

Еженедельный эпидемиологический бюллетень

10 АВГУСТА 2007 г., 82-й ГОД
№ 32, 2007, 82, 285–296
<http://www.who.int/wer>

Ротавирусные вакцины

Документ с изложением позиции ВОЗ¹

В соответствии со своими полномочиями предоставлять государствам-членам ВОЗ рекомендации по политике в области здравоохранения, ВОЗ издает серию регулярно обновляемых документов с изложением позиции ВОЗ по вакцинам и их комбинациям, которые используются против заболеваний, представляющих международное значение для общественного здравоохранения. Эти документы, в первую очередь, касаются применения вакцин в широкомасштабных программах иммунизации; обобщают основную информацию о соответствующих болезнях и вакцинах и представляют текущую позицию ВОЗ по их использованию в глобальном контексте. Документы рассматриваются рядом внутренних и внешних экспертов, и с апреля 2006 г. их рассмотрение и окончательное утверждение проводится Стратегической консультативной группой экспертов ВОЗ (СКГЭ) по вакцинам и иммунизации. Документы с изложением позиции готовятся для использования сотрудниками национальных органов общественного здравоохранения и руководителями программ иммунизации. Однако эти документы могут представлять интерес и для международных финансирующих агентств, производителей вакцин, медицинской общественности, ученого сообщества и населения в целом.

Краткое изложение и выводы

Во всем мире ротавирусы являются наиболее распространенной причиной тяжелых диарей у младенцев в возрасте до 1 года и детей младшего возраста. По расчетным данным в 2004 г. приблизительно 527 000 (475 000 – 580 000) случаев смерти, преимущественно в развивающихся странах, были связаны с ротавирусными инфекциями. Несмотря на значительное разнообразие вирусных штаммов, в развитии большинства случаев ротавирусной инфекции у человека задействованы 5 серотипов. Ротавирусы, передача которых происходит, в основном, фекально-оральным путем, поражают подавляющее большинство детей до достижения ими 3-летнего возраста, а в большинстве развивающихся стран – до первого дня рождения. В 1999 году высокоэффективная ротавирусная вакцина, RotaShield™, лицензированная для применения в США, была отозвана с рынка после ее применения менее одного года из-за ее предполагаемой связи с кишечной инвагинацией. В 2006 году лицензия была выдана на две новые живые аттенуированные ротавирусные вакцины для перорального применения: моновалентную ротавирусную вакцину на основе ослабленных человеческих ротавирусов (Rotarix™) и пентавалентную рекомбинантную вакцину на основе генетически модифицированных бычьих и человеческих ротавирусов (RotaTeq™). В ходе крупных клинических испытаний в промышленно развитых странах Запада и Латинской Америки обе вакцины продемонстрировали очень хорошие показатели по безопасности и эффективности. Тщательный мониторинг применения вакцин не выявил какого-либо повышения риска инвагинации кишечника в группе привитых этими вакцинами. В настоящее время эти новые вакцины против ротавирусных инфекций рутинно применяются в ряде промышленно развитых и развивающихся стран.

Применяемые в настоящее время ротавирусные вакцины считаются в равной степени безопасными и эффективными, и их различия заключаются в антигенном составе и режиме вакцинации. В целом, обе вакцины обеспечивают 90-100% защиту от тяжелых ротавирусных инфекций и примерно в 74-85% случаях – от ротавирусных диарей любой степени тяжести; разброс этого показателя обусловлен разницей в режимах вакцинации и характеристиками исследуемых популяций. Исследования

¹ Заменяет документ с изложением позиции ВОЗ по ротавирусным вакцинам, опубликованный в Еженедельном Эпидемиологическом Бюллетене в 1999 г. (см. №5, 1999, 33-38) и дополнение по ротавирусным вакцинам, опубликованное в 2003 г. (см. №1, 2003, стр. 2-3).

продемонстрировали, что защита от тяжелой ротавирусной инфекции сохраняется и в течение второго года после вакцинации – эти наблюдения относятся к обеим вакцинам.

К настоящему времени эффективность ротавирусных вакцин в основном оценивалась в США, странах Европы и Латинской Америки. ВОЗ настоятельно рекомендует включить вакцинацию против ротавирусных инфекций в национальные программы иммунизации в тех регионах, где данные по эффективности вакцин указывают на то, что проведение вакцинации существенно влияет на эпидемиологическую ситуацию, а также где имеются в наличии необходимая инфраструктура и финансовые механизмы. При этом до тех пор, пока во всех регионах мира, в частности, в Азии и Африке, не будет получено подтверждения по всему спектру параметров используемых ротавирусных вакцин, ВОЗ не готова рекомендовать включение ротавирусных вакцин в национальные программы иммунизации в глобальных масштабах.²

Важным условием для оценки потребности в вакцинации и воздействия вакцины на уменьшение бремени болезни является осуществление эпиднадзора и мониторинга за ротавирусными инфекциями, предпочтительно – через организацию опорных баз дозорного эпиднадзора. Для отслеживания возможных случаев инвагинации кишечника, связанных с вакциной, в соответствующей возрастной группе требуется осуществление полномасштабного постмаркетингового надзора за безопасностью новых ротавирусных вакцин.

При принятии решения о внедрении ротавирусных вакцин в развивающихся странах следует учитывать такие факторы (кроме эффективности затрат), как финансовая доступность, нагрузка на финансовую и операционную составляющие системы вакцинопрофилактики, а также практика иммунизации, в частности, в отношении возраста, когда ребенок получает прививку.

Каким бы ни был план внедрения прививок против ротавирусных инфекций, необходима скоординированная стратегия, направленная на профилактику и лечение диарейных заболеваний у детей, что, в свою очередь, потребует улучшения санитарно-гигиенических условий, а также информирования населения о пероральных регидратационных растворах, применении добавок цинка, а также о других действенных мерах и их доступности в соответствии с рекомендациями ВОЗ.

Вакцина Rotarix™ применяется перорально двумя дозами – примерно в возрасте 2 и 4 месяца. Первая доза может вводиться ребенку уже в возрасте 6 недель, но не позднее 12 недель. Интервал между дозами должен составлять не менее 4 недель. Вакцинация двумя дозами должна быть завершена к возрасту 16 недель, но не позднее 24 недель.

Рекомендованный режим применения пероральной вакцины RotaTeq™ - 3 дозы в возрасте 2, 4 и 6 месяцев. Первая доза дается ребенку в период с 6 по 12 неделю жизни, а последующие – с интервалами 4-10 недель. Не рекомендовано начинать вакцинацию у детей старше 12 недель. Все дозы вакцины должны быть введены до достижения ребенком возраста 32 недели.

При введении первой дозы этих вакцин детям старше 12 недель может повышаться риск инвагинации кишечника; поэтому применяемые в настоящее время ротавирусные вакцины не должны использоваться в рамках кампаний по подчищающей иммунизации, когда могут возникать сложности с установлением точного возраста прививаемых.

Общие сведения

Эпидемиология

Во всем мире ротавирусы являются ведущей причиной тяжелых диарей у детей младше 5 лет, приводящих к обезвоживанию организма; расчетные данные показывают, что в связи с ротавирусными инфекциями ежегодно регистрируются более 25 миллионов амбулаторных обращений и более 2 миллионов госпитализаций. В развивающихся странах три четверти детей в первый раз сталкиваются с ротавирусной диареей в первый год своей жизни; в развитых странах первый эпизод этой инфекции задерживается до возраста 2-5 лет. Тяжелые гастроэнтериты, вызванные ротавирусами, в основном наблюдаются в группе детей в возрасте 6-24 месяца. Расчетные данные за 2004 г. показывают, что ежегодное число летальных исходов достигает 527 000 (475 000 – 580 000) случаев, основная доля которых приходится на страны с низкими уровнями доходов населения. Часто встречается повторное инфицирование ротавирусами, хотя наиболее клинически значима именно первичная инфекция. В регионах с умеренным климатом пик заболеваемости ротавирусными гастроэнтеритами обычно приходится на зимний период; в странах с тропическим климатом случаи ротавирусных инфекций регистрируются круглогодично, а сезонные всплески инфекции могут скрываться за высокими уровнями фоновой заболеваемости.

² Стратегическая консультативная группа экспертов (СКГЭ). WER 2006, 13 января (No.1, 2006, стр. 2–11)

У инфицированных массивное выделение ротавирусов ($>10^{12}$ вирусных частиц/грамм) с фекалиями и рвотными массами может продолжаться в течение многих дней. Инфекция в основном распространяется фекально-оральным путем, непосредственно от человека к человеку, или опосредованно через fomиты (*предметы, бывшие в контакте с патогенными микроорганизмами и потенциально опасные для человека*). Поскольку ротавирусы циркулируют и в странах с современными санитарными условиями и повсеместно доступной чистой водой, маловероятно, что распространение инфекции может быть предотвращено только гигиеническими мерами.

Возбудитель болезни

Род ротавирусов относится к семейству *Reoviridae*. Вирусная частица имеет тройную оболочку, окружающую вирусный геном, состоящий из 11 сегментов двунитчатой фрагментированной РНК, которые кодируют 6 структурных белков вируса (VP) и 6 неструктурных (NSP). В инфицированных клетках организма хозяина в ходе репликации вируса может произойти рекомбинация этих 11 сегментов. Такой процесс является одним из механизмов, обуславливающих широкое разнообразие штаммов ротавируса, выделяемых из объектов внешней среды; были выделены даже рекомбинантные животные-человеческие штаммы.

Внешняя оболочка вириона состоит из структурных белков вируса VP7 и VP4, определяющих выработку нейтрализующих антител в организме хозяина, которые считаются важными для формирования защитного иммунитета. У человека были выделены не менее 11 разных VP7 антигенов (G типы) и 11 VP4 антигенов (P типы). Учитывая, что могут формироваться множественные комбинации типов G и P, для идентификации штаммов используется биномиальная система типирования.

В настоящее время около 90% всех случаев ротавирусных инфекций у людей на больших географических территориях вызваны 5-ю комбинациями G и P типов (G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] и G9P[8]); наиболее распространена комбинация G1P[8]. Может наблюдаться одновременная циркуляция многих типов ротавируса, особенно в развивающихся странах. Более того, преобладающие типы могут значительно отличаться в зависимости от сезона, даже на тех же самых географических территориях. Тип ротавируса обычно не коррелирует с тяжестью заболевания.

Лабораторная диагностика

Постановка окончательного диагноза "ротавирусный гастроэнтерит" требует проведения лабораторных исследований. Несмотря на имеющийся выбор коммерческих диагностических тест-систем, наиболее чувствительным методом для выявления ротавирусного антигена непосредственно в пробах стула является иммуноферментный анализ (ИФА). Для дальнейшей дифференциации штаммов применяются несколько более сложных лабораторных методов. С помощью серологических методов можно легко выявить антитела, сформировавшиеся как в результате естественного инфицирования, так и в результате проведенной вакцинации против ротавирусных инфекций.

Патогенез и заболевание

Ротавирус в основном поражает зрелые энтероциты на верхушках ворсинок тонкого отдела кишечника. Гибель пораженных клеток снижает способность кишечника расщеплять и всасывать питательные вещества, в результате чего развивается секреторная диарея с массивной потерей жидкостей и электролитов через просвет кишечника.

Клинические проявления ротавирусных инфекций разнообразны – от преходящего легкого кишечного расстройства до тяжелого гастроэнтерита, приводящего к обезвоживанию, нарушениям водно-электролитного баланса, шоку и даже летальному исходу. У детей в возрасте старше 3 месяцев первый контакт с ротавирусом часто приводит к развитию гастроэнтерита, в то время как повторное инфицирование проходит практически бессимптомно или вызывает только легкую симптоматику. Типичная клиническая картина следующая: после инкубационного периода в 1-3 дня – острое начало заболевания, которое сопровождается повышением температуры и рвотой, а затем начинается профузная водянистая диарея. Для определения сравнительной тяжести заболевания, особенно в рамках клинических испытаний вакцин, были разработаны детальные системы клинической оценки симптомов. Обычно симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта исчезают через 3-7 дней, но могут оставаться до 2-3 недель. У большинства пациентов происходит полное выздоровление. Специфической противовирусной терапии не существует. [Примечание: это предложение было пересмотрено 22 августа 2007 г.]

Защитный иммунитет

Корреляты формирования иммунитета к ротавирусной инфекции полностью не определены, но считается, что выработка иммунного ответа на белки вируса VP4 и VP7 играет важную роль в этом процессе. Уровни IgA-антител в сыворотке организма хозяина, вырабатываемых в ответ на ротавирусную инфекцию, используются в качестве показателей иммуногенности всех живых аттенуированных ротавирусных вакцин-кандидатов, прошедших оценку, и также должны быть учтены и при исследовании новых вакцин-кандидатов против ротавирусных инфекций. Вероятно, что клеточный

иммунитет задействован и в формировании защиты организма от ротавирусных заболеваний, и в восстановительном периоде. После первого случая инфицирования серологическая реакция в основном направлена против конкретного серотипа возбудителя (т.е. гомотипический ответ), а более развернутая гетеротипическая реакция в виде выработки антител развивается после одного или более случаев инфицирования ротавирусами.

У пациентов с нарушенным иммунитетом естественная ротавирусная инфекция обычно не связана с увеличением частоты тяжелой диареи или системного заболевания, хотя выделение вируса во внешнюю среду такими пациентами может продолжаться более длительно. При этом у лиц с нарушениями иммунитета вследствие врожденного иммунодефицита, пересадки костного мозга или трансплантации органов, иногда могут наблюдаться случаи тяжелого, длительного ротавирусного гастроэнтерита, иногда с летальным исходом.

Ротавирусные вакцины

Работа по созданию вакцины была направлена на получение живых аттенуированных штаммов ротавируса человеческого и животного происхождения, которые будут размножаться в кишечнике. Сила иммунного ответа в высокой степени зависит от введенной дозы вакцины и ряда факторов, относящихся к организму хозяина, включая наличие материнских антител, инфицирование другими вирусами или бактериями и, возможно, недостаточность питания.

Первые исследования ротавирусных вакцин продемонстрировали разную эффективность моновалентных вакцин против различных G и P типов ротавирусов человека и животных. В результате были созданы рекомбинантные вакцинные препараты, содержащие различные человеческие ротавирусные антигены VP7 и VP4.

Один из таких препаратов, рекомбинантная тетравалентная ротавирусная вакцина (RotaShield®, Wyeth-Lederle), была разрешена к применению в США в 1998 г., и вскоре после этого вакцина была рекомендована в США для рутинной вакцинации грудных детей. Были проведены широкие исследования этой вакцины, прежде чем выдача лицензии подтвердила безопасность и эффективность вакцины. Но менее чем через год вакцина была отозвана производителем, так как были получены сведения об увеличении числа случаев инвагинации кишечника (приводящей к непроходимости кишечника³) в первые 2 недели после вакцинации по сравнению с фоновой заболеваемостью. Это неожиданное неблагоприятное явление было, в основном, связано с введением первой из трех доз пероральной вакцины и наблюдалось в большинстве случаев среди грудных детей старше 3 месяцев. Несмотря на сложности в определении истинной частоты этого явления, группа международных экспертов пришла к заключению, на основе консенсуса, что связанный с вакцинацией риск составляет 1 случай на 10 000 привитых детей грудного возраста. Остаются не полностью выясненными патогенетические механизмы развития инвагинации кишечника после вакцинации против ротавирусной инфекции.

Применяемые в настоящее время ротавирусные вакцины

Моновалентная человеческая ротавирусная вакцина (Rotarix™)

Вакцина Rotarix™ представляет собой живую пероральную вакцину, полученную на основе штамма G1P[8], выделенного от грудного пациента с гастроэнтеритом. Этот штамм был аттенуирован путем серийного культивирования на культурах тканей с последующим выращиванием полученного ослабленного вакцинного штамма RIX4414 на культуре клеток Vero. Затем в странах Латинской Америки и Европы были проведены широкомасштабные рандомизированные плацебо-контролируемые испытания безопасности и эффективности вакцины. В настоящее время вакцина Rotarix™ разрешена к применению во многих странах разных регионов мира.

До подачи заявки на лицензию компания провела оценку безопасности и эффективности вакцины RIX4414 (Rotarix™) в рамках III фазы крупного рандомизированного испытания двойным слепым методом, в которое были включены 63 225 грудных детей из 11 стран Латинской Америки и Финляндии. Участникам испытания перорально давали две дозы либо вакцины, либо плацебо примерно в двух- и четырехмесячном возрасте. Была продемонстрирована безопасность вакцины и, в частности, было установлено, что вакцинация не сопровождалась повышением риска инвагинации кишечника. В течение 9-10 месяцев последующего наблюдения эффективность вакцины в профилактике тяжелых ротавирусных диарей и предупреждении госпитализации составила 85% (95% ДИ: 72-92) и 85% (95% ДИ: 70-94), соответственно, и достигла 100% в профилактике более тяжелого ротавирусного гастроэнтерита (для оценки использовалась специально разработанная система клинической оценки). Частота госпитализаций по поводу диареи различной этиологии снизилась на 42% (95% ДИ: 29-53). Эффективность вакцины была высока (87%; 95% ДИ: 63-97) в отношении тяжелых ротавирусных

³ Острая инвагинация кишечника у грудных детей и детей младшего возраста. Женева, Всемирная организация здравоохранения, 2002 (WHO/V&B/02.19; документ доступен по адресу <http://www.who.int/vaccinesdocuments/DocsPDF06/www640.pdf>)

диарей, вызываемых не только оригинальными штаммами G1P[8], но и штаммами G3P[8], G4P[8] и G9P[8]. Эффективность в отношении штаммов G2P[4] составила 45% (95% ДИ: -81-86), что указывает на некоторый защитный эффект вакцины Rotarix™ даже против штаммов, у которых отсутствуют антигены наружной и внутренней оболочки (VP4 и VP7), присущие ротавирусной вакцине. При проведении дальнейшего метаанализа результатов испытаний II и III фазы было установлено, что общая эффективность этой вакцины против типа G2P[4] составляет 81% (95% ДИ: 32-96).

В рамках III фазы испытания, проведенной в 6 странах Европы с участием 3874 детей, оценивались эффективность и иммуногенность вакцины Rotarix™ при ее применении с вакцинами, которые обычно включены в национальные программы иммунизации. В ходе этого испытания было установлено, что вакцина обеспечивает 87% защиту (95% ДИ: 80-92) против любых гастроэнтеритов и 96% защиту (95% ДИ: 90-99) против тяжелых ротавирусных гастроэнтеритов. Уровень защиты 96-100% зарегистрирован в отношении тяжелых гастроэнтеритов, вызванных серотипами G1, G3, G4 и G9, но в отношении заболевания, вызванного серотипом G2, степень защиты составила 75% (95% ДИ: 39-100). Более того, защита от госпитализаций по поводу ротавирусных инфекций составила 100% (95% ДИ: 82-100) и 75% (95% ДИ: 46-89) в отношении госпитализаций по поводу гастроэнтеритов различной этиологии. При проведении этого исследования в течение 6 месяцев наблюдения за привитыми не было выявлено нарушений выработки иммунного ответа на одновременно вводимые вакцины, включенные в национальные календари детских профилактических прививок, при сравнении с плацебо.

После вакцинации первой дозой вакцины Rotarix™ вакцинный штамм (RIX4414) выявлялся методом ИФА в фекалиях примерно 50% привитых детей, а пиковые уровни выделения штамма регистрировались на седьмой день после вакцинации. После введения второй дозы соответствующий показатель составил около 4%. Только примерно в 7% проб, в которых методом ИФА выявляется вирус, обнаруживается живой штамм RIX4414.

Лиофилизированная вакцина должна храниться при температуре 2-8°C в оригинальной упаковке в защищенном от света месте. Замораживание Rotarix™ не допускается. Срок годности вакцины – 3 года. Каждая доза вакцины (~1.2 мл) содержит не менее 10 миллионов CCID50 (средних инфицирующих доз клеточной культуры) вакцинного вируса. Вакцина не содержит тимеросал.

Вакцина Rotarix™, после ее разведения в кальций-карбонатном буферном растворе, содержащемся в одностороннем аппликаторе для перорального применения, должна быть сразу же введена ребенку. Вакцина предназначена для перорального применения двумя дозами. Первая доза вводится грудным детям в возрасте 6-12 недель (самое позднее – в возрасте 12 недель), а вторая доза – с интервалом не менее 4 недель. Вакцинация должна быть завершена к возрасту 16 недель и не позднее, чем в возрасте 24 недели.

Пентавалентная бычья-человеческая рекомбинантная ротавирусная вакцина (RotaTeq™)

Вакцина RotaTeq™ содержит 5 рекомбинантных (генетически модифицированных) ротавирусов, полученных на основе родительских человеческих и бычьих штаммов (WC3). Четыре рекомбинантных вируса на основе WC3 экспрессируют один из серотипов G1, G2, G3 или G4 структурного белка VP7 от человеческих штаммов и P7[5] белка VP4 от бычьего штамма, а пятый генетически модифицированный вирус экспрессирует P1A[8] белка VP4 от человеческого штамма и белок G6 бычьего родительского штамма. Затем рекомбинантные ротавирусы выращиваются на культуре клеток Vero стандартными методами.

Эффективность и безопасность вакцины RotaTeq™ были продемонстрированы в крупных испытаниях как в промышленно развитых, так и развивающихся странах Латинской Америки, и в настоящее время эта вакцина разрешена к применению во многих странах разных регионов мира.

В ходе III фазы испытания вакцины с участием более 70 000 здоровых грудных детей, получивших первую из 3 доз вакцины или плацебо в возрасте 6-12 недель, эффективность профилактики ротавирусных гастроэнтеритов различной тяжести составила 74% (95% ДИ: 67-79), а в отношении предупреждения тяжелых ротавирусных гастроэнтеритов – 98% (95% ДИ: 90-100). Эффективность отмечена в отношении всех серотипов G1-G4 и G9, но в этих исследованиях регистрировалось относительно малое число случаев, вызванных серотипами, отличными от G1.

Тщательное наблюдение за привитыми грудными детьми, участвовавшими в фазе III испытаний вакцины RotaTeq™ не выявило каких-либо серьезных неблагоприятных явлений, включая инвагинацию кишечника, связанных с вакцинацией. Выделение вакцинного вируса в фекалиях привитых первой дозой вакцины наблюдалось в 8.9% случаев, а после второй и третьей дозы – в 0% и 0.3% случаев.

Крупное исследование, проведенное в США и ряде стран Латинской Америки и Европы, показало, в первые два года жизни ребенка вакцинация RotaTeq™ снижает частоту амбулаторных обращений к врачам по поводу диареи на 86% (95% ДИ: 74-93), обращений в отделения неотложной терапии – на

94% (95% ДИ: 89-97), а частоту госпитализаций по поводу ротавирусных гастроэнтеритов – на 96% (95% ДИ: 91-98). Вакцинация снизила число госпитализаций по поводу гастроэнтеритов различной этиологии на 59% (95% ДИ: 56-65). Эффективность RotaTeq™ во втором сезоне ротавирусной инфекции после вакцинации составила 63% (95% ДИ: 44-75) в профилактике ротавирусных гастроэнтеритов различной степени тяжести и 88% (95% ДИ: 49-99) в предупреждении тяжелых гастроэнтеритов.

RotaTeq™ выпускается в пластиковых дозаторах, позволяющих применять вакцину перорально у грудных детей. В каждой дозе (2 мл) содержится не менее 1.2×10^{12} инфекционных единиц. Пять рекомбинантных штаммов представлены в суспендированном виде в растворе со стабилизатором, что позволяет хранить вакцину в холодильнике при температуре 2–8 °С в течение 24 месяцев. Вакцина не содержит консервантов или тимеросала. После того, как вакцина взята из холодильника, она должна быть использована как можно быстрее

Рекомендованный в США и ряде других стран режим вакцинации заключается в пероральном введении 3 доз детям в возрасте 2, 4 и 6 месяцев. Первая доза дается детям в возрасте 6-12 недель, а последующие дозы применяются с интервалом 4-10 недель. Вакцинация против ротавирусной инфекции не должна начинаться у детей в возрасте старше 12 недель; вакцинация всеми 3-мя дозами вакцины должна быть завершена к возрасту 32 недели. Имеются ограниченные данные об эффективности вакцины при введении менее 3 доз, хотя расчеты по США указывают на то, что частота госпитализаций и обращений в отделения неотложной терапии в первые два года жизни ребенка после получения 1 и 2-х доз вакцины сократилась на 83% и 81%, соответственно; при этом после полного курса вакцинации 3-мя дозами этот показатель уменьшился на 95%.

Вакцины Rotarix™ и RotaTeq™: вопросы безопасности, противопоказания и совместное применение с другими вакцинами

В 2005 г. Глобальный консультативный комитет по безопасности вакцин (ГККБВ) пришел к заключению о том, что представленные прелицензионные данные о безопасности применяемых ротавирусных вакцин являются обнадеживающими. В июне 2007 г. ГККБВ заявил, что к настоящему моменту тщательный надзор за неблагоприятными явлениями после лицензирования вакцин не выявил повышения риска инвагинации кишечника или других серьезных неблагоприятных явлений, связанных с применением этих вакцин. В редких случаях может наблюдаться связь между легкими и преходящими симптомами со стороны желудочно-кишечного тракта или дыхательных путей и антиротавирусной вакцинацией.

До получения дополнительной информации о безопасности и эффективности применения этих вакцин для грудных детей с возможным нарушением иммунитета, включая ВИЧ-инфицированных детей, а также у грудных детей с имеющимися хроническими патологиями ЖКТ, врачи должны в каждом отдельном случае проводить обстоятельную оценку потенциального риска и пользы от вакцинации против ротавирусной инфекции.

Противопоказаниями к применению этих вакцин является гиперчувствительность к любому из их компонентов, а также инвагинация кишечника в анамнезе или пороки развития кишечника, потенциально предрасполагающие к инвагинации. Вакцинацию следует отложить в случае острого гастроэнтерита или серьезного заболевания с повышением температуры.

Первая доза вакцин Rotarix™ и RotaTeq™ вводится грудным детям в возрасте 6-12 недель, т.к. безопасность начала вакцинации против ротавирусной инфекции после 12-недельного возраста не установлена. В отношении возраста завершения серии прививок авторы настоящего документа следуют рекомендациям контрольных органов Европы и США, в зависимости от того, где производится соответствующая вакцина.

Одновременное применение ротавирусных вакцин с другими вакцинами в программах детской иммунопрофилактики, включая пероральную полиомиелитную вакцину, не выявило значительных изменений в уровнях защитного иммунитета, сформированного после завершения полных курсов иммунизации соответствующими вакцинами. Грудное вскармливание и недоношенность (<37 недель) не оказывают существенного влияния на выработку иммунного ответа при применении ротавирусных вакцин.

Несмотря на то, что еще нет данных о длительности сохранения защитного иммунитета после вакцинации, обе вакцины продемонстрировали эффективность защиты от тяжелых ротавирусных инфекций на втором году наблюдения. После первичной серии прививок не рекомендуется применять бустерные дозы.

Безопасность и эффективность попеременного применения доз двух имеющихся ротавирусных вакцин не изучались, поэтому возможность их взаимозаменяемости не известна.

Общая позиция ВОЗ по вакцинам

Вакцины для широкого применения в общественном здравоохранении должны отвечать текущим требованиям ВОЗ в отношении их качества⁴ и безопасности, а также оказывать значительное воздействие на заболеваемость в целевых популяциях. Если вакцина предназначена для детей грудного и младшего возраста, схема вакцинации должна легко адаптироваться к действующим календарям прививок и срокам, установленным в рамках национальных программ детской иммунопрофилактики; кроме того, новые вакцины не должны существенно влиять на выработку иммунного ответа на другие вакцины, вводимые параллельно. В отношении формы выпуска вакцины должны соблюдаться обычные технические требования, учитывающие, напр., возможности ее хранения в холодильнике и объемы хранения; также важен аспект ценообразования для различных рынков.

Позиция ВОЗ по ротавирусным вакцинам

Основная цель программ вакцинации против ротавирусной инфекции заключается в предупреждении смерти и тяжелых форм заболеваний, вызываемых ротавирусами. Эффективность и безопасность двух ротавирусных вакцин, доступных в настоящее время на коммерческой основе, были доказаны в ходе крупных клинических испытаний. В промышленно развитых странах плановая вакцинация грудных детей против ротавирусных инфекций может значительно снизить большое число экстренных консультаций и госпитализаций, а также способствовать существенному сокращению прямых и косвенных издержек, связанных с лечением острых ротавирусных заболеваний в самых младших возрастных группах.

Кроме того, в развивающихся странах внедрение этих вакцин могло бы уменьшить высокое бремя тяжелых ротавирусных диарей и предупредить большую часть из 527 000 ежегодных случаев смерти (по расчетным данным), к которым приводят такие заболевания у детей младшего возраста, тем самым снижая глобальные показатели смертности среди детей младше 5 лет (Цель 4 Целей Развития Тысячелетия).

ВОЗ настоятельно рекомендует включить вакцинацию против ротавирусных инфекций в национальные программы иммунизации в тех регионах и странах, где данные по эффективности вакцин указывают на то, что проведение вакцинации значительно влияет на эпидемиологическую ситуацию, а также где имеются в наличии необходимая инфраструктура и финансовые механизмы для планомерного применения вакцин.

К настоящему времени клиническая эффективность ротавирусных вакцин в основном оценивалась в США, странах Европы и Латинской Америки. Опыт применения ряда других пероральных вакцин показал, что, с точки зрения безопасности и эффективности вакцин, могут наблюдаться существенные региональные различия. До тех пор, пока во всех регионах мира не будет получено подтверждения по всему спектру параметров используемых ротавирусных вакцин, ВОЗ не готова рекомендовать включение ротавирусных вакцин в национальные программы иммунизации в глобальных масштабах. В настоящее время проводятся клинические испытания в Африке и Азии, где очень высоко бремя ротавирусных болезней и где получение дополнительных данных об эффективности вакцин в ближайшее время особенно важно.

В то время как вакцины обеспечивают практически полную защиту от тяжелых ротавирусных инфекций, они не защищают от диарейных заболеваний, вызванных другими возбудителями. В связи с этим ВОЗ рекомендует странам, внедрившим ротавирусные вакцины, осуществлять четкую коммуникационную стратегию во избежание ошибочных представлений об эффективности ротавирусных вакцин в профилактике всех диарейных заболеваний детского возраста.

Каким бы ни был план внедрения прививок против ротавирусных инфекций, необходима скоординированная стратегия, направленная на профилактику и лечение диарейных заболеваний у детей, что, в свою очередь, потребует улучшения санитарно-гигиенических условий, а также информирования населения о пероральных регидратационных растворах, применении добавок цинка, а также о других действенных мерах и их доступности в соответствии с рекомендациями ВОЗ.

Важным условием для оценки как бремени болезни, так и потребности в вакцинации является осуществление эпиднадзора за ротавирусными инфекциями. ВОЗ рекомендует определить достаточное число опорных баз дозорного эпиднадзора на национальном или региональном уровне еще до полномасштабного внедрения вакцин, что позволит получить репрезентативные данные о частоте тяжелых ротавирусных заболеваний. Такие программы эпиднадзора в настоящее время осуществляются в более чем 40 странах с низкими уровнями доходов в различных регионах мира.

⁴ Заявление о политике ГПВ в отношении качества вакцин. Женева, Всемирная организация здравоохранения, 1997 (WHO/VSQ/GEN/96.02 Rev. 1; доступно по адресу: <http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF/www9637.pdf>).

Принимая во внимание фоновую заболеваемость инвагинацией кишечника и большое число детей, вакцинируемых в рамках национальных программ иммунизации, в период после вакцинации можно ожидать регистрации случайных эпизодов инвагинации кишечника. Но, учитывая тот факт, что естественная инвагинация кишечника обычно не затрагивает детей в возрасте младше 12 недель, рекомендуется вводить первую дозу применяемых ротавирусных вакцин до достижения детьми этого возраста. Отсутствие повышенного риска инвагинации кишечника, связанного с применяемыми ротавирусными вакцинами, может отражать возраст, в котором вводятся эти вакцины.⁵ Применяемые в настоящее время ротавирусные вакцины не должны использоваться в рамках кампаний по подчищающей иммунизации, так как могут возникать сложности с установлением точного возраста прививающихся и опасность ошибочного введения первой дозы вакцины детям старше 12 недель.

При внедрении ротавирусных вакцин ВОЗ рекомендует осуществлять обстоятельный постмаркетинговый надзор в национальных масштабах. Хорошо спланированные постмаркетинговые исследования безопасности новых ротавирусных вакцин в тщательно выбранных учреждениях, что будет критически важным фактором для оценки любой возможной связи между ротавирусными вакцинами и инвагинацией кишечника в целевой возрастной группе. Более того, постмаркетинговый надзор необходим и для оценки воздействия вакцинации против ротавирусных инфекций в этих странах. В региональных референс-лабораториях следует организовать надзор за штаммами, что позволит осуществлять мониторинг разнообразия циркулирующих штаммов ротавируса и отслеживать возможное замещение штаммов после внедрения плановой антиротавирусной вакцинации.

Недавний опыт, полученный в США, указывает на то, что внедрение ротавирусных вакцин в национальные программы плановой иммунопрофилактики промышленно развитых стран на настоящий момент вряд ли обеспечит экономию средств. При этом вакцинация все равно может считаться экономически результативным вмешательством. Но при принятии решения о внедрении ротавирусных вакцин в развивающихся странах следует учитывать не только эффективность затрат, но и такие факторы, как финансовая доступность, нагрузка на финансовую и операционную составляющие системы вакцинопрофилактики, а также практика иммунизации, в частности, в отношении возраста, когда ребенок получает прививку.

Характерной чертой является то, что не показано введение первой дозы ротавирусных вакцин грудным детям в возрасте старше 12 недель, а полная серия вакцинации должна быть завершена не позднее возраста в 24 недели (для вакцины Rotarix™) и 32 недели (для RotaTeq™). Важно, чтобы руководители программ иммунизации знали об этом ограничении, а лица, осуществляющие вакцинацию, прошли специальную подготовку и неукоснительно соблюдали верхние возрастные границы для применения первой и последней доз в прививочной серии. В прививочных картах детей, которые не смогли получить 2 дозы вакцины из-за возрастных ограничений, этот факт должен быть задокументирован.

В апреле 2007 г. СКГЭ провела анализ сроков вакцинации в развивающихся странах и обнаружила, что во многих странах значительная доля грудных детей получают первую дозу вакцины после 12 недель от рождения. Вакцинация против ротавирусных инфекций, если ее проводить одновременно с вакцинацией АКДС/ОПВ, позволит добиться более высоких уровней охвата в странах, где большая доля детей прививается до возраста 12 недель. Действующая схема антиротавирусной вакцинации дает возможность улучшить своевременность проведения плановых прививок.

⁵ Отчет Глобального консультативного комитета по безопасности вакцин. WER 2006, 13 января (No.2, 2006, стр. 15–19.)