety, reactogenicity, and immunogenicity of human rotavirus vaccine RIX4414 in human immunodeficiency virus-positive infants in South Africa. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2011, 30:125–130.

³⁸ Laserson KF et al. Safety of the pentavalent rotavirus vaccine (PRV), RotaTeq®, in Kenya, including among HIV-infected and HIV-exposed infants. *Vaccine*, 2012, 30 Suppl 1:A61–70.

³⁹ См. http://us.gsk.com/products/assets/us_rotarix.pdf

⁴⁰ См. http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/r/rotateq/rotateq_pi.pdf

⁴¹ Soares-Weiser K et al. Rotavirus vaccine schedules: a systematic review of safety and efficacy from RCTs and observational studies of childhood schedules using RV1 and RV5 vaccines. Report to WHO/Initiative for Vaccine Research, 2012. Available from http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2012/april/Soares_K_et_al_SAGE_April_rotavirus.pdf, accessed January 2013.

⁴² Goveia MG et al. Efficacy of pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine based on breastfeeding frequency. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2008, 27:656–658.

Противопоказаниями для применения ротавирусных вакцин являются тяжелая гиперчувствительность к какому-либо их компоненту и выраженный иммунодефицит, включая тяжелый комбинированный иммунодефицит (SCID). Вакцинация должна быть отложена в случае наличия протекающего в это время острого гастроэнтерита или повышенной температуры тела при наличии тяжелого или средней тяжести заболевания. Эти вакцины не рекомендуются обычно для детей младенческого возраста, в анамнезе которых отмечались инвагинация кишечника или пороки развития тонкого кишечника, которые, возможно, предрасполагали к развитию инвагинации.

В 2010 году сообщалось о контаминации вакцины RV1 полной ДНК свиного цирковируса, и впоследствии низкий уровень фрагментов ДНК этого вируса был также обнаружен в партиях нерасфасованной вакцины RV5⁴³. Неизвестно, инфицирует ли свиной цирковирус человека и вызывает ли он заболевание человека. ГККБВ пришел к заключению, что, учитывая большое количество данных, подтверждающих безопасность как RV1, так и RV5 вакцин и пользу от вакцинации детей против ротавирусной инфекции, польза проведения вакцинации намного превышает какой-либо известный в настоящее время риск, ассоциируемый с ротавирусной вакциной⁴⁴.

Риск возникновения инвагинации кишечника

Постлицензионный эпиднадзор показал, что ротавирусная вакцина RotaShield® (Wyeth-Lederle), ранее доступная на рынке, несла характерный риск инвагинации, оцениваемый соотношением 1 на 10 000 реципиентов⁴⁵. Инвагинация кишечника, приводящая к его непроходимости, характеризуется с клинической точки зрения перемежающейся острой болью в животе, наличием крови в стуле, пальпируемым опухолевидным образованием в животе и рвотой. Это тяжелое и потенциально фатальное состояние изначально ассоциировалось с первой из 3-х доз вакцины, и наибольшему риску подвергались дети в возрасте старше 3-х месяцев. Патогенетические механизмы возникновения инвагинации после вакцинации против ротавирусной инфекции остаются слабо объяснимыми.

Проведенные РКИ не дали возможности исключить весьма небольшой риск связи вакцин RV1 или RV5 с инвагинацией в узких пределах, например, в 1-7 дней после введения 1-й дозы вакцины^{20,46}. Однако при проведении 2-х РКИ не было выявлено повышенного риска возникновения инвагинации как при применении RV1, так и при применении вакцины RV5; при этом каждое испытание проводилось при привлечении приблизительно 60 000 – 70 000 детей младенческого возраста (30 000 – 35 000 получали ротавирусную вакцину) и проводилось по аналогичному плану, как это было сделано и в отношении вакцины RotaShield®^{28,47}.

Используя самоконтролируемые методы случай-контроль и случай-группа, была исследована потенциальная ассоциация между вакциной RV1 и инвагинацией у детей младенческого возраста в Мексике и Бразилии⁴⁸. Исследование включало 615 вакцинированных (285 в Мексике и 330 в Бразилии) и 2050 случаев контроля. Повышенный риск возникновения инвагинации через 1-7 дней после введения 1-й дозы вакцины RV1 был выявлен у детей младенческого возраста в Мексике, где использовались оба самоконтролируемых метода: случай-группа (отношение шансов – 5,3; ДИ 95%: 3,0-9,3) и случай-контроль (отношение шансов – 5,8; ДИ 95%: 2,6-13,0). Не было выявлено заметного риска среди детей в Бразилии после введения первой дозы вакцины, но отмечался фактор риска от

⁴³ McClenahan SD et al. Molecular and infectivity studies of porcine circovirus in vaccines. *Vaccine*, 2011,29:4745–4753.

⁴⁴ См. No 30, 2010, pp. 285–292.

⁴⁵ Acute intussusception in infants and young children (WHO/V&B/.02.19). Geneva, World Health Organization, 2002. Available at <http://www.who.int/vaccinesdocuments/DocsPDF06/www640.pdf>, accessed January 2013.

⁴⁶ Buttery JP et al. Intussusception following rotavirus vaccine administration: postmarketing surveillance in the National Immunization Program in Australia. *Vaccine*, 2011, 29:3061–3066.

⁴⁷ Ruiz-Palacios GM et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *New England Journal of Medicine*, 2006, 354:11–22.

⁴⁸ Patel MM et al. Intussusception risk and health benefits of rotavirus vaccination in Mexico and Brazil. *New England Journal of Medicine*, 2011, 364:2283–2292.

1,9 до 2,6 через 1-7 дней после введения второй дозы. Комбинированное годовое избыточное число в 96 случаев инвагинации в Мексике (приблизительно 1 случай на 51 000 детей младенческого возраста) и в Бразилии (приблизительно 1 случай на 68 000 детей) и 5 случаев смерти от инвагинации связывали с вакциной RV1.

Пострегистрационный активный эпиднадзор за инвагинацией среди детей младенческого возраста после вакцинации RV1 был проведен в Мексике в течение 2008-2010 гг.⁴⁹ Относительная заболеваемость инвагинацией в течение 31 дня с момента вакцинации была 1,8 (ДИ 95%: 1,2-2,5; $p=0,001$) после 1-й дозы и 1,1 (ДИ 95%: 0,8-1,5; $p=0,8$) после 2-й дозы. Относительная заболеваемость инвагинацией в пределах 7 дней после вакцинации была 6,5 после 1-й дозы (ДИ 95%: 4,2-10,1; $p<0,001$) и 1,3 после 2-й дозы (ДИ 95%: 0,8-2,1; $p=0,3$). Характерный риск инвагинации в пределах 7 дней после 1-й дозы вакцины был оценен, как от 3 до 4-х дополнительных случаев инвагинации на 100 000 вакцинированных детей младенческого возраста.

В Австралии был зарегистрирован избыток случаев в сравнении с ожидаемым числом инвагинаций после получения детьми в возрасте 1-3 месяцев вакцин RV1 и RV5. В случае применения RV1 относительный риск был 3,5 (ДИ 95%: 0,7-10,1) в течение 1-7 дней после введения 1-й дозы вакцины и 1,5 (ДИ 95%: 0,4-3,9) в течение 1-21 дня после введения 1-й дозы препарата. Соответствующие цифры в отношении вакцины RV5: 5,3 (ДИ 95%: 1,1-15,4) и 3,5 (ДИ 95%: 1,3-7,6)⁴⁶.

Два крупных когортных исследования с проведением активного наблюдения с целью оценки риска инвагинации после получения вакцины RV5 были проведены в США. В одном из них, проведенном в 2006-2010 гг., всего 786 725 доз вакцины RV5, в том числе 309 844 первых доз, было введено детям в возрасте 4-34 недель. При сравнении заболеваемости инвагинацией среди детей одного и того же возраста, получивших ротавирусную вакцину и получивших другие детские вакцины, статистически достоверной разницы выявлено не было в отношении риска возникновения инвагинации после введения вакцины RV5, в том числе при сравнении групп получивших любую дозу вакцины, а также и при сравнении временных пределов для выявления риска в 1-7 или 1-30 дней после введения вакцины⁵⁰. Другое исследование в США, при котором сравнивался риск инвагинации среди 85 397 реципиентов вакцины RV5 и 62 820 реципиентов АбКДС, выявило 6 и 5 подтвержденных случаев инвагинации соответственно в пределах 30 дней после получения любой из доз. Относительный риск инвагинации был 0,8 (ДИ 95%: 0,2-3,5)⁵¹.

Таким образом, в некоторых, но не во всех местах, пострегистрационный эпиднадзор за обеими существующими ротавирусными вакцинами выявил небольшой риск возникновения инвагинации (около 1-2/100 000 вакцинированных детей) вскоре после введения 1-й дозы вакцины. Этот риск в 5-10 раз ниже, чем таковой при применении ранее лицензированной вакцины RotaShield®, и польза вакцинации против ротавирусной инфекции с целью предотвращения тяжелой диареи и смертельных исходов намного превышает риск возникновения инвагинации⁵².

Введение первой и последней доз вакцины RV1 и RV5 в различном возрасте в рамках рекомендованного возрастного предела для вакцинации не влияет на частоту серьезных побочных проявлений, включая инвагинацию⁵³. Нет данных о возможности такого риска вне рекомендованного временного предела для вакцинации. Имеется ограниченная информация о фоновом уровне инвагинации в местах с высокой смертностью от РВГЭ и о риске инвагинации после вакцинации против ротавирусной инфекции в таких территориях.

⁴⁹ Velázquez FR et al. Postmarketing Surveillance of Intussusception Following Mass Introduction of the monovalent human Rotavirus Vaccine in Mexico_(UGG)_(EPI PLAN). The Pediatric Infectious Disease Journal, 2012, 31:736-744.

⁵⁰ Shui IM et al. Risk of intussusception following administration of a pentavalent rotavirus vaccine in US infants. JAMA: the Journal of the American Medical Association, 2012, 307:598-604.

⁵¹ Loughlin J et al. Postmarketing evaluation of the short-term safety of the pentavalent rotavirus vaccine. The Pediatric Infectious Disease Journal, 2012,31:292-296.

⁵² См. No 6, 2012, pp. 53-60.

⁵³ Grade table 7: Is it safe to administer the first dose of vaccine at different ages? Available from http://www.who.int/immunization/position_papers/rotavirus_grad_safe_first_dose_ages

Оптимизация календарей прививок

В идеале календари прививок должны быть составлены таким образом, чтобы принести пользу тем, кто входит в группы наибольшего риска в отношении возникновения тяжелого заболевания и смерти. На основании обобщенных данных 38 популяционных исследований, по крайней мере, 3 из которых были проведены в каждом регионе ВОЗ, 1%, 3%, 6%, 8%, 10%, 22% и 32% всех случаев РВГЭ наблюдались в возрасте 6, 9, 13, 15, 17, 26 и 32 недель соответственно, хотя с существенной гетерогенностью групп населения. Смертность от РВГЭ была ограниченной возрастом до 32 недель². Хотя во многих территориях мира прием больных РВГЭ ограничивается приблизительно несколькими случаями в возрасте, предшествующем первой дозе ротавирусной вакцины в соответствии с календарем прививок (в возрасте 6-12 недель), РВГЭ – обычное явление среди детей раннего возраста в странах с низкими доходами населения. Дети из наиболее бедных, типично сельских семей с наибольшим риском в отношении смертности, похоже, имеют наиболее раннее воздействие ротавируса и наиболее низкий уровень защиты в результате вакцинации².

С целью максимизации влияния вакцинации против ротавирусной инфекции вакцина должна вводиться до того, как РВГЭ наблюдается, и до того, когда внушительная часть целевого населения приобретет естественную инфекцию. Результат вакцинации зависит от эффективности, своевременности и охвата прививками. В развивающихся странах, где естественная инфекция наблюдается рано, завершение иммунизации в соответствии с календарем желательно в раннем младенческом возрасте, хотя это и проблематично с точки зрения реализации программы⁵⁴.

Ранее ВОЗ рекомендовала, чтобы иммунизация против ротавирусной инфекции начиналась до 15-недельного возраста, когда уровень фоновой инвагинации низкий. Однако соблюдение этой политики может исключить получение вакцинации значительным числом детей, особенно в странах с низкими доходами населения, где задержки прививок обычное явление.

Использовалась модель с целью предсказать число смертельных исходов, предотвращенных вакцинацией против ротавирусной инфекции, и число смертей по причине инвагинации, вызванной вакцинацией, в случае введения вакцины в соответствии с предыдущей рекомендацией ограниченного календаря прививок (начало до достижения 15-недельного возраста и завершение к 32-недельному возрасту) в отличие от календаря, допускающего вакцинацию до 3-летнего возраста. Страны были разбиты по группам ВОЗ в соответствии с уровнем детской смертности, и исходными данными были специфические для страны оценки смертности от ротавирусной инфекции, смертности от инвагинации, ожидаемые уровни охвата иммунизацией по возрастам в неделях, действенность вакцины и риск возникновения инвагинации в результате применения вакцины²³.

По оценкам модели, использование ограниченного календаря предотвратило бы 155 800 смертельных исходов от ротавирусной инфекции (5-й – 95-й сентиль, 83 300 – 217 700), в то же время вызывая 253 смертных случаев, связанных с инвагинацией (76-689). Вакцинация без возрастных ограничений предотвратила бы 203 000 смертельных исходов от ротавирусной инфекции (102 000 – 281 000), но вызвала бы 547 смертельных исходов, связанных с инвагинацией (237-1160). Таким образом, ликвидация возрастных ограничений дополнительно снизила бы число смертельных исходов на 47 200 (18 700 – 63 000) и вызвала бы дополнительные 294 (161-471) случая смерти от инвагинации, что приводит к возрастающему соотношению польза-риск: снижение 154 случаев смерти на каждый случай смерти, вызванный вакциной. Это дополнительное число предотвращенных случаев смерти при использовании не ограниченного возрастными рамками календаря в отличие от ограниченного возрастом календаря обращает внимание на 21-28% детей, которые дополнительно получили бы потенциальное право на вакцинацию против ротавирусной инфекции. Таким образом, в странах с низкими и средними доходами населения число дополнительно сохраненных жизней при условии устранения возрастных ограничений для

⁵⁴ Cherian T et al. Rotavirus vaccines in developing countries: the potential impact, implementation challenges, and remaining questions. *Vaccine*, 2012; 30 Suppl 1:A3–6.

вакцинации против ротавирусной инфекции намного превосходило бы избыточное число смертельных исходов от инвагинации, связанной с вакциной²².

Экономическая эффективность вакцинации против ротавирусной инфекции

Расчеты ежегодных расходов на снижение индекса DALY (год жизни, скорректированный на нетрудоспособность) и пропорции (%) числа смертельных исходов от ротавирусной инфекции в результате внедрения ротавирусных вакцин колеблются между 8 долл.США и 87 долл.США и 32% и 44% для Афганистана и Бангладеш соответственно. Для Индии, страны с наибольшим числом смертельных исходов от РВГЭ, соответствующие цифры были 57 долл.США и 34%, тогда как для Демократической Республики Конго, Эфиопии и Нигерии эти цифры колеблются между 19-27 долл.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 прививками, который может ожидаться в отношении 1-й дозы вакцины, введенной до достижения 15-недельного возраста, и 2-й дозы - в возрасте до 32 недель.

Недавно проведенное моделирование экономической эффективности в Кении предполагало, что аккумулированные за первые 5 лет жизни предотвращенные расходы составляют 1 782 761 долл.США (непосредственных и опосредованных расходов) в связи с сохраненными 48 585 DALY. Независимо от того, какая вакцина использовалась, вакцинация против ротавирусной инфекции считается экономически эффективной⁵⁵.

Был предложен общий подход для разработки моделей по экономической эффективности ротавирусных вакцин, включенных в национальные программы иммунизации⁵⁶.

Рекомендации ВОЗ

Ротавирусные вакцины должны быть включены во все национальные программы иммунизации и рассматриваться как приоритетные, особенно в таких странах с высоким уровнем летальности, связанной с РВГЭ, как страны Южной и Юго-Восточной Азии и страны Африки, расположенные к югу от Сахары.

Использование ротавирусных вакцин должно быть компонентом комплексной стратегии борьбы с диарейными болезнями, в большой мере включающей профилактику (поддержку раннего и преимущественно грудного вскармливания, мытье рук, улучшенное водоснабжение и улучшение санитарных условий) и лечение. ВОЗ и ЮНИСЕФ рекомендуют, чтобы все дети с диареей получали растворы низкой осмолярности (ORS) с целью предотвращения дегидратации. Грудное молоко также является прекрасной регидратационной жидкостью, и грудное вскармливание должно продолжаться наряду с применением ORS. Кроме того, для замены потери жидкости дети с диареей должны продолжать получать пищу в течение заболевания. Прием пищи поддерживает абсорбцию жидкости из кишечника в кровеносную систему, что предотвращает дегидратацию, и помогает поддерживать состояние питания и способность бороться с инфекцией. Дети одновременно должны также получать препараты цинка, которые снижают продолжительность и тяжесть диареи, объем стула и необходимость в современных методах лечения^{57,58}. При планировании внедрения ротавирусных

⁵⁵ van Hoek AJ et al. (2012) A cost effectiveness and capacity analysis for the introduction of universal rotavirus vaccination in Kenya: Comparison between Rotarix and RotaTeq Vaccines. PLoS ONE, 2012, 7: e47511.

⁵⁶ Postma MJ et al. Comparative review of 3 cost-effectiveness models for rotavirus vaccines in national immunization programs; a generic approach applied to various regions in the world. BMC Medicine, 2011, 9:84.

⁵⁷ Diarrhoea: why children are still dying and what can be done. Geneva, WHO/UNICEF, 2009. Available from http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/9789241598415/en/index.html, accessed January 2013.

⁵⁸ Pneumonia and diarrhoea: tackling the deadliest diseases for the world's poorest children. New York, UNICEF, 2012. Available from http://www.unicef.org/media/files/UNICEF_P_D_complete_0604.pdf, accessed January 2013.

вакцин необходимо принимать во внимание эпидемиологию болезни по возрастам, возраст для вакцинации и охват прививками, а также оценку влияния вакцинации на охрану здоровья и потенциальные риски. Кроме того, необходимо также учитывать оценку экономической эффективности, вопросы экономической приемлемости вакцины, финансовые и операционные аспекты системы проведения иммунизации и тщательное изучение существующих методик проведения иммунизации.

Внедрение ротавирусной вакцины должно сопровождаться мероприятиями, направленными на обеспечение высокого охвата прививками и своевременное введение каждой дозы.

В соответствии с обзором новых данных о повозрастном бремени болезни и смертности, своевременности вакцинации, безопасности и эффективности различных календарей прививок, ВОЗ продолжает рекомендовать введение первой дозы ротавирусной вакцины как можно раньше по достижении ребенком 6-недельного возраста вместе с вакциной против дифтерии, коклюша и столбняка (АКДС) с тем, чтобы индуцировать защиту до естественного инфицирования ротавирусом.

Хотя ранняя иммунизация предпочтительна, традиционные возрастные ограничения производителей в отношении первой и последней доз ротавирусных вакцин могут препятствовать вакцинации многих уязвимых групп детей в условиях, когда прививки АКДС проводятся позднее (т.е. АКДС1 после достижения 15-недельного возраста или после 32-недельного возраста – АКДС2 или АКДС3). Давая возможность детям младенческого возраста получить ротавирусную вакцину вместе с АКДС независимо от времени вакцинации, программы иммунизации смогут охватить каждого ребенка, который ранее не получал пользы от вакцинации против ротавирусной инфекции. В связи с типичным повозрастным распространением РВГЭ вакцинация ротавирусной вакциной детей в возрасте старше 24 месяцев не рекомендуется.

Вакцина RV1 вводится перорально дважды вместе с АКДС1 и АКДС2 с интервалом не менее 4-х недель между дозами. Вакцина RV5 должна вводиться перорально трижды вместе с АКДС1, АКДС2 и АКДС3 с интервалом не менее 4-х недель между дозами. Преждевременно рожденные дети должны прививаться в соответствии с рекомендованным календарем, следуя возрастной хронологии. Это касается обеих вакцин.

Ротавирусные вакцины могут вводиться одновременно с другими вакцинами, включенными в программы иммунизации детей.

Кроме небольшого риска инвагинации (около 1-2 на 100 000 вакцинированных детей), существующие ротавирусные вакцины считаются безопасными и хорошо переносимыми.

Хорошее планирование и обучение персонала по проведению фармаконадзора должны быть проведены до внедрения вакцины. Страны должны разработать стратегию по информированию соответствующего медицинского персонала о том, что, хотя польза превышает риски, остается небольшой потенциальный риск развития инвагинации после вакцинации против ротавирусной инфекции. Страны также должны обеспечить адекватное консультирование лиц, осуществляющих уход за ребенком, по распознаванию тревожных признаков дегидратации или инвагинации, которые требуют немедленного проведения медицинского обследования.

Учитывая фоновый уровень естественной инвагинации и большое число детей, включенных в национальные программы иммунизации, ожидается, что случаи инвагинации будут наблюдаться от случая к случаю в процессе вакцинации против ротавирусной инфекции. Важно установить базисную заболеваемость инвагинацией в «дозорных» местах и использовать такие эпидемиологические подходы, как самоконтролируемый метод случай-серия, с целью оценки безопасности ротавирусных вакцин⁵⁹.

⁵⁹ См. No 8, 2011, pp. 61–72.

Тяжелая аллергическая реакция (например, анафилаксия) после получения предыдущей дозы и тяжелый иммунодефицит, включая тяжелый комбинированный иммунодефицит, являются противопоказаниями для вакцинации против ротавирусной инфекции. Необходима предосторожность в случае наличия в анамнезе инвагинации и порока развития кишечника, хронического гастроэнтерита и тяжелого острого заболевания. Вакцинацию необходимо отложить в случае, если у ребенка наблюдается гастроэнтерит или повышение температуры на фоне тяжелого или средней тяжести заболевания.

Необходим мониторинг эпидемиологического влияния вакцинации против ротавирусной инфекции. Необходимо проведение эпиднадзора высокого качества в выбранных странах и среди определенных групп населения, включая территории, где наблюдается высокая детская смертность. Однако отсутствие эпиднадзора на уровне популяции не должно быть препятствием для внедрения ротавирусной вакцины.