

Резолюция заседания Экспертного совета по ротавирусной инфекции и современным возможностям вакцинопрофилактики

4 апреля 2019 года в Москве состоялась встреча экспертов, посвященная обсуждению современных стратегий борьбы с ротавирусной инфекцией и обзору достигнутых в Российской Федерации результатов.

В работе совещания приняли участие следующие эксперты:

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна — академик РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», главный внештатный детский специалист по профилактической медицине МЗ РФ;

Вишнёва Елена Александровна — к.м.н., заместитель директора НИИ педиатрии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» МЗ РФ по научной работе;

Гирина Асия Ахмедовна — к.м.н., зав. кафедрой педиатрии ФГОУ ВО «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»;

Дружинина Татьяна Александровна — д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и детских инфекций ФГОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет»;

Костинов Михаил Петрович — д.м.н., профессор, зав. лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»;

Малышев Владимир Васильевич — д.м.н., профессор кафедры микробиологии ФГОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова»;

Нестерова Юлия Васильевна — зав. отделением специфической профилактики инфекционных заболеваний и иммунодефицитных состояний ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства»;

Рычкова Ольга Александровна — д.м.н., зав. кафедрой детских болезней лечебного факультета с курсом иммунологии и аллергологии ФГАУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет»;

Семериков Вадислав Васильевич — д.м.н., зав. эпидемиологическим отделом Краевой клинической инфекционной больницы (Пермь);

Смирнова Светлана Сергеевна — к.м.н., доцент кафедры эпидемиологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; руководитель Урало-Сибирского научно-методического центра по профилактике инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, на базе ФГУН «Екатеринбургский НИИ вирусных инфекций» Роспотребнадзора;

Солонина Оксана Викторовна — зав. инфекционным отделением ГБУЗ «Областная детская больница (Южно-Сахалинск);

Таточенко Владимир Кириллович — д.м.н., профессор, советник директора ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» МЗ РФ;

Федосеев Марина Владиславовна — к.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»;

Феклисова Людмила Владимировна — д.м.н., зав. детским инфекционным отделением, профессор курса детских инфекционных болезней ФУВ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»;

Фельдблюм Ирина Викторовна — д.м.н., профессор, зав. кафедрой эпидемиологии ФГОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет»;

Харит Сусанна Михайловна — д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактики инфекционных заболеваний ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства».

В рамках встречи эксперты обсудили эпидемиологические аспекты ротавирусной инфекции.

Ротавирусная инфекция (РВИ) по-прежнему занимает лидирующие позиции среди возбудителей острых кишечных инфекций (ОКИ), особенно при тяжелых формах гастроэнтеритов. В мире РВИ остается одной из ведущих причин детской смертности среди вакциноуправляемых инфекций. В Российской Федерации (РФ) ведется учет числа случаев РВИ, и по итогам 2017 года заболеваемость составила 80,89 на 100 тыс. населения [1]. Среди детей младших возрастных групп на долю ОКИ в структуре РВИ приходится свыше 20%. Однако результаты российских эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что заболеваемость РВИ может существенно отличаться от официальных показателей. Так, на примере Пермского края было продемонстрировано, что доля вирусных возбудителей ОКИ составляет 50,4%, из них преимущественное большинство принадлежит ротавирусам — 79,6% от выделенных изолятов. Основными группами риска по заболеваемости РВИ являются дети первых двух лет жизни, на долю которых приходится свыше 90% всех зарегистрированных случаев ОКИ. Из всех выявлен-

ных случаев РВИ у детей 90,6% потребовали госпитализации, длительность которой составляла 7–10 дней.

В РФ эпидемический процесс РВИ имеет четко выраженную сезонность, что соответствует проявлениям данного инфекционного заболевания в других странах мира. Тем не менее при имеющей место высокой заболеваемости «летние» вспышки РВИ также не являются редкостью. Кроме этого, существенную роль в эпидемиологии инфекции играет нозокомиальная передача возбудителя. В странах Евросоюза госпитальные РВИ составляют, по данным ряда исследований, от 12 до 63% всех зарегистрированных случаев заболевания [2]. Так, исследования в очагах внутрибольничных вспышек РВИ продемонстрировали отсутствие ротавирусов на штативах капельниц и подкладных судах, при этом образцы ротавирусов выявляли с частотой до 50% на кнопках смыва туалета, раковинах для умывания, ручках дверей палат, сиденьях унитазов, столах-подносах, стульях, мобильных телефонах медработников, вентиляционных решетках. Наиболее часто — свыше 50% — возбудитель выделяли в смывах с выключателей в палатах и туалетах, перил и кнопок лифтов, перил межэтажных лестничных переходов. В то же время опыт государств, внедривших массовую вакцинацию детей против РВИ, свидетельствует о снижении заболеваемости как внебольничными, так и нозокомиальными формами РВИ [3]. Эксперты на основании собственного клинического опыта отдельно отметили стремительное распространение РВИ в стационарах при госпитализации таких пациентов.

Перенесенный в раннем детском возрасте эпизод РВИ почти в каждом четвертом случае может являться причиной долгосрочных последствий, в частности функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта — билиарного тракта, поджелудочной железы, синдрома раздраженного кишечника, функциональной диареи и функциональной диспепсии. У детей, перенесших острый ротавирусный гастроэнтерит (ОРВГЭ), частота развития синдрома раздраженного кишечника превышала таковую в сравнении с детьми, перенесшими сальмонеллез. В работах зарубежных и отечественных авторов также описаны поражения центральной нервной системы у детей-реконвалесцентов ОРВГЭ, подтвержденные методом полимеразной цепной реакции (наличие РНК ротавируса в ликворе) [4, 5]. Описаны также энцефалопатия, менингоэнцефалиты и сопутствующий церебеллит. Таким образом, своевременная вакцинация позволит избежать в том числе и отдаленных, связанных с перенесенной РВИ в раннем детском возрасте, проблем со здоровьем.

На территории РФ наиболее распространены пять Р- и G-генотипов ротавирусов группы А — G4P[8], G9P[8], G3P[8], G2P[4] и G1P[8], причем у детей первых двух лет жизни с ОРВГЭ чаще всего выделяются серотипы G4P[8] и G9P[8]. Географическая распространенность Р- и G-генотипов ротавируса также неоднородна: так, в Томске доминируют варианты G3P[8] и G9P[8], а в Москве — G9P[8].

В настоящее время в РФ одобрена для медицинского применения единственная вакцина — пентавалентная ротавирусная (РВ5), предназначенная для орального при-

менения. В то же время в мире разработан ряд альтернативных вакцин для профилактики РВИ в раннем детском возрасте. Все представленные вакцины различаются по своим показателям иммуногенности и клинической эффективности, однако прямых сравнительных исследований данных иммунобиологических препаратов не проводили. В то же время одним из ключевых показателей оценки безопасности вакцин против РВИ является частота развития такого серьезного нежелательного явления, как кишечная инвагинация, которая развивается с фоновой частотой 18–56 случаев на 100 тыс. детей первого года жизни [6]. Самая низкая частота кишечных инвагинаций регистрируется у детей до 4 мес и в дальнейшем с возрастом повышается. Масштабные клинические исследования наиболее распространенных вакцин — РВ5 (зарегистрированной в РФ) и моновалентной аттенуированной живой ротавирусной (РВ1) — включали число детей, достаточное для оценки отсутствия статистически значимого повышения частоты развития кишечных инвагинаций у привитых по сравнению с реципиентами плацебо [7, 8]. В то же время следует подчеркнуть, что клинические исследования ротавирусных вакцин индийского производства, представленных в настоящее время на рынках государств с развивающейся экономикой, были выполнены на ограниченной популяции в странах с низким уровнем дохода и не обладали достаточной статистической мощностью для определения влияния вакцинации на частоту развития кишечных инвагинаций [9–11].

Схема вакцинации РВ5 оптимально сочетается с графиком прививок, регламентированным рамками Национального календаря профилактических прививок РФ (НКПП)¹ [12]. Первую дозу препарата вводят в возрасте 6–12 нед жизни, интервал между введениями составляет 4–10 нед, курс вакцинации должен быть завершен до достижения возраста 32 нед. Учитывая ограниченные временные возможности иммунизации, первую дозу РВ5 следует вводить в возрасте 2 мес в сочетании с пневмококковой конъюгированной вакциной (ПКВ), вторую — в возрасте 3 мес жизни одновременно с вакцинами против коклюша, дифтерии, столбняка, гемофильной инфекции типа *b* и инактивированной вакциной против полиомиелита (ИПВ), третью — в возрасте 4,5 мес в сочетании с теми же вакцинами и прививкой против гепатита В. Необходимо отметить, что РВ5 может сочетаться с любыми типами педиатрических вакцин (кроме БЦЖ), в том числе с цельноклеточной АКДС, до сих пор широко применяемой в РФ.

В настоящее время в РФ внедрен ряд региональных программ по вакцинации детей против ротавирусной инфекции, и первые результаты доступны для анализа. В городе Ачинске Красноярского края были привиты 616 детей в период с июля 2015 по апрель 2016 г. Нежелательные явления после иммунизации были отмечены у 16,2% вакцинированных, среди жалоб чаще всего регистрировались назофарингит, лихорадка выше 38°C, беспокойство, диарея, вялость, ОРИ. При этом число госпитализаций детей в возрасте до 1 года по поводу ОКИ в июне–декабре 2015 г. по сравнению с аналогичным периодом 2014 г. снизилось в 1,4 раза, а в возрасте 1–3 лет — в 2,1 раза [13].

¹ РотаТек. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Регистрационный номер ЛП 001865.

В городе Тюмени были также организованы мероприятия по вакцинопрофилактике ротавирусной инфекции с применением РВ5. Всего в 2014 г. были иммунизированы 1000 детей. РВ5 вводили одновременно с другими вакцинами национального календаря прививок. После иммунизации были зарегистрированы единичные нежелательные явления. Частота выявления ротавируса при ОКИ у привитых детей по сравнению с непривитыми снизилась на 90,5%, а частота госпитализаций по поводу ОРВИ у привитых детей снизилась на 91,3% [14].

В Свердловской области вакцинация против РВИ детей первого года жизни была проведена в 2015 г. на территории 4 муниципальных образований (Асбест, Невьянск, Красноуральск, Верхний Тагил), определенных специалистами Управления Роспотребнадзора как «территории риска» по РВИ. Нежелательные явления после иммунизации, среди которых наиболее частые — повышение температуры тела до 37–37,5°C, регистрировали в 2,2% случаев. Заболеваемость РВИ среди детей в возрасте 1–2 лет жизни на протяжении последующего года наблюдения снизилась до 2,4 раз [15]. В последующих исследованиях было показано, что при возникновении семейно-квартирных очагов РВИ (6 случаев) не зарегистрировано заболеваний среди полностью привитых детей, даже при наличии близкого контакта с заболевшими родственниками.

В Московской области (г. Подольск) в 2014 г. была запущена программа вакцинации против ротавирусной инфекции с начальным охватом прививками детей раннего возраста 5%, достигнув охвата иммунизацией 61% в 2017 г. На 23875 введенных доз РВ5 нежелательных явлений после иммунизации не зарегистрировано, не отмечено ни одного эпизода кишечной инвазии, продемонстрировано снижение госпитализаций детей, привитых в 2015–2016 гг.: на первом году жизни — в 3,2 раза, на 2–3-м году жизни — в 3,4, через 3 года после вакцинации — в 2,2 раза [неопубликованные данные].

В 2015 г. вакцинопрофилактика РВИ с применением РВ5 началась в Ханты-Мансийском автономном округе — Югре (ХМАО-Югра). Доля вакцинированных детей от общего числа детей первого года жизни составила в Нижневартовске 4,9%, в Сургуте — 5,8%, в Нягани — 21,7%, в Ханты-Мансийске — 43,7%. Более половины детей получали РВ5 совместно с другими вакцинами календаря прививок (АКДС, ИПВ, ПКВ, вакцина против гемофильной инфекции типа *b*, вакцина против гепатита В). Ожидаемые нежелательные явления после иммунизации (повышение температуры, беспокойство, нарушение стула и др.) при применении РВ5 совместно с другими прививками НКПП были зарегистрированы в 11,9% случаев, что сопоставимо с удельным весом поствакцинальных реакций при иммунизации другими педиатрическими вакцинами календаря без РВ5 (11,4%). В случае иммунизации только РВ5 поствакцинальные реакции возникли лишь в 1,5% случаев. Поствакцинальных осложнений и случаев развития кишечной инвазии не зарегистрировано. Из 1058 вакцинированных детей 18 заболели ОКИ в течение первого года после вакцинации, в частности отмечены 2 случая РВИ, 6 эпизодов бактериальных ОКИ, 1 — норовирусной инфекции, 9 — ОКИ неуточненной

этиологии. Из 18 больных госпитализированы трое, 15 находились на амбулаторном лечении [16].

Таким образом, эффективность и безопасность РВ5 подтверждены в РФ в реальной клинической практике.

По результатам обсуждения обозначены основные положения резолюции

1. Ротавирус остается одним из ведущих возбудителей в структуре ОКИ у детей раннего возраста. Объемы иммунизации против РВИ, ограниченные исключительно региональными программами, в РФ не позволяют существенно повлиять на эпидемический процесс РВИ и на уровень заболеваемости в масштабах страны.
2. Внедрение ротавирусной вакцинации в НКПП РФ должно стать одной из приоритетных задач развития отечественного здравоохранения.
3. Для целей национальной программы иммунизации против ротавирусной инфекции в целях максимального снижения риска развития нежелательных явлений после иммунизации следует осуществлять выбор лекарственных иммунобиологических препаратов с подтвержденной эффективностью и безопасностью (в том числе и на российской популяции), особенно в отношении развития случаев такого специфического поствакцинального осложнения, как кишечная инвазия.
4. К настоящему моменту в РФ и за рубежом накоплен значительный опыт применения пентавалентной реассортантной ротавирусной вакцины (РВ5), подтверждены высокая профилактическая эффективность препарата в российской детской популяции и высокий уровень безопасности. РВ5 является оптимальным препаратом выбора для нужд национальной программы иммунизации вследствие подтвержденной эффективности и безопасности среди российских детей, а также с учетом соответствия состава вакцинного спектра циркулирующих генотипов ротавирусов на территории РФ.
5. При включении ротавирусной вакцинации в НКПП РФ следует учитывать возможность совмещения РВ5 с большинством вакцин НКПП. Учитывая ограниченные возрастом младенца возможности проведения иммунизации против РВИ, первую дозу РВ5 следует рекомендовать в возрасте 2 мес жизни в сочетании с пневмококковой конъюгированной вакциной, вторую дозу — в возрасте 3 мес одновременно с вакцинами АКДС, ИПВ и вакциной против гемофильной инфекции типа *b* (для групп риска), третью дозу — в возрасте 4,5 мес в сочетании с АКДС, ИПВ, вакциной против гемофильной инфекции типа *b* (для групп риска) и вакциной против гепатита В. Введение РВ5 может сочетаться с цельноклеточной АКДС-вакциной. В проект НКПП следует включить указания на жесткие временные ограничения по введению ротавирусной вакцины (начало иммунизации в возрасте 6–12 нед жизни, интервал между введениями 4–10 нед, завершение курса вакцинации до достижения возраста 32 нед).
6. При вакцинации недоношенных детей следует учитывать срок гестации (не менее 25 нед), паспортный возраст (не менее 6 нед). Вакцинацию следует проводить в день выписки из стационара либо как можно скорее после нее.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году». — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2018. [State report «O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossijskoj Federatsii v 2017 godu». (In Russ.)] Доступно по: https://rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=10145. Ссылка активна на 20.06.2019.
2. Gervasi G, Capanna A, Mita V, et al. Nosocomial rotavirus infection: an up to date evaluation of European studies. *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12(9):2413–2418. doi: 10.1080/21645515.2016.1183858.
3. Koch J, Wiese-Posselt M, Remschmidt C, et al. Background paper to the recommendation for routine rotavirus vaccination of infants in Germany. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2013;56(7):957–984. doi: 10.1007/s00103-013-1777-3.
4. Воробьева М.А., Краснов В.В., Сидоренкова Е.В., и др. Случай серозного менингита ротавирусной этиологии у четырехлетнего ребенка // *Детские инфекции.* — 2017. — Т. 16. — № 2. — С. 60–63. [Vorobyeva MA, Krasnov VV, Sidorenkova EV, et al. The case of serous meningitis rotavirus etiology in a four-year-old child. *Children's Infections.* 2017;16(2):60–63. (In Russ.)] doi: 10.22627/2072-8107-2017-16-2-60-63.
5. Dickey M, Jamison L, Michaud L, et al. Rotavirus meningo-encephalitis in a previously healthy child and a review of the literature. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28(4):318–321. doi: 10.1097/INF.0b013e31818d8dbe9.
6. Heyse JF, Kuter BJ, Dallas MJ, Heaton P; REST Study Team. Evaluating the safety of a rotavirus vaccine: the REST of the story. *Clin Trials.* 2008;5(2):131–139. doi: 10.1177/1740774508090507.
7. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med.* 2006;354(1):23–33.
8. Ruiz-Palacios GM, Perez-Schael I, Velazquez FR, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med.* 2006;354(1):11–22.
9. Isanaka S, Guindo O, Langendorf C, et al. Efficacy of a low-cost, heat-stable oral rotavirus vaccine in niger. *N Engl J Med.* 2017; 376(12):1121–1130. doi: 10.1056/NEJMoa1609462.
10. Kulkarni PS, Desai S, Tewari T, et al. A randomized Phase III clinical trial to assess the efficacy of a bovine-human reassortant pentavalent rotavirus vaccine in Indian infants. *Vaccine.* 2017;35(45):6228–6237. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.09.014.
11. Bhandari N, Rongsen-Chandola T, Bavdekar A, et al. Efficacy of a monovalent human-bovine (116E) rotavirus vaccine in Indian infants: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2014;383(9935):2136–2143. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62630-6.
12. Приказ Министерства здравоохранения РФ № 125н от 21 марта 2014 г. «Об утверждении регионального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» (Список изменяющих документов в ред. Приказа Минздрава России от 16.06.2016 № 370н). [Presidential Order Ministry of Health № 125n «Ob utverzhdenii regional'nogo kalendarya profilakticheskikh privivok i kalendarya profilakticheskikh privivok po epidemicheskim pokazaniyam» (Spisok izmenyayushchikh dokumentov v red. Prikaza Minzdrava Rossii ot 16.06.2016 № 370n) dated 2014 March 21 (In Russ.)] Доступно по: <https://docplayer.ru/43843685-Ministerstvo-zdravoohraneniya-rossiyskoj-federacii-prikaz-ot-21-marta-2014-g-n-125n.html>. Ссылка активна на 20.06.2019.
13. Мартынова Г.П., Южакова А.Г., Соловьева И.А., Третьяков А.П. Ротавирусная инфекция у детей в Красноярском крае: первые шаги к снижению заболеваемости // *Фарматека.* — 2016. — № 11. — С. 45–50. [Martynova GP, Yuzhakova AG, Solovieva IA, Tretyakov AP. Rotavirus infection in children of Krasnoyarsk region: first steps to reduce the incidence. *Farmateka.* 2016;(11):45–50. (In Russ.)]
14. Рычкова О.А., Казакевич Н.В., Дубинина О.А., и др. Профилактика ротавирусной инфекции: путь расширения региональной программы вакцинации Тюменской области // *Фарматека.* — 2016. — № 11. — С. 106–111. [Rychkova OA, Kazakevich NV, Dubinina OA, et al. Prevention of rotavirus infection: the way of expansion of the regional vaccination program in Tyumen region. *Farmateka.* 2016;(11):106–111. (In Russ.)]
15. Смирнова С.С., Голубкова А.А., Колтунов С.В. Опыт вакцинации против ротавирусного гастроэнтерита в Свердловской области // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* — 2018. — Т. 17. — № 3. — С. 68–73. [Smirnova SS, Golubkova AA, Koltunov SV. Experience of vaccination against rotavirus gastroenteritis in the Sverdlovsk region. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika.* 2018;17(3):68–73. (In Russ.)] doi: 10.31631/2073-3046-2018-17-3-68-73.
16. Гирина А.А., Курганская А.Ю. Клинико-эпидемиологическая характеристика и возможности профилактики ротавирусной инфекции у детей в Ханты-Мансийском автономном округе-Югре // *Инфекционные болезни.* — 2018. — Т. 16. — № 1. — С. 87–92. [Girina AA, Kurganskaya AYU. A clinico-epidemiological characteristic and possibilities of preventing rotavirus infection in children of the Khanty-Mansi Autonomous Area-Yugra. *Infectious diseases.* 2018;16(1):87–92. (In Russ.)] doi: 10.20953/1729-9225-2018-1-87-92.