

Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}, М.В. Федосеенко^{1, 2}, Т.А. Калюжная^{1, 2},
Ф.Ч. Шахтактинская^{1, 2}, С.В. Толстова¹, А.М. Сельвян¹

¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

² РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Новые возможности иммунопрофилактики ротавирусной инфекции в Российской Федерации. Обзор профиля инновационной ротавирусной вакцины

Автор, ответственный за переписку:

Федосеенко Марина Владиславовна, кандидат медицинских наук, заведующая отделом разработки научных подходов к иммунизации пациентов с отклонениями в состоянии здоровья и хроническими болезнями НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад.

Б.В. Петровского», доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1, тел.: +7 (499) 137-01-97, e-mail: titovamarina@mail.ru

Статья посвящена проблеме ротавирусной инфекции в детской популяции, демонстрирует глобальное первенство ротавируса среди возбудителей вирусного гастроэнтерита и сохраняющееся лидерство среди причин смертельной диареи у детей первых 5 лет жизни. Начиная с 2005 г. во всем мире активно осуществляется специфическая профилактика ротавирусной инфекции, накоплен достаточный опыт применения различных ротавирусных вакцин, в том числе благодаря их внедрению в рутинные графики иммунизации младенческой популяции. Авторы приводят данные об эффективности и безопасности вакцин против ротавирусной инфекции, лицензированных и используемых в Российской Федерации, с привлечением результатов крупных исследований безопасности, иммунологической и клинической эффективности одной из пентавалентных ротавирусных вакцин.

Ключевые слова: ротавирус, вакцинация, дети, профилактика, эффективность, безопасность.

Для цитирования: Намазова-Баранова Л.С., Федосеенко М.В., Калюжная Т.А., Шахтактинская Ф.Ч., Толстова С.В., Сельвян А.М. Новые возможности иммунопрофилактики ротавирусной инфекции в Российской Федерации. Обзор профиля инновационной ротавирусной вакцины. *Педиатрическая фармакология*. 2022;19(6):492–502. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i6.2489>

ОБОСНОВАНИЕ

До 2006 г., когда впервые стали доступны ротавирусные вакцины, ротавирусы инфицировали почти каждого ребенка в возрасте 3–5 лет. В глобальном

контексте ротавирус был основной причиной возникновения тяжелой диареи с дегидратацией организма у детей в возрасте младше 5 лет, что, по оценкам экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ),

Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2}, Marina V. Fedoseenko^{1, 2}, Tatiana A. Kalyuzhnaia^{1, 2},
Firuzha Ch. Shakhtakhtinskaya^{1, 2}, Svetlana V. Tolstova¹, Arevaluis M. Selvyan¹

¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

New Possibilities of Preventive Immunization for Rotavirus Infection in Russian Federation. Overview of the Innovative Rotavirus Vaccine Profile

This article is devoted to the issue of rotavirus infection in pediatric population and demonstrates worldwide prevalence of rotavirus among the causes of viral gastroenteritis and its persistent leadership among the causes of fatal diarrhea in children of the first 5 years of life. Specific prevention of rotavirus infection has been actively carried out around the world since 2005. Nowadays, we have adequate experience in the use of various rotavirus vaccines bolstered by their implementation in immunisation schedules for infants. The authors provide data on the efficacy and safety of rotavirus vaccines licensed and used in Russian Federation, involving the results of studies on safety, immunological and clinical efficacy of one of the pentavalent rotavirus vaccines.

Keywords: rotavirus, vaccination, children, prevention, efficacy, safety.

For citation: Namazova-Baranova Leyla S., Fedoseenko Marina V., Kalyuzhnaia Tatiana A., Shakhtakhtinskaya Firuzha Ch., Tolstova Svetlana V., Selvyan Arevaluis M. New Possibilities of Preventive Immunization for Rotavirus Infection in Russian Federation. Overview of the Innovative Rotavirus Vaccine Profile. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2022;19(6):492–502. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i6.2489>

приводило к более чем 500 000 случаев смертельных исходов среди детей этого возраста и более чем к 2 млн госпитализаций, зарегистрированным в 2000 г. [1–3].

При этом почти две трети всех глобальных случаев смерти, связанных с ротавирусной инфекцией (РВИ), происходили в 10 государствах мира, из них в 4 странах, а именно в Демократической Республике Конго, Индии, Нигерии и Пакистане, — половина смертельных исходов [3]. В период с 2013 по 2017 г., по различным оценкам, ежегодно от РВИ умирали в среднем 122 000–215 000 детей, демонстрируя снижение числа смертельных исходов на 59–77% с 2000 г., что, по-видимому, было связано с постепенным расширением массового применения ротавирусных прививок и включения их в рутинные программы иммунизации [3–6].

Несмотря на снижение глобальной смертности по причине диареи, в настоящее время ротавирус остается ведущей причиной значительного уровня младенческой и детской заболеваемости и смертности. По данным европейских эпидемиологических исследований, наибольший удельный вес среди возбудителей острых гастроэнтеритов (ГЭ) приходится на *Rotavirus* и — в меньшей степени — на *Norovirus* (англ. Norwalk-Virus), тогда как основные бактериальные агенты — *Campylobacter* и *Salmonella* — значительно уступают вирусам [7]. По данным 2015 г., среди этиологических причин диареи со смертельным исходом, независимо от возраста, лидировал *Rotavirus* (199 000; 95% интервал неопределенности (ИН) 165 000–241 000), за которым следовали *Shigella* spp. (164 300; 95% ИН 85 000–278 700) и *Salmonella* spp. (90 300; 95% ИН 34 100–183 100). В детской популяции ведущей этиологической причиной смертности также выступала РВИ, реже — *Cryptosporidium* spp. и *Shigella* spp. [8].

Заболеваемость РВИ в России, по данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Российской Федерации (Роспотребнадзор), в препандемическом периоде в 2019 г. составила 70,26 на 100 тыс. населения [9]. Снижение заболеваемости РВИ в 2020 г., обусловленное противопандемическими мероприятиями, сменилось значительным ростом заболеваемости — на 46,6%, зарегистрированным в 2021 г. [10]. В то же время РВИ занимает 2-е место среди очаговых инфекций с групповой заболеваемостью, вызванных возбудителями с фекально-оральным механизмом передачи [9, 10]. Наиболее высокие показатели заболеваемости ротавирусным гастроэнтеритом (РВГЭ) — у детей в возрасте 1–2 лет (890,49 на 100 тыс. населения), а также у младенцев до года (593,48 на 100 тыс. населения) [10].

Иммунизация против РВИ на территории Российской Федерации проводится в соответствии с календарем профилактических прививок по эпидемическим показаниям с 2014 г. [11]. Несмотря на рост количества привитых против РВИ, иммунизацией охвачена лишь небольшая часть детского населения России, что не может в значительной мере повлиять на эпидемический процесс в масштабах страны. В 2020 г. против РВИ были привиты 53 503 человека в 73 российских субъектах (в 2019 г. — 48 584 ребенка). Наибольшее число привитых зарегистрировано в г. Москве (27 573), Московской (4276), Сахалинской (3864) и Тульской (3517) областях [12].

По данным референс-центра по мониторингу острых кишечных инфекций (ОКИ), в зимне-весенний сезон 2021 г. в Российской Федерации преобладали изоляты ротавирусов группы А генотипа G9P[8]; при этом

наиболее часто выявляемыми типами ротавирусов были G1P[8], G3P[8], G4P[8], G2P[4], G9P[8] [10].

Роспотребнадзором была дана оценка экономического ущерба от инфекционных болезней, включая выявленные эпизоды РВИ. Последние несколько лет РВГЭ остается одним из лидирующих острых инфекционных заболеваний, представляющих наибольшую экономическую значимость [10]. Так, в 2019 г. (в препандемический период) оценочный экономический ущерб от РВИ составил 8,4 млрд руб. [9], лишь временно снизившись до 4,3 млрд руб. в 2020 г. на фоне противозидемических мероприятий [12], и затем начал расти в 2021 г., достигнув 6,8 млрд руб. [10]. В 2021 г. общий экономический ущерб от ОКИ, вызванных неустановленными инфекционными возбудителями, составил 12,2 млрд руб. [10], косвенно свидетельствуя о потенциальном увеличении показателей истинного экономического ущерба от РВИ, так как возбудителя удается установить лишь в 37,1% случаев.

Ротавирус относится к семейству реовирусов и представляет собой вирус с двучепочечной РНК (дцРНК). Это вирус сферической формы (*rota* на латыни означает «колесо»). Его геном состоит из 11 сегментов дцРНК, кодирующих 6 структурных белков (VP1, VP2, VP3, VP4, VP6 и VP7) и 6 неструктурных белков (NSP1–6). Ротавирус имеет трехслойную оболочку, состоящую из различных структурных белков. Антигены VP7 и VP4 определяют серотип вируса и индуцируют нейтрализующие антитела [13, 14]. Наиболее распространенными являются типы G1–G4, G9, на которые приходится свыше 90% случаев инфекций во всем мире [14, 15].

Специфического лечения РВГЭ не существует. При этом частые повторные РВИ обусловлены тем, что приобретенный постинфекционный иммунитет является серотип-специфичным и не всегда способен обеспечить перекрестную защиту [16, 17]. Результаты многолетнего глобального опыта массового применения ротавирусных вакцин доказали высокую эффективность программы вакцинопрофилактики в предотвращении РВИ при условии ее организации надлежащим образом [1].

Среди доступных в настоящее время ротавирусных вакцин, представляющих собой живые пероральные аттенуированные штаммы ротавируса человеческого и/или животного происхождения, прошли предварительную преквалификацию ВОЗ четыре: RotaTeq (Merck & Co. Inc., США), Rotarix (GlaxoSmithKline Biologicals, Бельгия), Rotavac (Bharat Biotech International Ltd, Индия) и ROTASIIL (Serum Institute India, Индия) [1].

ВОЗ настоятельно рекомендует включить вакцинацию против РВИ в национальные программы иммунизации независимо от экономического развития страны [1, 18, 19]. Внедрение ротавирусной вакцины должно сопровождаться мерами по обеспечению высокого охвата вакцинацией и своевременному введению каждой дозы. Критерием адекватной иммунизации является охват не менее 80% целевой когорты населения при доле лиц с неполным курсом вакцинации не более 10%. Достоверные популяционные эффекты в виде снижения заболеваемости и амбулаторной обращаемости по поводу РВИ старших братьев и сестер, молодых родителей вакцинированных младенцев проявляются при охвате иммунизацией против РВИ не менее 60% [1]. Выбор применяемой вакцины должен основываться на ее доступности, возможности необходимого объема поставок и цене на вакцину. Текущие сведения указывают на то, что региональные данные о циркулирующих

штаммах ротавируса не должны ограничивать выбор иммунобиологического препарата, поскольку все ротавирусные вакцины, прошедшие преквалификацию ВОЗ, обеспечивают защиту от гетерологичных штаммов возбудителя [1].

В Российской Федерации в 2012 г. разрешена к медицинскому применению пентавалентная живая реассортантная ротавирусная вакцина РотаТек (Мерк Шарп и Доум Корп, США), которая долгое время оставалась единственным доступным иммунобиологическим препаратом для профилактики РВГЭ на российском рынке. Кроме того, сведения о проведенных исследованиях клинической эффективности и безопасности данного препарата были представлены ранее, в том числе специалистами Общероссийской общественной организации «Союз педиатров России» [20, 21].

В июле 2020 г. Минздравом России была одобрена новая пентавалентная живая ротавирусная вакцина (Серум Инститют оф Индия) под торговым наименованием Рота-V-Эйд[®], использующаяся в настоящее время уже более чем в 20 странах мира.

Ранее неоднократно экспертами Союза педиатров России освещались проблемы РВИ: подчеркивалось ее внушительное социально-экономическое бремя для детского здравоохранения, обосновывались доказательства эффективности использования рутинной иммунизации с применением различных доступных ротавирусных вакцин среди младенцев как в экономически развитых, так и в развивающихся странах [20–24].

Описание и характеристики вакцины Рота-V-Эйд[®]

Препарат Рота-V-Эйд[®] представляет собой пероральную живую пентавалентную ротавирусную вакцину (ПВРВ) для профилактики РВИ, которая содержит 5 реассортантных штаммов ротавируса (человеческие и бычьи реассортантные) серотипов G1, G2, G3, G4 и G9, выращенных на культуре клеток линии Vero [25]. Все штаммы содержат ген VP7 соответствующего серотипа из штаммов человеческих вирусов, реассортантных с бычьим ротавирусом (табл. 1). Каждый штамм в культуре клеток Vero размножается отдельно, затем все 5 штаммов смешивают перед заполнением флакона и лиофилизируют. Ротавирусная вакцина выпускается во флаконе в фор-

ме лиофилизата, непосредственно перед пероральным введением восстанавливаемого во флаконе жидким разбавителем с антацидом (цитратно-бикарбонатным буфером), не содержащим консервантов. Вакцина соответствует требованиям ВОЗ [26].

Имунобиологический препарат Рота-V-Эйд[®] предназначен для активной иммунизации здоровых детей в возрасте от 6 до 32 нед с целью профилактики ГЭ, вызванного ротавирусами серотипов G1, G2, G3, G4, G9. Вакцина предназначена только для приема внутрь и может вводиться вне зависимости от приема пищи или любой жидкости, включая грудное молоко. Разведенную вакцину Рота-V-Эйд[®] необходимо использовать в течение 6 ч после разведения либо до конца времени иммунизации (в зависимости от того, что наступает раньше) при условии хранения при температуре от +2 до +8 °С.

Курс вакцинации состоит из трех доз по 2,5 мл, вводимых с интервалами не менее 4 нед. При введении неполной дозы вакцины (например, ребенок выплюнул или срыгнул часть дозы), на усмотрение врача, можно разово применить замещающую дозу вакцины. Оставшиеся дозы вакцины Рота-V-Эйд[®] следует вводить согласно схеме вакцинации.

Клинические исследования препарата Рота-V-Эйд[®] в мире

Иммуногенность вакцины оценивали в трех исследованиях (одно исследование фазы I и два исследования фазы II). Эффективность иммунобиологического препарата оценивали в двух исследованиях фазы III (табл. 2).

Исследование фазы III в Индии [28]

Целью многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования являлась оценка клинической эффективности, безопасности и иммуногенности исследуемой вакцины у здоровых младенцев. Исследование проводили в 2014–2017 гг. в 6 исследовательских центрах. Были включены 7500 детей в возрасте от 6 до 8 нед, которых рандомизировали в две равные по численности группы, в соответствии протоколом каждый участник получил по 3 дозы вакцины ROTASIIIL или плацебо. Исследуемую вакцину, равно как и плацебо, вводили одновременно с АКДС-вакциной, вакциной против гемофильной инфек-

Таблица 1. Информация о реассортантах

Table 1. Reassortant information

Название реассортанта	Исходные штаммы ротавируса человека и белковые композиции внешней поверхности	Исходные штаммы ротавируса крупного рогатого скота и белковые композиции внешней поверхности	Состав белка реассортантной внешней поверхности (компонент ротавируса человека выделен жирным шрифтом)	Минимальное содержание в одной прививочной дозе, ФФЕ
G1	D — G1P[8]	Британский штамм — G6 P[5]	G1P [5]	10 ^{5,6}
G2	DS-1 — G2P[4]		G2P [5]	10 ^{5,6}
G3	P — G3P[8]		G3P [5]	10 ^{5,6}
G4	ST-3 — G4P[6]		G4P [5]	10 ^{5,6}
G9	AU-32 — G9P[8]		G9P [5]	10 ^{5,6}

*Примечание. ФФЕ — фокус-флуоресцирующие единицы.

* Note. FFU (ФФЕ) — fluorescent focus units.

Таблица 2. Резюме по клинической безопасности

Table 2. Summary on clinical safety

Фаза	Дизайн исследования	Цели исследования	Число доз	ФФЕ* / вакцинный серотип / доза	Субъекты
Фаза I [27]	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование	Безопасность	1	10 ⁶	18 взрослых, 18 детей в возрасте от 12 мес, 18 младенцев
Фаза IIa [27]	Многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование	Безопасность и иммуногенность	3	10 ^{5.2}	60 младенцев
Фаза IIb [27]	Многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование	Безопасность и иммуногенность	3	10 ^{5.6}	60 младенцев
Фаза III Индия [28]	Многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование	Клиническая эффективность, безопасность	3	10 ^{5.6}	7500 младенцев
Фаза III Республика Нигер [21]	Многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование	Клиническая эффективность, безопасность	3	10 ^{5.6}	4092 младенца

Примечание. ФФЕ — фокус-флуоресцирующие единицы. <*> — ФФЕ на каждый серотип составляет 10^{5.6} в финальной формуляции вакцины, на разных этапах исследования концентрация реассортантов была разной, что представлено в таблице (10^{5.6} начиная с фазы IIb).

Note. FFU (ФФЕ) — fluorescent focus units. <*> — FFU for every serotype is 105.6 in the final vaccine formulation; the reassortants concentrations differed on different stages of the study, it is presented in the Table (105.6 starting from IIb phase).

ции типа *b* (*Hib*), вакциной против гепатита В и оральной полиомиелитной вакциной (ОПВ) в соответствии с национальным календарем профилактических прививок Индии.

Активное наблюдение за пациентами с ГЭ осуществляли медицинские работники, совершая еженедельные визиты на дом до достижения ребенком 2-летнего возраста. Родителям участников исследования был предоставлен дневник регистрации признаков и симптомов ГЭ, включая диарею, рвоту и лихорадку. Диарея определялась как ≥ 3 случаев возникновения водянистого или жидкого стула в течение 24 ч. Родителей проинструктировали, что при возникновении диареи необходимо уведомить исследовательскую группу, заполнить дневник и собрать образцы кала. Все участники, сообщившие о развитии ГЭ, были обследованы квалифицированными выездными сотрудниками или врачами-исследователями для исключения развития обезвоживания организма ребенка. Родителям также были предоставлены мобильные телефоны, чтобы своевременно связаться с исследовательской группой в случае, если у младенцев, участвующих в исследовании, развивался ГЭ и/или другие заболевания.

Информация, полученная из дневника регистрации случаев диареи, истории болезни и в результате физического обследования, использовалась центром обработки данных для оценки тяжести ГЭ по шкале Везикари. Случай ГЭ, для которого степень тяжести была установлена ≥ 11 баллов, классифицировали как тяжелый; 7–10 — средней степени тяжести и < 7 — ГЭ легкой степени тяжести. Собранные образцы кала были отправлены в центральную лабораторию Христианского медицинского колледжа (Индия) с целью выявления ротавируса

с использованием иммуноферментного анализа (ИФА). Образцы кала с положительным результатом на ротавирус были дополнительно изучены для установления генотипа ротавируса.

Каждый случай тяжелого ГЭ с положительным результатом анализа на ротавирус соответствовал первичной конечной точке исследования. У детей, перенесших более одного эпизода тяжелого ротавирусного гастроэнтерита (ТРВГЭ), в качестве конечной точки регистрировали только первый эпизод.

В данном исследовании план был определен наступлением события — первичной конечной точки эффективности. Согласно статистическому плану, первичный анализ эффективности включал случаи ТРВГЭ, возникающие через 14 дней после введения последней дозы среди детей, прошедших полный курс вакцинации; данный анализ проводился после регистрации по крайней мере 122 эпизодов ТРВГЭ или по достижении всеми испытуемыми возраста 2 лет — в зависимости от того, какое из событий наступит раньше. Первичный анализ был проведен по достижении 155 случаев ТРВГЭ, полный анализ — по достижении участниками исследования 2 лет.

В отношении ТРВГЭ анализ эффективности, выполненный в популяции детей, получавших терапию строго в соответствии с протоколом (пациенты, получившие все три дозы препарата или плацебо, Per Protocol), включал 61 эпизод заболевания, зарегистрированный в группе вакцины, и 94 эпизода в группе плацебо, при этом *клиническая эффективность вакцины составила 36%* (95% ДИ 11,7–53,6%; $p = 0,0067$). При анализе в популяции пациентов с назначенным лечением (все пациенты, получившие хотя бы одну дозу вакци-

ны или плацебо, Intention To Treat), включившем все 7500 младенцев, было зарегистрировано 65 эпизодов ТРВГЭ в группе привитых и 110 эпизодов в группе плацебо, что соответствовало показателю эффективности вакцинации 41,9% (95% ДИ 21,1–57,3%; $p = 0,0005$). Для очень тяжелого ротавирусного гастроэнтерита (ОТРВГЭ), характеризующегося оценкой по шкале Везикари ≥ 16 , в популяции участников исследования было зарегистрировано 10 случаев в группе вакцины и 25 случаев в группе плацебо, соответственно, эффективность вакцинации составила 60,5% (95% ДИ 17,7–81,0%; $p = 0,01$); соответствующая эффективность вакцины для ОТРВГЭ в популяции пациентов, принявших хотя бы одну дозу вакцины/плацебо, составила 61,3% (95% ДИ 22,2–80,7%; $p = 0,007$).

К моменту проведения первичного анализа в общей сложности было зарегистрировано 144 случая РВГЭ любой степени тяжести в группе вакцины и 197 в группе плацебо с эффективностью 28,3% (95% ДИ 11,1–42,2%; $p = 0,0024$). Соответствующая эффективность вакцины в популяции пациентов, принявших хотя бы одну дозу вакцины/плацебо, составила 35,5% (95% ДИ 21,4–47,1%; $p < 0,0001$). Показатели профилактической эффективности росли по мере увеличения тяжести РВГЭ.

К моменту первичного анализа было зарегистрировано 35 случаев госпитализаций по причине ТРВГЭ в группе вакцины и 53 случая в группе плацебо (эффективность 34,8%; 95% ДИ 0,0–57,4%; $p = 0,05$). В популяции пациентов, принявших хотя бы одну дозу вакцины/плацебо, эффективность в отношении ТРВГЭ с госпитализацией составила 42,2% (95% ДИ 13,2–61,5%; $p = 0,008$).

За весь период наблюдения (до возраста 2 лет) анализ эффективности включил 171 случай ТРВГЭ, зарегистрированный в группе привитых, и 275 случаев, зарегистрированных в группе плацебо, с эффективностью вакцины 39,5% (95% ДИ 26,7–50,0%; $p < 0,0001$). Для соответствующего анализа среди пациентов, принявших хотя бы одну дозу вакцины/плацебо, было зарегистрировано 186 случаев в группе привитых и 296 случаев в группе плацебо с эффективностью вакцины 38,8% (95% ДИ 26,4–49,0%; $p < 0,0001$). Для ОТРВГЭ (оценка по шкале Везикари ≥ 16) в популяции в соответствии с протоколом было зарегистрировано 29 и 63 эпизода ОТРВГЭ (оценка по шкале Везикари ≥ 16) в группах вакцины и плацебо соответственно; рассчитанная по этим данным профилактическая эффективность ПВРВ составила 54,7% (95% ДИ 29,7–70,8; $p = 0,0004$).

Для двухлетнего анализа было зарегистрировано 492 эпизода РВГЭ любой степени тяжести в группе получивших вакцину и 614 в группе плацебо с оценкой эффективности вакцинации 22,6% (95% ДИ 12,9–31,3%; $p < 0,0001$) в популяции по протоколу. Соответствующая эффективность вакцины в популяции пациентов, принявших хотя бы одну дозу вакцины/плацебо, составила 24,2% (95% ДИ 15,1–32,4%; $p < 0,0001$).

За весь период наблюдения число эпизодов РВГЭ, потребовавших госпитализации, составило 95 в группе вакцинации и 140 в группе плацебо (эффективность вакцины составила 33,4% (95% ДИ 13,6–48,7%; $p = 0,002$)) в популяции по протоколу и 101 эпизод в группе ПВРВ и 153 в группе плацебо (эффективность вакцины составила 35% (95% ДИ 16,6–49,5%; $p = 0,0007$)) в популяции пациентов, принявших хотя бы одну дозу вакцины/плацебо.

В целом вакцинация привела к снижению заболеваемости ТРВГЭ на 1,77 случая на 100 человеко-

лет — с 4,56 в группе плацебо до 2,79 в группе вакцины (популяция пациентов, принявших хотя бы одну дозу вакцины/плацебо) за 2 года наблюдения.

Вакцинация позволила предотвратить 42,5% госпитализаций по причине ТРВГЭ в первичном анализе и 35,1% за 2 года наблюдения (анализ пациентов, принявших хотя бы одну дозу вакцины/плацебо). Данный результат имеет большое значение в экономически развивающихся странах, где часто бывает трудно получить необходимое полноценное и быстрое лечение.

Для систематической и детальной оценки безопасности ПВРВ ROTASIIIL была отобрана и тщательно исследована когорта реактогенности — 1009 младенцев из первоначальной группы детей, включенных в исследование. Информация об общих побочных реакциях, наблюдаемых после введения исследуемого препарата, была запрошена у родителей или законных представителей детей, участвовавших в исследовании. Родителям выдавали дневники для ведения наблюдения за явлениями после иммунизации и их регистрации, начиная со дня вакцинации, ежедневно в течение 6 дней после введения препарата. Ожидаемые явления после иммунизации включали диарею, лихорадку, рвоту, снижение аппетита, снижение уровня активности и раздражительность. Кроме того, наблюдение за всеми неожиданными нежелательными явлениями (НЯ) в когорте реактогенности, независимо от тяжести, проводили в период между введением первой дозы и до 28-го дня после введения третьей дозы; результаты вносили в индивидуальную регистрационную форму. После завершения этого периода и на протяжении проведения всего исследования в базу данных исследования были включены только тяжелые НЯ у младенцев в группе реактогенности.

Для остальных участников ($n = 6491$) в базу данных исследования были включены только тяжелые НЯ. Медицинская помощь была оказана всем участникам исследования независимо от степени тяжести явления.

НЯ были классифицированы как немедленные нежелательные явления (ННЯ), ожидаемые и неожиданные НЯ и серьезные НЯ (СНЯ).

В течение 30 мин после вакцинации среди реципиентов вакцины было зарегистрировано 2 случая ННЯ, каждый из которых включал жалобы на обесцвечивание слизистой оболочки полости рта после второй дозы вакцины и снижение аппетита после введения первой дозы. Все события были легкими по степени тяжести и непродолжительными. Такие события не повторялись при введении последующих доз. Было зарегистрировано 19 и 12 эпизодов рвоты в течение 5 мин после приема ПВРВ и плацебо соответственно.

Когорта реактогенности

Все НЯ (включая диарею, лихорадку, рвоту, снижение аппетита, снижение уровня активности и раздражительность) регистрировали в течение 7 дней после введения каждой дозы препарата в когорте реактогенности (табл. 3). В общей сложности было зарегистрировано 1347 НЯ у 399 детей в группе вакцинации и 1281 НЯ у 400 детей в группе плацебо. Доли сообщений о НЯ, таких как повышение температуры, снижение аппетита, снижение активности, рвота и диарея, были одинаковыми в разных группах исследования ($p = 0,386$ – $1,0$, точный критерий Фишера), однако о раздражительности с большей частотой ($p = 0,039$) сообщалось в группе вакцинированных (42,6%) в сравнении с группой плацебо (36,1%). Зарегистрированные НЯ, как правило, были легкими по выраженности и непродолжительными,

Таблица 3. Суммарная частота развития активно собираемых нежелательных явлений для всех трех доз — когорты реактогенности
Table 3. Cumulative incidence of actively collected adverse events for all three doses — reactogenicity cohort

Активно собираемые НЯ	ПВРВ (N = 500)	Плацебо (N = 509)	Значение p (точный критерий Фишера)
	n (%), E	n (%), E	
Лихорадка	341 (68,2%), 581	355 (69,7%), 593	0,634
Раздражительность	213(42,6%), 347	184 (36,1%), 290	0,039
Снижение аппетита	102 (20,4%), 144	102 (20,0%), 134	0,938
Снижение уровня активности	94 (18,8%), 123	87 (17,1%), 109	0,512
Рвота	85 (17,0%), 109	86 (16,9%), 101	1
Диарея	42 (8,4%), 43	51 (10,0%), 54	0,386

Примечание. n — количество событий; E — количество всех событий, о которых было сообщено, включая несколько случаев появления одних и тех же дочерних событий; % — доля от числа субъектов в когорте реактогенности для каждой группы (N); НЯ — нежелательные явления; ПВРВ — пентавалентная ротавирусная вакцина.

Note. n — number of events; E — number of all reported events, including multiple cases of associated events; % — ratio of subjects in the reactogenicity cohort for each group (N); AE (НЯ) — adverse events; PRV (ПВРВ) — pentavalent rotavirus vaccines.

за исключением 5 случаев сильной лихорадки, определяемой как температура тела $\geq 39,5$ °C, но $\leq 40,5$ °C (4 эпизода в группе ПВРВ и 1 эпизод в группе плацебо). Частота реакций была ниже после второй и третьей дозы вакцины по сравнению с первым введением. Спонтанно зарегистрированные НЯ наблюдались в течение 28 дней после последней дозы в когорте реактогенности.

В общей сложности 361 участник исследования в группе ПВРВ и 321 участник в группе плацебо ($p = 0,0002$, точный критерий Фишера) сообщили о 1476 спонтанных НЯ в течение 28 дней после введения последней дозы. Инфекции нижних дыхательных путей встречались у большего числа субъектов в группе вакцинируемых ПВРВ ($n = 60$) в сравнении с группой плацебо ($n = 38$) ($p = 0,019$, точный критерий Фишера). Эти результаты не были подтверждены в группе безопасности, в которую входили все дети, включенные в исследование.

Выборка для оценки безопасности

Оценку безопасности препарата проводили у всех включенных в исследование детей; регистрировали только НЯ 3-й или более высокой степени выраженности. Всего 250 субъектов (6,6%) в группе плацебо и 222 субъекта (5,9%) в группе вакцины сообщили о 269 и 241 выраженных несерьезных НЯ (3-я степень выраженности) соответственно. Доли субъектов с несерьезными спонтанными НЯ были одинаковыми в обеих группах ($p = 0,199$, точный критерий Фишера).

Всего к моменту окончательного анализа было зарегистрировано 3320 СНЯ у 2225 из 7500 включенных в исследование субъектов (29,6%). О данных нежелательных явлениях сообщили 1109 участников из группы вакцинированных ПВРВ и 1116 — из группы плацебо. Доля субъектов со СНЯ между исследуемыми группами была одинаковой в выборке для оценки безопасности ($p = 0,879$, точный критерий Фишера). Тип и частота развития НЯ и СНЯ, наблюдаемых с момента введения первой дозы до момента первичного анализа, типичны для фоновой заболеваемости детского населения Индии и включали инфекции нижних дыхательных путей (8,38% реципиентов вакцины, 8,42% реципиентов плацебо), ГЭ (8,24% реципиентов вакцины, 9,09% реципиентов плацебо), гипертермию (2,77% реципиентов вакцины, 2,69% реципиентов плацебо), бронхолит (2,32% реципиентов вакцины, 2,08% реципиентов плацебо) и бронхопневмонию (2,00% реципиентов вакцины, 2,21% реципиентов плацебо). Ни одно из СНЯ не привело к прекращению

участия в исследовании в течение всего периода исследования.

В период проведения исследования было зарегистрировано 16 летальных исходов в группе ПВРВ и 16 летальных исходов в группе плацебо, ни один из них не был связан с исследуемым препаратом. Причины возникновения летальных исходов были разнообразными и включали инфекционные заболевания, такие как менингит, пневмония, энцефалит, лихорадка Денге, аспирация, острый лейкоз, септический шок, синдром внезапной детской смерти и полиорганная недостаточность после операции по поводу врожденного порока сердца.

Было диагностировано 13 случаев кишечных инвагинаций: 6 случаев в группе ПВРВ и 7 случаев в группе плацебо. Ни один из случаев не произошел в течение 28 дней после введения какой-либо из доз ПВРВ или плацебо. Также ни один из эпизодов кишечных инвагинаций не был связан с вакцинацией в рамках исследования и не привел к прекращению участия в исследовании.

Таким образом, в результате проведенного исследования фазы III в Индии была установлена эффективность ПВРВ в отношении предотвращения развития:

- ТРВГЭ, включая самые тяжелые случаи, для которых эффективность была выше;
- РВГЭ любой степени тяжести;
- случаев ТРВГЭ, требующих госпитализации.

ПВРВ хорошо переносилась, о чем свидетельствует низкая частота развития НЯ (лихорадка, рвота, диарея, раздражительность). Связь между введением ПВРВ и увеличением частоты развития СНЯ, эпизодов кишечных инвагинаций и летальных исходов не была установлена.

Исследование фазы III в республике Нигер [29]

Целью данного двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования также являлась оценка эффективности, безопасности и иммуногенности ПВРВ у здоровых младенцев. В общей сложности в исследование были включены 4092 участника в возрасте от 6 до 8 нед, которые были рандомизированы в соотношении 1 : 1 для получения трех доз ПВРВ или плацебо. Три дозы ПВРВ или плацебо вводили одновременно с другими педиатрическими вакцинами, применяемым в рамках календаря прививок согласно возрасту.

Степень тяжести заболевания определялась с использованием системы клинической оценки по 20-балльной шкале Везикари, при этом оценка в 11 баллов или выше классифицировалась как тяжелая, а 15 или более баллов — как очень тяжелая. Отдельные эпизоды ГЭ класси-

фицировали как два разных эпизода, если их разделяли не менее 5 последовательных дней без диареи.

Случаи ГЭ регистрировали по наблюдениям в медицинских учреждениях и на дому на основании обращений за медицинской помощью. Сотрудники исследовательской группы были распределены по всем медицинским учреждениям в зоне исследования (например, в 1 больнице, 5 медицинских центрах и 12 местных медицинских пунктах). Лица, осуществляющие уход за ребенком, были проинформированы о признаках и симптомах ГЭ, и им было предложено бесплатно обратиться за помощью в местное учреждение по необходимости. Наблюдение на дому использовали для выявления случаев ГЭ, которые по решению исследователя не требовали обращения в медицинские учреждения. Среднему медицинскому персоналу было рекомендовано незамедлительно проинформировать проживающего в их районе исследователя, если в течение 24 ч у участника исследования было выявлено три и более эпизода жидкого стула. Случаи, о которых в медицинское учреждение или проживающему в районе медицинскому исследователю не сообщалось немедленно, были зарегистрированы во время запланированных еженедельных визитов медицинского персонала на дом. Ежедневные визиты на дом продолжались до подтверждения выздоровления — отсутствия диареи в течение не менее чем 5 дней подряд.

Образцы кала собирали у всех пациентов с диагностированным ГЭ до 7 дней после последнего дня проявления симптомов. Зашифрованные в соответствии с принадлежностью к исследуемой группе образцы транспортировали в упаковках с морозильной камерой при температуре от +2 до +8 °С в тот же день и замораживали при температуре –80 °С на срок до 5 дней перед тестированием. Антиген ротавируса в кале был обнаружен с помощью ИФА, который проводился двукратно в лаборатории региональной больницы г. Марата. Считалось, что случай ГЭ вызван ротавирусом, если в образцах был выявлен какой-либо штамм ротавируса методом ИФА.

Через 28 дней после введения третьей дозы вакцины или плацебо ТРВГЭ был зарегистрирован у 31 ребенка в группе вакцины и у 87 детей в группе плацебо (2,14 случая против 6,44 случая на 100 человеко-лет); по результатам анализа в популяции, получавшей вакцину/плацебо в соответствии с протоколом, *профилактическая эффективность вакцины составила 66,7% (95% ДИ 49,9–77,9%)*. Среди детей грудного возраста, получивших хотя бы одну дозу вакцины или плацебо, ТРВГЭ был зарегистрирован у 35 детей в группе вакцины и у 125 детей в группе плацебо, таким образом, *профилактическая эффективность вакцины составила 69,1% (95% ДИ 55,0–78,7%)*.

При анализе популяции получавших вакцину/плацебо в соответствии с протоколом, равно как и популяции получивших хотя бы одну дозу вакцины/плацебо, доля детей, у которых не было зарегистрировано ни одного эпизода ТРВГЭ, была значительно выше в группе вакцинации, чем в группе плацебо, в течение всего периода наблюдения ($p < 0,001$). Эффективность вакцины увеличивалась пропорционально степени тяжести РВГЭ и была значительно выражена при ОТРВГЭ любой причины. Не было выявлено значительных различий в эффективности ПВРВ при ее совместном введении с ОПВ либо без вакцинации ОПВ.

Оценку безопасности осуществляли, анализируя все НЯ после иммунизации, — все неблагоприятные медицинские события с момента введения первой дозы до 28-го дня после введения третьей дозы. СНЯ,

включая инвагинацию, определяли как любое вновь возникшее нарушение здоровья, которое приводило к смерти, носило жизнеугрожающий характер, требовало госпитализации или продления существующей госпитализации, приводило к инвалидности или потере трудоспособности. СНЯ оценивали с момента введения первой дозы до достижения ребенком 2-летнего возраста. Все НЯ и СНЯ оценивались на основании наблюдения в учреждении и на дому. Родители и члены семьи, осуществляющие уход за ребенком, были проинформированы о признаках и симптомах НЯ и СНЯ, в том числе инвагинации кишечника, и о необходимости обратиться за помощью в местное медицинское учреждение или к местному агенту по здравоохранению, участвующему в исследовании, при подозрении на какое-либо событие. Случаи, о которых не сообщалось в медицинское учреждение или медицинскому специалисту, участвовавшему в исследовании, были зафиксированы во время запланированных еженедельных визитов на дом. В таких случаях симптомы регистрировали на основании опроса родителей и членов семьи, осуществляющих уход за ребенком.

Быстро развившиеся НЯ (лихорадка 1-й или 2-й степени или рвота) были зарегистрированы у 3 детей в группе вакцинации и у 1 ребенка в группе плацебо ($p = 0,37$). В течение всего периода с момента введения первой дозы вакцины или плацебо и до 28-го дня после введения третьей дозы среди 1405 детей (68,7%) из группы вакцинации и 1376 (67,2%) из группы плацебо было зарегистрировано только одно НЯ.

В результате анализа возникновения случаев НЯ установлена сопоставимая частота развития НЯ любой степени выраженности в обеих группах ($p > 0,15$).

В группе вакцинации было зарегистрировано меньше СНЯ, чем в группе плацебо (табл. 4); статистически значимых различий между группой вакцинации и группой плацебо по показателю смертности установлено не было. Наиболее распространенными причинами летальных исходов являлись инфекционные поражения и инвазии паразитов (у 37 детей), а также нарушения обмена веществ и питания (у 6 детей). Врачи-исследователи установили, что ни одно СНЯ не связано с исследуемым препаратом. Подтвержденных случаев кишечной инвагинации ни в одной из исследуемых групп зарегистрировано не было.

Клинические исследования в Российской Федерации [30]

С целью регистрации вакцины Рота-В-Эйд® в Российской Федерации были проведены 2 клинических исследования фазы III:

- проспективное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование безопасности и эффективности вакцины ПВРВ у здоровых добровольцев в возрасте 18–45 лет (протокол РТВ-001/18), в которое были включены 50 взрослых участников;
- многоцентровое проспективное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование эффективности и безопасности пентавалентной живой вакцины для профилактики РВИ, в которое были включены 100 здоровых детей в возрасте 2 мес на момент проведения первой вакцинации в двух клинических центрах: в Перми и Тюмени (протокол РТВ-003/18).

Результаты исследования с участием детей были опубликованы в 2020 г.

Таблица 4. Серьезные нежелательные явления***Table 4.** Serious adverse events*

Нежелательные явления	ПВРВ (N = 2044)	Плацебо (N = 2047)	Значение p
По крайней мере одно СНЯ	169	186	0,37
По крайней мере одна госпитализация	149	175	0,15
Нарушения со стороны кровеносной и лимфатической систем	28	66	< 0,001
Врожденные, семейные и генетические заболевания	6	13	0,17
Эндокринные нарушения	1	2	1,00
Расстройства пищеварительного тракта	1	3	0,62
Травма или отравление	8	8	1,00
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	52	57	0,70
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	1	3	0,62
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	1	1	1,00
Сосудистые нарушения	0	1	1,00
Летальный исход	27	22	0,48
Подтвержденная инвагинация кишечника	0	0	НП

Примечание. <*> — все СНЯ были закодированы в соответствии с классом системного органа Медицинского словаря нормативной деятельности (версия 15.0) для стандартизации отчетности; СНЯ — серьезные нежелательные явления; ПВРВ — пентавалентная ротавирусная вакцина; НП — неприменимо.

Note. <*> — all SAE were coded according to the system class from the Medical Dictionary for Regulatory Activities (version 15.0) for reports standardization; SAE (СНЯ) — serious adverse events; PRV (ПВРВ) — pentavalent rotavirus vaccines; NA (НП) — not applicable.

Все дети — участники исследования получали все необходимые профилактические прививки в соответствии с НКПП [31].

Иммунологическую эффективность ПВРВ оценивали по величине титра антител (IgA) к ротавирусу в сыворотке крови детей, при этом сыворотку собирали до введения вакцины и спустя 4 нед после каждого введения препарата. Изучение антиротавирусного IgA проводили в исследовательской лаборатории Wellcome Trust Христианского медицинского колледжа (Индия) методом ИФА. При оценке иммуногенности нарастание концентрации специфических антител IgA после трехкратного введения в группе детей, получивших вакцинацию исследуемым препаратом, статистически значимо отличалось от кратности роста концентрации IgA в группе плацебо. Так, число детей с не менее чем 4-кратной сероконверсией концентрации специфических IgA в исследуемой группе составило 79,2% (95% ДИ 65,7–88,3%) в сравнении с 34,7% (95% ДИ 22,9–48,7%) в группе плацебо ($p = 0,047$).

В ходе исследования зафиксировано 55 поствакцинальных реакций у 25 участников. Через 60 мин после приема первой, второй и третьей доз вакцины поствакцинальных реакций зарегистрировано не было. По результатам телефонного контакта через 6 ч после первой иммунизации было зарегистрировано 7 поствакцинальных реакций у 2 участников исследования из 1-й группы в виде раздражительности, беспокойства, вздутия живота, снижения аппетита и повышения температуры тела до 37,6 °С. Во 2-й группе поствакцинальных реакций в течение 6 ч не было. Всего в течение 7 дней после первого введения препарата зарегистрировано 11 поствакцинальных реакций у 4 участников исследования из 1-й группы и 13 — у 5 участников исследования из 2-й группы.

В дальнейшем в группе наблюдения после второй вакцинации в течение 7 дней было зарегистрировано 10 реакций, после третьей — 1 реакция. При этом в группе сравнения было зарегистрировано 1 и 7 реакций соответственно. Таким образом, в течение 7-дневного наблюдения после трехкратного введения препаратов зарегистрировано 43 поствакцинальные реакции.

Они были слабыми или средними, за исключением одной сильной температурной реакции у ребенка из группы плацебо. Все реакции были кратковременными (длительность от нескольких часов до 3 сут) и разрешились выздоровлением без последствий. Статистически значимых различий в частоте зарегистрированных поствакцинальных реакций между группами выявлено не было.

Проведенные исследования позволяют заключить, что ПВРВ характеризуется благоприятным профилем безопасности, высокой иммуногенностью при трехкратной иммунизации детей и может быть использована для вакцинации детей с 6-недельного возраста.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных исследований фазы III подтверждена эффективность ПВРВ (вакцина ROTASIL/Rota-V-Эйд®) в отношении профилактики тяжелой формы РВГЭ, включая самые тяжелые случаи, для которых показан более высокий превентивный эффект. Кроме того, установлена эффективность ПВРВ в отношении профилактики РВГЭ любой степени тяжести. ПВРВ показала хорошую переносимость при оценке активно собранных НЯ (лихорадка, рвота, диарея, раздражительность); вакцинация не была связана с увеличением частоты СНЯ, инвагинаций кишечника и летальных исходов. Все НЯ носили легкую степень выраженности и самостоятельно разрешились без каких-либо последствий. Сравнительный анализ в отношении частоты развития НЯ показал, что ПВРВ не была ассоциирована с повышенной частотой развития СНЯ по сравнению с плацебо, включая кишечную инвагинацию. В ходе исследования не было зарегистрировано неожиданных НЯ. Иммунизация ПВРВ не повлияла на иммуногенность ОПВ. Таким образом, препарат ПВРВ показал благоприятный профиль безопасности и хорошую переносимость у детей раннего возраста.

Ротавирусные вакцины демонстрируют высокую эффективность в экономически развитых странах, но сравнительно более низкую — в странах с низким доходом на душу населения. Причинами такого отличия могут выступать высокие уровни материнских антител

в кишечнике ребенка, недоедание, грудное вскармливание, взаимодействие с микрофлорой кишечника и сопутствующие инфекции, которые распространены в таких странах [27].

Исследования эффективности пентавалентной вакцины РотаТек (Мерк Шарп и Доум Корп., США) в отношении предупреждения ТРВГЭ на протяжении 21 мес продемонстрировали показатели на уровне 39,3% (95% ДИ 19,1–54,7) в Африке [32] и 48,3% (95% ДИ 22,3–66,1) в Азии [33]. Эффективность моновалентной вакцины Ротарикс (ГлаксосмитКляйн, Бельгия) против ТРВГЭ в Малави в течение первого года жизни младенцев составила 49,4% (95% ДИ 19,2–68,3) [11]. Таким образом, полученные результаты исследования ПВРВ в Индии подтвердили эффективность в отношении ТРВГЭ 39,5% при наблюдении на протяжении 24 мес, что соответствует ранее продемонстрированным результатам исследований других ротавирусных вакцин.

Хорошо известно, что эффективность ротавирусной вакцины ниже против среднетяжелых и легких эпизодов РВГЭ; в исследовании, проведенном в Индии, эффективность ПВРВ против РВГЭ любой степени тяжести на момент первичного анализа (28% в популяции, получившей вакцину/плацебо в соответствии с протоколом, 36% у пациентов, получивших хотя бы одну дозу вакцины/плацебо) была сопоставима с таковой для препарата РотаТек в Африке (30,5%) [32], вакцины Ротарикс в Малави (34,7%) [11], ПВРВ в Нигере (34,5%) [29]. Эквивалентный анализ для всего периода наблюдения показал эффективность 22,6–24,2% в зависимости от популяции, в которой проводился, что также соответствует результатам, полученным при изучении других ротавирусных вакцин.

На сегодняшний день накопленный опыт глобально-го применения ротавирусных вакцин в рамках универсальных программ продемонстрировал их эффективность и высокий профиль безопасности. В частности, опубликованы данные, подтверждающие экономическую эффективность вакцинации против РВИ в большинстве стран с низким и средним уровнем доходов населения по сравнению с отсутствием вакцинации, при этом многочисленные исследования в этих условиях показали, что вакцинация против РВИ является весьма эффективной с точки зрения затрат или даже экономии средств [1]. Ранее проведенные в Российской Федерации фармакоэкономические исследования по оценке эффективности затрат на вакцинацию детей ПВРВ показали, что, как и во многих других странах с различным уровнем развития экономики и отличающимся уровнем заболеваемости РВИ, массовая вакцинация детей пентавалентной вакциной против РВИ в России позволит не только снизить заболеваемость, но может также рассматриваться как экономически эффективное вмешательство [22].

С учетом указанных выше причин одной из первоочередных контролируемых инфекций, предназначенных для включения в НКПП, в Плане по реализации мероприятий Стратегии развития иммунопрофилактики инфекционных болезней, утвержденной распоряжением Правительства Российской Федерации (№ 774-р от 29 марта 2021 г.), была определена ротавирусная инфекция, вакцинация против которой закреплена на период 2022–2023 гг. [31, 34].

Согласно позиции ВОЗ, все вакцины против РВИ, прошедшие преквалификацию ВОЗ, безопасны и эффек-

тивны [1]. Выбор вакцины для использования в стране должен основываться на особенностях рутинной программы иммунизации, мощности производства и стоимости курса вакцинации. При использовании вакцины Рота-V-Эйд® для массовой иммунизации детей раннего возраста оптимальной схемой календаря прививок станет трехкратное введение — в возрасте 2 мес (совместно с пневмококковой вакциной), в 3 мес (совместно с вакцинами АКДС, ИПВ и вакциной против *Hib*) и в 4,5 мес (совместно с вакцинами АКДС, ИПВ, вакциной против *Hib* и пневмококковой вакциной). Включение вакцинопрофилактики РВИ в национальный календарь прививок не приведет к увеличению инъекционной нагрузки на ребенка, так как вакцина вводится перорально. Использование вакцины Рота-V-Эйд® для массовой иммунизации детей с охватом профилактическими прививками не менее 80% позволит существенно снизить заболеваемость РВГЭ, в том числе тяжелыми клиническими формами, снизит число госпитализаций и обращений за медицинской помощью, а также сможет предотвращать до нескольких десятков летальных исходов от последствий РВИ ежегодно.

ВКЛАД АВТОРОВ

Л.С. Намазова-Баранова — основной автор, соавтор, сбор информации, написание статьи.

М.В. Федосеенко — соавтор, сбор информации, написание статьи.

Т.А. Калюжная — соавтор, сбор информации, написание статьи.

Ф.Ч. Шахтактинская — соавтор, сбор информации, написание статьи.

С.В. Толстова — соавтор, сбор информации.

А.М. Сельвян — соавтор, сбор информации.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Leyla S. Namazova-Baranova — primary author, coauthor, data collection, manuscript writing.

Marina V. Fedoseenko — coauthor, data collection, manuscript writing.

Tatiana A. Kalyuzhnaia — coauthor, data collection, manuscript writing.

Firuza Ch. Shakhtaktinskaya — coauthor, data collection, manuscript writing.

Svetlana V. Tolstova — coauthor, data collection.

Arevaluis M. Selvyan — coauthor, data collection.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

Л.С. Намазова-Баранова

<https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

М.В. Федосеенко

<https://orcid.org/0000-0003-0797-5612>

Т.А. Калюжная

<https://orcid.org/0000-0003-1453-4671>

Ф.Ч. Шахтактинская

<https://orcid.org/0000-0002-3270-4374>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Ротавирусные вакцины: документ по позиции ВОЗ — июль 2021 г. // *Еженедельный эпидемиологический бюллетень*. — 2021. — Т. 96. — № 28. — С. 301–320. [Rotavirus vaccines: WHO position paper — July 2021. *Weekly Epidemiological Record*. 2021;96(28):301–219. (In Russ).]
2. Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, et al. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis*. 2003;9(5):565–572. doi: <https://doi.org/10.3201/eid0905.020562>
3. Tate JE, Burton AH, Boschi-Pinto C, et al. Global, regional, and national estimates of rotavirus mortality in children <5 years of age, 2000–2013. *Clin Infect Dis*. 2016;62 Suppl 2:S96–S105. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/civ1013>
4. Clark A, Black R, Tate J, et al. Global Rotavirus Surveillance Network. Estimating global, regional and national rotavirus deaths in children aged <5 years: current approaches, new analyses and proposed improvements. *PLoS One*. 2017;12(9):e0183392. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183392>
5. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1736–1788. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32203-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32203-7)
6. Troeger C, Khalil IA, Rao PC, et al. Rotavirus vaccination and the global burden of rotavirus diarrhoea among children younger than 5 years. *JAMA Pediatr*. 2018;172(10):958–965. doi: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.1960>
7. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe: Update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;59(1):132–152. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000375>
8. GBD 2016 Diarrhoeal Disease Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoea in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(11):1211–1228. doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30362-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30362-1)
9. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2020. — 299 с. [O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiiskoi Federatsii v 2019 godu: State report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare; 2020. 299 p. (In Russ).]
10. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2022. — 340 с. [O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiiskoi Federatsii v 2021 godu: State report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare; 2022. 340 p. (In Russ).]
11. Madhi SA, Cunliffe NA, Steele D, et al. Effect of human rotavirus vaccine on severe diarrhea in African infants. *N Engl J Med*. 2010;362(4):289–298. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0904797>
12. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2021. — 256 с. [O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiiskoi Federatsii v 2020 godu: State report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare; 2021. 256 p. (In Russ).]
13. Jayaram H, Estes MK, Prasad BV, et al. Emerging themes in rotavirus cell entry, genome organization, transcription and replication. *Virus Res*. 2004;1(1):67–81. doi: <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2003.12.007>
14. Ramani S, Kang G. Burden of disease & molecular epidemiology of group A rotavirus infections in India. *Indian J Med Res*. 2007;125(5):619–632.
15. Saluja T, Dhingra MS, Sharma SD, et al. Association of rotavirus strains and severity of gastroenteritis in Indian children. *Hum Vaccin Immunother*. 2017;13(3):711–716. doi: <https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1238994>
16. Franco MA, Angel J, Greenberg HB. Immunity and correlates of protection for rotavirus vaccines. *Vaccine*. 2006;24(15):2718–2731. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2005.12.048>
17. Dennehy PH. Rotavirus vaccines — an update. *Vaccine*. 2007;25(16):3137–3141. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.01.102>
18. Gladstone BP, Ramani S, Mukhopadhyaya I, et al. Protective effect of natural rotavirus infection in an Indian birth cohort. *N Engl J Med*. 2011;365(4):337–346. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1006261>
19. Chandran A, Fitzwater S, Zhen A, Santosham M. Prevention of rotavirus gastroenteritis in infants and children: rotavirus vaccine safety, efficacy, and potential impact of vaccines. *Biologics*. 2010;4:213–229. doi: <https://doi.org/10.2147/btt.s6530>
20. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К. и др. Ротавирусная инфекция у детей — нерешенная проблема. Обзор рекомендаций по вакцинопрофилактике // *Педиатрическая фармакология*. — 2017. — Т. 14. — № 4. — С. 248–257. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v14i4.1756> [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Tatochenko VK, et al. Rotavirus Infection in Children is an Unsolved Problem. Review of Guidelines for Vaccinal Prevention. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2017;14(4):248–257. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v14i4.1756>]
21. Намазова-Баранова Л.С., Федосеенко М.В., Вишнёва Е.А. и др. Вакцинация против ротавирусной инфекции: 10-летний мировой опыт успешного применения // *Вопросы современной педиатрии*. — 2017. — Т. 16. — № 4. — С. 273–285. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v16i4.1773> [Namazova-Baranova LS, Fedoseenko MV, Vishneva EA, et al. Vaccination Against Rotavirus Infection: 10-Year Global Experience of Successful Use. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2017;16(4):273–285. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v16i4.1773>]
22. Рудакова А.В., Харит С.М., Подколзин А.Т. и др. Оценка эффективности затрат на вакцинацию детей 5-валентной вакциной против ротавирусной инфекции в Российской Федерации // *Педиатрическая фармакология*. — 2017. — Т. 14. — № 6. — С. 501–507. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v14i6.1833> [Rudakova AV, Kharit SM, Podkolzin AT, et al. Evaluation of the Cost-Effectiveness of Vaccination of Children with 5-valent Vaccine against Rotavirus Infection in the Russian Federation. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2017;14(6):501–507. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v14i6.1833>]
23. Гречуха Т.А., Ткаченко Н.Е., Намазова-Баранова Л.С. Новые возможности профилактики инфекционных заболеваний. Вакцинация от ротавирусной инфекции // *Педиатрическая фармакология*. — 2013. — Т. 10. — № 6. — С. 6–9. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v10i6.890> [Grechukha TA, Tkachenko NE, Namazova-Baranova LS. New Prevention Opportunities of Infectious Diseases. Vaccination Against Rotavirus. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2013;10(6):6–9. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v10i6.890>]
24. Гречуха Т.А., Галицкая М.Г., Гайворонская А.Г., Намазова-Баранова Л.С. Ротавирусная инфекция. Как действительно защитить детей от тяжелых гастроэнтеритов? // *Педиатрическая фармакология*. — 2013. — Т. 10. — № 5. — С. 14–17. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v10i5.817> [Grechukha TA, Galitskaya MG, Gayvoronskaya AG, Namazova-Baranova LS. Rotavirus Infection. How to Really Protect Children from Severe Gastroenteritis? *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2013;10(5):14–17. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v10i5.817>]
25. Рота-В-Эйд®. Инструкция по применению лекарственного препарата ЛП-007108. [Rota-V-Eid. Instructions for use of the drug ЛП-007108. (In Russ).]
26. Skansberg A, Sauer M, Tan M, et al. Product review of the rotavirus vaccines ROTASIL, ROTAVAC, and Rotavin-M1. *Hum Vaccin Immunother*. 2021;17(4):1223–1234. doi: <https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1804245>

27. Zade JK, Kulkarni PS, Desai SA, et al. Bovine rotavirus pentavalent vaccine development in India. *Vaccine*. 2014;32 Suppl 1:A124–A128. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.03.003>
28. Kulkarni PS, Desai S, Tewari T, et al. A randomized Phase III clinical trial to assess the efficacy of a bovine-human reassortant pentavalent rotavirus vaccine in Indian infants. *Vaccine*. 2017;35(45):6228–6237. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.09.014>
29. Isanaka S, Guindo O, Langendorf C, et al. Efficacy of a Low-Cost, Heat-Stable Oral Rotavirus Vaccine in Niger. *N Engl J Med*. 2017;376(12):1121–1130. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609462>
30. Фельдблюм И.В., Субботина К.А., Рычкова О.А. и др. Реактогенность, безопасность и иммунологическая эффективность вакцины для профилактики ротавирусной инфекции пентавалентной живой при иммунизации детей (результаты многоцентрового клинического исследования) // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. — 2020. — Т. 97. — № 4. — С. 363–374. — doi: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-4-9> [Feldblum IV, Subbotina KA, Rychkova OA, et al. Reactogenicity, safety and immunological efficacy of the live, pentavalent rotavirus vaccine in childhood immunization (results of the multicenter clinical trial). *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology = Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2020;97(4):363–372. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-4-9>]
31. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 06 декабря 2021 г. № 1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показателям». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated December 06, 2021 № 1122n “Ob utverzhdenii natsional’nogo kalendarya profilakticheskikh privivok i kalendarya profilakticheskikh privivok po epidemicheskim pokazaniyam”.]
32. Armah GE, Sow SO, Breiman RF, et al. Efficacy of pentavalent rotavirus vaccine against severe rotavirus gastroenteritis in infants in developing countries in sub-Saharan Africa: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9741):606–614. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60889-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60889-6)
33. Zaman K, Dang DA, Victor JC, et al. Efficacy of pentavalent rotavirus vaccine against severe rotavirus gastroenteritis in infants in developing countries in Asia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9741):615–623. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60755-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60755-6)
34. План по реализации Стратегии развития иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 года (утв. Распоряжением Правительства Российской Федерации от 29 марта 2021 г. № 774-п). [Plan po realizatsii Strategii razvitiya immunoprofilaktiki infektsionnykh boleznei na period do 2035 goda (approved by the Testament of the Government of the Russian Federation dated March 29, 2021 № 774-p). (In Russ).]

Статья поступила: 05.12.2022, принята к печати: 16.12.2022

The article was submitted 05.12.2022, accepted for publication 16.12.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, д.м.н., профессор, академик РАН [**Leyla S. Namazova-Baranova**, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **адрес:** 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, строение 1 [**address:** 1/1 Fotievoy Str., Moscow, 119333, Russian Federation]; **e-mail:** leyla.s.namazova@gmail.com; **eLibrary SPIN:** 1312-2147

Федосеевко Марина Владиславовна, к.м.н. [**Marina V. Fedoseenko**, MD, PhD]; **e-mail:** titovamarina@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 6339-5386

Калюжная Татьяна Анатольевна, к.м.н. [**Tatiana A. Kaliuzhnaia**, MD, PhD]; **e-mail:** kaliuzhnaiatatiana83@gmail.com; **eLibrary SPIN:** 5155-8995

Шахтактинская Фируза Чингизовна, к.м.н. [**Firuza Ch. Shakhtaktinskaya**, MD, PhD]; **e-mail:** doc.firuza@gmail.com; **eLibrary SPIN:** 2550-3746

Толстова Светлана Васильевна [**Svetlana V. Tolstova**, MD]; **e-mail:** tolsto4eva@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 1130-3833

Сельвян Аревалуис Месроповна [**Arevaluis M. Selvyan**, MD]; **e-mail:** arev.92@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 7288-6321