

МЕТААНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПЕНТАВАЛЕНТНОЙ ЖИВОЙ ОРАЛЬНОЙ ВАКЦИНЫ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ РОТАВИРУСНОГО ГАСТРОЭНТЕРИТА У ДЕТЕЙ

А.А. Косова¹, Е.С. Башкирова¹, Т.И. Машин¹, В.И. Чалапа²

¹ ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Екатеринбург, Россия

² ФБУН Екатеринбургский НИИ вирусных инфекций, г. Екатеринбург, Россия

Резюме. Ротавирусная инфекция имеет убиквитарное распространение и входит в число глобальных проблем мирового здравоохранения. Вакцинация пентавалентной оральной живой вакциной, по данным ряда исследований, является эффективной мерой для профилактики тяжелых форм ротавирусного гастроэнтерита у детей до 3-летнего возраста. Ранее неоднократно проводились рандомизированные плацебо-контролируемые исследования, посвященные данной тематике. Однако в связи с особенностями эпидемиологии ротавирусной инфекции у детей в России был проведен метаанализ в группе риска: среди детей в возрасте до 3 лет при применении полного курса вакцинации единственной вакциной, зарегистрированной на территории Российской Федерации. Поиск производился двумя независимыми рецензорами за период с 1994 по февраль 2019 гг., без ограничений по языку, и осуществлялся в пяти базах данных медицинских и биологических публикаций: РИНЦ, PubMed, Web of Science, MEDLINE, Scopus, а также в оглавлениях тематических журналов и библиографических списках. В метаанализ включались многоцентровые рандомизированные контролируемые исследования, в которых сравнивалась эффективность плацебо и законченного курса вакцинации пентавалентной живой пероральной вакциной против ротавирусной инфекции у детей до 3-х лет. Первичной конечной точкой исследования была частота возникновения тяжелого острого гастроэнтерита у детей по системе оценки Vesikari. Обработка данных и построение лесных графиков для оценки обобщенных результатов производилось в свободно распространяемой программе RevMan 5.3 на сайте Кокрановского сообщества. Реализация метода «trim and fill» осуществлялась при помощи Stata 14.2. В метаанализ были включены 7 оригинальных публикаций, представлявших собой многоцентровые рандомизированные плацебо-контролируемые исследования с двойным ослеплением. Количество участников опытной группы составило 19 384 человека, контрольной — 19 425. Трехкратная вакцинация значительно снижала шанс заболеть тяжелым ротавирусным гастроэнтеритом в опытной группе, по сравнению с контрольной, отношение шанса составило 0,34 [95%, ДИ 0,19–0,60]. В ходе кластерного анализа также был подтвержден протективный эффект от полного курса вакцинации. Групповая оценка эффективности вакцинации против РВИ в странах Африки и Юго-Восточной Азии имела статистически значимые результаты, показатель отношения шансов составил 0,60 [95%, ДИ 0,52–0,70]. При оценке эффективности вакцинации против РВИ в Финляндии показатель отношения

Адрес для переписки:

Косова Анна Александровна
620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3,
Уральский государственный медицинский университет.
Тел.: 8 (343) 214-86-69.
E-mail: kosova_anna2003@mail.ru

Contacts:

Anna A. Kosova
620028, Russian Federation, Yekaterinburg, Repina str., 3,
Ural State Medical University.
Phone: +7 (343) 214-86-69.
E-mail: kosova_anna2003@mail.ru

Библиографическое описание:

Косова А.А., Башкирова Е.С., Машин Т.И., Чалапа В.И. Метаанализ эффективности пентавалентной живой оральной вакцины для профилактики тяжелых форм ротавирусного гастроэнтерита у детей // Инфекция и иммунитет. 2020. Т. 10, № 4. С. 686–694. doi: 10.15789/2220-7619-MAO-1252

Citation:

Kosova A. A., Bashkirova E. S., Mashin T. I., Chalapa V. I. Meta-analysis of the effectiveness of pentavalent live oral vaccine for the prevention of severe forms of rotavirus gastroenteritis in children // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2020, vol. 10, no. 4, pp. 686–694. doi: 10.15789/2220-7619-MAO-1252

шансов установлен на уровне статистической значимости и составляет 0,07 [95%, ДИ 0,04–0,11]. Полный курс вакцинации пентавалентной живой оральной вакциной против ротавирусной инфекции снижает шанс заболеть тяжелым ротавирусным гастроэнтеритом у детей раннего возраста.

Ключевые слова: метаанализ, ротавирусная инфекция, ротавирусный гастроэнтерит, дети, вакцинация, пентавалентная живая оральная вакцина.

META-ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF PENTAVALENT LIVE ORAL VACCINE FOR THE PREVENTION OF SEVERE FORMS OF ROTAVIRUS GASTROENTERITIS IN CHILDREN

Kosova A.A.^a, Bashkirova E.S.^a, Mashin T.I.^a, Chalapa V.I.^b

^a Ural State Medical University of the Russian Ministry of Health, Yekaterinburg, Russian Federation

^b Yekaterinburg Research Institute of Viral Infections, Yekaterinburg, Russian Federation

Abstract. Rotavirus infection is ubiquitously distributed and represents a global public health problem. Some studies showed that vaccination with pentavalent oral live vaccine was effective in prevention of severe forms of rotavirus gastroenteritis among children up to 3 years of age. Previous randomized placebo-controlled studies assessing this issue were repeatedly conducted. However, due to the features of the epidemiology of pediatric rotavirus infection in Russia, a meta-analysis was conducted in the risk group — children under the age of 3 years by administering a full vaccination course for a single vaccine registered in the Russian Federation. A search was performed by two independent reviewers covering 1994 to February 2019, without restrictions on language, in five databases on medical and biological publications: Russian Science Citation Index, PubMed, Web of Science, MEDLINE, Scopus, and in contents of thematic journals and bibliographic lists. The meta-analysis included multicenter randomized controlled trials comparing the efficacy of placebo and completed full vaccination course with pentavalent live oral rotavirus vaccine in children under 3 years of age. The primary endpoint of the study was the incidence of severe gastroenteritis among children according to the Vesikari evaluation system. Data processing and generation of forest-plots to evaluate summarized results were carried out by the RevMan 5.3 free software distributed on the Cochrane Community website. The implementation of the “trim and fill” method was performed by using Stata 14.2 software. The meta-analysis consisted of 7 original publications performed as multicenter randomized, placebo-controlled double-blind studies. In the experimental and control group there were enrolled 19,384 and 19,425 subjects, respectively. Three-dose vaccination protocol markedly reduced a risk of infection with severe rotavirus gastroenteritis in the experimental group compared to control group, the odds ratio was 0.34 [95%, CI 0.19–0.60]. Cluster analysis also confirmed the protective effect of the full vaccination course. Group assessment of the vaccination effectiveness against rotavirus infection in countries of Africa and Southeast Asia showed significant protection, the odds ratio was 0.60 [95%, CI 0.52–0.70]. While evaluating the effectiveness of vaccination against rotavirus infection in Finland, the odds ratio was set at the level of statistical significance and reached 0.07 [95%, CI 0.04–0.11]. Thus, a full vaccination course with pentavalent live oral vaccine against rotavirus infection lowers a risk of developing severe rotavirus gastroenteritis in young children.

Key words: meta-analysis, rotavirus infection, rotavirus gastroenteritis, children, vaccination, pentavalent vaccine.

Введение

Ротавирусная инфекция (РВИ) является глобальной проблемой мирового здравоохранения. Ежегодно в мире регистрируется более 130 млн случаев заболевания, в Российской Федерации в структуре острых кишечных инфекций РВИ достигает 87% [6]. РВИ характеризуется убиквитарным распространением. Опыт мировых исследований указывает на то, что большинство детей до двухлетнего возраста в анамнезе имеют минимум один эпизод ротавирусного гастроэнтерита. [1, 3, 4, 8]. По данным официальной статистики, в России в 2017 г. заболеваемость ротавирусным гастроэнтеритом составила 80,89 на 100 000 населения, что выше среднемноголетнего уровня в 1,2 раза [6]. Наиболее активно в эпидемический процесс вовлекается детское население, в первую очередь дети в возрасте

до 3 лет [1]. В России для профилактики РВИ зарегистрирована только одна пентавалентная живая вакцина для перорального приема [2]. В настоящее время накоплен большой опыт применения данной вакцины, что позволяет провести метаанализ.

Цель исследования — оценить эффективность полного курса вакцинации детей пентавалентной живой оральной вакциной против ротавирусной инфекции для профилактики тяжелых форм ротавирусного гастроэнтерита путем метаанализа рандомизированных плацебо-контролируемых многоцентровых исследований с двойным ослеплением.

Материалы и методы

Данное исследование выполнено по заранее письменно оформленному протоколу, включав-

шему полный перечень критериев отбора оригинальных публикаций в соответствии с требованиями инструкции «Предпочтительные параметры отчетности для систематических обзоров и метаанализа (PRISMA)» [14]. Дизайн проведенного исследования представлен в блок-схеме (рис. 1). Поиск статей осуществлялся в пяти базах данных медицинских и биологических публикаций: РИНЦ, PubMed, Web of Science, MEDLINE, Scopus, а также в оглавлениях тематических журналов и библиографических списках по следующим ключевым словам: «пятивалентная ротавирусная вакцина», «пентавалентная ротавирусная вакцина», «РКИ», «двойное ослепление», «pentavalent rotavirus vaccine», «PRV», «RCT», «double-blind». Поиск производился двумя независимыми рецензорами за период с 1994 по февраль 2019 гг., без ограничений по языку. Выбор вакцины был обусловлен тем, что в государственном реестре лекарственных средств Российской Федерации зарегистрирована только одна вакцина: ЛП-001865 вакцина для профилактики ротавирусной инфекции, пентавалентная, живая [2].

В метаанализ включались многоцентровые рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), в которых сравнивалась эффективность плацебо и законченного курса вакцинации пентавалентной живой пероральной вакциной против ротавирусной инфекции у детей до 3-х лет. В качественный и количественный синтез включались только публикации, в которых имелось указание на применение системы Vesikari (VSS) для определения тяжести ротавирусного гастроэнтерита. VSS является инструментом для верификации эффективности и действенности ротавирусных вакцин, которая включает в себя оценку показателей: понос (максимальная кратность стула в день, длительность диареи в днях), рвота (максимальная кратность эпизодов рвоты в день, длительность рвоты в днях), максимальная температура тела, степень обезвоживания.

Во всех отобранных публикациях первичной конечной точкой исследования была частота возникновения тяжелого острого гастроэнтерита у детей по системе оценки VSS.

Отбор оригинальных публикаций проводился исследователями независимо друг от друга. При возникновении разногласий информация проверялась повторно и коллегиально обсуждалась с целью достижения консенсуса. По всем полученным данным достигнуто согласие. Все включенные в метаанализ исследования полностью соответствовали критериям протокола и были выполнены по единой методике.

Извлечение данных из оригинальных публикаций производилось также двумя исследователями независимо друг от друга. При этом

отбиралась следующая информация: дата публикации, место проведения исследования, количество участников в экспериментальной и контрольной группах, количество заболевших тяжелым ротавирусным гастроэнтеритом среди вакцинированных 3-кратно и среди привитых плацебо, модель исследования, маскировка данных и тип вмешательства. Данные об исходах были представлены абсолютными показателями в экспериментальной и контрольной группах. Проверка результатов абстрагирования проводилась двумя исследователями перекрестно.

Согласно принципам Кокрановского руководства по систематическим обзорам медицинских вмешательств [20], была выполнена оценка рисков системной ошибки и качества методологии исследований, включенных в анализ.

Чтобы оценить эффективность применения пентавалентной пероральной живой вакцины против РВИ, удовлетворявшие требованиям протокола исследования были объединены для обобщенной оценки.

Обработка данных и построение лесных графиков для оценки обобщенных результатов производилось в свободно распространяемой на сайте Кокрановского сообщества программе RevMan 5.3. Степень неоднородности исследований измерялась при помощи показателя гетерогенности I^2 . Значение $I^2 < 25\%$ принималось свидетельством низкого уровня неоднородности, I^2 в интервале от 25 до 50% считался показателем умеренной гетерогенности, а $I^2 > 50\%$ означал высокую неоднородность [5]. В качестве меры статистической значимости выявленной гетерогенности использовался критерий χ^2 . При $P < 0,10$ выявленная гетерогенность принималась как статистически значимая [5]. При высокой гетерогенности результатов отношение шансов (ОШ) рассчитывалось методом обратной дисперсии с нефиксированными исходами по ОШ с ДИ 95%. Если наблюдалась низкая неоднородность результатов, применялся метод Мантела–Ханзела с фиксированными исходами.

Риск публикационного смещения оценивался путем построения воронкообразной диаграммы рассеяния, в том числе с использованием метода «trim and fill», реализованного в программе Stata 14.2. Симметричность диаграммы учитывалась в качестве свидетельства о наличии низкого риска публикационного смещения.

Оценка нулевой гипотезы осуществлялась при помощи Z-теста, при этом величина показателя, удовлетворявшая условию « $< -1,96$ или $> +1,96$ » при $P < 0,050$, считалась основанием для принятия альтернативной гипотезы.

Работа выполнена на базе кафедры эпидемиологии, социальной гигиены и организации госсанэпидслужбы ФГБОУ ВО Уральский го-

сударственный медицинский университет МЗ РФ в качестве инициативной научно-исследовательской работы без привлечения дополнительного финансирования. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Результаты

Глубина поиска публикаций составила 26 лет. В ходе исследования было найдено 609 публикаций (рис. 1). После удаления дубликатов из 547 работ, по ранее описанному алгоритму были исключены все публикации, не соответствовавшие критериям отбора, заявленным в утвержденном протоколе исследования. В качественном и количественном синтезе участвовали 7 оригинальных работ. Характеристика публикаций, включенных в метаанализ, приведена в таблице 1.

Во всех исследованиях численность опытной и контрольной групп была равнозначной и сопоставимой. В отобранных исследованиях

численность опытной группы варьировалась от 380 до 10 367 человек, в контрольной от 381 до 10 365.

Каждое исследование оценивалось по следующим критериям: генерация случайной последовательности, сокрытие распределения, маскировка данных для участников исследования и персонала, маскировка оценки исхода, неполные данные об исходе, избирательное предоставление данных в отчетах, другие системные ошибки. По каждому критерию статье присваивался низкий, неизвестный или высокий риск системной ошибки в зависимости от того, насколько полно была представлена информация в анализируемых оригинальных публикациях. Результаты оценки рисков системной ошибки представлены в таблице (табл. 2).

В процессе анализа отмечено, что большинство авторов не указало, каким образом производились рандомизация и ее сокрытие от участников, как проводилось ослепление, маскировка результатов от оценщиков, прин-

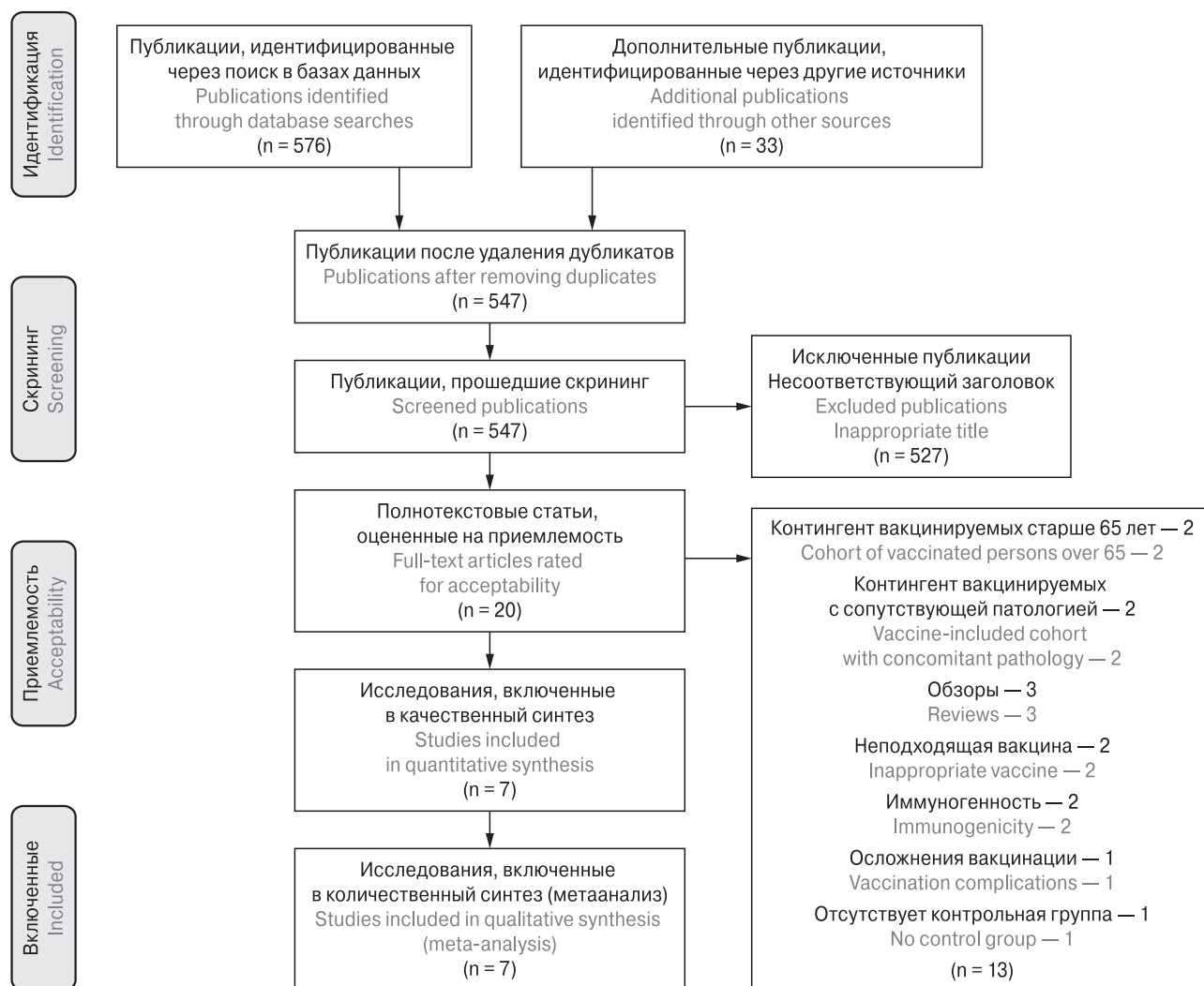


Рисунок 1. Блок-схема PRISMA метаанализа

Figure 1. PRISMA flow diagram of meta-analysis

Таблица 1. Характеристика публикаций

Table 1. Characteristics of publications

Название Title	Год Year	Участники Participants		Случаи тяжелого РГ ¹ Cases of severe RG ¹		Многоцентровое РКИ Multicenter RCT	Двойное ослепление Double-blind	PRV в сравнении с плацебо PRV versus placebo
		PRV ²	Контроль Control	PRV	Контроль Control			
K. Zaman et al. [24]	2010	1009	1007	65	109	+	+	+
M.D. Tapia et al. [20]	2012	2357	2348	79	129	+	+	+
R.F. Breiman et al. [10]	2012	3348	3326	117	200	+	+	+
S.O. Sow et al. [19]	2012	823	825	48	58	+	+	+
S. Iwata et al. [12]	2013	380	381	14	55	+	+	+
T. Vesikari et al. [22]	2010	10367	10365	19	264	+	+	+
T. Vesikari et al. [23]	2010	1100	1173	1	23	+	+	+

Примечания. ¹РГ — ротавирусный гастроэнтерит; ²PRV — группа, прошедшая полный курс вакцинации против ротавирусной инфекции; «+» — статья соответствует вышеуказанному критерию.

Notes. ¹RG — rotavirus gastroenteritis; ²PRV — group complete vaccination against rotavirus infection; «+» — the article meets the above criteria.

цип представления данных. В процессе изучения оригинальных публикаций отмечен и ряд других системных ошибок. Две работы имели «низкий риск системной ошибки и высокое качество». Пять оригинальных публикаций были классифицированы нами как «исследования среднего качества и неизвестного риска системной ошибки» ввиду неполного описания модели исследования и отсутствия информации о наличии риска системной ошибки. Весь пул отобранных для количественного анализа оригинальных публикаций имеет умеренный риск системной ошибки.

В метаанализ были включены исследования, проведенные в странах Африки (Гана, Кения, Мали), Вьетнаме, Бангладеш, Японии и Финляндии. В итоге объединенная опытная группа составила 19 384 человека, контрольная — 19 425 (рис. 2).

Обобщенный показатель отношения шансов составил 0,34 [95%, ДИ 0,19–0,60]. Величина полученного расчетным путем показателя находится на уровне статистической значимости. Отмечен высокий уровень индекса гетерогенности (93%). Величина критерия χ^2 (88,60, $P < 0,10$) свидетельствует о высоком уровне статистической значимости выявленной неоднородности обобщенных результатов. В ходе анализа полученного Z-теста (3,72, $P = 0,0002$) нулевая гипотеза была отвергнута (рис. 2).

Несимметричное распределение исследований на воронкообразном графике указывает на наличие высокого риска публикационного смещения (рис. 2).

В связи с этим было принято решение провести кластерную оценку данных, разделив исследования на 2 группы. В первую группу вошли работы из стран Африки и Юго-Восточной

Таблица 2. Оценка рисков системной ошибки в публикациях, включенных в метаанализ

Table 2. Risk assessment of system error in publications included in the meta-analysis

Название Title	Генерация случайности последовательности Random sequence generation	Скрытие распределения Allocation concealment	Маскировка данных для участников исследования и персонала Blinding of participants and personnel	Маскировка оценки исхода Blinding of outcome assessment	Неполные данные об исходе Incomplete outcome data	Избирательное предоставление данных в отчетах Selective reporting	Другие системные ошибки Other bias
K. Zaman et al. [24]	+	+	+	?	+	+	+
M.D. Tapia et al. [20]	?	?	?	?	-	?	-
R.F. Breiman et al. [10]	?	?	?	-	-	+	+
S.O. Sow et al. [19]	?	?	?	-	+	+	-
S. Iwata et al. [12]	+	+	+	?	+	+	+
T. Vesikari et al. [22]	?	?	?	?	-	+	?
T. Vesikari et al. [23]	?	?	?	?	-	+	?

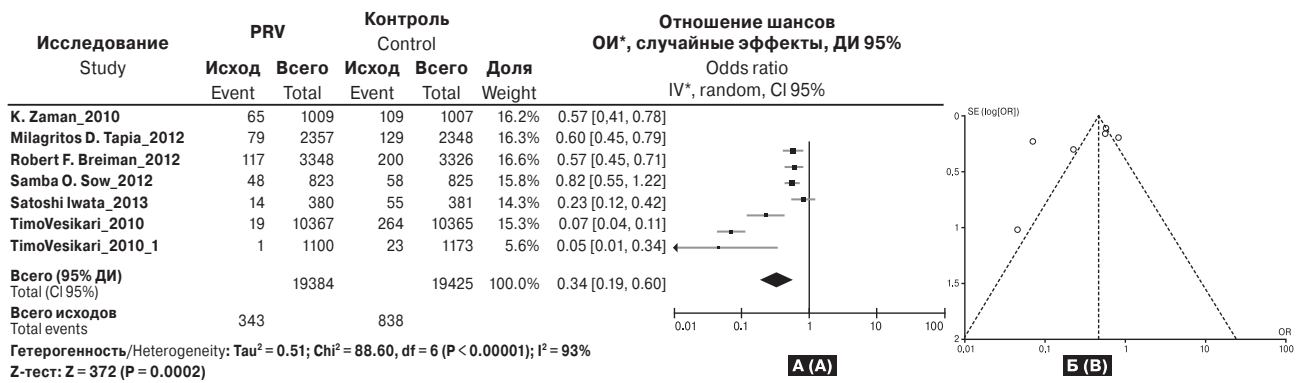


Рисунок 2. Результаты метаанализа эффективности вакцинации против РВИ (95% ДИ): А) лесной график; Б) воронкообразный график

Figure 2. Results of a meta-analysis of the effectiveness of vaccination against RVI (95% CI): A) forest-plot; B) funnel-plot

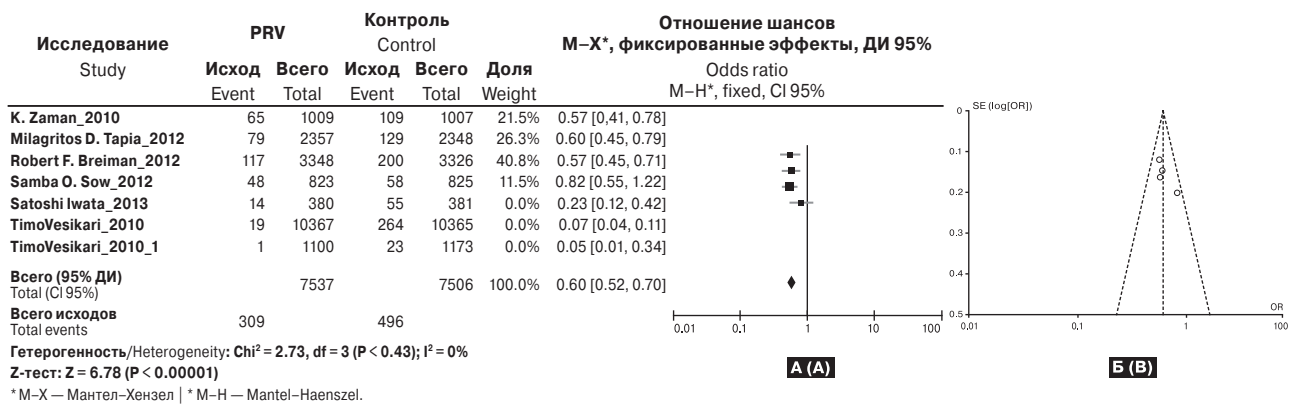


Рисунок 3. Результаты метаанализа эффективности вакцинации против РВИ в странах Африки и Юго-Восточной Азии (95% ДИ): А) лесной график; Б) воронкообразный график

Figure 3. The results of a meta-analysis of the effectiveness of vaccination against RVI in Africa and Southeast Asia (95% CI): A) forest-plot; B) funnel-plot

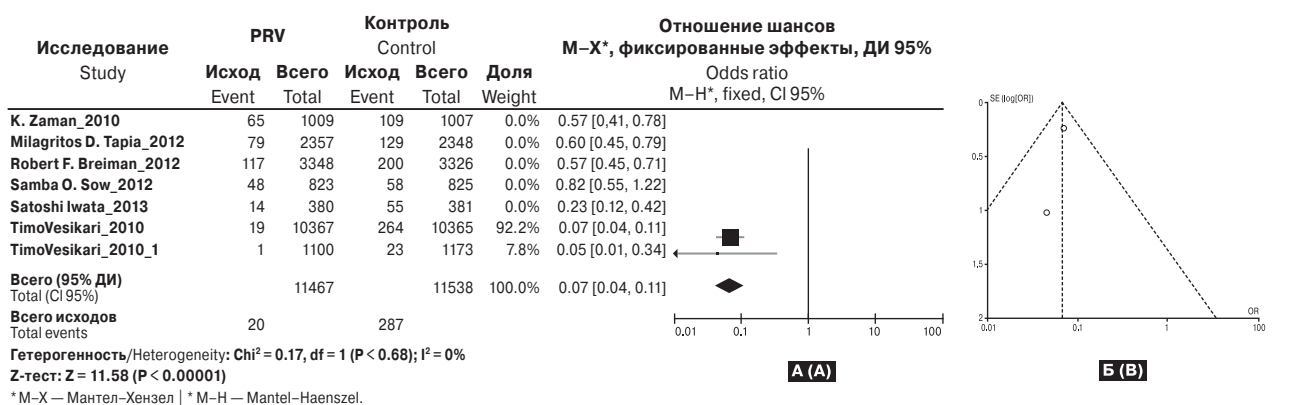


Рисунок 4. Результаты метаанализа эффективности вакцинации против РВИ в Финляндии (95% ДИ): А) лесной график; Б) воронкообразный график

Figure 4. The results of a meta-analysis of the effectiveness of vaccination against RVI in Finland (95% CI): A) forest-plot; B) funnel-plot

Азии, во вторую группу — исследования, проведенные в Финляндии. РКИ, проведенное в Японии, было исключено из кластерного анализа в связи со значительным повышением индекса гетерогенности за счет этого исследования при проведении процедуры кумулятивного метаанализа.

При кластерной оценке эффективности вакцинации против РВИ в странах Африки и Юго-Восточной Азии показатель отношения шансов составил 0,60 [95%, ДИ 0,52–0,70], и он является статистически значимым. Величина I^2 (0%) и критерий χ^2 (2,73, $P = 0,43$) свидетельствуют о высоком уровне однородности обобщенных исследований. Полученное значение Z-теста (6,78, $P < 0,00001$) является основанием для принятия альтернативной гипотезы (рис. 3).

По результатам применения алгоритма «Trim and fill» выявлено отсутствие системной ошибки обобщаемых работ. Симметричное распределение исследований на воронкообразном графике указывает на наличие низкого риска публикационного смещения (рис. 3).

При оценке эффективности вакцинации против РВИ в Финляндии показатель отношения шансов установлен на уровне статистической значимости и составляет 0,07 [95%, ДИ 0,04–0,11]. Обобщенные исследования характеризуются низким уровнем гетерогенности ($I^2 = 0\%$, $\chi^2 = 0,17$, при $P = 0,68$). Полученное значение Z-теста (11,58, $P < 0,00001$) является основанием для принятия альтернативной гипотезы (рис. 4).

Согласно данным, полученным при проведении процедуры «trim and fill», выявлено отсутствие системной ошибки обобщаемых работ. Симметричное распределение исследований на воронкообразном графике указывает на наличие низкого риска публикационного смещения (рис. 4).

Обсуждение

В настоящее время в Российской Федерации актуальна проблема вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции. Она обусловлена рядом факторов: высоким уровнем заболеваемости, в первую очередь, детей; недоверием родителей к эффективности прививок; относительно высокой стоимостью процедуры и т. п. Тем не менее наиболее эффективным средством массовой профилактики РВИ является вакцинация.

Многие регионы РФ уже включили РВИ в региональные календари профилактических прививок, а к 2020 г., согласно распоряжению Правительства Российской Федерации, планируется внедрение вакцинации против данного заболевания в Национальный календарь профилактических прививок [7].

Все известные систематические обзоры и метаанализы, посвященные вопросам профилактики РВИ, опубликованные в последнее десятилетие, в основном рассматривают эффективность препаратов, не включенных в государственный реестр лекарственных средств, разрешенных к применению на территории Российской Федерации [12, 13, 15, 16].

Все имеющиеся исследования обобщают результаты оценки эффективности вакцинации у широких возрастных групп детей, в качестве критерия включения учитывают возраст детей в опытной и контрольной группах до 5 лет и старше. Таким образом, оценка эффективности единственной зарегистрированной в России вакцины для специфической профилактики РВИ в этих работах представлена с иной комбинацией критериев включения/исключения.

В то же время в Российской Федерации в 2018 г. наиболее высокий показатель заболеваемости РВИ отмечен у детей в возрасте от 1 до 2 лет [6]. В ряде регионов показатели инцидентности у детей раннего возраста (до 3 лет) превышают таковые в старших возрастных группах более чем в 25 раз. В связи с этим в выполненный нами метаанализ были включены только оригинальные исследования, в которых возраст участников РКИ не превышал 3 лет, что является отличительной характеристикой данного исследования.

В ранее проведенных работах подобного типа [13, 15, 16] в качестве критерия оценки эффективности использовалась частота госпитализации и обращения за медицинской помощью. Однако сам факт госпитализации или обращения за медицинской помощью не является объективным критерием оценки тяжести возникшего заболевания. В связи с этим в нашем исследовании в качестве критерия оценки эффективности вакцинации использовалось только возникновение тяжелых форм ротавирусного гастроэнтерита, при этом учитывались лишь оригинальные публикации с указанием на применение унифицированной системы оценки VSS.

Все вышесказанное явилось основанием для проведения оценки эффективности единственного зарегистрированного в России препарата для специфической профилактики ротавирусного ГЭ.

В ходе проведения исследования в качестве нулевой гипотезы нами был принят тезис о том, что вакцинопрофилактика не эффективна. Результаты метаанализа подтверждают наличие протективного эффекта у детей от полного курса вакцинации пентавалентной оральной живой вакциной против ротавирусной инфекции. При количественном анализе обобщенных результатов отношение шансов свидетельство-

вало о том, что вероятность заболеть в группе трехкратно вакцинированных была достоверно ниже, чем в группе привитых плацебо, что согласуется с результатами проведенных ранее исследований другими авторами [12, 13, 15, 16, 17].

При кластерном анализе было выделено две условных группы стран с высоким и низким уровнем смертности и доходов населения. При этом по результатам обобщенной оценки в обоих кластерах нулевая гипотеза была отвергнута. В обеих группах стран показана эффективность полного курса вакцинации. Полученные значения отношения шансов свидетельствуют о том, что вероятность возникновения тяжелых случаев ротавирусного гастроэнтерита в опытной группе ниже, чем в контрольной. При этом в странах с высоким уровнем дохода вероятность тяжелой формы заболевания на фоне полного курса вакцинации в 14,3 раза ниже. В странах с высокой смертностью населения и низкими доходами показатель отношения шансов в 8,4 раза меньше. Таким образом, вакцинация предотвратила 93% слу-

чаев тяжелого ротавирусного гастроэнтерита в Финляндии и 38% в странах Африки и Юго-Восточной Азии.

Заключение

В результате метаанализа показан выраженный протективный эффект полного курса вакцинации пентавалентной живой оральной вакциной против РВИ. Трехкратная аппликация препарата значительно снижает вероятность возникновения тяжелых форм острого ротавирусного гастроэнтерита у детей раннего возраста. Учитывая выявленную связь эффективности вакцинопрофилактики с уровнем экономического развития страны, имеются основания предполагать потенциально высокую результативность иммунопрофилактики РВИ в Российской Федерации. В связи с этим целесообразно безотлагательно введение в Национальный календарь прививок России обязательной вакцинации против данной инфекции.

Список литературы/References

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К., Вишнева Е.А., Федосеенко М.В., Селимзянова Л.Р., Лобзин Ю.В., Харит С.М., Бехтерева М.К., Брико Н.И., Миндлина А.Я., Кудрявцев В.В., Горелов А.В., Подколзин А.Т., Костинов М.П. Вакцинопрофилактика ротавирусной инфекции у детей: Федеральные клинические рекомендации. М.: ПедиатрЪ, 2016. 40 с. [Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Tatchenko V.K., Vishneva E.A., Fedoseenko M.V., Salimzjanova R.L., Lobzin Yu.V., Harith S.M., Bekhtereva M.K., Brico N.I., Mindlin A.Ya., Kudryavtsev V.V., Gorelov A.V., Podkolzin A.T., Kostinov M.P. Vaccine prophylaxis of rotavirus infection in children: Federal clinical guidelines. *Moscow: Pediatrician*, 2016. 40 p. (In Russ.)]
2. Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации. [State register of medicinal products of the Russian Federation]. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ef8ec329-91e8-4e91-b8df-c8759e2f3d3c&t=09.07.2019
3. Косова А.А., Чалапа В.И. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, в стационарах России: опыт мета-анализа заболеваемости // Здоровье населения и среда обитания. 2018. № 12. С. 57–64. [Kosova A.A., Chalapa V.I. Infections associated with giving medical care in hospitals of Russia: experience of meta-analysis of morbidity. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya = Human Health and The Environment Inhabitation*, 2018, no. 12, pp. 57–64. (In Russ.)]
4. Лукьянова А.М., Бехтерева М.К., Птичникова Н.Н. Клинико-эпидемиологическая характеристика вирусных диарей у детей // Журнал инфектологии. 2014. № 6 (1). С. 60–66. [Lukjanova A.M., Bekhtereva M.K., Ptichnikova N.N. Clinical and epidemiological characteristic viral diarrhea in children. *Zhurnal infektologii = Journal of Infectology*, 2014, no. 6 (1), pp. 60–66. doi: 10.22625/2072-6732-2014-6-1-60-66 (In Russ.)]
5. Омеляновский В.В., Авксентьева М.В., Сура М.В., Хачатрян Г.Р., Федяева В.К. Методические рекомендации по проведению метаанализа. М.: ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи», 2017. С. 28. [Omelyanovsky V.V., Avksentyeva M.V., Sura M.V., Khachatryan G.R., Fedyeva V.K. Guidelines for the meta-analysis. *Moscow: Center for Examination and Quality Control of Medical Care*, 2017. 28 p. (In Russ.)]
6. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2018. 268 с. [On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2017: State report. *Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare*, 2018. 268 p.]
7. План основных мероприятий на 2018–2020 годы в рамках Десятилетия детства: распоряжение правительства Российской Федерации от 6 июля 2018 года № 1375-п. [The plan of the main events for 2018–2020 in the framework of the Decade of childhood: ordinance of the Government of the Russian Federation of July 6, 2018 No. 1375-p.]. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_301904/119d657dfcd17a434f287c95d3568b3b0e484daa (09.07.2019)
8. Харит С.М., Бехтерева М.К., Лобзин Ю.В., Рудакова А.В., Подколзин А.Т., Тикунов Н.В. Оценка бремени ротавирусных гастроэнтеритов как обоснование необходимости плановой вакцинации // Медицинский совет. 2017. № 4. С. 73–78. [Harit S.M., Bekhtereva M.K., Lobzin Yu.V., Rudakova A.V., Podkolzin A.T., Tikunov N.V. The burden of rotavirus gastroenteritis, as the rationale for routine vaccination. *Meditsinskii sovet = Medical Council*, 2017, no. 4, pp. 73–78. doi: 10.21518/2079-701X-2017-4-73-78 (In Russ.)]
9. Breimana R.F., Zamanb K., Armahc G., Sowd S.O., Anhf D.D., Victorg J.C., Hille D., Ciarlet M., Neuzilg K.M. Analyses of health outcomes from the 5 sites participating in the Africa and Asia clinical efficacy trials of the oral pentavalent rotavirus vaccine. *Vaccine*, 2012, no. 30S, pp. A24–A29. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.08.124

10. Higgins J.P., Thompson S.G. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat. Med.*, 2002, vol. 21, pp. 1539–1558. doi: 10.1002/sim.1186
11. Iwata S., Nakata S., Ukae S., Koizumi Y., Morita Y., Kuroki H., Tanaka Y., Shizuya T., Schödel F., Brown M.L., Lawrence J. Efficacy and safety of pentavalent rotavirus vaccine in Japan: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Hum. Vaccin. Immunother.*, 2013, vol. 9, iss. 8, pp. 1626–1633. doi: 10.4161/hv.24846
12. Jonesteller C.L., Burnett E., Yen C., Tate J.E. Effectiveness of rotavirus vaccination: A systematic review of the first decade of global postlicensure data, 2006–2016 (Review). *Clin. Infect. Dis.*, 2017, vol. 65, iss. 5, pp. 840–850. doi: 10.1093/cid/cix369
13. Karafillakis, E., Hassounah, S., Atchison, C. Effectiveness and impact of rotavirus vaccines in Europe, 2006–2014. *Vaccine*, 2015, vol. 33, iss. 18, pp. 2097–2107 doi: 10.1016/j.vaccine.2015.03.016
14. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G. The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Open. Med.*, 2009, vol. 3, pp. 123–130. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097
15. Rosettie K.L., Vos T., Mokdad A.H., Flaxman A.D., Khalil I., Troeger C., Weaver M.R. Indirect rotavirus vaccine effectiveness for the prevention of rotavirus hospitalization: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2018, vol. 98, iss. 4, pp. 1197–1201. doi: 10.4269/ajtmh.17-0705
16. Shakerian-Rostami S., Moradi-Lakeh M., Esteghamati A., Mobinizadeh M., Shokraneh F., Babashahi S., Yaghoubi M. The efficacy and safety of rotavirus vaccine in children under the five years of age; systematic review and meta-analysis. *J. Isfahan Med. School*, 2014, vol. 32, iss. 303, pp. 1605–1622.
17. Soares-Weiser K., Maclehoose H., Ben-Aharon I., Goldberg E., Pitan F., Cunliffe N. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2010, vol. 5: CD008521. doi: 10.1002/14651858.CD008521.pub3
18. Sow S.O., Tapia M., Haidara F.C., Ciarlet M., Diallo F., Kodio M., Doumbia M., Dembélé R.D., Traoré O., Onwuchekwa U.U., Lewis K.D.C., Victor J.C., Steele A.D., Neuzil K.M., Kotloff K.L., Levine M.M. Efficacy of the oral pentavalent rotavirus vaccine in Mali. *Vaccine*, 2012, no. 30S, pp. A71–A78. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.11.094
19. Tapia M.D., Armah G., Breiman R.F., Dallas M.J., Lewis K.D., Sow S.O., Rivers S.B., Levine M.M., Laserson K.F., Feikin D.R., Victor J.C., Ciarlet M., Neuzil K.M., Steele A.D. Secondary efficacy endpoints of the pentavalent rotavirus vaccine against gastroenteritis in sub-Saharan Africa. *Vaccine*, 2012, no. 30S, pp. A79–A85. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.01.022
20. The Cochrane Collaboration. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. URL: <https://training.cochrane.org/handbook> (09.07.2019)
21. Vesikari T., Karvonen A., Ferrante S.A., Ciarlet M. Efficacy of the pentavalent rotavirus vaccine, RotaTeq®, in Finnish infants up to 3 years of age: the finnish extension study. *Eur. J. Pediatr.*, 2010, no. 169, pp. 1379–1386. doi: 10.1007/s00431-010-1242-3
22. Vesikari T., Itzler R., Karvonen A., Korhonen T., Van Damme P., Behre U., Bona G., Gothefors L., Heaton P.M., Dallas M., Goveia M.G. RotaTeq®, a pentavalent rotavirus vaccine: efficacy and safety among infants in Europe. *Vaccine*, 2010, no. 28, pp. 345–351. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.10.041
23. Zaman K., Anh D.D., Victor J.C., Shin S., Yunus Md., Dallas M.J., Podder G., Thiem V.D., Mai L.T.P., Luby S.P., Tho L.H., Coia M.L., Lewis K., Rivers S.B., Sack D.A., Schödel F., Steele A.D., Neuzil K.M., Ciarlet M. 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, no. 376, pp. 615–623. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60755-6

Авторы:

Косова А.А., к.м.н., доцент, и.о. зав. кафедрой эпидемиологии, социальной гигиены и организации госсанэпидслужбы ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Екатеринбург, Россия;

Башкирова Е.С., врач-эпидемиолог кафедры эпидемиологии, социальной гигиены и организации госсанэпидслужбы ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Екатеринбург, Россия;

Машин Т.И., врач-эпидемиолог кафедры эпидемиологии, социальной гигиены и организации госсанэпидслужбы ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Екатеринбург, Россия;

Чалапа В.И., врач-эпидемиолог ФБУН Екатеринбургский научно-исследовательский институт вирусных инфекций, г. Екатеринбург, Россия.

Authors:

Kosova A.A., PhD (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Epidemiology, Social Hygiene and Organization of State Sanitary and Epidemiological Services, Yekaterinburg, Russian Federation;

Bashkirova E.S., Epidemiologist, Department of Epidemiology, Social Hygiene and Organization of State Sanitary and Epidemiological Services, Yekaterinburg, Russian Federation;

Mashin T.I., Epidemiologist, Department of Epidemiology, Social Hygiene and Organization of State Sanitary and Epidemiological Services, Yekaterinburg, Russian Federation;

Chalapa V.I., Epidemiologist, Yekaterinburg Research Institute of Viral Infections, Yekaterinburg, Russian Federation.

Поступила в редакцию 19.07.2019
Отправлена на доработку 13.02.2020
Принята к печати 11.03.2020

Received 19.07.2019
Revision received 13.02.2020
Accepted 11.03.2020