

Позитивные и проблемные аспекты применения ротавирусных вакцин

А.Т. Подколзин¹ (apodkolzin@pcr.ru), Д.Н. Петухов¹ (epid-oki@pcr.ru),
 О.А. Веселова¹ (sapienscri@gmail.com), Т.А. Коновалова¹ (tatiana.nikolaeva@pcr.ru),
 О.П. Чернявская² (zavepid@fcgsen.ru), Н.С. Морозова² (ovp@fcgsen.ru),
 Е.А. Черепанова² (oki@fcgsen.ru)

¹ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

²ФБУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

Резюме

В статье представлены показатели, характеризующие бремя ротавирусной инфекции (РВИ) в Российской Федерации, проанализированы эффекты, связанные с применением вакцин против РВИ, выявленные на территориях государств, имеющих многолетний опыт их применения, освещены вопросы, ассоциированные с внедрением РВ-вакцин в национальные календари профилактических прививок разных стран.

Приведены данные о многолетней заболеваемости РВИ, территориальном распределении заболеваемости, возрастной динамике инфицирования для Российской Федерации в целом и для регионов с высокой активностью циркуляции ротавирусов. Отражены данные о частоте внутрибольничной трансмиссии РВ в детских инфекционных стационарах и частоте выявления РНК РВ при летальных исходах у детей в возрасте до пяти лет. Представлены результаты [P]G-типирования 207 изолятов РВ на территории 10 городов Российской Федерации в сезон 2011 – 2012 годов (G4[P]8 – 50,5%; G1[P]8 – 26,7%; G2[P]4 – 7,8%; G3[P]8 и G9[P]8 – по 4,4%). В выводах отражены основные проблемы, связанные с внедрением ротавирусных вакцин в календари вакцинации, и возможные пути их решения.

Ключевые слова: ротавирусная инфекция, ротавирусная вакцина

Positive and Problem Aspects of Rotavirus Vaccines Application

A.T. Podkolzin¹ (apodkolzin@pcr.ru), D.N. Petukhov¹ (epid-oki@pcr.ru), O.A. Veselova¹ (sapienscri@gmail.com),
 T.A. Konvalova¹ (tatiana.nikolaeva@pcr.ru), O.P. Chernyavskaya² (zavepid@fcgsen.ru), N.S. Morozova² (ovp@fcgsen.ru),
 E.A. Cherepanova² (oki@fcgsen.ru)

¹Federal Budgetary Institution of a Science «Central Research Institute of Epidemiology», Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-Being Surveillance, Moscow

²Federal Budgetary State Health Care Institution «Federal Center for Hygiene and Epidemiology», Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-Being Surveillance, Moscow

Abstract

In the article we present the data on the rate of rotavirus infection (RVI) in the Russian Federation and provide the analysis of effects associated with application of rotavirus (RV) vaccines in countries with long-term application experience and raise the questions related to implementation of RV vaccines in national vaccination calendars of different countries.

The data on RVI morbidity, territorial distribution, age dynamics of infection on the territory of the Russian Federation and in regions with high RV circulation rate in particular are provided. The rate of nosocomial transmission of RVI in children's infectious hospitals and the rate of RV RNA detection in lethal cases among children aged less five years is estimated. The [P]G typing results of 207 RV samples isolated in 10 cities of the Russian Federation within the period of 2011 – 2012 are shown (G4[P]8 – 50.5%; G1[P]8 – 26.7%; G2[P]4 – 7.8%; G3[P]8 and G9[P]8 – 4.4% each). Major problems associated with implementation of RV vaccines in national vaccination calendars as well as possible ways of their resolution are presented in conclusion.

Key words: rotavirus infection, rotavirus vaccine

Введение

Особенности применения ротавирусных вакцин (РВ-вакцин) связаны со следующими эпидемиологическими особенностями ротавирусной инфекции (РВИ) [32]:

- 95% детей на любой территории к пятилетнему возрасту переносят РВИ;

- первичное инфицирование протекает наиболее тяжело и часто приводит к госпитализациям;
- повторные инфицирования возможны, но протекают легче или бессимптомно.

В связи с этим основное действие РВ-вакцин заключается в моделировании первичного инфици-

цирования со снижением тяжести клинических проявлений при последующем инфицировании дикими типами ротавирусов. На популяционном уровне данный эффект приводит к снижению числа летальных исходов, уменьшению количества случаев, требующих госпитализации, и в меньшей мере – к снижению числа РВИ среди амбулаторных пациентов.

В настоящее время все существующие РВ-вакцины являются препаратами, содержащими живые аттенуированные штаммы ротавирусов. Наибольшее распространение получили препараты моновалентной (RV1) вакцины Rotarix® (GlaxoSmithKline, Великобритания) и пентавалентной (RV5) вакцины RotaTeq® (Merck Sharp & Dohme, MSD, США). RV1 содержит аттенуированный штамм ротавирусов человека [P]8G1, а RV5 – [P]5G1, [P]5G2, [P]5G3, [P]5G4 и [P]8G6, полученные путем реассортации штаммов ротавирусов человека и бычьих. Клиническая эффективность моновалентной и пентавалентной вакцин сопоставима [33].

В соответствии с первоначальными рекомендациями производителей вакцины предназначены для перорального применения с завершением курса вакцинации к шестимесячному возрасту (RV1 – по двух- и RV5 – по трехкратной схеме). В соответствии с инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата RotaTeq® (RotaTeq®) на территории Российской Федерации он рекомендован к применению у детей в возрасте от 6 до 32 недель. В настоящее время экспертами ВОЗ обсуждается вопрос о возможности пролонгирования схемы вакцинации до двухлетнего возраста. Данная стратегия может приводить к увеличению количества поствакцинальных осложнений, но, по мнению экспертов ВОЗ, оправдана в странах с высоким количеством летальных исходов в результате РВИ, так как будет обеспечивать более высокий популяционный иммунитет.

Для оценки бремени РВИ и прогнозирования эффективности вакцинопрофилактики важное значение имеют такие показатели, как заболеваемость РВИ, возрастное распределение случаев инфицирования у детей первых лет жизни, оценка количества летальных исходов у детей на фоне РВИ, характеристика антигенных типов ротавирусов, циркулирующих на территории планируемого применения вакцин.

В соответствии с вышеизложенными **цели нашей работы** – анализ имеющихся данных о влиянии применения РВ-вакцин на эпидемиологическую ситуацию с ротавирусной инфекцией на территориях государств, обладающих длительным опытом их использования, а также оценка показателей, характеризующих бремя РВИ в Российской Федерации, и потенциальных факторов, сдерживающих внедрение ротавирусных вакцин в национальные календари профилактических прививок.

Материалы и методы

В работе были использованы данные из публикаций, материалы совещаний Сети по дозорному надзору за ротавирусной инфекцией для новых независимых государств, данные федерального статистического наблюдения (форма № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях») и Референс-центра по мониторингу возбудителей острых кишечных инфекций (ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора – ЦНИИЭ).

Лабораторное исследование образцов клинического и аутопсийного материала проводили на базе лаборатории молекулярной диагностики и эпидемиологии кишечных инфекций отдела молекулярной диагностики ЦНИИЭ и в части случаев – совместно со специалистами Референс-центра по мониторингу возбудителей инфекций верхних и нижних дыхательных путей ЦНИИЭ.

Скрининг клинического материала на наличие ротавирусов группы А осуществляли с помощью набора реагентов «АмплиСенс ОКИ» скрин» (№ ФСР 2008/02265 от 17 ноября 2011 г.). Для [P]G-типирования ротавирусов группы А использовали методику, описанную авторами ранее и дополненную (данные не представлены) детекцией типов G9, G12 и [P]6 [27]. Для нетипируемых образцов применялось прямое секвенирование участков VP4 и VP7 сегментов генома.

Для проведения лабораторных исследований аутопсийного материала (в соответствии с МУ 3.1.1.2957-11) Референс-центром запрашивались: аутопаты головного мозга и мозговых оболочек, легкого, печени, почек, сердца, тонкой и толстой кишки с содержимым.

Критерием включения в исследование являлось развитие летального исхода у ребенка младше пяти лет на фоне инфекционного заболевания с диарейной симптоматикой.

Для тестирования образцов аутопсийного материала в соответствии с представленными в сопроводительной документации данными использовали комплекс наборов реагентов и лабораторных методик для выявления ДНК/РНК возбудителей различных инфекционных заболеваний, с которыми мог быть потенциально ассоциирован летальный исход («АмплиСенс® ОКИ скрин», № ФСР-2008/02265 от 17 ноября 2011 г.; «АмплиСенс® *Yersinia enterocolitica/pseudotuberculosis*-FL», № ФСР-2010/07830 от 18 ноября 2011 г.; «АмплиСенс® Эшерихиозы-FL», № ФСР-2010/07977 от 18 ноября 2011 г.; «АмплиСенс® *Cronobacter sakazakii* (*E. sakazakii*) FL»; «АмплиСенс® *Listeria monocytogenes*-EPH»; «АмплиСенс® *Enterovirus*-FL», № ФСР-2008/02264 от 16 ноября 2011 г.; «АмплиСенс® ОРВИ-скрин-FL», № ФСР-20011/11258 от 22 июля 2011 г.; «АмплиСенс® *N. meningitidis/H. influenzae/S. pneumoniae*-FL», № ФСР-2011/12380 от 25 ноября 2011 г.; «АмплиСенс® Influenza virus A/B-FL», № ФСР-2009/05010 от 16 ноября 2011 г.;

«АмплиСенс® CMV-скрин/монитор-FL», № ФСР-2010/09504 от 29 сентября 2011 г.; «АмплиСенс® HSV I, II-FL (герпес 1-го и 2-го типов)», № ФСР-2007/00827 от 18 ноября 2011 г.; «АмплиСенс® EBV-скрин-монитор-FL», № ФСР-2010/09503 от 29 сентября 2011 г.; «АмплиСенс® *Mycoplasma pneumoniae/Chlamydomphila pneumoniae*-FL»; «АмплиСенс® *Bordetella multi*-FL»).

Результаты и обсуждение Ротавирусная инфекция в Российской Федерации

Заболееваемость РВИ (на 100 тыс. населения) – интегральный показатель, характеризующий как распространенность заболевания, так и существующую на практике эффективность его диагностики, которая обусловлена частотой обращения за амбулаторной медицинской помощью и госпитализацией, назначением обследований при этих видах помощи, аналитическими параметрами диагностических наборов реагентов, квалификацией лабораторного персонала и качеством сбора статистических сведений. В связи с этим нельзя расценивать наблюдавшееся в последнее время ежегодно в Российской Федерации увеличение показателя заболеваемости РВИ как несомненное свидетельство истинного роста количества заболевших. С 2000 по 2010 год показатель заболеваемости РВИ населения вырос в 7,7 раза (с 9,34 до 72,01 на 100 тыс. населения), и только в 2011 году его рост отсутствовал (69,55 на 100 тыс. населения) [4]. С учетом приведенных выше данных о 95%-ной вероятности перенесения РВИ детьми к возрасту пяти лет можно предположить, что истинное число случаев РВИ у детей превышает число зарегистрированных в официальной статистике.

С позиций оценки показателя заболеваемости как критерия качества выявления РВИ можно сопоставить данные по Российской Федерации с доступными данными по другим государствам Евро-

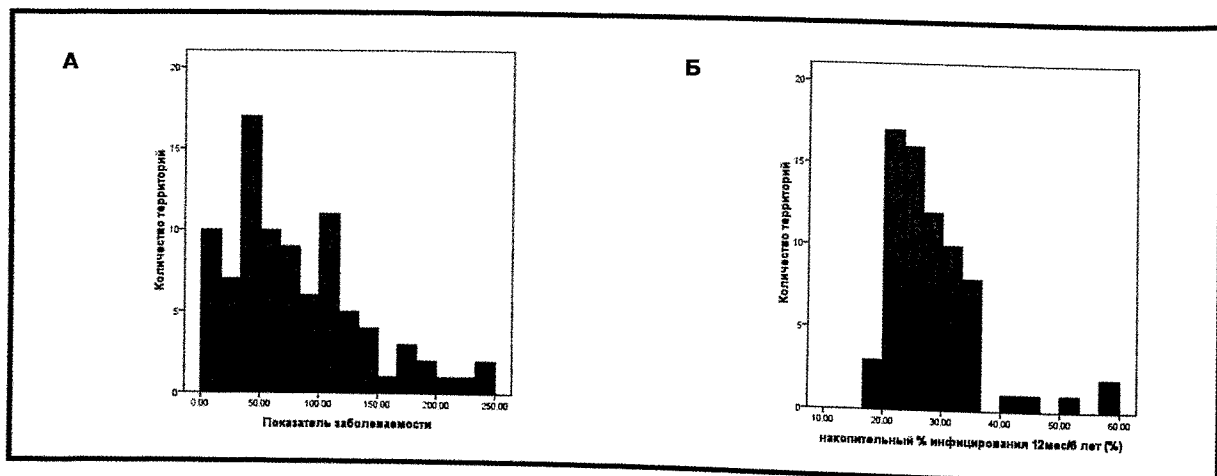
пы (полученными из открытых источников; по всем государствам, кроме Германии, – по состоянию на 2011 г., по Германии – на 2010 г.). Более высокие, чем в Российской Федерации, показатели заболеваемости регистрировали в Прибалтийских государствах – Литве, Латвии и Эстонии (143,48; 168,55 и 170,7 соответственно); близкие к российским – в Республике Беларусь (54,6), Германии (2010 г. – 66,08), Польше (80,55); более низкие – в Испании (5,3), Нидерландах (8,9), Шотландии (28,1), Англии и Уэльсе (29,5). Несмотря на различия в формах учета заболеваемости РВИ, которые существуют в перечисленных выше государствах, представленные данные позволяют охарактеризовать уровень охвата населения лабораторными методами диагностики РВИ в целом по Российской Федерации как удовлетворительный.

При этом необходимо отметить, что в ряде субъектов нашей страны диагностика РВИ фактически не проводится – в Волгоградской области, Республике Ингушетия, Чеченской Республике, Ненецком автономном округе, Республике Северная Осетия – Алания. Гистограмма распределения показателей заболеваемости РВИ по количеству территорий Российской Федерации представлена на рисунке 1А.

Возрастное распределение случаев РВИ

В связи с низкой объективностью показателя заболеваемости как критерия эпидемиологического благополучия территории по РВИ в научных публикациях часто оценивают возрастное распределение случаев заболевания среди детей младших возрастных групп (чаще – в возрасте до пяти лет). При расчете оценивается процентный вклад возрастных групп детей (0 – 12 месяцев, 1 – 2 года, 2 – 3 года, 3 – 5 лет) в общее количество случаев РВИ, зарегистрированных у детей в возрасте младше пяти лет (в зарубежных публикациях этот показатель обозначается как «накопительный процент инфицирования» (НПИ) в определенной возрастной

Рисунок 1. Гистограмма распределения показателей заболеваемости (А) и НПИ к возрасту 12 месяцев (Б) при РВИ по количеству территорий Российской Федерации



группе). Такой подход позволяет выявить различия в интенсивности инфицирования детей первых лет жизни на различных территориях, что более объективно отражает степень эпидемического благополучия.

К примеру, в Индии дети в возрасте младше 12 месяцев составляют до 85% от общего количества детей с РВИ в возрасте до пяти лет. На территориях с благополучной эпидемической ситуацией по данному заболеванию аналогичный показатель составляет около 20 – 30% [7].

В Российской Федерации НПИ может быть рассчитан по данным формы федерального статистического наблюдения № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» (случаи РВИ у детей до года нужно разделить на сумму случаев РВИ у детей до года, одного-двух и трех – шести лет и умножить на 100). С 2000 по 2011 год возрастное распределение случаев инфицирования существенно не изменялось в отличие от показателей заболеваемости. За указанный период в целом по РФ НПИ к возрасту 12 месяцев колебался от 28 до 33%, однако отмечались его выраженные различия по разным субъектам. Высокие значения данного показателя характерны для Новосибирской области, Забайкальского края, Республики Саха (Якутия), Республики Хакасия и Астраханской области. Гистограмма распределения НПИ к возрасту 12 месяцев в субъектах Федерации представлена на рисунке 15.

Летальные исходы у детей младшего возраста при РВИ в Российской Федерации

В соответствии с данными официальной статистики, в 2011 году в стране было зарегистрировано три случая летальных исходов у детей с РВИ. Если объективность учета количества летальных исходов от острых диарейных заболеваний у детей в Российской Федерации практически не вызывает сомнений, то достаточность объемов обследования для их этиологической диагностики должна оцениваться более осторожно. Это подтверждается достаточно высокой долей летальных исходов у детей от ОКИ неустановленной этиологии (в 2011 г. – 19 случаев). В связи с этим с 2011 году в соответствии с МУ 3.1.1.2957-11 Референс-центр по мониторингу возбудителей ОКИ Роспотребнадзора проводил исследования образцов аутопсийного материала от детей в возрасте младше пяти лет с развитием летального исхода на фоне острого инфекционного заболевания с диарейной симптоматикой. Часть исследований проводилась совместно со специалистами из Референс-центра по мониторингу возбудителей инфекций верхних и нижних дыхательных путей.

Используемый спектр наборов реагентов позволял проводить детекцию следующих патогенов: *Rotavirus* группы А, *Rotavirus* группы С, *Norovirus* G1/GII, *Sapovirus*, *Human Astrovirus*, *Adenovirus* группы F, *Shigella* spp., *Salmonella* spp., термофильной группы *Campylobacter* spp., EHEC, ETEC, EPEC, EAgEC, EIEC,

Cronobacter sakazakii, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Y. enterocolitica*, *Human Enterovirus*, *Neisseria meningitidis*, *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Influenza virus A*, *Influenza virus B*, *Coronavirus*, *Adenovirus* группы В/С/Е, RS-вирус, *Metapneumovirus*, *Parainfluenza 1/2/3/4*, *Human Rhinovirus*, *Bocavirus*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Listeria monocytogenes*, герпес-вирусы (HSV I/II, EBV, CMV, HHV 6).

С 1 января по 15 ноября 2012 года были проанализированы аутопсийные материалы от 17 детей с развитием летального исхода на фоне острого заболевания с диарейной симптоматикой. РНК ротавирусов группы А в образцах содержимого кишечника была обнаружена в шести случаях. В трех из них ротавирусы группы А выявлялись в качестве единственного патогена (все изоляты – [P]8G4). Еще в одном случае ротавирусы группы А ([P]4G2) сочетались с астровирусами человека, концентрация которых в содержимом кишечника на два-три порядка превышала концентрацию ротавирусов. Еще в двух случаях РНК ротавирусов группы А выявлялась в следовых концентрациях, которые в соответствии с инструкциями к применяемым наборам реагентов не могли расцениваться как положительный результат тестирования. В этих случаях имело место сочетание с другими патогенами, имевшими высокую вероятность ассоциации с развитием летального исхода. При выявлении ротавирусов группы А в качестве единственного патогена летальный исход наблюдался на третьи и четвертые сутки заболевания и в одном случае данные о точном времени начала заболевания были недоступны по причине наличия тяжелой сопутствующей патологии. Вероятными факторами, отягчавшими течение РВИ, были наличие комбинированной инфекции, сопутствующей соматической патологии, сопровождавшейся полиорганной недостаточностью, а также развитие аспирационного синдрома и/или пневмонии.

Представленные данные свидетельствуют, что выявление ротавирусов в содержимом кишечника при развитии летального исхода не может однозначно указывать на роль данного патогена в его развитии и должно оцениваться с учетом результатов комплексного исследования на широкий спектр патогенов.

Циркулирующие генотипы ротавирусов группы А

В период сезонного (2011 – 2012 гг.) подъема заболеваемости РВИ Референс-центром было проведено изучение образцов фекалий от 444 детей из 11 городов Российской Федерации.

В 207 образцах (46,6%) была выявлена РНК ротавирусов группы А. Уровень вирусной нагрузки позволил провести генотипирование в 205 образцах (99%). Распределение [P]G-типов ротавирусов группы А было следующим: G4[P]8 – 50,5%; G1[P]8 – 26,7%; G2[P]4 – 7,8%; G3[P]8 и G9[P]8 – по 4,4% (табл. 1).

Таблица 1.
Антигенные типы ротавирусов группы А, представленные на территории РФ в сезон 2011 – 2012 годов

| | G[P]-генотипы | | | | | | | | |
|--------------------------|---------------|--------|--------|--------|--------|---------|--------|--------|------|
| | G1[P]8 | G3[P]8 | G4[P]8 | G2[P]4 | G9[P]8 | G12[P]6 | GX[P]8 | G3[P]9 | Mixt |
| Московская обл. | 5 | 0 | 9 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Махачкала | 4 | 0 | 2 | 13 | 0 | 1 | 0 | 0 | 4 |
| Томск | 12 | 4 | 28 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| С.-Петербург | 0 | 0 | 12 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| Хабаровск | 2 | 5 | 6 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Н. Новгород | 1 | 0 | 4 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| Иркутск | 0 | 0 | 16 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Екатеринбург | 7 | 0 | 11 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Новосибирск | 3 | 0 | 11 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Нарьян-Мар | 19 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 |
| Петропавловск-Камчатский | 2 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Всего | 55 | 9 | 104 | 16 | 9 | 1 | 2 | 1 | 10 |

Примечание: два образца с отрицательными результатами G-генотипирования характеризовались низкой концентрацией ротавирусов ($Ct < 30$)

Очаги групповой заболеваемости РВИ

За последние четыре квартала наблюдений (1.10.2011 г. – 30.09.2012 г.) в Российской Федерации, по данным Референс-центра по мониторингу возбудителей ОКИ, был зарегистрирован 151 очаг групповой заболеваемости РВИ с общим количеством пострадавших 2033 человека, из которых 1604 (79,9%) – дети. Согласно официальной статистике (формы № 23-06 и 23-09 «Сведения о вспышках инфекционных заболеваний»), в стране с 2000 по 2010 год ежегодно регистрируется около 200 (171 – 255) очагов групповой заболеваемости РВИ. Эти цифры, как и показатель заболеваемости в популяции, в первую очередь характеризуют адекватность выявления и регистрации очагов групповой заболеваемости РВИ. С таких позиций определенную ценность представляет сравнение этих цифр с публикуемыми данными по другим государствам или административным образованиям Европейского региона. Во многих государствах подобная информация находится в ограниченном доступе, но по ряду стран она представлена в открытых источниках. Так, в Ирландии (население – 4581 млн человек) в 2005 – 2011 годах ежегодно регистрировалось от одной до 12 вспышек РВИ с общим количеством пострадавших от 6 до 97 человек (Health Protection Surveillance Centre Annual Reports), в Шотландии (население – 5222 млн человек) за 2010 – 2012 годы зарегистрировано по одной-две вспышки ежегодно с количеством пострадавших до 35 человек (HPS Weekly Reports), в Венгрии (население – 9982 млн человек) в 2007 – 2009 годах – 60 – 74 вспышки с количеством пострадавших до 344 человек

(Magyarország Evi Jarvanyugyi Helyzete). Это сопоставление свидетельствует о достаточно хорошем уровне выявления и регистрации вспышек РВИ в Российской Федерации.

Нозокомиальные случаи РВИ

В зарубежных публикациях нозокомиальную РВИ, как правило, анализируют в непрофильных по данной нозологии отделениях с оценкой ущерба на популяционном уровне [8, 18, 21, 22].

В период сезонного подъема заболеваемости доля пациентов с РВИ в детских отделениях инфекционных стационаров очень велика и прогнозируемая частота нозокомиальных заболеваний может быть более существенной. Ранее, при проведении исследований (с ноября 2008 по сентябрь 2010 г.), в небоксированных отделениях инфекционных стационаров Москвы, в которых проходили лечение дети с симптоматической острой диареей, были установлены частота прекращения вирусывыделения при РВИ за период госпитализации – 10,6% (за четыре-пять дней), а также увеличение за указанный период доли детей, у которых стал выделяться ротавирус, – на 49,8% больше, чем при поступлении в стационар. Эти данные были частично опубликованы [3].

Таким образом, можно сделать вывод о формировании в период сезонного подъема заболеваемости порочного замкнутого круга, при котором госпитализация пациентов поддерживает заболеваемость в популяции. С этих позиций эффект снижения количества госпитализаций на фоне применения РВ-вакцин представляется очень существенным.

Международный опыт применения ротавирусных вакцин

Несмотря на регистрацию РВ-вакцин во многих государствах, в национальные календари профилактических прививок по состоянию на 2012 год они включены только в 34 странах (большая часть – в странах Латинской Америки и Африки), в 135 странах – их нет в календарях и еще в 25 – они находятся на стадии планирования внедрения.

Согласно обзору данных из 27 стран, проведенному М.М. Patel с соавт., в 17 государствах применяется RV1, в шести – RV5 и в четырех – обе вакцины [23]. На территории Евросоюза РВ-вакцины получили ограниченное распространение: только четыре страны из 27 внедрили их в национальные календари профилактических прививок (Австрия, Бельгия, Финляндия и Люксембург – на долю данных государств приходится лишь около 5% населения Евросоюза). Наиболее длительный опыт применения вакцин имеют США и Австралия.

В октябре 2012 года вакцина RV5 RotaTeq® (РотаТек®) получила регистрационное удостоверение в Российской Федерации.

Прямые эффекты, связанные с применением вакцин

Основные прямые эффекты от внедрения РВ-вакцин в национальные календари профилактических прививок следующие:

- снижение тяжести клинических проявлений при первичном инфицировании, что выражается в уменьшении числа регистрируемых манифестных форм РВИ;
- снижение количества летальных исходов от РВИ. Данный эффект наиболее заметен в тех странах, где изначально отмечается большое количество летальных исходов от этой инфекции.

Эффект применения вакцин, выраженный в снижении частоты летальных исходов, в большинстве публикаций оценивается на основании статистической информации о доле распределения случаев манифестного течения РВИ, сопровождающегося обращением за амбулаторной помощью, госпитализацией и приводящего к летальным исходам [19]. Более 85% всех летальных исходов от РВИ наблюдается в странах Африки и Азии с низкими доходами на душу населения [34]. Именно в данных государствах эффект вакцинации как предотвращения летальных исходов является наиболее выраженным. В странах с высоким уровнем доступности медицинской помощи количество летальных исходов от РВИ очень мало, в США при когорте вакцинируемых новорожденных в 4,3 млн – 14 случаев предотвращенной смерти (10 – 19, $P < 0,05$) [14].

Эффективность ротавирусных вакцин дифференцированно оценивается в отношении заболеваний, имеющих различную тяжесть клинических проявлений. Эффективность по предотвращению

всех случаев РВИ путем использования RV1 составляет 70 – 85%, RV5 – 71 – 74% и в отношении тяжелых случаев – существенно выше – 85 – 93% для RV1 и 98 – 100% для RV5 [33]. В большинстве исследований для характеристики тяжести заболевания используется балльная шкала Vesikari [28], в других – такой интегральный показатель, как РВИ, требующая госпитализации.

Более детальное сравнение эффективности RV1 и RV5 в отношении РВИ, ассоциированных с отдельными [P]G-типами ротавирусов, по отдельным территориям затруднено из-за различий в организации исследований и в критериях формирования обследуемых групп. На основании данных, полученных при проведении испытаний эффективности и безопасности вакцин, а также при их плановом применении в конкретных регионах, можно сделать вывод о том, что даже в отношении РВИ, вызванной одним антигенным типом ротавируса, эффективность на разных территориях может быть разной (рис. 2 и 3) [10]. На основании представленных данных можно констатировать, что RV1 в странах Латинской Америки имела существенно меньшую эффективность в отношении РВИ-G2 и РВИ-G4, чем в отношении РВИ-G1, -G3 и -G9. При этом при использовании RV1 в Европе столь существенных различий выявлено не было. Эффективность RV5 в отношении форм РВИ, требующих госпитализации (т.е. тяжелого и среднетяжелого течения), была высокой вне зависимости от антигенного типа вызвавших ее ротавирусов, но среди всех регистрируемых форм РВИ ее эффективность была ниже в отношении РВИ-G4 и РВИ-G2. В исследованиях, проведенных по схеме «случай-контроль» в Центральной Австралии [30] и Бразилии [12], эффективность RV1 против [P]4G2-типа ротавирусов, по статистике случаев госпитализации, составляла в одном случае 51%, а в другом – 85%. На основании представленных данных можно утверждать, что точное прогнозирование клинической эффективности той или иной вакцины крайне затруднительно, особенно с учетом динамических изменений в превалировании на территориях различных антигенных типов ротавирусов.

Эффекты, сопутствующие применению вакцин

Не все эффекты, связанные с применением РВ-вакцин, были прогнозируемыми до их внедрения. Наиболее интересные наблюдения сделаны в государствах, имевших наиболее длительный опыт их применения.

В США, после достижения высокого охвата популяции вакцинацией, с 2008 года наблюдался эффект выпадения «пика» сезонного подъема заболеваемости каждый второй год (2008, 2010 гг.) по показателям как доли госпитализированных пациентов, так и частоты обращения за неотложной медицинской помощью. В годы, характеризующиеся выраженным сезонным «пиком» РВИ (2009, 2011 гг.), данные показатели составляли около 50% от пока-

Рисунок 2.

Эффективность применения RV1 в отношении РВИ, ассоциированной с различными G-типами ротавирусов группы А (данные представлены по материалам таблиц 2 и 3 из MMWR. 2009. V. 58 [10]).

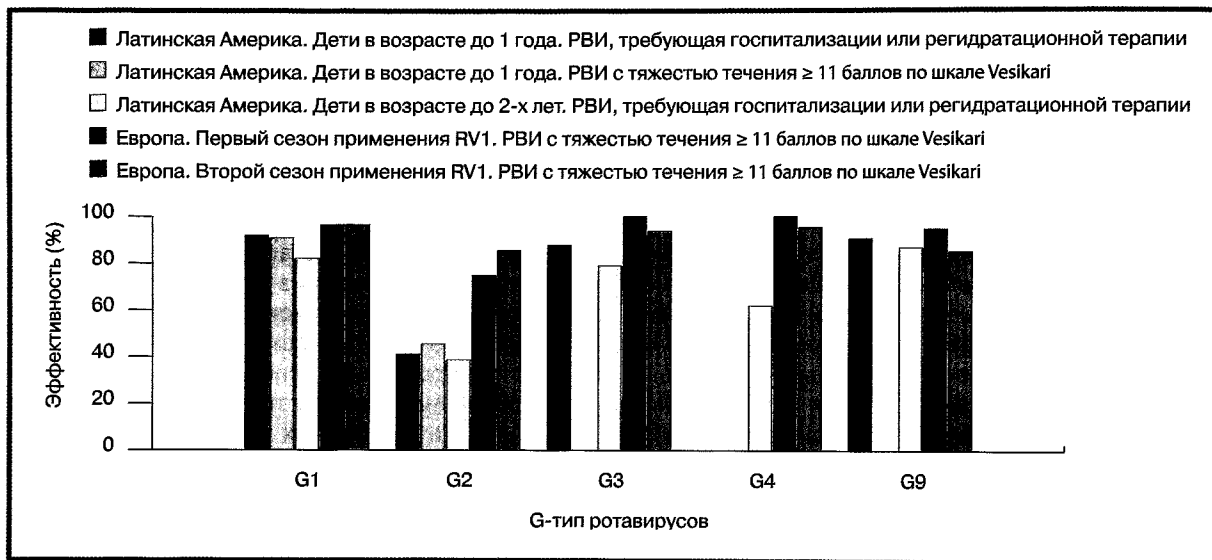
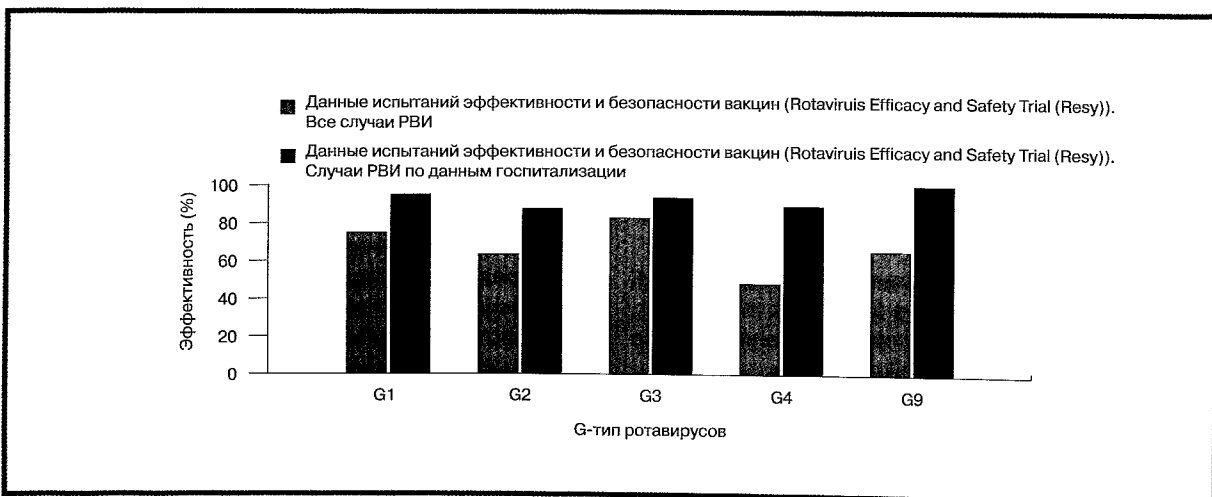


Рисунок 2.

Эффективность применения RV5 в отношении РВИ, ассоциированной с различными G-типами ротавирусов группы А (данные представлены по материалам таблиц 2 и 3 из MMWR. 2009. V. 58 [10]).



зателей периода, предшествовавшего применению вакцин (D.C. Payne, unpublished – May 15 2012, Kiev, Ukraine). При этом в Австралии подобный эффект не отмечался [15].

В США в первые два года применения вакцин эффект снижения показателей госпитализации с РВИ наблюдался также в группе старших детей в возрасте двух-трех лет, которые не были привиты [25]. Аналогичные результаты наблюдались и в других странах [17, 24, 29]. По мнению большинства авторов, этот эффект связан со снижением рисков инфицирования данной группы со стороны вакцинированных детей. В эти же годы отмечались сезонно-географические изменения подъемов заболеваемости в США. Если до внедрения вакцин подъем заболеваемости начинался в ноябре с одного региона (Аризона) с последующим ее

повышением на других территориях, то после двух лет применения вакцин подъем заболеваемости начинался диссоциированно – в августе со штата Вашингтон и в ноябре со штата Луизиана. Данный эффект не имел убедительного объяснения, и авторы работы лишь констатировали, что сезонно-географическое распространение РВИ связано, вероятно, не только с изменением природно-климатических условий, но и с иммунным статусом населения [13].

В настоящий момент не вполне ясен вопрос о возможном влиянии применения вакцин на изменение спектра циркулирующих [P]G-типов ротавирусов группы А. В 2010 году впервые был описан факт реассортации штаммов, входящих в состав RV5, следствием которой было образование вирулентного штамма, вызвавшего заболева-

ние у ребенка, контактировавшего с реципиентом вакцины [26].

В 2012 году появились публикации, описывающие возникновение в популяции реассортантных штаммов после применения пентавалентной вакцины в Никарагуа и Австралии. Реассортанты были ассоциированы с развитием манифестных форм РВИ, причем частота их выявления была достаточно высокой. В Австралии у 13 из 61 пациента (21,3%) с РВИ, развившейся после вакцинации RV5, были выявлены вакцинные штаммы ротавирусов, из которых 4 (6,6%) являлись реассортантными. В Никарагуа при обследовании 107 госпитализированных с ОКИ детей у 18-ти были выявлены ротавирусы, и из них у двоих (~11%) – штаммы, являющиеся вакцинными реассортантами [9, 16].

Наиболее интересные данные по появлению в популяции реассортантных штаммов, связанных с применением пентавалентной вакцины, получены в США. К сожалению, эта информация в настоящее время опубликована только частично, но была представлена в виде докладов на ежегодных совещаниях Сети по дозорному эпиднадзору за ротавирусной инфекцией для новых независимых государств (M.D. Bowen, неопубликованные данные – 15.05.2012, Киев, Украина). Из представленных материалов следует, что с 2008 по 2011 год доля реассортантных штаммов вакцинного происхождения, выявляемых у пациентов с манифестными формами РВИ, составляла от 1,5 до 4,1%. Причем в отдельных регионах (Long Beach) она доходила до ~15% (абсолютные числа неизвестны).

В исследовании, проведенном в США в ноябре 2009 – июне 2010 года, изучались 997 образцов фекалий детей с острыми гастроэнтеритами, в 106-ти была обнаружена РНК ротавирусов и в пяти (4,7%) из них были выявлены реассортанты с вакцинными штаммами [6]. Различия в частоте обнаружения в ряде стран вакцинных реассортантов могут быть объяснены разными лабораторными подходами к их выявлению. Не стоит исключать и вероятность различной частоты реассортации отдельных сегментов генома ротавирусов.

Данные по сравнительной оценке тяжести течения РВИ, вызванных дикими или вакциноассоциированными штаммами, а также эффективности вакцинации в отношении профилактики ассоциированных заболеваний не публикуются.

Риски, связанные с прекращением программ вакцинации

В настоящее время отсутствует опыт, связанный с прекращением масштабного использования вакцин на какой-либо территории. Учитывая, что применение РВ-вакцин сопровождается зачастую непрогнозируемыми последствиями, нельзя исключить того, что прекращение программ вакцинации также может сопровождаться рядом непредсказуемых и непредсказуемых эффектов. При этом

негативные последствия более вероятны, чем при введении вакцин.

Одним из наиболее существенных факторов, ограничивающих включение ротавирусных вакцин в национальные календари профилактических прививок, является их высокая стоимость. Эффективным инструментом для решения проблемы государствами с низким доходом на душу населения является частичное финансирование программ вакцинации Альянсом GAVI (The Global Alliance for Vaccines and Immunisation). В настоящее время отдельные государства постсоветского пространства могут рассчитывать на такую финансовую поддержку (Узбекистан, Таджикистан, Киргизия, Молдова). Одна из форм финансовой поддержки программ вакцинации заключается в 50%-ном софинансировании Альянсом включения прививок против ротавирусной инфекции в национальные календари.

Необходимым условием получения такой поддержки в настоящее время является подписание страной – получателем помощи обязательств по переходу на самофинансирование программ в течение пяти лет. Невозможность реализации предлагаемых условий создает потенциальные риски как экономического, так и эпидемиологического характера.

Экономическая эффективность применения РВ-вакцин

Экономическая целесообразность программ вакцинации определяется суммой экономического ущерба от заболеваний, стоимостью вакцинопрофилактики и ее эффективностью.

Стоимость вакцин в различных государствах варьирует в широких пределах. Завышение производителями цен на вакцины для стран с высоким доходом на душу населения обеспечивает поддержание низких цен для стран с более низким уровнем экономического развития. Данный факт, вероятно, объясняет высокую распространенность дотационных программ вакцинации в странах Африки и ряде азиатских государств и относительно малое количество государств-«доноров» в Евросоюзе.

Различия в стоимости курса вакцинации с применением пентавалентной и моновалентной вакцин незначительны, и это отражает ценовую политику их производителей. Так, в США стоимость RV1 по состоянию на апрель 2012 года при закупках через Центр контроля и профилактики заболеваний (CDC) составила 91,02 доллара за дозу и 182,04 доллара за курс вакцинации; стоимость RV5 составила 61,53 доллара за дозу и 184,59 доллара за курс вакцинации. Для частного сектора закупок стоимость обеих вакцин была выше на 17% [11].

В странах Европы стоимость курса вакцинации при реализации вакцин через розничную сеть, по данным поисковых запросов, в 2012 году составляла в среднем 150 – 200 долларов (Австрия, Португалия, Франция, Бельгия, Швеция, Италия, Ис-

пания, Англия и Уэльс, Норвегия, Финляндия, Болгария, Литва, Польша, Словения, Чехия, Венгрия). В Украине и Латвии стоимость курса была существенно ниже (около 60 – 80 долларов).

Официальных данных о прогнозируемой стоимости ротавирусных вакцин в Российской Федерации нет. Но можно предполагать их отнесение к более высокой ценовой категории, чем для других стран постсоветского пространства.

Наиболее сложным аспектом в расчете целесообразности вакцинации является оценка экономического ущерба от РВИ. Сложности точного определения величины экономического ущерба иллюстрируются большим разбросом значений даже при проведении исследований в одном государстве. Например, во Франции разброс значений величины экономического ущерба составил 4,5 раза, в Испании – 2,6 [22].

Далеко не во всех странах при проведении расчетов подтверждается экономическая эффективность вакцинации. Так, в работе, выполненной во Франции, авторы приходят к выводу, что при стоимости курса вакцинации 195,76 доллара применение ротавирусных вакцин будет убыточным и что рентабельность вакцинации может быть достигнута при значительном снижении стоимости вакцин [20]. При этом – необходимо напомнить – средний доход на душу населения во Франции в 1,8 раза выше, чем в Российской Федерации.

В отдельных отечественных публикациях приводятся данные о сумме экономического ущерба от одного случая РВИ в РФ по состоянию на 2006 год – 10 800 рублей [1, 2]. Однако конкретные ссылки на литературные источники, в которых приведены данные цифры, отсутствуют. Перерасчет суммы экономического ущерба авторами данных публикаций проводится в соответствии с показателями годовой инфляции в стране. Однако сопоставление величин экономического ущерба и инфляции, проведенное ранее, указывает на отсутствие такой зависимости [3].

Можно констатировать, что в настоящий момент для Российской Федерации как величина экономического ущерба от случая заболевания ротавирусной инфекцией, так и стоимость вакцин корректно не определены.

Биологическая безопасность живых вакцин

В 2010 году при изучении препаратов живых вакцин (в том числе ротавирусных) с применением методов высокопроизводительного секвенирования (NGS) были выявлены нуклеотидные последовательности контаминирующих агентов, таких как ALV – *Avianleucosisvirus*, SRV – *Simianretrovirus* и PCV-1 – *Porcinaeircovirus* типа 1 [31]. В результате в нескольких странах было приостановлено использование вакцины Rotarix® до получения данных о безопасности контаминирующих агентов для здоровья человека. Впоследствии более сотни публикаций было посвящено доказательствам безопасности свинных цирковирусов, однако основные

вопросы, связанные с плановым контролем безопасности вакцин, остались без ответа.

На протяжении нескольких лет разработки и применения вакцины Rotarix® содержание в ней контаминирующих агентов подтверждено не было. Обнаружены контаминанты были не при контроле качества препарата его производителем, а в независимом исследовании. Вероятность новых эпизодов контаминации клеточных линий другими агентами вирусной природы, даже при строжайших регламентах производства препаратов, нельзя считать нулевой. Информация о методах контроля состава и качества вакцин, которые используют их производители, а также результатах контроля не находится в открытом доступе. В этих условиях единственным гарантом потенциальной безопасности препаратов живых вакцин может быть плановое применение на национальном уровне адекватных методов выявления контаминирующих агентов на основе технологий высокопроизводительного секвенирования (NGS) или других методов, которые, выражаясь словами D.J. Ecker, разработчика технологии Plex-ID, дают ответ не на вопрос: «Присутствует ли определенный патоген в исследуемом образце?», а на вопрос: «Какие патогены присутствуют в исследуемом образце?».

Выводы

1. Опыт использования ротавирусных вакцин доказывает, что в настоящее время они являются наиболее эффективным средством профилактики манифестных форм РВИ на популяционном уровне.
2. Применение ротавирусных вакцин сопровождается рядом побочных эффектов, развитие которых не прогнозировалось на момент включения вакцин в календари профилактических прививок. Среди этих эффектов имеются как положительные (снижение показателей госпитализации с РВИ детей из непривитых групп), так и требующие всесторонней оценки в динамике (сезонно-географические изменения заболеваемости, появление в популяции вакцинных реассортантов).
3. Сравнительный анализ показателей заболеваемости, возрастного распределения случаев РВИ на территории Российской Федерации и стран Евросоюза свидетельствует как об удовлетворительном уровне отслеживания спорадических и групповых случаев данного заболевания на большинстве территорий нашей страны, так и об умеренной активности циркуляции ротавирусов в детской популяции. Для России характерно не только низкое количество ассоциированных с РВИ летальных исходов, но и наличие эффективной системы мониторинга этиологии диарейных заболеваний с летальными исходами у детей первых лет жизни.
4. Основным фактором, ограничивающим масштабное применение ротавирусных вакцин, является высокая стоимость данных препаратов.

Определение экономической целесообразности включения ротавирусных вакцин в Национальный календарь профилактических прививок Российской Федерации требует проведения независимых фармакоэкономических расчетов при гарантиях отсутствия конфликтов интересов у задействованных в данной работе лиц.

5. Биологическая безопасность вакцинопрофилактики должна обеспечиваться плановым применением на национальном уровне адекватных (гарантирующих высокую информатив-

ность) методов контроля безопасности и качества вакцин.

Конфликты интересов

Авторы статьи декларируют отсутствие со своей стороны конфликтов интересов и коммерческих ассоциаций, способных их вызвать.

Литература

1. Баранов А.А., Горелов А.В., Иванова О.И. и др. Контроль за инфекциями с преимущественно энтеральной передачей средствами специфической профилактики в Республике Беларусь, Республике Казахстан, Российской Федерации и Украине: Современное состояние вопроса // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2008. № 6. С. 3 – 17.
2. Костинов М.П., Зверев В.В. Экономическая эффективность вакцинации против ротавирусной инфекции в Российской Федерации // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2012. № 3. С. 51 – 55.
3. Литвинчук О.А., Коновалова Т.А., Подколзин А.Т. и др. Нозокомиальные острые кишечные инфекции в инфекционных отделениях детских стационаров // Инфекционные болезни. 2011. № 3. Приложение.
4. Черепанова Е.А., Чернявская О.П., Морозова Н.С., Ясинский А.А. Особенности эпидемиологии ротавирусной инфекции в Российской Федерации в 2000 – 2010 годах // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2012. № 2 (63). С. 38 – 41.
5. Шаханина И.Л., Осипова Л.А. Экономические потери от инфекционной заболеваемости в России: величины и тенденции // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2003. № 4. С. 19 – 21.
6. Boom J.A., Sahni L.C., Payne D.C. et al. Symptomatic infection and detection of vaccine and vaccine-reassortant rotavirus strains in 5 children: a case series // J. Infect. Dis. 2012. V. 206 (8). P. 1275 – 1279.
7. Bresee J.S., Hummelman E., Nelson E.A.S., Glass R.I. Rotavirus in Asia: the value of surveillance for informing decisions about the introduction of new vaccines // J. Infect. Dis. 2005. V. 192 (Suppl. 1). P. 1 – 5.
8. Bruijning-Verhagen P., Quach C., Bonten M. Nosocomial rotavirus infections: a meta-analysis // Pediatrics. 2012. V. 129 (4). P. e1011 – e1019.
9. Bucardo F., Ripplinger C.M., Svensson L. et al. Vaccine-derived NSP2 segment in rotaviruses from vaccinated children with gastroenteritis in Nicaragua // Infect. Genet. Evol. 2012. V. 12 (6). P. 1282 – 1294.
10. CDC. Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) // MMWR. 2009. V. 58 (No. RR-2). P. 1 – 21.
11. CDC. Vaccine Price List. Prices last reviewed/updated: April 10, 2012 <http://www.cdc.gov/vaccines/programs/vfc/cdc-vac-price-list.htm>.
12. Correia J.B., Patel M.M., Nakagomi O. et al. Effectiveness of monovalent rotavirus vaccine (Rotarix®) against severe diarrhea caused by serotypically unrelated G2P[4] strains in Brazil // J. Infect. Dis. 2010. V. 201. P. 363 – 369.
13. Curns A.T., Panozzo C.A., Tate J.E. et al. Remarkable postvaccination spatiotemporal changes in United States rotavirus activity // Pediatr. Infect. Dis. J. 2011. Jan. V. 30 (Suppl. 1). P. 54, 55.
14. Desai R., Cortese M.M., Meltzer M.I. et al. Potential intussusception risk versus benefits of rotavirus vaccination in the United States // Pediatr. Infect. Dis. J. 2012 Aug 27.
15. Dey A., Wang H., Menzies R., Macartney K. Changes in hospitalizations for acute gastroenteritis in Australia after the national rotavirus vaccination program // Med. J. 2012. V. 197 (8). P. 453 – 457.
16. Donato C.M., Ch'ng L.S., Boniface K.F. et al. Identification of strains of RotaTeq® rotavirus vaccine in infants with gastroenteritis following routine vaccination // J. Infect. Dis. 2012. V. 206 (3). P. 377 – 383.
17. Field E.J., Vally H., Grimwood K. et al. Pentavalent rotavirus vaccine and prevention of gastroenteritis hospitalizations in Australia // Pediatrics. 2010. V. 126. P. e506 – e512.
18. Gleizes O., Desselberger U., Tatchenko V. et al. Nosocomial rotavirus infection in European countries: a review of the epidemiology, severity and economic burden of hospital-acquired rotavirus disease // Pediatr. Infect. Dis. J. 2006. V. 25 (Suppl 1). P. S12 – S21.
19. Kilgore P.E., Holman R.C., Clarke M.J. et al. Trends of diarrheal disease-associated mortality in U.S. children, 1968 through 1991 // JAMA. 1995. V. 274. P. 1143 – 1148.
20. Melliez H., Levybruhl D., Boelle P.Y. et al. Cost and cost-effectiveness of childhood vaccination against rotavirus in France // Vaccine. 2008. V. 26 (5). P. 706 – 715.
21. Nitsch-Osuch A., Kuchar E., Kosmala A. et al. Nosocomial rotavirus gastroenterocolitis in children hospitalized primarily due to respiratory infections // Adv. Exp. Med. Biol. 2013. V. 755. P. 267 – 274.
22. Oglivie I., Khoury H., Goetghebeur M.M. et al. Burden of community-acquired and nosocomial rotavirus gastroenteritis in the pediatric population of Western Europe: a scoping review // BMC Infect. Dis. 2012 Mar 19. V. 12. P. 62. doi: 10.1186/1471-2334-12-62.
23. Patel M.M., Glass R., Desai R. et al. Fulfilling the promise of rotavirus vaccines: how far have we come since licensure? // Lancet Infect. Dis. 2012 Jul. V. 12 (7). P. 561 – 570.
24. Paulke-Korinek M., Kundi M., Rendi-Wagner P. et al. Herd immunity after two years of the universal mass vaccination program against rotavirus gastroenteritis in Austria // Vaccine. 2011. V. 29. P. 2791 – 2796.
25. Payne D.C., Staat M.A., Edwards K.M. et al. Direct and indirect effects of rotavirus vaccination upon childhood hospitalizations in 3 US Counties, 2006 – 2009 // Clin. Infect. Dis. 2011, Aug 1. V. 53 (3). P. 245 – 253.
26. Payne D.C., Edwards K.M., Bowen M.D. et al. Sibling transmission of vaccine-derived rotavirus (RotaTeq) associated with rotavirus gastroenteritis // Pediatrics. 2010 Feb. V. 125 (2). P. e438 – e41.
27. Podkolzin A.T., Fenske E.B., Abramychyeva N.Y. et al. Hospital-based surveillance of rotavirus and other viral agents of diarrhea in children and adults in Russia, 2005 – 2007 // J. Infect. Dis. 2009. V. 200. P. 228 – 233.
28. Ruuska T., Vesikari T. Rotavirus disease in Finnish children: use of numerical scores for clinical severity of diarrhoeal episodes // Scand. J. Infect. Dis. 1990. V. 22. P. 259 – 267.
29. Safadi M.A., Berezin E.N., Munford V. et al. Hospital-based surveillance to evaluate the impact of rotavirus vaccination in Sao Paulo, Brazil // Pediatr. Infect. Dis. J. 2010. V. 29. P. 1019 – 1022.
30. Snelling T.L., Andrews R.M., Kirkwood C.D. et al. Case-control evaluation of the effectiveness of the G1P[8] human rotavirus vaccine during an outbreak of rotavirus G2P[4] infection in central Australia // Clin. Infect. Dis. 2011. V. 52. P. 191 – 199.
31. Victoria J.G., Wang C., Jones M.S. et al. Viral nucleic acids in live-attenuated vaccines: detection of minority variants and an adventitious virus // J. Virol. 2010 Jun. V. 84 (12). P. 6033 – 40.
32. WHO. Generic protocols for hospital-based surveillance to estimate the burden of rotavirus gastroenteritis in children and a community-based survey on utilization of health care services for gastroenteritis in children. V&B.02.15?
33. WHO. Generic protocol for monitoring impact of rotavirus vaccination on gastroenteritis disease burden and viral strains. IVB.08.16?
34. WHO. Global networks for surveillance of rotavirus gastroenteritis. 2001 – 2008 // Weekly Epidemiological Record. 2008. V. 83 (47). P. 421 – 428.

Эпидемиология и Вакцинопрофилактика № 1 (68) / 2013