

Эффективность и безопасность вакцин для профилактики ротавирусной инфекции

В. А. Шевцов, Е. Э. Евреинова*, И. Н. Индикова, Л. М. Хантиминова, Д. В. Горенков, А. В. Рукавишников

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

Ротавирусная инфекция вызывает острый гастроэнтерит и является одной из основных причин приводящей к смерти от тяжелой дегидратирующей диареи у детей младше 5 лет во всем мире. Живые аттенуированные ротавирусные вакцины являются единственным средством профилактики тяжелых форм заболевания. Цель работы — анализ двадцатилетнего опыта иммунопрофилактики ротавирусной инфекции в мире. Представлены результаты анализа эффективности и безопасности при одновременном применении вакцин Rotarix® (Бельгия) и RotaTeq® (США) против ротавирусной инфекции в государствах Европейского региона ВОЗ, Европейского Союза (ЕС) и других стран. Рассмотрены вопросы разработки корреляционных показателей иммунной защиты вакцин, а также экспертная оценка эффективности и безопасности новых вакцин Rotavac® и Rotasii® (Индия) в клинических исследованиях. Проведен анализ мирового опыта их применения в странах, в которых детская смертность от диареи не регистрируется. Обобщены результаты клинических исследований по применению новых вакцин, преквалифицированных ВОЗ в 2018 г., в регионах, в которых регистрируется высокая детская смертность от диареи. Обоснована целесообразность массовой вакцинации. Установлено, что вакцинация не только уменьшает количество случаев госпитализаций иммунизированных детей, но и обеспечивает формирование популяционного иммунитета. Вакцины Rotarix® и RotaTeq® разрешены к применению или включены в национальные календари профилактических прививок многих стран, но вакцинация в большинстве государств не является обязательной. Охват вакцинацией в странах ЕС — 24 %. Для снижения имеющегося риска предназначены альтернативные схемы вакцинации живыми аттенуированными вакцинами на основе штаммов, выделенных от новорожденных детей, а также парентеральными ротавирусными вакцинами, которые не способны к размножению в кишечнике. Сделан вывод о том, что внедрение живых ротавирусных вакцин в календарь профилактических прививок должно сопровождаться изучением частоты возникновения инвагинации тонкого кишечника до и после введения массовой иммунизации и проведением мероприятий по активному фармаконадзору.

Ключевые слова: ротавирусная инфекция; живые аттенуированные вакцины; нереплицирующиеся вакцины; эффективность и безопасность вакцин; инвагинация; популяционный иммунитет

Для цитирования: Шевцов ВА, Евреинова ЕЭ, Индикова ИН, Хантиминова ЛМ, Горенков ДВ, Рукавишников АВ. Эффективность и безопасность вакцин для профилактики ротавирусной инфекции. *БИО-препараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2019;19(4):215–224. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2019-19-4-215-224>

Контактное лицо: Евреинова Елена Эдуардовна; Evreinova@expmed.ru

Vaccine Safety and Efficacy in Preventing Rotavirus Infection

V. A. Shevtsov, E. E. Evreinova*, I. N. Indikova, L. M. Khantimirova, D. V. Gorenkov, A. V. Rukavishnikov

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

The rotavirus infection causes acute gastroenteritis and is a major cause of lethal severe dehydrating diarrhoea in children under 5 years of age worldwide. Live attenuated rotavirus vaccines are the only means of preventing severe forms of the disease. The aim of the study was to analyse the twenty-year international experience of prophylactic immunisation against rotavirus infection. The paper summarises safety and efficacy data on the long-term use of Rotarix® (Belgium) and RotaTeq® (USA) for the prevention of rotavirus infection in the WHO European Region, the European Union and other countries. It addresses the development of correlates of immune protection for vaccines as well as evaluation of efficacy and safety of the new vaccines Rotavac® and Rotasii® (India) in clinical trials. The authors analysed international experience of using the vaccines in countries that do not keep records of infant mortality from diarrhoea. The study summarises the results of clinical studies on the use of new vaccines prequalified by WHO in 2018 in regions with high rates of infant mortality from diarrhoea. It was demonstrated that vaccination not only reduces the rates of hospital admission of immunised children, but also contributes to the development of herd immunity. Rotarix® and RotaTeq® vaccines are authorised or included in the national immunisation schedules of many countries, but this type of vaccination is not mandatory in most of these countries. Vaccination coverage in the EU countries is about 24 %. Alternative vaccination schemes using live attenuated vaccines based on strains derived from newborn children, and parenteral rotavirus vaccines which do not replicate in the intestine may help reduce existing risks. It was concluded that the introduction of live rotavirus vaccines in immunisation schedules should be accompanied by the analysis of incidence of intussusception of the

small intestine before and after the introduction of mass immunisation, and by active pharmacovigilance.

Key words: rotavirus infection; live attenuated vaccine; non-replicating vaccines; efficacy and safety of vaccines; intussusception; herd immunity

For citation: Shevtsov VA, Evreinova EE, Indikova IN, Khantimirova LM, Gorenkov DV, Rukavishnikov AV. Vaccine safety and efficacy in preventing rotavirus infection. *BIOPreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = BIOPreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2019;19(4):215–224. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2019-19-4-215-224>

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

Ротавирусная инфекция (РВИ) вызывает острый гастроэнтерит и является во всем мире одной из основных причин тяжелой дегидратирующей диареей у детей младше 5 лет¹. Симптомы острого гастроэнтерита при РВИ у детей младше пяти лет включают водянистую диарею, рвоту и лихорадку. Тяжелая форма заболевания вызывает обезвоживание организма и заканчивается смертью. Ротавирус обладает высокой устойчивостью в окружающей среде, распространяется фекально-оральным, капельным или контактным путем передачи. Вакцинация против РВИ предотвращает заболевание и летальный исход, тогда как грудное вскармливание, применение антибиотиков, низкоосмолярных солей для пероральной регидратации (oral rehydration solution, ORS), препаратов цинка облегчают состояние больных. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) предложено деление стран по уровню доходов и регистрируемой смертности, в том числе смертности от диареи среди детей младше пяти лет². ВОЗ рекомендует включение вакцин против РВИ в национальные календари профилактических прививок всех стран. Для стран регионов Южной, Юго-Восточной и Юго-Западной Азии, а также Африки к югу от Сахары, в которых регистрируют высокую детскую смертность от диареи, первоочередное внедрение данных вакцин является обязательным³. Приоритетность включения вакцин против РВИ в национальный календарь профилактических прививок определяется государством в зависимости от уровня регистрируемой детской смертности от диареи, экономических и социальных факторов.

В настоящее время против РВИ применяют живые аттенуированные вакцины. В Европейском Союзе (ЕС) и США с 2006–2008 гг. разрешены к применению вакцины RotaTeq™ (Merck & Co. Inc, США) и Rotarix™ (GlaxoSmithKline, Бельгия). С 2018 г. на международном уровне доступны прекавалифицированные ВОЗ вакцины Rotavac™ (Индия) и RotaSiil™ (Индия), эффективность и безопасность которых была подтверждена только в Индии и в странах Африки. В этих странах отличий по эффективности от прекавалифицированных ранее вакцин RotaTeq™ и Rotarix™ установлено не было⁴.

По результатам изучения эффективности и безопасности, а также на основании опыта длительного применения живых аттенуированных ротавирусных вакцин RotaTeq™ и Rotarix™, включенных в национальные календари прививок ряда стран, была отмечена их высокая эффективность для снижения дет-

ской смертности от диареи и сделан вывод о превышении пользы над риском при их использовании⁵.

Эффективность применения вакцин в странах, где детская смертность от диареи не регистрируется, определяется на основе изменения статистики заболеваемости тяжелыми формами ротавирусного гастроэнтерита. Основным риском при вакцинации является повышение вероятности инвагинации тонкого кишечника у привитых по сравнению с установленным уровнем идиопатической инвагинации. ВОЗ рекомендованы клинические исследования по оценке идиопатической инвагинации до введения ротавирусных вакцин в национальный календарь прививок и широкие исследования в рамках активного надзора за безопасностью вакцин после начала массовой иммунизации.

Цель работы — обзор двадцатилетнего опыта иммунопрофилактики ротавирусной инфекции в мире. Задачами исследования было изучение актуальных данных по охвату вакцинацией против ротавирусной инфекции в государствах Европейского региона ВОЗ и других странах, публикаций по разработке корреляционных показателей иммунной защиты, безопасности вакцин в клинических исследованиях, а также анализ целесообразности иммунопрофилактики по результатам их длительного применения в различных странах.

Целесообразность иммунопрофилактики ротавирусной инфекции

В соответствии с рекомендациями календаря прививок против РВИ государств ЕС⁶ и с рекомендациями календаря прививок против РВИ в Канаде⁷, календарей прививок в других странах, в которых уровень детской смертности от диареи низкий или не регистрируется, вакцины RotaTeq™ и Rotarix™ могут быть включены в национальные календари профилактических прививок, но их применение не носит обязательного характера. На принятие уполномоченными органами в области здравоохранения положительного решения о целесообразности и обязательности массовой вакцинации существенным образом влияет стоимость и источник финансирования для курса вакцинации, а также вопросы индивидуальной безопасности при иммунизации⁸ [1–8]. На популяционном уровне существуют риски, связанные с возможной недостаточной эффективностью вакцины против новых штаммов ротавирусов, возможностью возникновения реассортантов с нежелательными

¹ Rotavirus vaccines. WHO position paper – January 2013. *Wkly Epidemiol Rec*. 2013;88(5):49–64.

² List of member states by WHO region and mortality stratum. https://www.who.int/whr/2003/en/member_states_182-184_en.pdf

³ Rotavirus vaccines. WHO position paper — January 2013. *Wkly Epidemiol Rec*. 2013;88(5):49–64.

⁴ Summary of key characteristics of currently WHO-prequalified rotavirus vaccines. https://www.who.int/immunization/diseases/rotavirus/WHO_Summary_xtics_PQ'd_rotav_vaccines.PDF?ua=1

⁵ Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 11–12 December 2013. *Wkly Epidemiol Rec*. 2014;89(7):53–60. https://www.who.int/vaccine_safety/committee/reports/wer8907.pdf?ua=1

⁶ Rotavirus infection: recommended vaccinations. European Centre for Disease Prevention and Control. <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=32&SelectedCountryIdByDisease=-1>

⁷ Canada's provincial and territorial routine (and catch-up) vaccination routine schedule programs for infants and children. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/provincial-territorial-immunization-information/provincial-territorial-routine-vaccination-programs-infants-children.html>

⁸ VIEW-hub report: Global vaccine introduction and implementation. International vaccine access center. 2018. https://www.jhsph.edu/ivac/wp-content/uploads/2018/08/VIEW-hub_Report_Jun2018.pdf

ми эпидемиологическими характеристиками при вакцинации ослабленных детей [5–7] и увеличением вероятности развития инвагинации тонкого кишечника у привитых⁹.

Вакцинация не только уменьшает количество случаев госпитализации иммунизированных детей, но и обеспечивает формирование популяционного иммунитета, наблюдаемого даже в соседних государствах. В настоящее время вакцины RotaTeq™ и Rotarix™ защищают от возникающих новых штаммов ротавирусов, подтипы которых отличаются от штаммов, включенных в вакцины против РВИ¹⁰. Популяционный иммунитет приводит к снижению количества случаев заболеваний ротавирусным гастроэнтеритом, требующих госпитализации, и таких осложнений РВИ, как почечная недостаточность, судороги, энцефалит и энцефалопатия [9–11]. Все это способствует значительному снижению затрат на медицинское обслуживание как в амбулаторном, так и госпитальном секторах (с учетом внутривенных инфекций)¹¹ [12].

Целесообразность массовой вакцинации в странах мира связана с оценкой бюджетных затрат на ее проведение в соответствии с предлагаемыми ВОЗ механизмами оценки¹² [13–15]. Наиболее целесообразно введение массовой вакцинации [1], при этом вакцинация по эпидемиологическим показаниям в России¹³ или целевая вакцинация в странах Европейского региона ВОЗ [1] могут рассматриваться как ее более экономичная альтернатива.

Вместе с тем уполномоченные органы здравоохранения ряда стран или региональных отделений в государствах Европейского региона ВОЗ (Франция, Дания, Швеция, Испания и некоторые другие) в связи с низкой детской смертностью от диареи не считают целесообразным финансировать вакцинацию против РВИ на национальном уровне.

Международные консультативные группы ROTA (The Rotavirus Organization of Technical Allies) и GRADE (The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), сотрудничающие с ВОЗ, оказывают информационную поддержку уполномоченным органам в области здравоохранения и населению, способствуют внедрению массовой вакцинации. В странах с более высоким доходом и низкой смертностью показатели госпитализации оказывают большее влияние на структуру затрат¹⁴. В Российской Федерации массовая вакцинация против ротавирусного гастроэнтерита считается экономически обоснованной и поддерживается Правительством Российской Федерации, Министерством здравоохранения и Союзом педиатров России [16–18]. Согласно расчетам [17], ежегодная вакцинация 95 % новорожденных в Российской Федерации позволит в течение первых 10 лет снизить затраты на 45,31 млрд руб., из них 18,98 млрд руб. — затра-

ты на амбулаторные случаи ротавирусного гастроэнтерита, 26,33 млрд руб. — на случаи ротавирусного гастроэнтерита, потребовавшие госпитализации. Предотвращенные затраты системы здравоохранения составят при этом 20,04 млрд руб., предотвращенные не прямые затраты — 25,27 млрд руб.

Вакцины для профилактики ротавирусной инфекции

Живые вакцины против ротавирусного гастроэнтерита первого поколения представляли собой аттенуированные штаммы ротавирусов животных: ротавирусов обезьян RRV (Rhesus Rotavirus Vaccine Strain MMU18006 G3P5B[3]), бычьих — NCDV (Bovine Rotavirus Vaccine Strain RIT4237 G6[P6], UK G6[P5]), WC3 (Bovine Rotavirus Vaccine Strain WC3 G6 P7 [5]), ягненка LLR G10P[12] (Lanzhou lamb rotavirus vaccine). Эффективность вакцин против ротавирусного гастроэнтерита (на основе штамма RIT4237) колебалась от 0 до 64 %, а против тяжелых форм — от 0 до 84 %. Вакцины не обеспечивали воспроизводимой гетеротипичной защиты [19, 20]. В дальнейшем производственные вакцинные штаммы были применены в разработке вакцин второго поколения. Из них были получены реассортанты эпидемиологически важных серотипов штаммов ротавируса человека G1–G4 и штаммов ротавируса животных, способных размножаться в кишечнике человека, не вызывая заболевания. На основе штамма ротавируса обезьян резус RRV и штамма ротавируса телят UK были разработаны тетравалентные вакцины RRV-TV и BRV-TV (резус ротавирусная вакцина и бычья ротавирусная вакцина). Реактогенность, иммуногенность и эффективность двух доз каждой из вакцин (RRV-TV и BRV-TV) в сравнении с плацебо определяли в двух параллельных клинических исследованиях, проведенных в 1997 г. в Финляндии. Для обеих вакцин была установлена сходная эффективность: 68–69 % против любого вида ротавирусного гастроэнтерита и 88–100 % против тяжелых форм ротавирусного гастроэнтерита в течение первого эпидемического сезона [21, 22].

Первая лицензированная вакцина RotaShield® (Wyeth Lederle Vaccines and Pediatrics, Marietta, Pennsylvania, США) (RRV-TV) была разрешена к применению в США. Она содержала 3 реассортантных штамма, имевших по 10 генов аттенуированного штамма RRV и по одному гену ротавируса человека, кодирующему VP7 серотипов G1, G2, G4, и штамм RRV с антигеном VP7 серотипа G3. Для нейтрализации желудочного сока в состав препарата был введен буферный раствор. По результатам пострегистрационного надзора лицензия была отозвана производителем вакцины [21, 22].

В 2005 г. лицензия на разработку, производство и реализацию реассортантных поливалентных вакцин на основе штамма

⁹ Available rotavirus vaccine products. A global recommendation. The Rotavirus Organization of Technical Allies. 2018. <http://rotacouncil.org/vaccine-evidence/available-rotavirus-vaccine-products>

How to use and interpret findings from qualitative evidence syntheses assessed using the CERQual approach. A practical guide for decision makers in health and social care and other users. The GRADE-CERQual Project Group. 2018. <https://drive.google.com/file/d/1tF0rhDmihpzd3B6BDFHcD8msDu1rqYjR/view>

¹⁰ Generic protocol for monitoring impact of rotavirus vaccination on gastroenteritis disease burden and viral strains (WHO/IVB/08.16). WHO; 2008.

¹¹ Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 11–12 December 2013. Wkly Epidemiol Rec. 2014;89(7):53–60. https://www.who.int/vaccine_safety/committee/reports/wer8907.pdf?ua=1

¹² European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC Expert opinion on rotavirus vaccination in infancy. <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/rotavirus-vaccination-expert%20opinion-september-2017.pdf>

Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 11–12 December 2013. Wkly Epidemiol Rec. 2014;89(7):53–60. https://www.who.int/vaccine_safety/committee/reports/wer8907.pdf?ua=1

¹³ Вакцинопрофилактика ротавирусной инфекции у детей. Минздрав России, Союз педиатров России; 2017. https://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_vri.pdf

Приказ Минздрава России от 21.03.2014 № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемиологическим показаниям».

¹⁴ Rotavirus: common, severe, devastating, preventable. ROTA Council; 2016. <http://rotacouncil.org/wp-content/uploads/2016/03/White-paper-FINAL-v2.pdf>

УК ротавируса крупного рогатого скота для производства дешевых региональных вакцин была передана Национальным институтом здоровья США производителям в Китае, Индии и Бразилии. Предполагалось, что в состав вакцины будут включены дополнительные штаммы-реассортанты, содержащие гены, экспрессирующие VP7 с серотипом G8 и G9 ротавируса человека [21].

На основе штамма УК ротавируса крупного рогатого скота в Индии была разработана вакцина Rotasiil® (Serum Institute of India), которая содержит реассортанты штаммов ротавируса человека и штамма ротавируса крупного рогатого скота, экспрессирующие антигены с типовой специфичностью G1, G2, G3, G4 и G9 [23, 24].

На основе штамма Wistar Calf 3 (WC3) и штамма ротавируса человека Wa-DS-1 была разработана вакцина RotaTeq™ (Merck & Co. Inc, США), содержащая антигены пяти реассортантных штаммов ротавируса, геномы которых экспрессируют белки VP7 (G1–G4) и VP4 (P1A[8]) ротавируса человека и белки VP7(G6) и VP4 (P7[5]) ротавируса телят¹⁵ [20].

Другое направление разработки живых вакцин предусматривает создание моновалентной вакцины на основе ослабленного штамма ротавируса человеческого происхождения [20]. На основе G1P[8]-Ва-подобного штамма ротавируса человека (RIX4414), аттенуированного путем многократного пассирования на культуре клеток Vero, создана моновалентная вакцина Rotarix™ (GlaxoSmithKline Biologicals Rixensart, Бельгия)¹⁶. На основе аттенуированного путем многократного пассирования на культуре клеток Vero местного штамма КН0118-2003 типа G1P[8], выделенного от больного ребенка во Вьетнаме, была разработана вакцина Rotavin-M1 (Center for Research and Production of Vaccines and Biologicals (POLYVAC), Вьетнам) [20, 25]. На основе местного штамма 116E, выделенного от новорожденного ребенка, являющегося естественным человеком-бычьим реассортантным штаммом, создана вакцина Rotavac™ (Bharat Biotech International Limited, Hyderabad, Индия) [20, 26]. Продолжаются клинические исследования моновалентной вакцины RV3-BB (G3P[6]), созданной на основе естественно-аттенуированного штамма ротавируса, выделенного от новорожденного ребенка в Мельбурне [20, 27].

В целях совершенствования специфической профилактики проводится разработка ротавирусных вакцин следующего поколения, эффективных и безопасных (не способных размножаться в организме вакцинируемого) — нереплицирующихся вакцин для парентерального применения (НВПП). На различных этапах исследований находятся инактивированные вакцины (цельновирионная вакцина на основе G1P[8]), рекомбинантные субъединичные вакцины (на основе гибридных рекомбинантных белков VP8 P[8], P[4] или P[6] генотипов ротавируса человека), вакцины на основе вирусоподобных частиц [20, 28–30].

Корреляционные показатели иммунной защиты при определении эффективности вакцины

До начала массового применения клиническая эффективность ротавирусных вакцин изучалась по снижению таких показателей, как смертность, частота случаев тяжелых форм

ротавирусного гастроэнтерита и гастроэнтерита всех форм тяжести [31].

Была установлена корреляция нескольких гуморальных факторов¹⁷ как с защитой от инфекции, так и со степенью тяжести ротавирусного гастроэнтерита. В качестве корреляционных показателей иммунной защиты в клинических исследованиях применяли показатели гуморального ответа: среднегеометрические титры иммуноглобулинов (IgA, IgG), мукозального иммуноглобулина A (IgA) и данные по сероконверсии [31–38].

Выбор среднегеометрического титра IgA оказался успешным, так как была установлена обратная зависимость между общей детской смертностью до 5 лет, эффективностью вакцинации и титром IgA. Титр сывороточного ротавирус-специфического IgA рассматривается как показатель иммуногенности вакцины, коррелирующий с эффективностью вакцины на популяционном уровне, что особенно характерно для стран с низким доходом и высокой детской смертностью от диареи [36, 37].

Была показана возможность использования в качестве корреляционного показателя иммунной защиты титра нейтрализующих антител к белкам G1 и титра анти-RV IgA, определяемых после третьего введения вакцины в курсе иммунизации RotaTeq™. Этот подход также применяли в клинических исследованиях эффективности вакцины при определении иммунного ответа и среднегеометрического титра антител (нейтрализующих антител и антител против P2-VP8-P[8] IgA и IgG) через 4 недели после третьей инъекции [29]. В ряде публикаций была рассмотрена возможность применения в качестве корреляционных показателей иммунной защиты определяемых в сыворотке крови при РВИ антител IgM и IgA из кишечника или их секреторного компонента [31, 35]. Изменение титра не обладающих нейтрализующей способностью интестинальных IgA в слюне, содержанием двенадцатиперстной кишки и фекалиях также может рассматриваться в качестве лабораторного маркера эффективности иммунитета против ротавирусов.

В связи с тем, что корреляционный показатель иммунной защиты до настоящего времени не установлен¹⁸ [31, 38], для живых ротавирусных вакцин изучали возможность использования других факторов иммунологического ответа (ASC-клеток, секретирующих антител и Т-клеток) [39, 40]. Многие исследователи при оценке эффективности вакцины как альтернативу корреляционным показателям иммунной защиты рассматривают так называемые «лабораторные маркеры» эффективности иммунитета, например уменьшение количества ротавирусов, выделяемых с фекалиями, что является прямым отражением способности вакцины подавлять размножение вируса в кишечнике [41]. Увеличение концентрации эпидермального фактора роста (epidermal growth factor, EGF) в слюне может выступать в качестве лабораторного маркера эффективности иммунитета, так как РВИ связана с повышением экспрессии гена IFI27 в подчелюстных слюнных железах. Кроме того, концентрация EGF в слюне коррелирует с продолжительностью госпитализации при ротавирусном гастроэнтерите [42].

¹⁵ Highlights of prescribing information. RotaTeq (Rotavirus Vaccine, Live, Oral, Pentavalent). https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/r/rotateq/rotateq_pi.pdf

¹⁶ Highlights of prescribing information. ROTARIX (Rotavirus Vaccine, Live, Oral). https://www.gsksource.com/pharma/content/dam/GlaxoSmithKline/US/en/Prescribing_Information/Rotarix/pdf/ROTARIX-PI-PIL.PDF

¹⁷ Guidelines to assure the quality, safety and efficacy of live attenuated rotavirus vaccines (oral). WHO Technical Report Series No. 941; 2007. <https://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/rotavirus/Annex%203%20rotavirus%20vaccines.pdf>

¹⁸ Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations (WHO/BS/2016.2287). WHO; 2016.

WHO Expert Committee on Biological Standardization, sixty-seventh report. WHO Technical Report Series No. 1004; 2017. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255657/9789241210133-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Безопасность и реактогенность живых ротавирусных вакцин

При проведении постмаркетингового эпидемиологического надзора вакцин против РВИ было выявлено небольшое увеличение риска возникновения инвагинации кишечника (примерно 1–2 случая на 100 тысяч привитых детей младшего возраста) после введения первой дозы вакцины. Инвагинация кишечника — смешанный вариант кишечной непроходимости, обусловленный, как правило, изоперистальтическим внедрением проксимального участка кишки в дистальный¹⁹. Число зарегистрированных случаев идиопатической инвагинации различается в разных странах и составляет в среднем 74 случая на 100 тысяч детей младше одного года жизни (от 9 до 328 случаев на 100 тысяч детей младше одного года жизни) [43]. Из них 2/3 — дети грудного (от 4 до 9 месяцев) возраста, большей частью мальчики²⁰. В Российской Федерации частота острой кишечной непроходимости составляет около 5 заболевших на 100 тысяч человек, являясь причиной от 3 до 5 % поступлений больных в хирургические стационары²¹.

В качестве одного из возможных факторов развития кишечной непроходимости рассматриваются вирусные и бактериальные инфекции. По результатам ретроспективного изучения сохраненных образцов фекалий детей с инвагинацией кишечника и контрольных групп показано, что при инвагинациях выявляются преимущественно не бактериальные патогены (*Campylobacter* spp., *Escherichia coli*, *Salmonella* spp., *Yersinia enterocolitica* и др.), а вирусы кишечной группы. При изучении фекальных образцов методами геномной амплификации в группе детей с подтвержденной инвагинацией вирусы выявляли чаще, чем в образцах фекалий детей без инвагинации. Преобладали аденовирусы группы С (HAdV-1, HAdV-2), энтеровирусы группы В, ротавирусы. Взаимосвязи между инвагинацией и выявлением норовирусов, риновирусов, астровирусов, пареховирусов, бокавирусов в фекалиях установлено не было [44–47].

Инвагинация тонкого кишечника в крайне редких случаях была отмечена после совместной иммунизации живыми оральными полиомиелитными вакцинами и ротавирусными вакцинами разных производителей [48, 49]. Ротавирусные вакцины RotaTeq™ и Rotarix™ могут повышать риск инвагинации в течение первых 7 сут после вакцинации [50, 51]. В США и Австралии было выявлено от 1 до 6 дополнительных случаев инвагинации на 100 тысяч вакцинированных [52]. У невакцинированных до одного года жизни инвагинации выявлялись с частотой от 33 до 101 на 100 тысяч детей в год [53]. Инвагинация после вакцинации была выявлена в Мексике, Бразилии, США, Франции, в то же время, в африканских странах не было обнаружено превышения числа инвагинаций в группе детей, иммунизированных вакциной [49].

При проведении клинических исследований вакцин Rotavac™ (Индия) и Rotasiil™ (Индия) в Индии и Африке повышение числа инвагинаций в группах иммунизированных детей по сравнению с числом инвагинаций в контрольных группах было незначительным [41, 51, 52]. Тем не менее польза от вакцинации против РВИ, благодаря профилактике развития тяжелой диареи и смертельного исхода в результате ротавирусного заболевания, намного превышает риск развития инвагинации кишечника²².

Причина различий в потенциальном риске инвагинации кишечника у детей вследствие вакцинации в разных странах не ясна, в настоящее время существуют предположения о следующих факторах:

- различие в возрасте при вакцинации;
- различие в эффективности вакцины (например, более низкая эффективность может быть связана с более низким риском инвазионного восприятия);
- гипотеза «триггера» (предполагает, что вакцинация может спровоцировать инвагинацию у восприимчивого человека, у которого инвагинация, возможно, развилась бы и без иммунизации, только в более поздний период) [4, 53, 54].

В связи с территориальными различиями в эффективности диагностики, лечения и исходах инвагинации рекомендуется изучение статистики частоты возникновения случаев инвагинации кишечника²³.

По данным ВОЗ²⁴, ротавирусные вакцины обладают благоприятным клиническим профилем безопасности и реактогенности, подобным профилю безопасности плацебо, и не увеличивают риск возникновения серьезных нежелательных реакций, включая риск инвагинации. Вместе с тем, низкий уровень достоверности не позволяет полностью исключить риски возникновения инвагинации при применении указанных вакцин [51]. Для дальнейшей оценки соотношения пользы и риска вакцин с учетом возможных различий в риске инвагинации в странах, где ротавирусные вакцины включены в национальные календари прививок, необходимо проводить активное наблюдение за выявлением инвагинаций и других нежелательных поствакцинальных реакций²⁵.

Схемы вакцинации и их эффективность

Уполномоченные органы государств принимают решение о включении вакцинации против РВИ в национальные календари прививок и устанавливают схемы вакцинации на основе рекомендаций ВОЗ по эффективности и безопасности вакцин²⁶, учитывая локальную эпидемиологическую ситуацию по РВИ и идиопатической инвагинации [55–57].

В ЕС с 2006 года²⁷ разрешены к применению вакцины RotaTeq™ (США) и Rotarix™ (Бельгия).

¹⁹ Инвагинация кишечника у детей. Клинические рекомендации. Минздрав России, Российская ассоциация детских хирургов; 2016. http://www.radh.ru/invaginacia_guidelines_new.pdf

²⁰ Vaccines and Biologicals. Acute intussusception in infants and children. Incidence, clinical presentation and management: a global perspective (WHO/V&B/02.19). WHO; 2002. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67720/WHO_V-B_02.19_eng.pdf

²¹ Инвагинация кишечника у детей. Клинические рекомендации. Минздрав России, Российская ассоциация детских хирургов; 2016. http://www.radh.ru/invaginacia_guidelines_new.pdf

²² Rotavirus vaccines: WHO position paper — January 2013. Wkly Epidemiol Rec. 2013;88(5):49–64. <http://www.who.int/wer/2013/wer8805.pdf>

²³ Meeting of the Global Advisory Committee on Vaccine Safety, June 2011. Wkly Epidemiol Rec. 2011;86(30):321–4. <https://www.who.int/wer/2011/wer8630.pdf?ua=1>

²⁴ Rotavirus vaccines: WHO position paper — January 2013. Wkly Epidemiol Rec. 2013;88(5):49–64. <http://www.who.int/wer/2013/wer8805.pdf>

²⁵ Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 6–7 December 2017. Wkly Epidemiol Rec. 2018;93(3):17–30. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259874/WER9303.pdf?sequence=1>

²⁶ Progress with the implementation of rotavirus surveillance and vaccines in countries of the WHO African Region, 2007–2016. Wkly Epidemiol Rec. 2017;92(44):673–80.

²⁷ Summary of product characteristics. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rotarix-epar-product-information_en.pdf
Summary of product characteristics https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rotateq-epar-product-information_en.pdf

Rotarix™ назначают в виде двух доз с интервалом не менее четырех недель. Первую дозу вводят ребенку старше шести недель. Рекомендуется завершить курс вакцинации до того, как ребенку исполнится 16 недель, но, в любом случае, не позднее 24-недельного возраста. Та же схема вакцинации может быть использована у детей, родившихся преждевременно (с 27-недельного гестационного возраста). Rotarix™ можно вводить одновременно с другими инактивированными вакцинами. Вакцину RotaTeq™ назначают в виде трех доз с интервалом не менее четырех недель между каждой дозой. Первую дозу вводят ребенку в возрасте от 6 до 12 недель. Рекомендуется, чтобы последняя доза была введена ребенку в возрасте от 20 до 22 недель. При необходимости вакцину можно назначать детям в возрасте до 32 недель. RotaTeq™ можно вводить одновременно с другими вакцинами, за исключением оральной вакцины против полиомиелита (необходим двухнедельный интервал между введениями данных вакцин). Вакциной RotaTeq™ можно иммунизировать недоношенных детей, если беременность длилась не менее 25 недель. В таком случае первая доза должна быть введена через шесть недель после рождения. В странах Европы обобщение опыта применения вакцин с 2006 г. показало высокую эффективность (95 %) вакцин против тяжелых форм болезни.

В государствах ЕС вакцинация по общим рекомендациям внедрена в 36 % стран. В Чешской Республике и Польше вакцинация не поддерживается государственным финансированием²⁸. Охват вакцинацией стран ЕС, по данным UNICEF²⁹ за 2017 год, составляет 24 %.

В Европейском регионе ВОЗ Программы иммунизации привели к сокращению на 60–90 % случаев госпитализаций и амбулаторных посещений при РВИ³⁰.

В Российской Федерации с 2012 г. зарегистрирована вакцина RotaTeq™, США (РотаТек®, вакцина для профилактики РВИ пентавалентная, живая, раствор для приема внутрь 1 доза; туба 2 мл; № ЛП-001865³¹). Вакцинация против РВИ проводится в рамках календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям (Приказ Минздрава России от 21.03.2014 № 125н, Приложение № 2) с учетом сроков введения вакцин Национального календаря профилактических прививок. По данным Государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году»³², за 2012–2017 гг. в нашу страну поступило 212310 доз вакцины, привито 76785 детей (в 2014 г. — 5904, в 2015 г. — 23268, в 2016 г. — 38023, в 2017 г. — 17956). Сделан вывод о том, что малые объемы иммунизации не могут существенно повлиять на течение эпидемического процесса в масштабах страны.

В США вакцинация зарегистрированными вакцинами против РВИ (RotaTeq™, США и Rotarix™, Бельгия) включена в Национальный календарь прививок для всех младенцев, начиная с возраста 2 месяцев. RotaTeq™ назначают в трех дозах (в возрасте 2, 4 и 6 месяцев). Rotarix™ назначают в двух дозах (в возрасте от 2 до 4 месяцев). Первая доза любой вакцины должна быть введена ребенку до достижения им возраста 15 недель. Кроме того, дети должны пройти весь курс вакцинации против РВИ до того, как им исполнится 8 месяцев. Охват вакцинацией составляет 88 (1 доза) и 73 % (последняя доза).

На основании рекомендации ВОЗ, благодаря программе Всемирного альянса по вакцинам и иммунизации (Global Alliance for Vaccines and Immunisation, GAVI), была субсидирована закупка преквалифицированных ВОЗ вакцин RotaTeq™ и Rotarix™ по цене 0,1–0,3 долларов США за дозу, которые, начиная с 2009 г., были введены в национальные программы иммунизации 72 стран мира с самым низким уровнем дохода. К настоящему времени ротавирусные вакцины RotaTeq™ и Rotarix™ внедрены более чем в 98 странах мира³³ с 70–99 % охватом детского населения для первой дозы вакцины и для полного курса³⁴.

В большинстве стран, включивших вакцину в календари прививок, применяют моновалентную вакцину Rotarix™. Пентавалентную вакцину RotaTeq™ применяют 74 страны, одновременно оба типа вакцин применяют 7 стран. В странах с низкой детской смертностью от диареи эффективность вакцин RotaTeq™ и Rotarix™ против тяжелых форм ротавирусного гастроэнтерита оценена как высокая [51, 58, 59]. Многолетний опыт применения показал, что эффективность ротавирусных вакцин в странах с высокой детской смертностью была существенно ниже [60–63]. Низкая эффективность вакцин из штаммов ротавируса с генотипом P[8] (Rotarix™, RotaTeq™) в клинических исследованиях наблюдается в регионах Африки и Юго-Восточной Азии, в которых большая часть детской популяции восприимчива к циркулирующим штаммам ротавирусов с генотипом P[6]. Предполагается, что успешному иммунному ответу на живые вирусные вакцины у детей в странах с высокой детской смертностью препятствует совокупность различных факторов: наличие антител в материнском молоке, интерференция с живой полиомиелитной вакциной, отличия в составе микробиома кишечника, энтеропатия, недоедание. После массовой иммунизации в 40 странах южной части Африки число случаев госпитализации сократилось на 33 %, что существенно снизило смертность и расходы в госпитальном секторе [51, 64–68]. С 2018 г. на международном уровне доступны преквалифицированные ВОЗ вакцины Rotavac™ (Индия) и RotaSiil™ (Индия), эффективность и безопасность которых была подтверждена в Индии и странах Африки. Отличий по эффек-

²⁸ Rotavirus infection: recommended vaccinations. European Centre for Disease Prevention and Control. <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=32&SelectedCountryIdByDisease=-1>

²⁹ Global and regional immunization profile. WHO vaccine-preventable disease monitoring system; 2019 global summary. https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/gv_eurprofile.pdf?ua=1

³⁰ European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC Expert opinion on rotavirus vaccination in infancy. <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/rotavirus-vaccination-expert%20opinion-september-2017.pdf>

³¹ Вакцинопрофилактика ротавирусной инфекции у детей. Руководство по профилактике заболевания/синдрома. Минздрав России, Союз педиатров России; 2017. https://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_vri.pdf

³² <https://rospotrebнадзор.ru/upload/iblock/798/gosudarstvennyy-doklad-o-sostoyanii-sanitarno-epidemiologicheskogo-blagopoluchiya-naseleniya-v-rossiyskoy-federatsii-v-2018-godu.pdf>

³³ Reported estimates of Rota1 coverage. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system 2019 global summary. http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/timeseries/tscoveragerota1.html

³⁴ Global introduction status. ROTA Council. <http://rotacouncil.org/vaccine-introduction/global-introduction-status/>

Reported estimates of Rota1 coverage. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system 2019 global summary. http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/timeseries/tscoveragerota1.html

VIEW-hub report: Global vaccine introduction and implementation. International vaccine access center. 2018. https://www.jhsph.edu/ivac/wp-content/uploads/2018/08/VIEW-hub_Report_Jun2018.pdf

тивности в странах с низким доходом с преквалифицированными ранее вакцинами установлено не было³⁵ [51].

Для моновалентной вакцины Rotavac™, содержащей натуральный реассортантный штамм G9P[11], выделенный в 1980 г. в Нью-Дели (Индия) от младенца с бессимптомным течением инфекции, предложена также схема вакцинации при рождении (0–5 сут). Введение первой дозы вакцины в наиболее ранний период младенчества, сразу после рождения, когда идиопатические инвагинации не наблюдаются, может снизить риск инвагинации тонкого кишечника. Эта схема учитывает особенности развития иммунитета у новорожденных (отсутствие плазматических клеток), отсутствие молочивных антител до начала грудного вскармливания, а также материнских секреторных IgA, которые не проходят через плаценту. Кроме того, в это время неблагоприятные факторы желудочно-кишечного тракта оказывают на вакцинный вирус минимальное негативное действие [26, 27, 30]. Для ранней иммунизации предложено использование вакцины RV3-BB на основе полностью человеческого штамма ротавируса G3P[6], выделенного в Мельбурне (Австралия) в 1975 году [26, 30].

Разрабатываемые НВПП, не увеличивающие риск инвагинации, способны снизить заболеваемость ротавирусной диареей среди детей младше пяти лет в странах с низким уровнем смертности от диареи³⁶.

Заключение

ВОЗ рекомендует включать живые аттенуированные вакцины против РВИ в национальные программы иммунизации и указывает на необходимость их обязательного применения в странах, где регистрируется высокая смертность от диареи у детей в возрасте менее 5 лет.

Данные по безопасности ротавирусных вакцин не позволяют полностью исключить риски развития такой серьезной нежелательной реакции, как инвагинация кишечника.

Учитывая низкую смертность от диареи среди детей младше 5 лет и незначительную заболеваемость РВИ в Российской Федерации, оправдано включение вакцинации против РВИ в Национальный календарь профилактических прививок Российской Федерации по эпидемическим показаниям. В соответствии с международным опытом применения ротавирусных вакцин дополнительно необходимы организация системы по активному фармаконадзору и установление уровня частоты возникновения инвагинации тонкого кишечника среди вакцинированных и не вакцинированных детей декретированного возраста.

В целях минимизации рисков, связанных с применением живых аттенуированных ротавирусных вакцин, необходимо продолжение научных исследований в области разработки вакцин для парентерального введения, не способных к репликации в организме иммунизированных.

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

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

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

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

Литература/References

1. Bruijning-Verhagen P, Mangen MJ, Felderhof M, Hartwig NG, van Houten M, Winkel L, et al. Targeted rotavirus vaccination of high-risk infants; a low cost and highly cost-effective alternative to universal vaccination. *BMC Med.* 2013;11:112. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-112>
2. Rheingans RD, Antil L, Dreibelbis R, Podewils LJ, Bresee JS, Parashar UD. Economic costs of rotavirus gastroenteritis and cost-effectiveness of vaccination in developing countries. *J Infect Dis.* 2009;200(Suppl. 1):S16–27. <https://doi.org/10.1086/605026>
3. Haider S, Chaikledkaew U, Thavnorncharoensap M, Youngkong S, Islam MA, Thakkinian A. Systematic Review and Meta-Analysis of Cost-effectiveness of Rotavirus Vaccine in Low-Income and Lower-Middle-Income Countries. *Open Forum Infect Dis.* 2019;6(4):ofz117. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofz117>
4. Parez N, Giaquinto C, Du Roure C, Martinon-Torres F, Spoulou V, Van Damme P, Vesikari T. Rotavirus vaccination in Europe: drivers and barriers. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(5):416–25. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70035-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70035-0)
5. Ricciardi GW, Toumi M, Weil-Olivier C, Ruitenberg EJ, Dankó D, Duru G, et al. Comparison of NITAG policies and working processes in selected developed countries. *Vaccine.* 2015;33(1):3–11. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.09.023>
6. St-Martin G, Lindstrand A, Sandbu S, Fischer TK. Selection and interpretation of scientific evidence in preparation for policy decisions: a case study regarding introduction of rotavirus vaccine into National Immunization Programs in Sweden, Norway, Finland, and Denmark. *Front Public Health.* 2018;6:131. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2018.00131>
7. Bernstein DI. Rotavirus vaccines: mind your Ps and Gs. *J Infect Dis.* 2018;218(4):519–21. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy203>
8. Tate JE, Parashar UD. Approaches to monitoring intussusception following rotavirus vaccination. *Expert Opin Drug Saf.* 2019;18(1):21–7. <https://doi.org/10.1080/14740338.2019.1561857>
9. Pollard SL, Malpica-Llanos T, Friberg IK, Fischer-Walker C, Ashraf S, Walker N. Estimating the herd immunity effect of rotavirus vaccine. *Vaccine.* 2015;33(32):3795–800. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.06.064>
10. Burke RM, Tate JE, Dahl RM, Aliabadi N, Parashar UD. Rotavirus vaccination is associated with reduced seizure hospitalization risk among commercially insured US children. *Clin Infect Dis.* 2018;67(10):1614–6. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy424>
11. Payne DC, Baggs J, Zerr DM, Klein NP, Yih K, Glanz J, et al. Protective association between rotavirus vaccination and childhood seizures in the year following vaccination in US children. *Clin Infect Dis.* 2014;58(2):173–7. <https://doi.org/10.1093/cid/cit671>
12. Standaert B, Strens D, Li X, Schecroun N, Raes M. The sustained rotavirus vaccination impact on nosocomial infection, duration of hospital stay, and age: the RotaBIS study (2005–2012). *Infect Dis Ther.* 2016;5(4):509–24. <https://doi.org/10.1007/s40121-016-0131-0>
13. Hutubessy RC, Baltussen RM, Torres-Edejer TT, Evans DB. Generalised cost-effectiveness analysis: an aid to decision making in health. *Appl Health Econ Health Policy.* 2002;1(2):89–95.

³⁵ Rotavirus vaccines. WHO position paper – January 2013. *Wkly Epidemiol Rec.* 2013;88(5):49–64.

³⁶ European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC Expert opinion on rotavirus vaccination in infancy. <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/rotavirus-vaccination-expert%20opinion-september-2017.pdf>

14. Glass RI. Priority setting for the introduction of rotavirus vaccine: what evidence was essential? *Cost Eff Resour Alloc.* 2018;16(Suppl. 1):42. <https://doi.org/10.1186/s12962-018-0126-7>
15. Oldin C, Golsäter M, Schollin Ask L, Fredriksson S, Stenmarker M. Introduction of rotavirus vaccination in a Swedish region: assessing parental decision-making, obtained vaccination coverage and resulting hospital admissions. *Acta Paediatr.* 2019;108(7):1329–37. <https://doi.org/10.1111/apa.14674>
16. Баранов АА, Намазова-Баранова ЛС, Таточенко ВК, Вишнева ЕА, Федосеенко МВ, Селимзянова ЛР и др. Ротавирусная инфекция у детей — нерешенная проблема. Обзор рекомендаций по вакцинопрофилактике. *Педиатрическая фармакология.* 2017;14(4):248–57. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Tatchenko VK, Vishneva EA, Fedoseenko MV, Selimzianova LR, et al. Rotavirus infection in children is an unsolved problem. Review of guidelines for vaccinal prevention. *Pediatricskaya farmakologiya = Pediatric pharmacology.* 2017;14(4):248–57 (In Russ.)] <https://doi.org/10.15690/pf.v14i4.1756>
17. Рудакова АВ, Харит СМ, Усков АН, Лобзин ЮВ. Оценка предотвращенных затрат на терапию ротавирусной инфекции при вакцинации 5-валентной вакциной в Российской Федерации. *Журнал инфектологии.* 2014;6(2):71–5. [Rudakova AV, Kharit SM, Uskov AN, Lobzin YV. Assessment of reduction of rotavirus infection burden in case of vaccination with a pentavalent vaccine in Russian Federation. *Zhurnal infektologii = Journal Infectology.* 2014;6(2):71–5 (In Russ.)]
18. Костинов МП, Зверев ВВ. Экономическая эффективность вакцинации против ротавирусной инфекции в Российской Федерации. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2012;(3):50–5. [Kostinov MP, Zverev VV. Economic efficiency of vaccination against rotavirus infection in the Russian Federation. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology.* 2012;(3):50–5 (In Russ.)]
19. Midthun K, Kapikian AV. Rotavirus vaccines: an overview. *Clin Microbiol Rev.* 1996;9(3):423–34. <https://doi.org/10.1128/CMR.9.3.423>
20. Ward RL, McNeal MM, Steele AD. Why does the world need another rotavirus vaccine? *Ther Clin Risk Manag.* 2008;4(1):49–63. <https://doi.org/10.2147/tcrm.s821>
21. Kapikian AZ, Simonsen L, Vesikari T, Hoshino Y, Morens DM, Chanock RM, et al. A hexavalent human rotavirus-bovine rotavirus (UK) reassortant vaccine designed for use in developing countries and delivered in a schedule with the potential to eliminate the risk of intussusception. *J Infect Dis.* 2005;192(Suppl. 1):S22–9. <https://doi.org/10.1086/431510>
22. Vesikari T, Karvonen AV, Majuri J, Zeng SQ, Pang XL, Kohberger R, et al. Safety, efficacy, and immunogenicity of 2 doses of bovine-human (UK) and rhesus–rhesus-human rotavirus reassortant tetravalent vaccines in Finnish children. *J Infect Dis.* 2006;194(3):370–6. <https://doi.org/10.1086/505151>
23. Zade JK, Kulkarni PS, Desai SA, Sabale RN, Naik SP, Dhare RM. Bovine rotavirus pentavalent vaccine development in India. *Vaccine.* 2014;32(Suppl. 1):A124–8. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.03.003>
24. Desai S, Rath N, Kawade A, Venkatramanan P, Kundu R, Lalwani SK, et al. Non-interference of Bovine-Human reassortant pentavalent rotavirus vaccine ROTASIL® with the immunogenicity of infant vaccines in comparison with a licensed rotavirus vaccine. *Vaccine.* 2018;36(37):5519–23. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.07.064>
25. Dang DA, Nguyen VT, Vu DT, Nguyen TH, Nguyen DM, Yuhuan W, et al. A dose-escalation safety and immunogenicity study of a new live attenuated human rotavirus vaccine (Rotavin-M1) in Vietnamese children. *Vaccine.* 2012;30(Suppl. 1):A114–21. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.07.118>
26. Madhi SA, Parashar UD. 116E rotavirus vaccine development: a successful alliance. *Lancet.* 2014;383(9935):2106–7. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62701-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62701-4)
27. Bines JE, At Thobari J, Satria CD, Handley A, Watts E, Cowley D, et al. Human neonatal rotavirus vaccine (RV3-BB) to target rotavirus from birth. *N Engl J Med.* 2018;378(8):719–30. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706804>
28. Arnold MM. Rotavirus vaccines: why continued investment in research is necessary. *Curr Clin Microbiol Rep.* 2018;5(1):73–81.
29. Groome MJ, Koen A, Fix A, Page N, Jose L, Madhi SA, et al. Safety and immunogenicity of a parenteral P2-VP8-P[8] subunit rotavirus vaccine in toddlers and infants in South Africa: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(8):843–53. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30242-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30242-6)
30. Wen X, Cao D, Jones RW, Li J, Szu S, Hoshino Y. Construction and characterization of human rotavirus recombinant VP8* subunit parenteral vaccine candidates. *Vaccine.* 2012;30(43):6121–6. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.07.078>
31. Angel J, Steele AD, Franco MA. Correlates of protection for rotavirus vaccines: possible alternative trial endpoints, opportunities, and challenges. *Hum Vaccin Immunother.* 2014;10(12):3659–71. <https://doi.org/10.4161/hv.34361>
32. Holmgren J, Parashar UD, Plotkin S, Louis J, Ng SP, Desautiers E, et al. Correlates of protection for enteric vaccines. *Vaccine.* 2017;35(26):3355–63. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.05.005>
33. Desselberger U, Huppertz HI. Immune responses to rotavirus infection and vaccination and associated correlates of protection. *J Infect Dis.* 2011;203(2):188–95. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiq031>
34. Velázquez FR, Matson DO, Guerrero ML, Shults J, Calva JJ, Morrow AL, et al. Serum antibody as a marker of protection against natural rotavirus infection and disease. *J Infect Dis.* 2000;182(6):1602–9. <https://doi.org/10.1086/317619>
35. Patel M, Glass RI, Jiang B, Santosham M, Lopman B, Parashar U. A systematic review of anti-rotavirus serum IgA antibody titer as a potential correlate of rotavirus vaccine efficacy. *J Infect Dis.* 2013;208(2):284–94. <https://doi.org/10.1093/infdis/jit166>
36. Lee B, Carmolli M, Dickson DM, Colgate ER, Diehl SA, Uddin MI, et al. Rotavirus-specific immunoglobulin A responses are impaired and serve as a suboptimal correlate of protection among infants in Bangladesh. *Clin Infect Dis.* 2018;67(2):186–92. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy076>
37. Liu GF, Hille D, Kaplan SS, Goveia MG. Postdose 3 G1 serum neutralizing antibody as correlate of protection for pentavalent rotavirus vaccine. *Hum Vaccin Immunother.* 2017;13(10):2357–63. <https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1356522>
38. Jiang B, Gentsch JR, Glass RI. The role of serum antibodies in the protection against rotavirus disease: an overview. *Clin Infect Dis.* 2002;34(10):1351–61. <https://doi.org/10.1086/340103>
39. Blatt SE, Warfield KL, Lewis DE, Conner ME. Early response to rotavirus infection involves massive B cell activation. *J Immunol.* 2002;168(11):5716–21. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.168.11.5716>
40. Wang Y, Dennehy PH, Keyserling HL, Tang K, Gentsch JR, Glass RI, et al. Rotavirus infection alters peripheral T-cell homeostasis in children with acute diarrhea. *J Virol.* 2007;81(8):3904–12. <https://doi.org/10.1128/JVI.01887-06>
41. Ella R, Bobba R, Muralidhar S, Babji S, Vadrevu KM, Bhan MK. A Phase 4, multicentre, randomized, single-blind clinical trial to evaluate the immunogenicity of the live, attenuated, oral rotavirus vaccine (116E), ROTAVAC®, administered simultaneously with or without the buffering

- agent in healthy infants in India. *Hum Vaccin Immunother.* 2018;14(7):1791–9. <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1450709>
42. Gómez-Rial J, Curras-Tuala MJ, Talavera-González C, Rodríguez-Tenreiro C, Vilanova-Trillo L, Gómez-Carballa A, et al. Salivary epidermal growth factor correlates with hospitalization length in rotavirus infection. *BMC Infect Dis.* 2017;17:370. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2463-0>
 43. Jiang J, Jiang B, Parashar U, Nguyen T, Bines J, Patel MM. Childhood intussusception: a literature review. *PLoS One.* 2013;8(7):e68482. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068482>
 44. Mansour AM, El Koutby M, El Barbary MM, Mohamed W, Shehata S, El Mohammady H, et al. Enteric viral infections as potential risk factors for intussusception. *J Infect Dev Ctries.* 2013;7(1):28–35. <https://doi.org/10.3855/jidc.2321>
 45. Clarke EJ Jr, Phillips IA, Alexander ER. Adenovirus infection in intussusception in children in Taiwan. *JAMA.* 1969;208(9):1671–4. <https://doi.org/10.1001/jama.1969.03160090031007>
 46. Minney-Smith CA, Levy A, Hodge M, Jacoby P, Williams SH, Carcione D, et al. Intussusception is associated with the detection of adenovirus C, enterovirus B and rotavirus in a rotavirus vaccinated population. *J Clin Virol.* 2014;61(4):579–84. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2014.10.018>
 47. Nylund CM, Denson LA, Noel JM. Bacterial enteritis as a risk factor for childhood intussusception: a retrospective cohort study. *J Pediatr.* 2010;156(5):761–5. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.11.026>
 48. Weintraub ES, Baggs J, Duffy J, Vellozzi C, Belongia EA, Irving S, et al. Risk of intussusception after monovalent rotavirus vaccination. *N Engl J Med.* 2014;370(6):513–9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1311738>
 49. Tate JE, Mwenda JM, Armah G, Jani B, Omoro R, Ademe A, et al. Evaluation of intussusception after monovalent rotavirus vaccination in Africa. *N Engl J Med.* 2018;378(16):1521–8. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713909>
 50. Дармостукова МА, Снегирева ИИ, Вельц НЮ, Казаков АС, Аляутдин РН. Международный мониторинг безопасности вакцин. *Безопасность и риск фармакотерапии.* 2019;7(1):6–14. [Darmostukova MA, Snegireva II, Velts NYu, Kazakov AS, Alyautdin RN. Vaccine safety international monitoring. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy.* 2019;7(1):6–14 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-1-6-14>
 51. Soares-Weiser K, Bergman H, Henschke N, Pitan F, Cunliffe N. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;(3):CD008521. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008521.pub4>
 52. Yen C, Healy K, Tate JE, Parashar UD, Bines J, Neuzil K, et al. Rotavirus vaccination and intussusception — science, surveillance, and safety: a review of evidence and recommendations for future research priorities in low and middle income countries. *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12(10):2580–9. <https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1197452>
 53. Tate JE, Parashar UD. Approaches to monitoring intussusception following rotavirus vaccination. *Expert Opin Drug Saf.* 2019;18(1):21–7. <https://doi.org/10.1080/14740338.2019.1561857>
 54. Desselberger U. Differences of rotavirus vaccine effectiveness by country: likely causes and contributing factors. *Pathogens.* 2017;6(4):65. <https://doi.org/10.3390/pathogens6040065>
 55. Dennehy PH, Bertrand HR, Silas PE, Damaso S, Friedland LR, Abu-Elyazeed R. Coadministration of RIX4414 oral human rotavirus vaccine does not impact the immune response to antigens contained in routine infant vaccines in the United States. *Pediatrics.* 2008;122(5):e1062–6. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-1059>
 56. Gruber JF, Gruber LM, Weber RP, Becker-Dreps S, Jonsson Funk M. Rotavirus vaccine schedules and vaccine response among infants in low- and middle-income countries: a systematic review. *Open Forum Infect Dis.* 2017;4(2):ofx066. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofx066>
 57. Crawford SE, Ramani S, Tate JE, Parashar UD, Svensson L, Hagbom M, et al. Rotavirus infection. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17083. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.83>
 58. Willame C, Vonk Noordegraaf-Schouten M, Gvozdenović E, Kochems K, Oordt-Speets A, Praet N, et al. Effectiveness of the oral human attenuated rotavirus vaccine: a systematic review and meta-analysis—2006–2016. *Open Forum Infect Dis.* 2018;5(11):ofy292. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy292>
 59. Payne DC, Selvarangan R, Azimi PH, Boom JA, Englund JA, Staat MA, et al. Long-term consistency in rotavirus vaccine protection: RV5 and RV1 vaccine effectiveness in US children, 2012–2013. *Clin Infect Dis.* 2015;61(12):1792–9. <https://doi.org/10.1093/cid/civ872>
 60. Inchauste L, Patzi M, Halvorsen K, Solano S, Montesano R, Iiguez V. Impact of rotavirus vaccination on child mortality, morbidity, and rotavirus-related hospitalizations in Bolivia. *Int J Infect Dis.* 2017;61:79–88. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2017.06.006>
 61. Burnett E, Jonesteller CL, Tate JE, Yen C, Parashar UD. Global impact of rotavirus vaccination on childhood hospitalizations and mortality from diarrhea. *J Infect Dis.* 2017;215(11):1666–72. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix186>
 62. Abou-Nader AJ, Sauer MA, Steele AD, Tate JE, Atherly D, Parashar UD, et al. Global rotavirus vaccine introductions and coverage: 2006–2016. *Hum Vaccin Immunother.* 2018;14(9):2281–96. <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1470725>
 63. Patel M, Shane AL, Parashar UD, Jiang B, Gentsch JR, Glass RI. Oral rotavirus vaccines: how well will they work where they are needed most? *J Infect Dis.* 2009;200(Suppl. 1):S39–48. <https://doi.org/10.1086/605035>
 64. Atherly DE, Lewis KDC, Tate J, Parashar UD, Rheingans RD. Projected health and economic impact of rotavirus vaccination in GAVI-eligible countries: 2011–2030. *Vaccine.* 2012;30(Suppl. 1):A7–14. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.12.096>
 65. Mwenda JM, Parashar UD, Cohen AL, Tate JE. Impact of rotavirus vaccines in Sub-Saharan African countries. *Vaccine.* 2018;36(47):7119–23. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.06.026>
 66. Madhi SA, Cunliffe NA, Steele D, Witte D, Kirsten M, Louw C, et al. Effect of human rotavirus vaccine on severe diarrhea in African infants. *N Engl J Med.* 2010;362(4):289–98. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0904797>
 67. Armah GE, Sow SO, Breiman RF, Dallas MJ, Tapia MD, Feikin DR, 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):606–14. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60889-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60889-6)
 68. Mwenda JM, Burke RM, Shaba K, Mihigo R, Tevi-Benisson MC, Mumba M, et al. Implementation of rotavirus surveillance and vaccine introduction — World Health Organization African Region, 2007–2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017;66(43):1192–6. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6643a7>

Об авторах / Authors

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

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

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

Хантимирова Лейсан Маратовна. *Leysan M. Khantimirova*. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-6269-0201>

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

Рукавишников Андрей Владимирович, канд. биол. наук. *Andrey V. Rukavishnikov*, Cand. Sci. (Biol.). **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-4536-2040>

Поступила 05.06.2019

После доработки 04.10.2019

Принята к публикации 22.11.2019

Received 5 June 2019

Revised 4 October 2019

Accepted 22 November 2019