

Эпидемиология ротавирусной инфекции и тактика вакцинопрофилактики

В. П. Бондарев, В. А. Шевцов, И. Н. Индикова, Е. Э. Евреинова*, Д. В. Горенков

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский бульвар, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

Ротавирусная инфекция повсеместно является причиной тяжелого гастроэнтерита, приводящего к смерти детей в странах с низким бюджетом. Специфическая профилактика среди детей младшего возраста стала важнейшим средством борьбы с тяжелой формой ротавирусного гастроэнтерита. В обзоре приведены актуальные данные о молекулярной биологии и генетическом разнообразии ротавирусов, взаимодействии вирусных белков с рецепторами клеток организма-хозяина, изучении молекулярных аспектов инфекционности и патогенеза ротавирусной инфекции, развитии иммунитета. Отражен новый подход к пониманию эпидемиологии ротавирусной инфекции как контролируемой инфекции, показаны особенности эпидемического процесса с учетом многолетнего опыта вакцинопрофилактики, обобщена актуальная информация о внедрении в практику здравоохранения вакцин против ротавирусной инфекции в мире. Уделено внимание рискам применения вакцин на основе анализа статистических материалов ВОЗ и научных публикаций об эпидемиологии ротавирусной инфекции и результатов применения вакцин. Рассмотрены подходы уполномоченных органов в области здравоохранения отдельных государств к тактике вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции и позиция ВОЗ в отношении применения существующих вакцин для профилактики ротавирусной инфекции. Сделан вывод о необходимости дальнейшего совершенствования тактики вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции в России, изучения уровня идиопатической инвагинации, проведения дальнейших исследований по характеристике существующих и вновь появляющихся генотипов ротавирусов.

Ключевые слова: ротавирусная инфекция; вакцины; ротавирусы; генотипирование; реассортанты; вакцинопрофилактика; тактика и риски применения вакцин

Для цитирования: Бондарев ВП, Шевцов ВА, Индикова ИН, Евреинова ЕЭ, Горенков ДВ. Эпидемиология ротавирусной инфекции и тактика вакцинопрофилактики. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2019;19(2):81–87. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2019-19-2-81-87>

***Контактное лицо:** Евреинова Елена Эдуардовна; evreinova@expmed.ru

Rotavirus Epidemiology and Vaccination Tactics

V. P. Bondarev, V. A. Shevtsov, I. N. Indikova, E. E. Evreinova*, D. V. Gorenkov

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

Rotavirus infection is a widespread cause of severe gastroenteritis in children in low-income countries. Specific prophylaxis in young children has become the most important means of combating severe rotavirus gastroenteritis. The review presents current data on the molecular biology and genetic diversity of rotaviruses, interaction of viral proteins with host cell receptors, molecular aspects of infectivity and pathogenesis of rotavirus infection, and the development of immunity. It addresses a new approach to the epidemiology of rotavirus infection which regards it as a manageable infection, it illustrates the specificity of the epidemic process based on data gained from extensive experience in vaccination, and summarises relevant information on the introduction of rotavirus vaccines into the international healthcare practice. The paper summarises risks associated with the use of vaccines based on the analysis of WHO statistics, scientific publications on the epidemiology of rotavirus infection, and the results of vaccination. It analyses approaches of the competent authorities of some countries to the tactics of vaccination against rotavirus infection and the WHO stance on the use of existing vaccines for the prevention of rotavirus infection. A conclusion was made that it is necessary to further improve the tactics of vaccine prevention of rotavirus infection in Russia, to study the incidence of idiopathic intussusception, and to conduct further studies aimed at characterisation of existing and newly emerging genotypes of rotavirus.

Key words: rotavirus infection; vaccines; rotaviruses; genotyping; reassortants; vaccination; tactics and risks of using vaccines

For citation: Bondarev VP, Shevtsov VA, Indikova IN, Evreinova EE, Gorenkov DV. Rotavirus epidemiology and vaccination tactics. *BIOPreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = BIOPreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2019;19(2):81–87. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2019-19-2-81-87>

***Corresponding author:** Elena E. Evreinova; evreinova@expmed.ru

Ротавирусы повсеместно являются причиной тяжелого гастроэнтерита, проявляющегося в форме водянистой диареи. В странах с низким доходом населения ротавирусы занимают второе после шигелл место по значимости среди возбудителей диареи у детей младше пяти лет [1, 2]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) обобщила опыт применения ротавирусных вакцин для управления ротавирусной инфекцией¹, сделала вывод о значительном снижении детской смертности от диареи в результате внедрения вакцинопрофилактики, превышении пользы над рисками при использовании вакцин, рекомендовала их применение во всех странах, а также обязательное внедрение вакцинации в странах с высокой детской смертностью от диареи. Вместе с тем применяемые ротавирусные вакцины имеют риски применения и экономически доступны не для всех стран.

Обобщение обновленных статистических материалов на официальных сайтах ВОЗ, ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control)² по глобальному надзору за ротавирусной инфекцией и опубликованных новых научных данных о молекулярной биологии, генетическом разнообразии ротавирусов, сведений о механизмах взаимодействия вируса и клетки, развития инфекционного процесса остается актуальной задачей.

Целью работы является анализ современного состояния проблемы заболеваемости ротавирусным гастроэнтеритом и тактики применения препаратов, предназначенных для его иммунопрофилактики в России и мире.

Ротавирусной инфекцией болеет практически каждый ребенок в возрасте до 5 лет, она является причиной водянистой диареи у детей младшего возраста во всем мире³. В странах с низким доходом населения первичное заражение детей младше пяти лет ротавирусной инфекцией наблюдается в возрасте от 6 до 9 месяцев (80% заболеваемости среди детей до 1 года). В странах с высоким доходом населения процент первичного заражения детей в первый год жизни ниже (65% среди младенцев до 1 года), первичное заражение наблюдается у детей от 2 до 5 лет [2].

Ограниченная доступность медицинской помощи и отсутствие санитарных условий в Пакистане, Индии, Эфиопии и в странах Африканского континента, расположенных южнее Сахары, приводила к значительной смертности при диарее, на долю этих стран приходилось более половины случаев смертей при ротавирусном гастроэнтерите [2]. Согласно данным, приведенным в Позитиве ВОЗ по ротавирусным вакцинам, национальные коэффициенты смертности варьировали от 474 на 100 000 случаев заболевания (Афганистан) до менее 1 на 100 000 случаев заболевания (в 63 странах мира); в 4 странах (Афганистан, Бурунди, Чад и Сомали) были зарегистрированы показатели смертности более 300 на 100 000 случаев заболевания.

Для снижения смертности и количества тяжелых случаев ротавирусной инфекции помимо общих мер улучшения сани-

тарных условий и доступности медицинской помощи необходимо применение вакцин для профилактики заболевания. В соответствии с рекомендациями ВОЗ в большинстве стран мира более десяти лет применяют моновалентную вакцину Ротарикс® (GlaxoSmithKline Biologicals, Бельгия) и пентавалентную вакцину РотаТек® (Merck & Co., США). Рекомендованы к международному применению, особенно в бедных странах, и преквалифицированы ВОЗ в 2018 году моновалентная вакцина Ротавак® (Bharat Biotech, Индия) и пентавалентная лиофилированная вакцина Rotasiil® (Serum Institute of India Pvt. Ltd., Индия). В ряде стран (Китай, Вьетнам) национальными органами контроля разрешены к применению вакцины собственного производства⁴.

Недостаточная эффективность ротавирусных вакцин в странах Южного полушария, а также растущее генетическое разнообразие штаммов ротавирусов усиливает потребность в комплексном изучении эволюционных, эпидемиологических, иммунологических и экологических факторов, определяющих разнообразие ротавирусов.

Заболеваемость ротавирусным гастроэнтеритом возрастает при снижении среднемесячных температур. В странах Северного полушария с умеренным климатом выражена зимняя сезонность заболеваемости инфекцией. В регионах Азии, Африки и Латинской Америки эпидемиология ротавирусной инфекции характеризуется высокой степенью передачи в течение всего года, при этом наблюдаются один или два периода подъема циркуляции ротавируса в местностях, где на климат влияют муссоны [3]. На эпидемический процесс определенное действие оказывает значительная разница между ночной и дневной температурами, а также количество дождливых дней [3]. Изменение климата, миграционные потоки, глобализацию логистических потоков и загрязнение воды рассматривают как дополнительные факторы, воздействующие на эпидемический процесс при ротавирусной инфекции [4, 5].

В странах, где ротавирусные вакцины были включены в Национальный календарь прививок много лет назад, отмечен ряд изменений в эпидемиологии ротавирусной инфекции, установлено увеличение заболеваемости в популяции детей старшей возрастной группы, изменения в сезонности и длительности эпидемического процесса, выявлен эффект популяционного иммунитета. Он определяется как снижение тяжелых форм и смертности от ротавирусной инфекции у невакцинированных детей старше одного года и составляет 19–25% в США и 11–30% в Латинской Америке [6]. Другим положительным эффектом, сопровождающим массовую вакцинопрофилактику ротавирусного гастроэнтерита, является снижение количества случаев госпитализации по поводу конвульсий [7, 8]. Массовая вакцинопрофилактика приводит к снижению числа нозокомальных инфекций и сокращению времени нахождения в госпитале [9].

Ротавирусный гастроэнтерит характеризуется лихорадкой, рвотой, водянистым поносом, которые резко проявляются

¹ Meeting of the Immunization Strategic Advisory Group of Experts, April 2009: Conclusions and recommendations. Wkly Epidemiol Rec. 2009;84(23):220–36.

Rotavirus vaccines. WHO position paper — January 2013. Wkly Epidemiol Rec. 2013; 88(5):49–64.

² European Centre for Disease Prevention and Control. Expert opinion on rotavirus vaccination in infancy. <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/expert-opinion-rotavirus-vaccination-infancy>

<https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/Comments-received-during-public-consultation-ECDC-responses.pdf>

<https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/rotavirus-vaccination-expert%20opinion-september-2017.pdf>

³ Meeting of the Immunization Strategic Advisory Group of Experts, April 2009: Conclusions and recommendations. Wkly Epidemiol Rec. 2009;84(23):220–36.

Rotavirus vaccines. WHO position paper — January 2013. Wkly Epidemiol Rec. 2013;88(5):49–64.

⁴ Information sheet. Observed rate of vaccine reactions rotavirus vaccine. https://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/Rotavirus_vaccine_rates_information_sheet_0618.pdf

через 1–3 дня после заражения, исчезают при благоприятном течении заболевания в течение 1–3 недель. Заболевание имеет широкий спектр клинических проявлений от легкой до тяжелой формы. У детей первого года жизни без надлежащей терапии наступает обезвоживание организма с последующим летальным исходом. Особенно опасна инфекция для детей в возрасте около трех месяцев [6]. У детей, госпитализированных по поводу острой респираторной вирусной инфекции, через неделю может развиться вторая волна симптомов острой кишечной инфекции ротавирусной этиологии, что может привести к нозокомиальному распространению ротавирусов и внутрибольничным вспышкам заболевания [10]. У новорожденных при ротавирусной инфекции редки тяжелые формы или летальный исход, заболевание может протекать в легкой форме (от 33 до 77 % больных младенцев) или бессимптомно. У инфицированных младенцев часто развивается желтуха [11, 12].

Ротавирус (сем. *Reoviridae*, подсем. *Sedoreovirinae*) обладает высокой устойчивостью к воздействию естественных факторов внешней среды (инфекционная активность сохраняется при значении pH от 3 до 9) и к дезинфицирующим средствам. Вирус не погибает в водопроводной воде до 60 дней и сохраняется во внешней среде до 30 дней⁵. Высокая устойчивость во внешней среде связана с особенностями строения ротавируса, геном которого защищен структурными белками, образующими внешний (VP7), промежуточный (VP6) и внутренний (VP2) капсиды.

Ядро вирусной частицы содержит структурные белки (VP1 и VP3) и сегментированную двухцепочечную РНК генома, каждый сегмент которого (кроме 11-го фрагмента, кодирующего два неструктурных белка) кодирует один белок: шесть неструктурных (NSP1–NSP6) белков и шесть структурных (VP1–VP7: VP1, VP2, VP3, VP4, VP6 и VP7) белков [13]. У зрелых вирионов из внешнего капсида выступают образования в виде шипов, образованные структурным белком VP4, которыми определяются возможность прикрепления вируса к клетке, гемагглютинация, нейтрализация, проникновение в клетку, вирулентность и спектр хозяев.

Протеазы в просвете кишечника хозяина или на поверхности энтероцитов активируют инфицирующую способность зрелых ротавирусных частиц. Структурный белок VP4 расщепляется под воздействием протеаз, образуя продукты расщепления (VP8*+VP5*, обозначаются символом «звездочка»). После прикрепления домена, активированного VP8*, к рецептору чувствительной клетки хозяина вирусная частица попадает в клетку по механизму эндоцитоза. В цитоплазме вокруг частицы образуется эндосома, в которой разрушается капсид вириона, двухслойная частица высвобождается в цитоплазму клетки и начинает синтез РНК [14].

Патогенез ротавирусного гастроэнтерита обусловлен взаимодействием клетки хозяина со структурными VP3, VP4, VP7 и неструктурными NSP1, NSP2, NSP3 и NSP4 белками [13].

Серологический ответ на ротавирусную инфекцию был изучен после заболевания у детей и при экспериментальном заражении биологических моделей и добровольцев, установлен иммунный ответ на все вирусные белки [15–18]. По характеру иммунного ответа к белку VP6 ротавирусы разделены на серогруппы или виды (A–J), представители которых генетически различаются, не образуют реассортанты и могут иметь разный круг организмов-хозяев. Ротавирусы серогрупп D, E, F и G, патогенные преимущественно для птиц, не способны инфицировать человека. При ротавирусной инфекции у человека

выделяют ротавирусы A, B и C, при этом ротавирусы A выделяют у заболевших людей в 98 % случаев [15, 16].

Серотиповая специфичность у ротавирусов A проявляется независимо в отношении двух структурных белков наружного капсида вириона. Вируснейтрализующие антитела вырабатываются к VP7 (гликопротеиду, или G-белку) и к VP4 (чувствительному к действию протеаз белку, или P-белку). Анализ последовательности нуклеотидов, кодирующих VP7 в различных штаммах ротавирусов, показал наличие как специфических, так и перекрестно реагирующих эпитопов. G-серотипы и G-генотипы имеют идентичное цифровое обозначение. В настоящее время различают 27 G-генотипов ротавирусов A, из которых 11 являются патогенными для человека. Более 90 % штаммов ротавирусов относятся к генотипам G1, G2, G3, G4 и G9 [15].

Обозначения P-серотипов и P-генотипов различаются, порядковый номер генотипа приводят в квадратных скобках. Основываясь на различиях в последовательностях гена, кодирующего синтез белка VP4, выделяют 40 генотипов P[1–40], из которых 8 являются патогенными для человека. В Северном полушарии 91 % изученных штаммов ротавирусов относят к серотипу P1: подтипам P1A (генотип P[8]) и P1B (генотип P[4]) [20–22]. Более 90 % клинически выраженных инфекций у людей связаны с генотипом P[1], к которой относятся генотипы P[4], P[6] и P[8]. Штаммы ротавирусов с генотипами G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8], G9P[8], G12P[8] встречаются во всем мире наиболее часто [20]. Появившиеся в 2010-х годах локальные серотипы G9 и G12 встречаются как в комбинации с типом P[8], так и с более редкими P[6]. В Южной Африке встречаются G9P[6] и G12P[6], а в регионе южнее Сахары — G2P[6] и G8P[6] [23, 24]. Было показано географическое распределение P-серотипов: штаммы P1A[8] G1 выделяли в 70 % случаев в Северной Америке, Европе и Австралии, в 30 % случаев — в Южной Америке, в 23 % — в Африке [21, 22].

Резкий сдвиг в составе циркулирующих серотипов при отсутствии значительных сдвигов в ежегодной заболеваемости является уникальной особенностью эпидемиологии ротавирусной инфекции. Разнообразие ротавирусов определяется несколькими эволюционными механизмами: генетическим дрейфом, зоонозной передачей, реассортацией при коинфекции [25, 26]. В условиях крупномасштабной иммунизации в США, Австралии, Бразилии и Европе на протяжении большого количества сезонов изучалось возможное эволюционное давление вакцинных штаммов. По результатам двадцатилетнего периода наблюдения установили, что шесть комбинаций генотипов ротавирусов, ответственных за основную часть случаев заболевания в большинстве стран мира, сохраняют ведущее значение в эпидемиологии ротавирусной инфекции в странах, использующих моновалентную или пентавалентную вакцины. После начала вакцинации были установлены изменения в распределении генотипов циркулирующих штаммов ротавирусов: снижение выявляемости G1P[8]; увеличение выявляемости G2P[4] и G12P[8]; появление штаммов G3P[8], G9P[8] и G4P[8]. Увеличение случаев выявления ротавирусов с генотипом G2P[4] было отмечено в Америке, Австралии и Бельгии при применении вакцины Ротарикс®. Вместе с тем циркуляция данного штамма была отмечена и на территориях, где вакцинные штаммы не применялись, а также на территориях, где иммунизацию осуществляли вакциной РотаТек® [27–31]. Выявление быстро распространяющихся штаммов с генотипами G6P[6] и G9P[4], впервые идентифицированных в Африке и Латинской Америке, не позволяет считать их возникновение след-

⁵ Rotavirus vaccines. WHO position paper — January 2013. Wkly Epidemiol Rec. 2013;88(5):49–64.

ствием эволюционного давления вакцинных штаммов, так как их генетически близкие аналоги определяются на нескольких континентах [32, 33].

В 8 городах Российской Федерации в 2005–2007 гг. основными выявляемыми генотипами были G1P[8] (44,9%), G4P[8] (40,0%), G2P[4] (8,5%), G3P[8] (6,6%)⁶. На территории Нижегородского региона преобладал генотип G4P[8] [34]. В эпидемический период 2011–2012 гг. была выявлена неравномерность распространения генотипов на территории России⁷, частота выявления в среднем составила: G4P[8] — 50,5%; G1P[8] — 26,7%; G2P[4] — 7,8%; G3P[8] — 4,4%; G9P[8] — 4,4%; G12P[6] — 0,5%.

В эпидемический сезон 2012–2013 гг. в образцах фекалий, взятых не позднее 72 ч от начала проявления кишечной инфекции, пациентов детских поликлиник в 9 крупнейших российских городах (Москва, Санкт-Петербург, Вологда, Краснодар, Красноярск, Новосибирск, Ярославль, Ханты-Мансийск и Владивосток) ротавирусы были выявлены в 31 % случаев [35], определены генотипы G4P[8] — 38,9%, G1P[8] — 34,2%, G3P[8] — 6%, G9P[8] — 6%, G2P[4] — 2% и G4P[4] — 0,7%.

Согласно результатам исследования Н.В. Епифановой с соавт. [35], в образцах фекалий госпитализированных детей в период 2012–2013 гг. в Москве увеличилась частота выявления серотипа G9P[8] до 30%. В Москве в 2009–2014 гг. основной генотип G4P[8] выявлялся в 38,7% случаев, частота обнаружения генотипов G9P[8], G3P[8], G2P[4] варьировала от 3,3 до 11,8%.

Заболеемость ротавирусной инфекцией в России до 2010 г. имела постоянную тенденцию к росту, что было обусловлено как объективным ростом заболеваемости данной нозологической формой, так и повышением качества лабораторной диагностики острых кишечных инфекций (ОКИ)⁸.

В связи с совершенствованием методов диагностики в Ханты-Мансийском автономном округе заболеваемость ротавирусным гастроэнтеритом в 2005–2015 гг. увеличилась на 175% [37]. В последние годы регистрируемая заболеваемость ротавирусной инфекцией в России находится на одном уровне: показатель в 2017 году составил 80,89 на 100 000 населения, что было близко к показателям 2015–2016 гг. Самая высокая заболеваемость отмечается в Ямало-Ненецком, Ханты-Мансийском автономных округах, Вологодской, Амурской, Свердловской областях (более 200 случаев на 100 000)⁹.

В Москве в 2009–2014 гг. у госпитализированных детей выявляли ротавирусную инфекцию в 40,1% случаев, норовирусную — в 11,4%, аденовирусную — в 4,7%. Астровирусы, саповирусы, энтеровирусы и орторевирусы определяли в 1,9, 1,4, 1,2 и 0,2% случаев соответственно [35].

Вспышки норо- и ротавирусной инфекций составили в 2017 г. более 50% от всех вспышек заболеваний с фекально-оральным механизмом передачи. Основное количество очагов групповой заболеваемости регистрировалось в дошкольных образовательных учреждениях¹⁰.

Лабораторное подтверждение диагноза при подозрении на ротавирусный гастроэнтерит является обязательным. Современные методы диагностики подтверждают этиологическое значение ротавирусов и норовирусов, выявляемых в 60% случаев ОКИ. В настоящее время для диагностики применяют как иммунохимические методы, так и методы генотипной амплификации¹¹. Применение панели праймеров, специфичных для вирусов кишечной группы, позволяет повысить уровень выявления ротавирусов, обнаружить помимо норовирусов иные вирусы, доказать существование микст-инфекций с бактериями, что изменяет существующие представления об эпидемиологии ОКИ и определяет тактику вакцинопрофилактики.

В Российской Федерации вакцинопрофилактика ротавирусных инфекций была введена в Национальный календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям в 2014 году, в дальнейшем планируется включение ротавирусной вакцины в Национальный календарь профилактических прививок.

Союзом педиатров России в соответствии с поручением министра здравоохранения Российской Федерации подготовлены клинические рекомендации «Вакцинопрофилактика ротавирусной инфекции у детей» по применению зарегистрированной в Российской Федерации вакцины РотаТек® (Вакцина для профилактики ротавирусной инфекции, пентавалентная, живая) производства Мерк Шарп и Доум Корп, США¹².

Расчетные данные показывают, что в России в течение первых 10 лет после начала ежегодной массовой вакцинации при 95% охвате детского населения бюджетные расходы на здравоохранение могут быть уменьшены на 45,31 млрд руб., из них 18,98 млрд руб. — затраты на случаи без госпитализации и 26,33 млрд руб. — на случаи лечения в стационаре [38].

Применение ротавирусной вакцины в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок приводит к уменьшению количества случаев госпитализации вакцинированных детей, снижает количество случаев осложнений и обеспечивает формирование популяционного иммунитета¹³. Широкое распространение ротавирусной инфекции и необходимость вакцинации детского населения в странах с высоким и низким доходом населения неоднократно отмечались в материалах ВОЗ¹⁴.

После включения ротавирусных вакцин в национальные календари прививок в Европе отмечено значительное сниже-

⁶ О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2012 году: государственный доклад. 2013. http://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/7cd/gosudarstvennyy-doklad-o-sostoyanii-sanitarno_epidemiologicheskogo-blagopoluchiya-naseleniya-v-rossiyskoy-federatsii-v-2012-godu.pdf

⁷ О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году: государственный доклад. 2018. http://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/d9d/gd_2017_seb.pdf

⁸ О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2012 году: государственный доклад. 2013. http://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/7cd/gosudarstvennyy-doklad-o-sostoyanii-sanitarno_epidemiologicheskogo-blagopoluchiya-naseleniya-v-rossiyskoy-federatsii-v-2012-godu.pdf

⁹ О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году: государственный доклад. 2018. http://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/d9d/gd_2017_seb.pdf

¹⁰ Там же.

¹¹ WHO Vaccine-Preventable Diseases Surveillance Standards. https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/standards/en/

¹² Вакцинопрофилактика ротавирусной инфекции у детей. Руководства по профилактике заболевания/синдромов. http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_vri.pdf

¹³ European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC Expert opinion on rotavirus vaccination in infancy. <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/rotavirus-vaccination-expert%20opinion-september-2017.pdf>

¹⁴ Meeting of the Immunization Strategic Advisory Group of Experts, April 2009: Conclusions and recommendations. *Wkly Epidemiol Rec.* 2009;84(23):220–36.

Rotavirus vaccines. WHO position paper — January 2013. *Wkly Epidemiol Rec.* 2013; 88:49–64.

ние затрат на медицинское обслуживание как в амбулаторном, так и госпитальном секторах (с учетом внутрибольничных инфекций)¹⁵. Вместе с тем включение в национальные календари профилактических прививок ротавирусной вакцины в странах с отсутствием смертности от диареи влечет за собой ряд рисков. На популяционном уровне риски возникают при вакцинации ослабленных детей, так как возможно выделение реассортантов с нежелательными эпидемиологическими характеристиками после пассирования через кишечник пациента. На индивидуальном уровне для каждого прививаемого существует риск увеличения вероятности развития инвагинации кишечника и риск нарушения иммунитета. В связи с этим в государствах, в которых смертность от диареи низкая, но количество госпитализаций и обращений к врачу существенно, необходимость применения ротавирусных вакцин в рамках Национального календаря прививок оценивается неоднозначно.

В восемнадцати странах Европейского союза (ЕС) средняя смертность от ротавирусного гастроэнтерита составляет менее 0,1 случая на 100 000 детей в возрасте до пяти лет, а заболеваемость тяжелой формой, приводящей к госпитализации, — не менее 300–600 случаев на 100 000 детей в возрасте до пяти лет ежегодно¹⁶.

В настоящее время в Национальный календарь прививок ротавирусную вакцину включили 13 государств ЕС, при этом плановый охват детского населения вакцинацией в полной мере достигнут в Финляндии, Бельгии, Великобритании и Ирландии, Люксембурге. В ряде стран, таких как Швеция, Германия, Греция, Италия, население привито частично в соответствии с местным законодательством¹⁷. Дания приняла решение не включать ротавирусную вакцину в программу иммунизации, так как в условиях доступного здравоохранения заболевание не приводит к угрожающим для здоровья состояниям. Высший уполномоченный орган в области здравоохранения Франции Haute Autorité de Santé (HAS) признал неблагоприятным применение ротавирусной вакцины в связи с обнаруженным высоким уровнем инвагинации кишечника после вакцинации детей (средний возраст 3 месяца)¹⁸. В Нидерландах и Словении включение вакцин в Национальную программу также признано нецелесообразным [39, 40].

В 12 странах ЕС (Португалия, Испания, Кипр, Чехия, Венгрия, Литва, Мальта, Польша, Словакия, Болгария, Румыния, Хорватия) ротавирусные вакцины не входят в Национальный календарь прививок, так как в этих государствах считают приоритетным финансирование других программ иммунизации [39, 40].

В рамках сессии Всемирного комитета экспертов в области безопасности вакцин (GACVS) по тактике вакцинопрофилактики в декабре 2017 года¹⁹ были рассмотрены вопросы эпидемиологии и тактики применения вакцин против ротавирусной инфекции с учетом приобретенного опыта вакцинопрофилактики. Сделаны выводы о необходимости продолжения изучения рисков, в частности риска развития инвагинации тонкого

кишечника у прививаемых при введении ротавирусных вакцин в Национальный календарь прививок, в том числе регистрируемых впервые. Последние эпидемиологические исследования позволяют экспертам GACVS сделать вывод, что польза в предотвращении тяжелых форм диареи при вакцинации против ротавирусной инфекции превышает незначительный потенциальный риск инвагинации тонкого кишечника, который был установлен в некоторых пострегистрационных исследованиях.

В настоящее время ВОЗ рекомендует:

- включать ротавирусные вакцины в национальные программы иммунизации всем странам; государства, в которых детская смертность от диареи составляет 10% или более от общей смертности среди детей в возрасте младше 5 лет, должны вводить ротавирусную вакцину в Национальный календарь прививок обязательно;

- рассматривать вакцинопрофилактику ротавирусного гастроэнтерита как часть системной борьбы с диарейными заболеваниями, наряду с пропагандой грудного вскармливания, улучшением водоснабжения и санитарии, применением витаминов А и D, препаратов цинка, предоставлением современной медицинской помощи;

- учитывать эпидемиологию заболевания по возрасту, охват и фактический возраст при вакцинации;

- применять первую дозу ротавирусной вакцины по возможности после 6-недельного возраста, одновременно с вакцинацией против дифтерии–столбняка–коклюша;

- учитывать базовую частоту рисков идиопатической инвагинации тонкого кишечника при оценке возможности введения новых вакцин против ротавирусной инфекции и возможность возрастания частоты инвагинации при включении в календарь прививок инактивированной вакцины взамен живой вакцины против полиомиелита;

- рассматривать как противопоказания к вакцинации тяжелую аллергическую реакцию после предшествующей дозы ротавирусной вакцины (например, анафилаксию), тяжелый иммунодефицит (включая тяжелый комбинированный иммунодефицит), инвагинации кишечника или хронические желудочно-кишечные заболевания в анамнезе;

- контролировать эпидемиологическое воздействие ротавирусной вакцинации; отсутствие эпиднадзора за популяцией не должно быть препятствием для проведения вакцинопрофилактики.

Анализ научных публикаций о молекулярной биологии и эпидемиологии ротавирусов, современного состояния заболеваемости и результатов долговременного применения иммунобиологических лекарственных препаратов, предназначенных для иммунопрофилактики ротавирусного гастроэнтерита, свидетельствует о необходимости дальнейшего совершенствования тактики вакцинопрофилактики, изучения уровня идиопатической инвагинации, проведения дальнейших исследований по характеристике существующих и вновь появляющихся генотипов ротавирусов.

¹⁵ European Centre for Disease Prevention and Control. Expert opinion on rotavirus vaccination in infancy. <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/rotavirus-vaccination-expert%20opinion-september-2017.pdf>

¹⁶ Там же.

¹⁷ WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2018 global summary. http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/schedule?sc%5B%5D%5B%5D=EURO&sc%5B%5D%5B%5D=ROTAVIRUS&sc%5B%5D%5B%5D=OK
https://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary

Rotavirus 1st dose. http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/timeseries/tscoveragerota1.html

¹⁸ Haute Autorite de Sante (HAS). Commission de la Transparence. Rotarix Avis; 2015. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13564_ROTARIX_PIC_INS_Avis3_CT13564.pdf

Haut Conseil de la Sante Publique (HCSP). Avis relatif à la vaccination des nourrissons vis-à-vis des gastroentérites à rotavirus; 2015.

¹⁹ Global Advisory Committee on Vaccine Safety, December 2017. Wkly Epidemiol Rec. 2018;93(3):17–32. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259874/WER9303.pdf>

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00154-19-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590046-9).

Acknowledgments. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00154-19-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590046-9).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Литература/References

1. Kotloff KL, Nataro JP, Blackwelder WC, Nasrin D, Farag TH, Panchalingam S, et al. Burden and aetiology of diarrhoeal disease in infants and young children in developing countries (the Global Enteric Multicenter Study, GEMS): a prospective, case-control study. *Lancet*. 2013;382(9888):209–22. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60844-2](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60844-2)
2. Tate JE, Burton AH, Boschi-Pinto C, Steele AD, Duque J, Parashar UD, WHO-coordinated Global Rotavirus Surveillance Network. 2008 estimate of worldwide rotavirus-associated mortality in children younger than 5 years before the introduction of universal rotavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(2):136–41. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(11\)70253-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(11)70253-5)
3. Hasan MA, Mouw C, Jutla A, Akanda AS. Quantification of rotavirus diarrheal risk due to hydroclimatic extremes over South Asia: Prospects of satellite-based observations in detecting outbreaks. *GeoHealth*. 2018;2(2):70–86. <https://doi.org/10.1002/2017GH000101>
4. da Silva M, Miagostovich M, Victoria M. Rotavirus and Astroviruses. In: *Global Water Pathogen Project*. Part three. Specific excreted pathogens: environmental and epidemiology aspects. Section I. Viruses. 2016. <https://doi.org/10.14321/waterpathogens.18>
5. Недачин АЕ, Дмитриева РА, Доскина ТВ, Долгин ВА, Чуланов ВП, Пименов НН. Сточные воды как резервуар возбудителей кишечных вирусных инфекций. *Гигиена и санитария*. 2015;94(7):37–40. [Nedachin AE, Dmitrieva RA, Doskina TV, Dolgin VA, Chulanov VP, Pimenov NN. Waste waters as the reservoir of intestinal enteric viral infections. *Gigiena i sanitariya = Hygiene and Sanitation*. 2015;94(7):37–40 (In Russ.)]
6. Pollard SL, Malpica-Llanos T, Friberg IK, Fischer-Walker C, Ashraf S, Walker N. Estimating the herd immunity effect of rotavirus vaccine. *Vaccine*. 2015;33(32):3795–800. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.06.064>
7. Burke RM, Tate JE, Dahl RM, Aliabadi N, Parashar UD. Rotavirus vaccination is associated with reduced seizure hospitalization risk among commercially insured US children. *Clin Infect Dis*. 2018;67(10):1614–6. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy424>
8. Payne DC, Baggs J, Zerr DM, Klein NP, Yih K, Glanz J, et al. Protective association between rotavirus vaccination and childhood seizures in the year following vaccination in US children. *Clin Infect Dis*. 2014;58(2):173–7. <https://doi.org/10.1093/cid/cit671>
9. Standaert B, Strens D, Li X, Schecroun N, Raes M. The sustained rotavirus vaccination impact on nosocomial infection, duration of hospital stay, and age: the RotaBIS study (2005–2012). *Infect Dis Ther*. 2016;5(4):509–24. <https://doi.org/10.1007/s40121-016-0131-0>
10. Бокковой АГ, Иваненко МА, Ковалев ИВ, Мухина АА, Маккавеева ЛФ, Володина ОА и др. Нозокомиальная ротавирусная инфекция у детей. *Детские инфекции*. 2002;(1):28–31. [Bokovoy AG, Ivanenko MA, Kovalev IV, Mukhina AA, Makkaveeva LF, Volodina OA, et al. Nosocomial rotavirus infection in children. *Detskie infektsii = Children Infections*. 2002;(1):28–31 (In Russ.)]
11. Haffeejee IE. Neonatal rotavirus infections. *Rev Infect Dis*. 1991;13(5):957–62.
12. Hwang NR, Kim JK. Relationship between asymptomatic rotavirus infection and jaundice in neonates: a retrospective study. *BMC Pediatr*. 2018;18:376. <https://doi.org/10.1186/s12887-018-1352-z>
13. Crawford SE, Ramani S, Tate JE, Parashar UD, Svensson L, Hagbom M, et al. Rotavirus infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17083. <http://doi.org/10.1038/nrdp.2017.83>
14. Rodríguez JM, Chichón FJ, Martín-Forero E, González-Camacho F, Carrascosa JL, Castón JR, Luque D. New insights into rotavirus entry machinery: stabilization of rotavirus spike conformation is independent of trypsin cleavage. *PLoS Pathog*. 2014;10(5):e1004157. <http://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004157>
15. Velázquez FR, Matson DO, Guerrero ML, Shults J, Calva JJ, Morrow AL, et al. Serum antibody as a marker of protection against natural rotavirus infection and disease. *J Infect Dis*. 2000;182(6):1602–9. <https://doi.org/10.1086/317619>
16. Jiang B, Gentsch JR, Glass RI. The role of serum antibodies in the protection against rotavirus disease: an overview. *Clin Infect Dis*. 2002;34(10):1351–61. <https://doi.org/10.1086/340103>
17. Blatt SE, Warfield KL, Lewis DE, Conner ME. Early response to rotavirus infection involves massive B cell activation. *J Immunol*. 2002;168(11):5716–21. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.168.11.5716>
18. Matthijnsens J, Otto PH, Ciarlet M, Desselberger U, Van Ranst M, Johne R. VP6-sequence-based cutoff values as a criterion for rotavirus species demarcation. *Arch Virol*. 2012;157(6):1177–82. <https://doi.org/10.1007/s00705-012-1273-3>
19. Santos N, Hoshino Y. Global distribution of rotavirus serotypes/genotypes and its implication for the development and implementation of an effective rotavirus vaccine. *Rev Med Virol*. 2005;15(1):29–56. <https://doi.org/10.1002/rmv.448>
20. Gorziglia M, Larralde G, Kapikian AZ, Chanock RM. Antigenic relationships among human rotaviruses as determined by outer capsid protein VP4. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990;87(18):7155–9.
21. Matthijnsens J, Van Ranst M. Genotype constellation and evolution of group A rotaviruses infecting humans. *Curr Opin Virol*. 2012;2(4):426–33. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2012.04.007>
22. Matthijnsens J, Bilcke J, Ciarlet M, Martella V, Bányai K, Rahman M, et al. Rotavirus disease and vaccination: impact on genotype diversity. *Future Microbiol*. 2009;4(10):1303–16. <https://doi.org/10.2217/fmb.09.96>
23. Todd S, Page NA, Duncan Steele A, Peenze I, Cunliffe NA. Rotavirus strain types circulating in Africa: Review of studies published during 1997–2006. *J Infect Dis*. 2010;202 (Suppl. 1): S34–42. <https://doi.org/10.1086/653555>
24. Luchs A, Timenetsky MC. Group A rotavirus gastroenteritis: post-vaccine era, genotypes and zoonotic transmission. *Einstein (Sao Paulo)*. 2016;14(2):278–87. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082016RB3582>
25. McDonald SM, Matthijnsens J, McAllen JK, Hine E, Overton L, Wang S, et al. Evolutionary dynamics of human rotaviruses: balancing reassortment with preferred genome constellations. *PLoS Pathog*. 2009;5(10):e1000634. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000634>
26. Zinder D, Riolo MA, Woods RJ, Pascual M. Role of competition in the strain structure of rotavirus under invasion and reassortment. *bioRxiv*. 2017. <https://doi.org/10.1101/137661>
27. Bernstein DI. Rotavirus vaccines: mind your Ps and Gs. *J Infect Dis*. 2018;218(4):519–21. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy203>

28. Nordgren J, Nitiema LW, Sharma S, Ouermi D, Traore AS, Simpre J, Svensson L. Emergence of unusual G6P[6] rotaviruses in children, Burkina Faso, 2009–2010. *Emerg Infect Dis.* 2012;18(4):589–97. <https://doi.org/10.3201/eid1804.110973>
29. Leshem E, Lopman B, Glass R, Gentsch J, Bányai K, Parashar U, Patel M. Distribution of rotavirus strains and strain-specific effectiveness of the rotavirus vaccine after its introduction: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(9):847–56. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70832-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70832-1)
30. Seheri LM, Magagula NB, Peenze I, Rakau K, Ndadza A, Mwenda JM, et al. Rotavirus strain diversity in Eastern and Southern African countries before and after vaccine introduction. *Vaccine.* 2018;36(47):7222–30. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.11.068>
31. Dóro R, László B, Martella V, Leshem E, Gentsch J, Parashar U, Bányai K. Review of global rotavirus strain prevalence data from six years post vaccine licensure surveillance: is there evidence of strain selection from vaccine pressure? *Infect Genet Evol.* 2014;28:446–61. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2014.08.017>
32. Correia JB, Patel MM, Nakagomi O, Montenegro FM, Germano EM, Correia NB, et al. Effectiveness of monovalent rotavirus vaccine (Rotarix) against severe diarrhea caused by serotypically unrelated G2P[4] strains in Brazil. *J Infect Dis.* 2010;201(3):363–9. <https://doi.org/10.1086/649843>
33. de Hoog MLA, Vesikari T, Giaquinto C, Huppertz HI, Martinon-Torres F, Bruijning-Verhagen P. Report of the 5th European expert meeting on rotavirus vaccination (EEROVAC). *Hum Vaccin Immunother.* 2018;14(4):1027–34. <https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1412019>
34. Елифанова НВ, Сашина ТА, Новикова НА, Морозова ОВ, Фомина СГ, Луковникова ЛБ, Кашников АЮ. Спектр генотипов ротавирусов, циркулировавших на территории Нижнего Новгорода в 2005–2012 годах. Доминирование генотипа G4P[8]. *Медицинский альманах.* 2014;2(32):52–7. [Erifanova NV, Sashina TA, Novikova NA, Morozova OV, Fomina SG, Lukovnikova LB, Kashnikov AYU. The variety of genotypes of rotaviruses in Nizhny Novgorod in 2005–2012. The domination of G4P[8] genotype. *Meditsinskij almanah = Medical Almanac.* 2014;2(32):52–7 (In Russ.)]
35. Lobzin YV, Kharit SM, Goveia MG, O'Brian MA, Podkolzin AT, Blokhin BM, et al. Burden of childhood rotavirus disease in the outpatient setting of the Russian Federation. *Pediatr Infect Dis J.* 2017;36(5):472–6. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001472>
36. Kiseleva V, Faizuloev E, Meskina E, Marova A, Oksanich A, Samartseva T, et al. Molecular-genetic characterization of human rotavirus A strains circulating in Moscow, Russia (2009–2014). *Viol Sin.* 2018;33(4):304–13. <https://doi.org/10.1007/s12250-018-0043-0>
37. Гирина АА, Курганская АЮ. Ротавирусная инфекция в структуре острых кишечных инфекций у детей. *Научный медицинский вестник Югры.* 2016;(2):18–22. [Girina AA, Kurganskaja AJU. Rotavirus infection in the structure of acute intestinal infections in children. *Nauchnyj meditsinskij vestnik Yugry = Scientific Medical Bulletin of Ugra.* 2016;(2):18–22 (In Russ.)]
38. Рудакова АВ, Харит СМ, Усков АН, Лобзин ЮВ. Оценка предотвращенных затрат на терапию ротавирусной инфекции при вакцинации 5-валентной вакциной в Российской Федерации. *Журнал инфектологии.* 2014;6(2):71–5. [Rudakova AV, Kharit SM, Uskov AN, Lobzin YuV. Assessment of reduction of rotavirus infection burden in case of vaccination with a pentavalent vaccine in Russian Federation. *Jurnal infektologii = Journal Infectology.* 2014;6(2):71–5 (In Russ.)]
39. St-Martin G, Lindstrand A, Sandbu S, Fischer TK. Selection and interpretation of scientific evidence in preparation for policy decisions: a case study regarding introduction of rotavirus vaccine into national immunization programs in Sweden, Norway, Finland, and Denmark. *Front Public Health.* 2018;6:131. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2018.00131>
40. Parez N, Giaquinto C, Du Roure C, Martinon-Torres F, Spoulou V, Van Damme P, Vesikari T. Rotavirus vaccination in Europe: drivers and barriers. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(5):416–25. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70035-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70035-0)

Об авторах / Authors

Бондарев Владимир Петрович, д-р мед. наук, проф. *Vladimir P. Bondarev*, Dr. Sci. (Med.), Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-6472-6386>

Шевцов Владимир Александрович, канд. мед. наук. *Vladimir A. Shevtsov*, Cand. Sci. (Med.). **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-7164-2890>

Индикова Ирина Николаевна, канд. биол. наук. *Irina N. Indikova*, Cand. Sci. (Biol.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0695-3446>

Евреинова Елена Эдуардовна, канд. биол. наук. *Elena E. Evreinova*, Cand. Sci. (Biol.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-3250-0937>

Горенков Дмитрий Витальевич. *Dmitry V. Gorenkov*. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0940-8080>

Поступила 30.10.2018

После доработки 18.12.2018

Принята к публикации 14.02.2019

Received 30 October 2018

Revised 18 December 2018

Accepted 14 February 2019