

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

СОЮЗ ПЕДИАТРОВ РОССИИ

**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО
ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКЕ РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ**

**Главный внештатный
специалист педиатр
Минздрава России
Академик РАН
А.А. Баранов**

**Главный внештатный
детский специалист
аллерголог-иммунолог
Минздрава России
Член-корр. РАН
Л.С. Намазова-Баранова**

2015 г.

Оглавление

ОГЛАВЛЕНИЕ.....	2
МЕТОДОЛОГИЯ.....	3
ОПРЕДЕЛЕНИЕ	5
ХАРАКТЕРИСТИКА ВОЗБУДИТЕЛЯ	5
КОД ПО МКБ-10.....	7
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ	7
Эпидемиология ротавирусной инфекции в мире	7
Эпидемиология ротавирусной инфекции в Российской Федерации.....	8
ПАТОГЕНЕЗ	9
КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА	9
ПРОФИЛАКТИКА РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ	10
СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА РВИ	10
<i>Характеристика ротавирусной вакцины</i>	<i>11</i>
<i>Эффективность ПВРВВ</i>	<i>11</i>
<i>Показания к проведению вакцинации.....</i>	<i>12</i>
<i>Противопоказания.....</i>	<i>12</i>
<i>Способ введения и доза вакцины</i>	<i>13</i>
<i>Схема проведения вакцинации</i>	<i>13</i>
<i>Вакцинация особых групп.....</i>	<i>14</i>
<i>Возможность одновременной вакцинации с другими вакцинами</i>	<i>15</i>
<i>Поствакцинальные реакции.....</i>	<i>15</i>
НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ.....	18
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	20
СОКРАЩЕНИЯ	22

Данные клинические рекомендации рассмотрены и утверждены на заседании Исполкома профессиональной ассоциации детских врачей Союз педиатров России на XVIII Конгрессе педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» 15 февраля 2015г.

Рабочая группа: Научный центр здоровья детей РАМН (Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К., Вишнева Е.А., Федосеенко М.В., Селимзянова Л.Р.), ФГУ НИИ ДИ ФМБА (Лобзин Ю.В., Харит С.М., Бехтерева М.К.), ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова (Брико Н.И., Миндлина А.Я., Кудрявцев В.В.), ФГУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора (Горелов А.В., Подколзин А.Т.), ГУ НИИ вакцин и сывороток им И.И. Мечникова РАМН (Костинов М.П.),

Авторы подтверждают отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

МЕТОДОЛОГИЯ

При разработке клинических рекомендаций соблюдались принципы, являющиеся залогом высокого качества и надежности.

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств

Поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств

Доказательной базой для публикации являются публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составляла 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств

Консенсус экспертов.

Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (табл. 1).

Таблица 1.

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендации

Степень достоверности рекомендаций	Соотношение риска и преимуществ	Методологическое качество имеющихся доказательств	Пояснения по применению рекомендаций
1А Сильная рекомендация, основанная на доказательствах высокого качества	Польза отчетливо превалирует над рисками и затратами, либо наоборот	Непротиворечивые доказательства, основанные на хорошо выполненных РКИ или неопровержимые доказательства, представленные в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования вряд ли изменят нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска.	Сильная рекомендация, которая может использоваться в большинстве случаев у преимущественного количества пациентов без каких-либо изменений и исключений

<p>1B</p> <p>Сильная рекомендация, основанная на доказательствах умеренного качества</p>	<p>Польза отчетливо превалирует над рисками и затратами, либо наоборот</p>	<p>Доказательства, основанные на результатах РКИ, выполненных с некоторыми ограничениями (противоречивые результаты, методологические ошибки, косвенные или случайные и т.п.), либо других веских основаниях. Дальнейшие исследования (если они проводятся), вероятно, окажут влияние на нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска и могут изменить ее.</p>	<p>Сильная рекомендация, применение которой возможно в большинстве случаев</p>
<p>1C</p> <p>Сильная рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества</p>	<p>Польза, вероятно, будет превалировать над возможными рисками и затратами, либо наоборот</p>	<p>Доказательства, основанные на наблюдательных исследованиях, бессистемном клиническом опыте, результатах РКИ, выполненных с существенными недостатками. Любая оценка эффекта расценивается как неопределенная.</p>	<p>Относительно сильная рекомендация, которая может быть изменена при получении доказательств более высокого качества</p>
<p>2A</p> <p>Слабая рекомендация, основанная на доказательствах высокого качества</p>	<p>Польза сопоставима с возможными рисками и затратами</p>	<p>Надежные доказательства, основанные на хорошо выполненных РКИ или подтвержденные другими неопровержимыми данными.</p> <p>Дальнейшие исследования вряд ли изменят нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска.</p>	<p>Слабая рекомендация.</p> <p>Выбор наилучшей тактики будет зависеть от клинической ситуации (обстоятельств), пациента или социальных предпочтений.</p>
<p>2B</p> <p>Слабая рекомендация, основанная на доказательствах умеренного качества</p>	<p>Польза сопоставима с рисками и осложнениями, однако в этой оценке есть неопределенность.</p>	<p>Доказательства, основанные на результатах РКИ, выполненных с существенными ограничениями (противоречивые результаты, методологические дефекты, косвенные или случайные), или сильные доказательства, представленные в какой-либо другой форме.</p> <p>Дальнейшие исследования (если они проводятся), скорее всего, окажут влияние на нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска и могут изменить ее.</p>	<p>Слабая рекомендация.</p> <p>Альтернативная тактика в определенных ситуациях может явиться для некоторых пациентов лучшим выбором.</p>

2С Слабая рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества	Неоднозначность в оценке соотношения пользы, рисков и осложнений; польза может быть сопоставима с возможными рисками и осложнениями.	Доказательства, основанные на обсервационных исследованиях, бессистемного клинического опыта или РКИ с существенными недостатками. Любая оценка эффекта расценивается как неопределенная.	Очень слабая рекомендация; альтернативные подходы могут быть использованы в равной степени.
---	--	---	---

Методы, использованные для анализа доказательств:

- Обзоры опубликованных мета-анализов;
- Систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств

С целью исключения влияния субъективного фактора и минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, по меньшей мере, двумя независимыми членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались всей группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций

Консенсус экспертов.

Метод валидации рекомендаций

- Внешняя экспертная оценка
- Внутренняя экспертная оценка

Описание метода валидации рекомендаций

Представленные рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, установившими, что доказательства, лежащие в основе настоящих рекомендаций, доступны для понимания.

С настоящими рекомендациями ознакомлены педиатры, которые указали на доходчивость изложения и их важность, как рабочего инструмента повседневной практики.

Все комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы и, в случае необходимости, вносились поправки в клинические рекомендации.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Консультация и экспертная оценка

Последние изменения в настоящих рекомендациях были представлены для обсуждения в предварительной версии на совещании рабочей группы, Исполкома СПР и членов профильной комиссии в феврале 2015 года.

Проект рекомендаций был рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематической ошибки при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Ротавирусная инфекция (РВИ) – антропонозное высококонтагиозное острое инфекционное заболевание, характеризующееся преимущественным поражением желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в виде гастроэнтерита с симптомами диареи и рвоты, развитием общей интоксикации, дегидратации и нередко наличием респираторного (катарального) синдрома в начальном периоде болезни.

ХАРАКТЕРИСТИКА ВОЗБУДИТЕЛЯ

Ротавирус (РВ) относится к семейству Reoviridae, подсемейству Sedoreovirinae, роду Rotavirus, который включает значительное число сходных по морфологии и антигенной структуре вирусов, способных вызывать гастроэнтериты у млекопитающих и птиц.

Вирион ротавируса сформирован шестью структурными вирусными протеинами (VP), которые обозначаются как VP1, VP2, VP3, VP4, VP6 и VP7. В зависимости от строения основного структурного белка VP6 (viral protein) внутреннего капсида РВ подразделяют на 7 серологических групп: А, В, С, D, E, F, G. Наружный капсид вириона образован двумя структурными белками – VP7 (G-протеин) и VP4 (Р-протеин), - определяющими серотип вируса (G и Р серотипы), и к которым в организме инфицированного человека вырабатываются вируснейтрализующие антитела. В 98% случаев РВИ у человека вызывают РВ серогруппы А. РВ группы С распространены повсеместно и вызывают, в основном, спорадическую заболеваемость. РВ группы В имеют эндемичное распространение в

некоторых странах Юго-Восточной Азии и способны вызывать групповые заболевания. Патогенные для животных и птиц РВ не способны вызывать острые кишечные инфекции (ОКИ) у человека. Практически 90% всех циркулирующих штаммов относятся к одному из 5 генотипов - G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8], G9P[8]. Практически важно, что существующие вакцины способны предупреждать заболевания, вызванные разными серотипами.

РВ чрезвычайно стабилен в окружающей среде. Возбудитель устойчив к хлорсодержащим дезинфицирующим средствам, препаратам на основе перекиси водорода; не погибает при обычном хлорировании воды в головных водопроводных сооружениях, выживает в водопроводной воде до 60 дней, на различных объектах внешней среды – от 10 до 30 дней (в зависимости от температуры, влажности воздуха и наличия загрязнений органической природы), не разрушается при многократном замораживании. УФ-излучение в дозе 9 Вт/м² инактивирует вирус через 15 минут. В фекалиях РВ сохраняется от нескольких недель до 7 месяцев, на фруктах – от 5 до 30 дней, на тканях из хлопка и шерсти – от 12 до 45 дней, на различных поверхностях – до 10 дней, а с органическими загрязнениями – до 16 дней. Возбудитель РВИ устойчив к эфиру, хлороформу, детергентам, гипохлориту – в низких концентрациях, к воздействию ультразвука, однако, быстро инактивируется фенольными соединениями, крезолом, формалином. РВ утрачивает вирулентность при кипячении, обработке сильными кислотами и щелочами (инфекционная активность сохраняется в диапазоне рН 3-9). Протеолитические ферменты ЖКТ (панкреатин, трипсин, эластаза) усиливают инфекционную активность возбудителя. Белковая структура РВ разрушается в растворах поверхностно-активных веществ, прогревание при 70⁰С инактивирует вирус в течение 10 минут, при 80⁰С – в течение 1 минуты. Такая высокая устойчивость РВ предопределяет важность вакцинопрофилактики как единственного действенного метода борьбы с этой инфекцией.

КОД ПО МКБ-10

A08.0 - Ротавирусный энтерит

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Эпидемиология ротавирусной инфекции в мире

РВ является ведущей причиной гастроэнтеритов у детей в возрасте младше 5 лет – как в странах с низким, так и с высоким экономическим уровнем, хотя в последних он не является заметной причиной смертности. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), число умерших от ротавирусного гастроэнтерита (РВГЭ) в 2008 г. детей достигало 453 тысяч.

По обобщенным данным, полученным из 35 стран с разным уровнем экономического развития, около 40% госпитализаций по поводу диареи у детей в возрасте до 5 лет связаны с РВИ (1986–2000 гг.) [1]. При этом, РВИ является одной из основных причин внутрибольничных диарей и в странах Европы РВГЭ диагностируется у 5–27% всех госпитализированных детей раннего и грудного возраста, а из всех случаев РВИ 48-69% имеют связь с госпитальной инфекцией. Этому способствует отсутствие диареи в начале болезни у многих больных, что, при наличии лихорадки и рвоты, ведет к их госпитализации в общие палаты. Распространению РВИ в стационарах способствует и высокая частота носительства РВ (5-10%) у детей, госпитализируемых по иному поводу.

РВИ поражает, прежде всего, детей первых лет жизни. Так, в развивающихся странах все дети сталкиваются с РВГЭ на первом-втором году жизни, в экономически развитых государствах первый эпизод данной инфекции возникает чуть позже к 2–5 годам (по данным на 2011 г.). Тяжелое течение РВГЭ связано с развитием обезвоживания, преимущественно в группе детей 6–24 месяцев жизни (65–85% в группе детей первого года жизни), что обуславливает обращение к специалисту каждого пятого заболевшего. Причем высокая частота госпитализации не зависит от уровня экономического развития страны. Среди госпитализируемых 43% имеют тяжесть более 15 баллов по шкале Vesikari, у 7% имеются признаки динамической непроходимости, у 3% - кровь в стуле; 27% больных требуют внутривенной регидратации. Огромное количество амбулаторных визитов по поводу РВИ средней и легкой тяжести оказывает серьезную нагрузку на систему здравоохранения.

Эпидемиология ротавирусной инфекции в Российской Федерации

В России общая заболеваемость ОКИ традиционно остается на высоком уровне и устойчиво занимает 3–4 место среди всех инфекционных заболеваний у детей. В РФ за последние пятнадцать лет этиологическая верификация вирусных кишечных инфекций значительно улучшилась, о чем свидетельствует рост показателей заболеваемости населения РВИ более чем в 10 раз (с 3,2 на 100 000 населения в 1993 г. до 74,95 – в 2014 г.).

Эпидемиологическое исследование, проведенное в 2005–2007 гг. в 8 городах России в рамках проекта «Эпидемиология вирусных кишечных инфекций в России. Разработка подходов для выявления и характеристики возбудителей», показало, что РВ являлся причиной гастроэнтеритов в 43% случаев у детей до 5 лет, находящихся на стационарном лечении.

В заболеваемости РВГЭ выявляется зимне-весенняя сезонность, при этом рост заболеваемости начинается уже в сентябре.

За период 2014 г. заболеваемость детей до 1 года составила 1180,07 на 100 тыс., среди детей 1-2 лет – 1351,37 на 100 тыс. В целом по РФ, удельный вес заболевших РВГЭ детей до 1

года составил 20,6%, детей в возрасте 1-2 лет – 44,7%. Для различных субъектов РФ показатель заболеваемости колеблется: от 31,08 на 100 тыс. в Карачаево-Черкессии до 3145,66 на 100 тыс. в Бурятии, что связано, в первую очередь, с необъективностью регистрации данного заболевания. Описаны водные эпидемии РВИ, при которых заболеваемость детей 1-2 года достигала 9 000 на 100 тыс. населения.

Проведенное в 2012 г. проспективное, наблюдательное, активное, эпидемиологическое исследование «Эпидемиология и социо-экономический ущерб, вызванный ротавирусным гастроэнтеритом в амбулаторном звене в Российской Федерации», показало, что РВГЭ составляют 31% от числа всех амбулаторных обращений к врачу по поводу гастроэнтеритов, достигая в некоторых регионах РФ 75% [4].

Анализ распространенности G[P] генотипов ротавирусов А на различных территориях РФ в 2011–2013 гг. в период сезонного подъема выявил территориальную неравномерность, а также смену доминирующего генотипа на территории всей страны. Для различных генотипов частота выявления составила: G4[P]8 - 42,5%, G1[P]8 - 19,7%, G3[P]8 – 15,2%, G2[P]4 – 7,8% и G9[P]8 – 4,9%.

С РВГЭ связаны существенные расходы, как прямые (связанные с оказанием медицинской помощи), так и косвенные (уход за ребенком, больничный лист), а также эмоциональная нагрузка на семьи, в т.ч. значительный уровень стресса [5, 6]. В частности, российские эксперты оценили затраты на 1 случай РВИ в 17 394 руб [7]. Ежегодная вакцинация 95% новорожденных против РВИ позволила бы снизить затраты, обусловленные РВИ, на 45,31 млрд. руб., из них 18,98 млрд. руб. – это затраты на амбулаторные случаи РВИ, а 26,33 млрд. руб. – на случаи РВИ, потребовавшие госпитализации [8].

ПАТОГЕНЕЗ

РВ преимущественно поражает зрелые энтероциты на верхушках ворсинок тонкого отдела кишечника. Изменение метаболизма клетки приводит к ее гибели, основной причиной диареи является нарушение секреции воды и электролитов.

Защиту против РВИ обеспечивает как гуморальный, так и клеточный компоненты иммунной системы. После первого инфицирования серологический ответ направлен преимущественно против специфического серотипа вируса, он непродолжительный, тогда как при следующих эпизодах РВИ возникает более широкий гетеротипный иммунный ответ.

Источник инфекции - человек (больной или вирусовыделитель). В фекалиях может содержаться значительное количество вирусных частиц - до 10^{10} - 10^{11} в 1 г. Механизм передачи РВ - фекально-оральный, реализуется пищевым, водным и контактно-бытовым путями. Учитывая крайне высокую контагиозность РВ и устойчивость возбудителя к

средствам бытовой химии, даже очень строгие меры гигиены (в т.ч. мытье рук после каждого контакта с больным) зачастую не эффективны. Инкубационный период составляет, в среднем, от 1 до 3 дней.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническая картина РВИ характеризуется острым началом, проявлениями энтерита (водянистая диарея, боли в животе, метеоризм), повышением температуры тела и, нередко, наличием катарального синдрома. Однако, при РВИ отсутствуют клинические признаки, позволяющие дифференцировать это заболевание от ОКИ другой этиологии.

Более чем у половины заболевших одним из первых симптомов является рвота, которая нередко бывает повторной, но в большинстве случаев прекращается в первые сутки болезни. У части пациентов рвота возникает одновременно с диареей. Позывы к дефекации внезапны, часты, императивны, испражнения носят выраженный энтеритный характер (жидкие, водянистые, пенные), в тяжелых случаях – холероподобный, частота стула может достигать 20-30 в сутки. У большинства пациентов имеет место умеренно выраженные ноющие или схваткообразные боли с локализацией в эпи- и мезогастррии, метеоризм и урчание в животе.

Внекишечные осложнения РВИ. Помимо эксикоза, больному РВГЭ грозит гипонатриемия и отек мозга при неправильном водном режиме, ДВС-синдром, острая почечная недостаточность, и другие неспецифические осложнения. В литературе есть сообщения о внекишечных проявлениях РВИ: неврологические (обычно судороги), эритема, поражение сердца и печени [9].

Прогноз заболевания при адекватной гидратации, как правило, благоприятный, длительность болезни редко превышает 5-7 дней. Помимо дегидратации возможно присоединение бактериальных осложнений. В тяжелых случаях у лиц с хроническими болезнями кишечника РВГЭ может привести к некротическому энтероколиту и геморрагическому гастроэнтериту, патологии печени и почек. Ротавирусная суперинфекция в кишечных отделах не редко существенно осложняет течение других кишечных инфекций.

После перенесенного РВГЭ ребенок может заразиться повторно из-за сезонной смены циркулирующих серотипов РВ. Но перенесенная повторная естественная инфекция может снижать тяжесть течения последующих инфекций.

ПРОФИЛАКТИКА РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Специфическая профилактика РВИ

Единственной эффективной мерой в борьбе с РВГЭ является вакцинопрофилактика - рекомендации о всеобщей иммунизации детей младенческого возраста против ротавирусной

инфекции имеют **уровень доказательности 1А** [1]. ВОЗ настоятельно рекомендует включить ротавирусную вакцину в Национальные программы иммунизации всех стран мира, сопровождая программу иммунизации обстоятельным эпидемиологическим и постмаркетинговым надзором в национальных масштабах. В то же время ВОЗ отмечает, что отсутствие эпидемиологического надзора не должно являться препятствием для внедрения вакцинации.

При проведении вакцинопрофилактики РВИ необходимо руководствоваться действующими нормативными и методическими документами по организации иммунизации и, прежде всего, Национальным календарем профилактических прививок РФ и Календарем профилактических прививок по эпидемическим показаниям (Приказ МЗ РФ №125н от 21.03.2014), а также инструкцией по применению иммунобиологического препарата.

Характеристика ротавирусной вакцины

Существующие в настоящее время вакцины представляют собой препараты для приема внутрь, содержащие живые аттенуированные штаммы РВ человеческого и/или животного происхождения, репликация которых происходит в тонком кишечнике человека. На международном рынке используются две пероральные ротавирусные вакцины: моновалентная вакцина (RV1) Ротарикс (ГлаксоСмитКляйн Байолоджикалз, Бельгия) и пентавалентная вакцина (RV5) РотаТек (Мерк Шарп и Доум Корп., США).

В РФ зарегистрирована единственная вакцина против РВИ – вакцина РотаТек (раствор для приема внутрь; туба 2 мл; № ЛП-001865). 1 доза вакцины (2 мл) содержит следующие действующие вещества: живые реассортанты человеческого и бычьего ротавирусов, выращенные на культуре клеток Веро: РВ типа G1 - не менее $2,2 \times 10^6$ ИЕ¹, РВ типа G2 - не менее $2,8 \times 10^6$ ИЕ, РВ типа G3 - не менее $2,2 \times 10^6$ ИЕ, РВ типа G4 - не менее $2,0 \times 10^6$ ИЕ, РВ типа P1A - не менее $2,3 \times 10^6$ ИЕ [8]. В состав вакцины входят вспомогательные вещества: сахароза – 1080 мг, натрия гидроксид 2,75 мг, натрия цитрата дигидрат 127 мг, натрия дигидрофосфата моногидрат 29,8 мг, полисорбат-80, ротавирусный растворитель.

РотаТек – это живая пероральная пентавалентная вакцина (ПВРВВ), содержащая пять живых реассортантных штаммов ротавируса (бычьих и человеческих). На поверхности четырех вакцинных реассортантов РВ расположен один из наружных капсидных белков VP7 (серотипы G1, G2, G3 или G4) человеческого штамма РВ и белок VP4 (серотип P7[5]) бычьего штамма РВ (белок VP4 отвечает за прикрепление РВ к поверхности клеток). На поверхности пятого реассортанта вируса экспрессирован белок VP4 (серотип P1A[8]) человеческого штамма ротавируса и наружный капсидный белок VP7 (серотип G6) бычьего родительского

¹ ИЕ - инфекционная единица

штамма РВ. Каждый из реассортантов выращен по отдельности на культуре клеток Веро стандартными культуральными методами без использования противогрибковых препаратов и очищен, а затем реассортанты все вместе помещены в буферный стабилизирующий раствор. Входящие в состав вакцины серотипы РВ - G1, G2, G3, G4, и другие серотипы G, содержащие Р1А[8] (например, G9), - соответствуют циркулирующим штаммам на территории РФ.

Эффективность ПВРВВ

После проведения полного курса вакцинации ПВРВВ у 92,5-100% вакцинированных наблюдается значительное повышение уровня в сыворотке нейтрализующих антител класса IgA ко всем пяти капсидным белкам РВ человека, содержащимся в реассортантах вакцины. Трехдозовый режим вакцинации обеспечивает защиту от всех форм РВИ, от тяжелых форм до легких, вызываемых серотипами РВ, входящими в состав ПВРВВ.

При сравнении заболеваемости детей, получивших 3 дозы ПВРВВ и не привитых, уменьшение госпитализации по поводу РВГЭ составило 100%, в отношении всех гастроэнтеритов - 59%. Соответственно, эффективность в отношении амбулаторных обращений определялась как 96 и 28% соответственно [10]. Уже первые результаты массового применения ПВРВВ в США в 2008 и 2009 гг. показали снижение уровня госпитализации по поводу гастроэнтерита любой этиологии на 44% и 58% соответственно, по поводу РВГЭ – на 89% и 89%. Количество обращений в неотложные отделения больниц по поводу гастроэнтерита снизилось на 37% и 48%, а амбулаторных обращений по поводу гастроэнтерита - на 9% и 12% соответственно. За 5 лет массовой вакцинации в США, выделение РВ за сезон сократилось на 88%, сократилась продолжительность «ротавирусного сезона» [11].

Исследование случай/контроль показало, что 3 дозы ПВРВВ дают 100% защиту в отношении госпитализации РВГЭ. При этом 2 дозы имели эффективность 81%, 1 доза – 69% [12].

Всего же в США в 2007–2009 гг. годовая экономия от внедрения универсальной вакцинации против РВИ составила 64 855 госпитализаций на сумму \$278 млн. [13].

В странах Европы вакцинация против РВИ снижала частоту тяжелых форм РВГЭ на 81-100%, РВГЭ любой тяжести – на 68-87%. Эффективность ПВРВВ у детей до 2 лет в отношении обращений в отделения неотложной помощи составила 94%, а в отношении госпитализации – 96%. В частности, снижение количества госпитализации детей первых 2 лет жизни в Бельгии по поводу диареи любой этиологии составило 33%, числа проведенных

койко-дней – 36%. В Финляндии сокращение госпитализации достигло 57%, а обращений в отделения неотложной помощи – 62%.

По данным из Финляндии защитный эффект вакцинации сохранялся в течение 3 лет [14].

В ряде исследований было показано, что массовая вакцинация отодвигает начало сезона РВИ на 2–4 месяца и сокращает его продолжительность на 12 недель [15, 16]. Кроме того, существуют данные о формировании коллективного иммунитета при массовой иммунизации против РВИ [17, 18]. Достижение широкого охвата вакцинацией также способствует снижению заболеваемости у детей более старшего, не подлежащего вакцинации возраста. Например, в Австралии, на фоне применения ПВРВВ в 2006-2007 гг. заболеваемость РВГЭ снизилась более чем на 50% в возрастной группе 2-4-летних непривитых детей [19].

По данным из разных стран эффективность вакцинации остается на высоком уровне вне зависимости от преобладания того или иного серотипа РВ.

Показания к проведению вакцинации

Активная иммунизация показана всем детям в возрасте от 6 до 32 недель с целью профилактики гастроэнтерита, вызываемого РВИ .

Противопоказания

Постоянные

- Повышенная чувствительность к любому компоненту вакцины, а также сильная и реакция на предыдущее введение ПВРВВ.
- Инвагинация кишечника в анамнезе.
- Врожденные пороки развития желудочно-кишечного тракта, предрасполагающие к инвагинации кишечника.
- Иммунодефицитное состояние (в случае подозрения на наличие иммунодефицитного состояния необходимо исключить данный диагноз).
- Установленная генетически обусловленная непереносимость фруктозы, нарушение всасывания глюкозо-галактозного комплекса, недостаточность ферментов сахаразы и/или изомальтазы.

Временные

- Любые острые заболевания и обострения хронических: вакцинацию проводят через 2 недели после выздоровления
- Прививку детям, получавшим гемотрансфузии и иммуноглобулины, проводят через 6 недель.

Способ введения и доза вакцины

Вакцина в виде раствора в объеме 2 мл (1 доза) предназначена **только для перорального приема**. ПВРВВ выпускается в готовых к употреблению индивидуальных пластиковых дозаторах, позволяющих легко применять вакцину у грудных детей. Непосредственно после проведения вакцинации возможны прием чая, соков и других жидкостей, а также кормление ребенка.

В каждой дозе ПВРВВ (2 мл) содержится не менее $1,2 \times 10^{12}$ инфекционных единиц РВ. Пять рекомбинантных штаммов РВ представлены в суспендированном виде в растворе со стабилизатором, что позволяет хранить вакцину в холодильнике при температуре 2–8 °С в течение 24 месяцев. Вакцина не содержит консервантов и тиомерсала (мертиолята). После того, как вакцина взята из холодильника, она должна быть использована как можно быстрее.

Схема проведения вакцинации

Курс вакцинации состоит из трех доз ПВРВВ с интервалом между введениями от 4 до 10 недель. Первая доза ПВРВВ вводится в возрасте от 6 до 12 недель, что обеспечивает максимальную её безопасность.

Все три дозы рекомендуется ввести до достижения ребенком возраста 6 месяцев, в случае нарушения графика 3-я доза должна быть введена до возраста 32 недель жизни.

Указанные сроки установлены ввиду того, что эффективность и безопасность вакцины не изучалась у детей в возрасте младше 6 недель и старше 32 недель жизни. Ревакцинация не требуется.

Рекомендуемые в России схемы с учетом сроков введения вакцин Национального календаря профилактических прививок:

- 1) Максимально соответствующая инструкции схема вакцинации: 1-я доза в возрасте 2 месяцев - одновременно с пневмококковой вакциной, 2-ая и 3-я дозы - в 3 и 4,5мес. (или в 4,5 и 6 мес.) соответственно и одномоментно с вакцинами Национального календаря.
- 2) При схеме 3-4,5-6 мес. ПВРВВ может вводиться одновременно с другими плановыми вакцинами.

Вакцинация должна проводиться в кабинете иммунопрофилактики при наличии средств протившоковой терапии после предварительного осмотра ребенка педиатром и термометрии. После вакцинации ребенок должен находиться под наблюдением не менее 30 минут.

В случае, если ребенок выплюнул или срыгнул часть вакцины, вводить дополнительную дозу не рекомендуется, так как измененный режим дозирования не изучался в клинических исследованиях. Оставшиеся дозы следует вводить согласно схеме вакцинации.

Непосредственно после проведения вакцинации возможно кормление ребенка, прием чая, соков и других жидкостей.

Вакцинация особых групп детей

Недоношенные дети

Вакцинация недоношенных возможна при сроке гестации не менее 25 недель. Недоношенные дети вакцинируются, так же как и другими вакцинами календаря прививок, в соответствии с календарным возрастом. В тех случаях, когда прививка глубоко недоношенным детям в возрасте 2 месяцев проводится впервые и ранее никакие прививки не проводились, учитывая потенциальный риск апноэ у таких детей, вакцинацию предпочтительно проводить в условиях стационара с возможностью врачебного наблюдения в течение 48-72 ч.

Дети с внутриутробными инфекциями

Вакцинация проводится вне острого состояния, при использовании в терапии таких детей иммуноглобулинов для внутривенного введения, при этом необходимо соблюдение интервала 42 дня (1,5 мес.) перед проведением прививки.

Вакцинация ВИЧ инфицированных детей

Дети с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции вакцинируются в общем порядке. Дети с подтвержденной ВИЧ-инфекцией при отсутствии признаков иммунодефицита, могут также получать вакцинацию на общих основаниях. Противопоказанием к вакцинации ПВРВВ является наличие клинико-лабораторных симптомов иммунодефицитного состояния.

Вакцинация пациентов, перенесших реакцию на предшествующую дозу вакцины

Дети, у которых после введения предшествующей дозы вакцины развились такие симптомы, как рвота, дисфункция кишечника, боли в животе, в дальнейшем должны прививаться с осторожностью. Следует оценить преимущества вакцинации по сравнению с риском усугубления подобной реакции.

Возможность одновременной вакцинации с другими вакцинами

ПВРВВ можно вводить детям одновременно (в один день) с любыми вакцинами Национального календаря профилактических прививок и прививок по эпидемическим показаниям кроме вакцины БЦЖ/БЦЖ-м.

Одновременное введение нескольких вакцин, в том числе оральной полиомиелитной вакцины (ОПВ) с ПВРВВ не влияет на выработку иммунного ответа. При необходимости одновременного введения ПВРВВ с ОПВ, рекомендуется первоначально дать ребенку одну оральную вакцину, затем провести необходимые инъекции и далее закапать вторую оральную вакцину [13].

Поствакцинальные реакции

Вакцина обычно хорошо переносится. Безопасность ПВРВВ была продемонстрирована в ходе III фазы клинического наблюдения и одного из крупнейших плацебо-контролируемых исследований эффективности и безопасности ПВРВВ (*The Rotavirus Efficacy and Safety Trial - REST*) [3]. Оно было спланировано специально для оценки риска инвагинации при использовании вакцины и включало 68 038 детей. Продолжительность наблюдения составила 42 дня после выполненной прививки. Наиболее частыми нежелательными явлениями были гипертермия (лихорадка выше 38⁰С наблюдалась у 20,95% привитых), диарея (у 17,6%) и рвота (у 10,1% вакцинированных).

В соответствии с международными требованиями при изучении безопасности вакцины учитывались любые симптомы и заболевания (нежелательные явления), развивающиеся в поствакцинальном периоде в течение месяца. Причем, большинство из них (инфекции верхних дыхательных путей, ринит, отит и пр., а во многих случаях и диарея) не имеют этиопатогенетической связи с вакцинацией и являются случайно совпавшими по времени заболеваниями в поствакцинальном периоде. Ниже (см. табл.) приведены данные по частоте возникновения тех или иных нежелательных явлений при проведении вакцинации.

Таблица 3.

Нежелательные явления при проведении вакцинации ПВРВВ

Очень часто (≥1/10)	Часто (≥1/100, но <1/10)	Нечасто (≥1/1000, но <1/100)	Редко (≥1/10000, но <1/1000)	Неизвестно
Диарея, рвота, гипертермия	Инфекции верхних дыхательных путей	Назофарингит, средний отит, гематохезия, боль в верхних отделах живота, сыпь	Бронхоспазм, инвагинация кишечника, крапивница	Анафилактическая реакция, ангиоотек, раздражительность

Результаты пострегистрационных исследований не подтверждают повышения риска возникновения инвагинации кишечника после вакцинации ПВРВВ. Однако возрастание случаев инвагинации кишечника с 4 месяцев жизни в целом в популяции явилось основанием для ограничения начала вакцинации против РВИ возрастом 6-12 недель. Кроме того, при проведении данного исследования не было отмечено зависимости развития инвагинации кишечника от времени после введения любой из доз ПВРВВ.

Таким образом, **приведенные данные свидетельствует о том, эффективность и польза ротавирусной вакцинации значительно перевешивает возможный минимальный**

риск возникновения инвагинации [1]. Для уменьшения риска важно не нарушать рекомендованных сроков введения первой дозы вакцины. Тем не менее, в поствакцинальном периоде важно следить за появлением характерных для инвагинации кишечника симптомов (острая боль в животе, неоднократная рвота, наличие крови в кале, вздутие живота) и безотлагательно обращаться за медицинской помощью. Внимательное отношение к симптоматике особенно важно у детей с кишечными коликами, вызывающими сходные болевые симптомы, но без указанных выше рвоты, крови в стуле.

В целом, ВОЗ отмечает риск увеличения инвагинации кишечника для первой и, реже второй дозы, ПВРВВ на 1-2 случая на 100 000 доз.

В настоящее время отсутствуют данные о безопасности и эффективности применения ПВРВВ у детей раннего возраста с желудочно-кишечными заболеваниями (включая хроническую диарею) и при задержке развития. Таких пациентов следует вакцинировать с осторожностью, в первую очередь, в том случае, когда отказ от вакцинации представляет для ребенка больший риск, чем её проведение.

Выделение вакцинного вируса в фекалиях привитых первой дозой вакцины наблюдалось в 8,9% случаев, а после второй и третьей дозы – в 0% и 0,3% случаев. Согласно пострегистрационным данным возможна передача вакцинного штамма РВ не вакцинированным лицам, поэтому ПВРВВ должна с осторожностью назначаться детям, находящимся в тесном контакте с лицами, имеющими иммунодефицитное состояние. Следует соблюдать особые гигиенические правила при контакте с калом привитого ребенка.

Неспецифическая профилактика ротавирусной инфекции

Неспецифическая профилактика РВИ проводится в рамках осуществления противоэпидемических мероприятий при потенциальной угрозе возникновения и распространения РВИ (при наличии предпосылок и предвестников эпидемического неблагополучия), а также в эпидемических очагах при возникновении единичных и групповых заболеваний, в соответствии с МУ 3.1.1.2957-11 «Эпидемиологический надзор, лабораторная диагностика и профилактика ротавирусной инфекции» [20].

В целях локализации очага РВИ проводится комплекс санитарно-противоэпидемических мероприятий на основании результатов предварительного эпидемиологического расследования по трем направлениям — источнику инфекции, путям передачи и восприимчивости организма:

- госпитализация больного осуществляется по клиническим и эпидемиологическим показаниям;

- изоляция пациентов в домашних условиях с легкими формами РВИ осуществляют в течение 7 дней, после чего переболевший может быть допущен в организованный коллектив (в том числе детский) на основании справки врача о выздоровлении без дополнительного вирусологического обследования;
- за лицами, подвергшимися риску заражения, устанавливается медицинское наблюдение сроком на 7 дней: в этот период особое внимание уделяется выполнению гигиенических мероприятий — тщательному мытью рук, при уходе за больными детьми и пожилыми людьми — обработке рук спиртосодержащими кожными антисептиками, своевременной замене нательного и постельного белья, проветриванию помещений;
- организуется сбор материала от больных и проб из объектов окружающей среды (питьевая вода, пищевые продукты, смывы с упаковок молочной продукции и т.д.) для вирусологического исследования;
- из числа лиц, подвергшихся риску заражению в очаге, на РВ обследуются только лица с признаками ОКИ;
- в целях установления причин и условий формирования эпидемического очага ОКИ при подозрении на РВИ в конкретном учреждении лабораторному обследованию на РВ подлежит декретированный персонал учреждения (сотрудники пищеблока и др.) по решению специалиста, отвечающего за проведение эпидемиологического расследования и организацию противоэпидемических мероприятий. В случае подтверждения наличия РВ в клиническом материале контактные или декретированные лица направляются к врачу, который после проведенного осмотра и при необходимости дополнительных клинических исследований устанавливает диагноз;
- в случае установленного вирусоносительства (выделение вируса без клинических проявлений) лица из числа декретированных групп не допускаются к основной работе в течение 7 дней от момента сбора материала для исследования на РВ.

Таким образом, вакцинация против РВИ должна стать частью комплексной программы по контролю диарейных заболеваний (наряду с грудным вскармливанием, мытьем рук, улучшением водоснабжения, оральной регидратации и пр.). Необходимо добиваться максимального охвата вакцинацией, поскольку только универсальная массовая иммунизация сможет привести к контролю заболеваемости РВИ.

Список литературы

1. Еженедельный эпидемиологический бюллетень 1 февраля 2013 г., 88-й год № 5, 2013, 88, 49-64 <http://www.who.int/wer> Ротавирусные вакцины Документ по позиции ВОЗ - январь 2013 года.
2. Cortese MM, Parashar UD. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2009 Feb 6; 58(RR-2): 1–25.
3. Vesikari T et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med.* 2006; 354:23–33.
4. Lobzin et al. Epidemiology and social/Economical burden of rotavirus gastroenteritis in outpatient setting in the in the Russian Federation. Poster presented on ESPID 2014, Ireland, Dublin/ Poster 818.
5. Van der Wielen M, Giaquinto C, et al. Impact of community-acquired paediatric rotavirus gastroenteritis on family life: data from the REVEAL study. *BMC Fam Pract.* 2010; 11:22; PMID: 20230601. Available from: [http:// www.biomedcentral.com/1471-2296/11/22](http://www.biomedcentral.com/1471-2296/11/22).
6. Mast TC, DeMuro-Mercon C et al, The impact of rotavirus gastroenteritis on the family. *BMC Pediatr.* 2009; 9:11; PMID: 19200366. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2431/9/11>.
7. Kostinov M.P., Zverev V.V. Economic effectiveness of vaccination against rotavirus infection in the Russian Federation. *Zh. Mikrobiol.* - Moscow, 2012, No. 3, P. 50—55.
8. Рудакова А.В., Харит С.М., Усков А.Н. Оценка предотвращенных затрат на терапию ротавирусной инфекции при вакцинации 5-валентной вакциной в Российской Федерации. *Ж. инфектологии.* - Том 6, № 2, 2014 – С. 71-75.
9. Н.И. Брико и соавт Эпидемиология, клиника, лечение и иммунопрофилактика ротавирусной инфекции. Москва, 2015.
10. Wang F.T., Mast T.C., Glass R.J. et al. Effectiveness of the pentavalent rotavirus vaccine in preventing gastroenteritis in the United States. *Pediatrics.* 2010; 125 (2): 208–13.
11. Tate JE1, Mutuc JD, Panozzo CA, et al. Sustained decline in rotavirus detections in the United States following the introduction of rotavirus vaccine in 2006. *Pediatr Infect Dis J.* 2011 Jan;30(1 Suppl):S30-4. doi: 10.1097/INF.0b013e3181ffe3eb.
12. Boom J. A. et al. Effectiveness of pentavalent rotavirus vaccine in a large urban population in the United States. *Pediatrics.* 2010 Feb;125(2):e199-207. Epub 2010 Jan 18.
13. Cortes JE, Curns AT, Tate JE. Rotavirus vaccine and health care utilization for diarrhea in U.S. children. *N Engl J Med.* 2011 Sep 22;365(12):1108-17. doi: 10.1056/NEJMoa1000446.

14. Vesikary T, Van Damme P, Giaquinto C, et al. European Society for pediatric infectious diseases consensus recommendations for rotavirus vaccination in Europe. *The Pediatr. Inf. Dis, J* 2015;14 (6):635-643.
15. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Delayed onset and diminished magnitude of rotavirus activity—United States, November 2007–May 2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008; 57:697-700; PMID: 18583958. Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5725a6.htm>.
16. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Reduction in rotavirus after vaccine introduction— United States 2000–2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58:1146-9; PMID: 19847149. Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5841a2.htm>.
17. Cortese M, Tate J, Simonsen L, Edelman L, Parashar U. Reduction in gastroenteritis in children and correlation with rotavirus vaccine uptake from a national medical claims database. 47th Annual Meeting of the Infections Diseases Society of America (IDSA). 29 October–1 November 2009; Philadelphia, PA USA.
18. Lieberman JM, Huang X, Koski E, Kaufman H, Furlanetto R, Hurwitz H, et al. Decline in rotavirus cases in the US after licensure of a live, oral rotavirus vaccine. 48th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) and 46th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America (IDSA). 25–28 October 2008; Washington, DC USA.
19. Lambert SB, Faux CE, Hall L, Birrell FA, Peterson KV, Selvey CE, et al. Early evidence for direct and indirect effects of the infant rotavirus vaccine program in Queensland. Erratum in: *Med J Aust*, 2010; 192:525. *Med J Aust*, 2009; 191:157-60; PMID: 19645646.
20. МУ 3.1.1.2957-11 «Эпидемиологический надзор, лабораторная диагностика и профилактика ротавирусной инфекции».

Сокращения

РВИ – ротавирусная инфекция

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

РВ – ротавирус

ОКИ – острая кишечная инфекция

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

РВГЭ – ротавирусный гастроэнтерит

ПВРВВ - пентавалентная ротавирусная вакцина

ОПВ – оральная полиомиелитная вакцина