

Ротавирусные вакцины: обновленные данные

Ротавирусы являются наиболее распространенной причиной острой диареи среди детей младшего возраста в мире. По оценкам ВОЗ 2004 г., 527 000 детей в возрасте младше 5 лет ежегодно умирает от ротавирусной инфекции, которую было бы можно предотвратить методом вакцинопрофилактики; большинство этих детей проживает в странах с низким уровнем доходов¹. Две оральные живые аттенуированные ротавирусные вакцины – Rotarix (GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Бельгия) и RotaTeq (Merck & Co.Inc., West Point, PA, США) – доступны на международной арене; обе вакцины считаются безопасными и эффективными в отношении предотвращения желудочно-кишечного заболевания, вызываемого ротавирусами. В документе по позиции ВОЗ в отношении ротавирусных вакцин, опубликованном в 2007 г.¹, рекомендовано включение вакцинации против ротавирусной инфекции в национальные программы иммунизации в регионах, где данные о действенности вакцин предполагают значительный вклад их использования в достижения здравоохранения – в основном это в Америке и Европе. Однако до тех пор, пока эффективность и безопасность не будут подтверждены во всех регионах, в особенности в Азии и Африке, ВОЗ не готова рекомендовать включение ротавирусных вакцин во все национальные программы иммунизации¹.

Испытания ротавирусных вакцин были проведены в странах Азии и Африки, которые классифицированы в соответствии с уровнем детской смертности; испытания также включили страны с высоким уровнем смертности от диарей и высоким уровнем материнской пораженности ВИЧ-инфекцией, а также с плохими санитарными условиями. Вакцина Rotarix изучалась в Малави и Южно-Африканской Республике, а RotaTeq – в Гане, Кении и Мали, а также в Бангладеш и Вьетнаме.

В апреле 2009 г. и октябре 2009 г. Стратегическая консультативная группа экспертов ВОЗ по иммунизации (SAGE) рассматривала новую информацию по иммуногенности и действенности ротавирусных вакцин, полученную в результате проведенных испытаний в Африке и Азии, а также данные постлицензионного мониторинга из Сальвадора (Rotarix), Никарагуа (Rotateq) и Соединенных Штатов Америки (Rotateq)^{2,3}. Глобальный консультативный комитет ВОЗ по безопасности вакцин (ГККБВ) также проанализировал данные по безопасности этих вакцин^{4,5}.

Эти обновленные данные представляют собой ревизию документа по позиции ВОЗ 2007 года¹ и должны рассматриваться вместе с тем документом. Принимая во внимание новые данные, ВОЗ в настоящее время рекомендует, что дети младенческого возраста во всем мире должны быть вакцинированы против ротавирусной инфекции.

Действенность и эффективность

Большое рандомизированное, плацебо-контролируемое испытание Rotarix, проводимое в Малави (стране с высоким уровнем смертности среди детей в возрасте младше 5 лет) и Южной Африке (стране со средним уровнем смертности среди детей в возрасте младше 5 лет), было завершено в июле 2008 г. Вакцина вводилась вместе с оральной полиомиелитной вакциной (ОПВ) и другими вакцинами Расширенной программы иммунизации (РПИ); ВИЧ-позитивные дети младенческого возраста не были исключены, и грудное вскармливание не ограничивалось. Через год наблюдения действенность вакцины Rotarix в предотвращении тяжелого ротавирусного гастроэнтерита была 61,2% (95% ДИ, 44-73%) среди общего изучаемого населения; 76,9% в Южной Африке (95% ДИ, 56-88%) и 49,5% в Малави (95% ДИ, 19-68%). Несмотря на более низкую действенность вакцины в Малави, число предотвращенных вакцинацией эпизодов острого гастроэнтерита было выше (3,9/100 привитых), чем в Южной Африке (2,5/100 привитых), поскольку в Малави заболеваемость тяжелым ротавирусным гастроэнтеритом среди детей младенческого возраста выше².

При клинических испытаниях в странах Азии с низким или средним уровнями смертности среди детей в возрасте младше 5 лет (Китай, Специальный административный район Китая Сянган [Гонконг], Тайвань и Сингапур) общая действенность была 96,1% в предотвращении тяжелого ротавирусного гастроэнтерита⁶.

¹ См. № 32, 2007, стр.285-296.

² См. № 23, 2009, стр.220-236.

³ См. № 50, 2009, стр.517-532.

⁴ См. № 5, 2009, стр.37-40.

⁵ См. № 32, 2009, стр.325-332.

⁶ Ad hoc group of experts on rotavirus vaccines. Detailed review paper on rotavirus vaccines. Geneva, World Health Organization, 2009 (available from <http://www.who.int/immunization/Sage/3...Detaillet...Paper...on...Rota...Vaccines...17...3...2009.pdf>; accessed November 2009).

Первоначальные результаты испытания Rotateq доступны; испытание на эффективность фазы III, проведенное в Африке и Азии, было рандомизированное, многоцентровое двойное – слепое, плацебо-контролируемое. В этом исследовании, завершено в марте 2009 г., 3 дозы вакцины или плацебо давались младенцам в возрасте 6 недель, 10 недель и 14 недель. Исследование было подготовлено для того, чтобы отдельно проанализировать объединенные результаты, полученные из 3-х стран Африки (Ганы, Кении и Мали), и объединенные результаты из 2-х стран Азии (Бангладеш и Вьетнам). Вакцина RotaTeq вводилась вместе с вакцинами РПИ, включая ОПВ; ВИЧ-позитивные младенцы не исключались, и грудное вскармливание не ограничивалось. Действенность 3-дозового курса вакцинации в отношении тяжелого ротавирусного гастроэнтерита в течение первого года наблюдения составляла 64,2% в Африке (95% ДИ, 40-79%) и 51,0% в Азии (95% ДИ, 13-73%)⁷.

Таблица 1 показывает, что наибольшая защитная действенность вакцины в отношении тяжелого ротавирусного гастроэнтерита достигается среди населения с наименьшим уровнем смертности (это страны с наименьшим уровнем смертности) среди детей в возрасте младше 5 лет (уровни смертности установлены ВОЗ)⁸.

Обсервационные данные, полученные из Соединенных Штатов Америки, продемонстрировали эффективность вакцины в отношении тяжелого ротавирусного гастроэнтерита в пределах 85-95%. Дозорный лабораторный эпиднадзор показал снижение ротавирусной «активности» в США в течение первых 2-х сезонов после внедрения вакцины RotaTeq в 2006 г. В течение 2007-2008 гг. (сезонов) начало ротавирусной «активности» наблюдалось на 11 недель позднее, чем медианное начало в 2000-2006 гг., и число позитивных тестов было на 64% меньше, чем в период до внедрения вакцинации против ротавирусной инфекции. Хотя число позитивных тестов было отчасти больше, а ротавирусный сезон был дольше в 2008-2009 гг. в сравнении с 2007-2008 гг., ротавирусная «активность» в течение обоих сезонов была заметно ниже, чем в течение 2000-2006 гг. Это снижение было также отмечено и в возрастных группах, которые не были вакцинированы, представляя основания думать об эффекте коллективной защиты⁹.

Таблица 1. Действенность ротавирусных вакцин по квартильной смертности и странам

Категория смертности по ВОЗ	Квартильная смертность среди детей в возрасте младше 5 лет	Оценка действенности	Страны, где проводились исследования
Высокая	Наивысшая 25%	50-64%	Гана, Кения, Малави, Мали
Средняя	Высокая средняя (следующие 25%)	46-72%	Бангладеш, Южная Африка
	Низкая средняя (следующая 25%)	72-85%	Вьетнам, страны Американского региона
Низкая	Наименьшая 25%	85-100%	Страны Американского, Европейского регионов и страны Региона Западной части Тихого океана

Исследование случай – контроль, проведенное в Никарагуа через год после внедрения вакцины RotaTeq, продемонстрировало эффективность в отношении ротавирусной инфекции, требующей госпитализации или внутривенной гидратации, в 46% (95% ДИ, 18-64%), при введении 3-х доз вакцины детям в возрасте младше 2-х лет; эффективность в отношении тяжелой ротавирусной диареи была 58% (95% ДИ, 30-74%), и эффективность в отношении очень тяжелой ротавирусной диареи была 77% (95% ДИ, 39-92%)¹⁰.

Исследование случай – контроль, проведенное в Сальвадоре в 2007-2008 гг. в отношении вакцины Rotarix, продемонстрировало общую эффективность в 74% (95% ДИ, 51-89%) против тяжелого ротавирусного гастроэнтерита и в 88% (95% ДИ, 47-97%) против очень тяжелого ротавирусного гастроэнтерита⁶.

В странах, использующих календарь прививок против дифтерии, столбняка и коклюша (вакцина АКДС), в соответствии с которым вакцина вводится в возрасте 2-х месяцев, 4-х и 6 месяцев, эффективность двух доз вакцины Rotarix, введенных в возрасте 2-х и 4-х месяцев, была продемонстрирована в отношении тяжелого ротавирусного гастроэнтерита. Однако нет данных по действенности или эффективности этой вакцины, вводимой дважды – в 6-месячном и в 10-месячном возрасте. В Южной Африке, но не в Малави, наблюдалось статистически недостоверное снижение действенности 2-х доз вакцины, введенной в возрасте 10 и 14 недель, в сравнении с 3 дозами, введенными в возрасте 6, 10 и 14 недель (Таблица 2). RotaTeq вводилась только в соответствии с 3-дозовой схемой.

⁷ Okwo-Bele JM. Report to SAGE on achievement of previous recommendations and progress highlights. Geneva, World Health Organization, 2009 (available from: http://www.int/immunization/Sage/Dir_report_26_Oct_09.pdf; accessed November 2009)

⁸ World Health Statistic 2009/ Geneva World Health Organization, 2009 (available from: <http://www.who.int/whosis/whostat/EN...WHS09...Full.pdf>; accessed November 2009).

⁹ Reduction in rotavirus after vaccine introduction – United States, 2000–2009. Morbidity and Mortality Weekly Report MMWR 2009, 58: 1146–1149 (Editorial note).

¹⁰ Patel M. et al. Association between pentavalent rotavirus vaccine and severe rotavirus diarrhea among children in Nicaragua. Journal of the American Medical Association, 2009, 301: 2243–2251.

Таблица 2. Действенность ротавирусной вакцины Rotarix по числу введенных доз – Малави и Южная Африка

Число доз и календарь	Страны		
	Малави и Южная Африка*	Южная Африка	Малави
2 дозы (в возрасте 10 и 14 недель)	58,7 (36-74)	72,2 (40-88)	49,2 (11-71)
3 дозы (в возрасте 6, 10 и 14 недель)	63,7 (42-77)	81,5 (55-97)	49,7 (11-72)

* Доверительный интервал 95%.

Безопасность

При исходных предлицензионных испытаниях ротавирусных вакцин возрастным диапазоном для введения первой дозы вакцины RotaTeq был промежуток от 6 до 12 недель, а для Rotarix он составлял от 6 до 14 недель в Латинской Америке или от 6 до 15 недель в Европе. Максимальным возрастом для последней дозы были 32 недели для RotaTeq и 24 недели 6 дней для Rotarix^{11,12}. Постлицензионные данные из Соединенных Штатов Америки относительно вакцины RotaTeq не подтверждают возрастание риска инвагинации кишечника, если первая доза вводится в пределах рекомендованного возрастного диапазона в 6-12 недель.

В декабре 2008 г. ГККБВ рассмотрел данные по безопасности вакцин Rotarix и RotaTeq, полученные в процессе испытаний их действенности в фазе III, а также постлицензионные данные по безопасности, полученные из Австралии, Латинской Америки и Соединенных Штатов Америки. ГККБВ пришел к выводу, что эти вакцины безопасны, а риск инвагинации кишечника, ассоциируемый с ранее используемой, а сейчас снятой с производства, рекомбинантной тетравалентной ротавирусной вакциной (RotaShield, Wyeth Lederle, Philadelphia, PA, USA), может быть с уверенностью исключен⁴. В июне 2009 г. ГККБВ заявил, что нет данных, непосредственно поддерживающих гипотезу, что введение ротавирусной вакцины в период времени вне рекомендованного диапазона 6-15 недель для первой дозы и 32 недель для второй дозы ассоциируется с повышенным риском инвагинации кишечника⁵.

Во многих случаях не обнаруживалась заметная интерференция ротавирусных вакцин в отношении иммуногенности и безопасности с ОПВ или другими детскими вакцинами. ОПВ, однако, похоже, вызывает тормозящее влияние на иммунный ответ на первую дозу ротавирусной вакцины, хотя это взаимодействие не сохраняется после введения последующих доз. Вакцина не влияет на клинический статус детей младенческого возраста, инфицированных ВИЧ, и детей, рожденных ВИЧ-позитивными женщинами¹³.

Рекомендации ВОЗ

ВОЗ рекомендует включить ротавирусную вакцину для детей младенческого возраста во все национальные программы иммунизации. Странам, где смертность от диарей составляет 10% или более от смертности среди детей в возрасте младше 5 лет, внедрение вакцины настоятельно рекомендуется³.

ВОЗ рекомендует, что первая доза любой из вакцин (RotaTeq или Rotarix) должна вводиться в возрасте 6-15 недель. Максимальным возрастом для введения последней дозы любой из вакцин должен быть 32 недели.

Рекомендуется 2 дозы вакцины Rotarix вводить вместе с первой и второй дозами АКДС, а не со второй и третьей дозами АКДС. Это обеспечивает максимальный охват прививками и снижает потенциальную возможность для позднего введения вне рекомендованного временного диапазона. Этот календарь будет пересматриваться по мере появления новых данных.

ВОЗ напоминает, что ротавирусные вакцины являются важной мерой, которая может быть использована для снижения числа тяжелых случаев ротавирусной диареи и детской смертности. Использование ротавирусных вакцин должно быть частью всесторонней стратегии борьбы с диарейными болезнями; эта стратегия должна включать, среди других вмешательств, улучшение санитарных условий и гигиены, включение цинка в комплексное лечение, введение оральных регидратационных растворов в местных условиях и общее улучшение ведения больных¹⁴.

¹¹ Vesikari T. et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *New England Journal of Medicine*, 2006, 354: 23-33.

¹² Ruiz-Palacios G.M. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *New England Journal of Medicine*, 2006, 354: 11-22.

¹³ Steele A.D. et al. Co-administration study in South African infants of a live-attenuated oral human rotavirus vaccine (RIX4414) and poliovirus vaccines. *Vaccine* (Epub ahead of print), 8 September 2008 (Loi: 10.1016/j.vaccine.2008.08.034; accessed December 2009).

¹⁴ Diarrhoea: why children are still dying and what can be done. Geneva, UNICEF and World Health Organization, 2009 (доступна по адресу: <http://www.who.int/chilte...adolescent...health/documents/9789241598415/en/index.html>; accessed November 2009).