

## НАУКА И ПРАКТИКА

© Фельдблюм И.В., Субботина К.А., Рычкова О.А., Миронов А.Н., Волкова Д.А., Метов А.О., Сакаева И.В., Купина Н.В., Карбышев М.С., Миронов Н.А., Кондратьева Я.Ю., 2020



# Реактогенность, безопасность и иммунологическая эффективность вакцины для профилактики ротавирусной инфекции пентавалентной живой при иммунизации детей (результаты многоцентрового клинического исследования)

Фельдблюм И.В.<sup>1✉</sup>, Субботина К.А.<sup>1</sup>, Рычкова О.А.<sup>2</sup>, Миронов А.Н.<sup>3</sup>, Волкова Д.А.<sup>1</sup>, Метов А.О.<sup>5</sup>, Сакаева И.В.<sup>3</sup>, Купина Н.В.<sup>4</sup>, Карбышев М.С.<sup>5</sup>, Миронов Н.А.<sup>3</sup>, Кондратьева Я.Ю.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера», 614990, Пермь, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет», 625023, Тюмень, Россия;

<sup>3</sup>ООО «Национальное Агентство Лекарственных Средств», 119192, Москва, Россия;

<sup>4</sup>ООО «СиТиЭрФарм», 119311, Москва, Россия;

<sup>5</sup>ООО «ФАРМ ЭЙД ЛТД», 109004, Москва, Россия

**Введение.** Ротавирусная инфекция (РВИ) является наиболее распространенной причиной тяжелого гастроэнтерита у детей раннего возраста во всем мире: ежегодно 600 тыс. детей в мире умирают, около 3 млн нуждаются в госпитализации, 25 млн требуется врачебная помощь. Основной мерой борьбы с данной инфекцией признана вакцинопрофилактика. **Цель работы** — оценка реактогенности, безопасности и иммуногенности вакцины для профилактики РВИ пентавалентной живой при иммунизации детей.

**Материалы и методы.** В России впервые проведено многоцентровое проспективное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование вакцины для профилактики РВИ пентавалентной живой с участием здоровых детей в возрасте 2 мес на момент первой вакцинации.

**Результаты.** Вакцина характеризовалась удовлетворительным профилем безопасности и высокой иммунологической активностью при трехкратной иммунизации детей. Отрицательной динамики в состоянии здоровья детей в ходе наблюдения не выявлено.

**Обсуждение.** Показатели сероконверсии, фактора сероконверсии и средней геометрической титров антител были сопоставимы с результатами зарубежных исследований как данного препарата, так и его аналогов.

**Ключевые слова:** ротавирусная инфекция; дети; вакцина пентавалентная живая; иммуногенность; безопасность; реактогенность.

**Источник финансирования.** Исследование финансировалось в рамках клинического исследования «Вакцина для профилактики ротавирусной инфекции, пентавалентная, живая» (Разрешение Минздрава РФ от 29.01.2019 № 46).

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Для цитирования:** Фельдблюм И.В., Субботина К.А., Рычкова О.А., Миронов А.Н., Волкова Д.А., Метов А.О., Сакаева И.В., Купина Н.В., Карбышев М.С., Миронов Н.А., Кондратьева Я.Ю. Реактогенность, безопасность и иммунологическая эффективность вакцины для профилактики ротавирусной инфекции пентавалентной живой при иммунизации детей (результаты многоцентрового клинического исследования). *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2020; 97(4): 363–374.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-4-9>

Поступила 02.06.2020  
Принята в печать 12.07.2020

## Reactogenicity, safety and immunological efficacy of the live, pentavalent rotavirus vaccine in childhood immunization (results of the multicenter clinical trial)

Irina V. Feldblium<sup>1</sup>✉, Kseniya A. Subbotina<sup>1</sup>, Olga A. Rychkova<sup>2</sup>, Aleksander N. Mironov<sup>3</sup>, Darya A. Volkova<sup>1</sup>, Azamat O. Metov<sup>5</sup>, Irina V. Sakaeva<sup>3</sup>, Natalia V. Kupina<sup>4</sup>, Mikhail S. Karbyshev<sup>5</sup>, Nikita A. Mironov<sup>3</sup>, Yaroslava Yu. Kondratyeva<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, 614990, Perm, Russia;

<sup>2</sup>Tyumen State Medical University, 625023, Tyumen, Russia;

<sup>3</sup>National Agency of Medicines, 119192, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>CTR-Pharma, 119311, Moscow, Russia;

<sup>5</sup>Pharm Aid Ltd, 119311, Moscow, Russia

**Introduction.** Rotavirus infection (RVI) is the most common cause of severe gastroenteritis in infants and young children worldwide: 600,000 children die annually; it accounts for approximately 3 million hospitalizations and 25 million physician visits each year among children. Preventive vaccination is universally recognized as the most effective measure against this infection.

**The purpose** of the study is assessment of reactogenicity, safety and immunogenicity of the pentavalent live vaccine for RVI prevention in childhood immunization.

**Materials and methods.** The first multicenter prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of the pentavalent live vaccine for RVI prevention was conducted in Russia among healthy infants aged 2 months at the time of the first vaccination.

**Results.** The vaccine had a satisfactory safety profile and high immunologic activity when administered in a three-dose series for childhood immunization. No negative changes in the children's health condition were detected during the surveillance monitoring.

**Discussion.** The seroconversion rates, the seroconversion factor and the geometric mean antibody titer were consistent with the results obtained during trials of the above vaccine and its equivalents in other countries.

**Keywords:** rotavirus infection; children; live, pentavalent vaccine; immunogenicity; safety; reactogenicity.

**Acknowledgments.** The study was funded as part of the clinical study "Vaccine for the prevention of rotavirus infection, pentavalent, live" (Resolution of the Ministry of Health of the Russian Federation, January 29, 2019 No. 46).

**Conflict of interest.** The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**For citation:** Feldblium I.V., Subbotina K.A., Rychkova O.A., Mironov A.N., Volkova D.A., Metov A.O., Sakaeva I.V., Kupina N.V., Karbyshev M.S., Mironov N.A., Kondratyeva Ya.Yu. [Reactogenicity, safety and immunological efficacy of the live, pentavalent rotavirus vaccine in childhood immunization (results of the multicenter clinical trial)]. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology = Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2020; 97(4): 363–374. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-4-9>

Received 2 June 2020

Accepted 12 July 2020

## Введение

Ротавирусная инфекция (РВИ) — самая массовая кишечная инфекция практически во всем мире. По данным экспертов ВОЗ, среди 1,0–1,2 млрд «диарейных заболеваний», регистрируемых ежегодно, 49–67% приходится на вирусные инфекции [1, 2]. Столь широкое распространение РВИ определяется рядом факторов: невозможностью эффективного воздействия на возбудителя инфекции вследствие большого количества носителей и отсутствия этиотропной терапии, неконтролируемостью путей передачи, высокой контагиозностью возбудителя и недостаточной эффективностью дезинфицирующих средств [3–5]. В силу высокой контагиозности (у детей выделяется  $\geq 10$  млрд вирусных частиц/мл стула, минимальная заражающая доза — 10 бляшкообразующих единиц/мл) РВИ является одной из основных причин внутрибольничных диарей, доля которых в отдельные сезоны года может достигать 87% [6–9].

По данным экспертов ВОЗ, заболеваемость РВИ в различных странах колеблется в широких пределах: 250–3000 на 100 тыс. детей. Ежегодно в США наблюдается свыше 1 млн случаев тяжелых ротавирусных диарей среди пациентов в возрасте 1–4 года [10–13]. Массовые исследования в этой стране показали, что еще до начала программы вакцинации от РВИ 80% детей были серопозитивны, что свидетельствовало о ранее перенесенной ими инфекции. Аналогичные исследования, проведенные в Польше в 2008 г., подтвердили наличие РВИ практически у каждого третьего ребенка с острой кишечной инфекцией [14, 15].

По мнению ВОЗ, РВИ является ведущей причиной гастроэнтеритов у детей в возрасте младше 5 лет в странах как с низким, так и с высоким уровнем экономического развития. Достоверные различия имеет лишь показатель смертности, ее высокий уровень от РВИ наиболее характерен для развиваю-

щихся государств и достигает почти 82% смертельных случаев от РВИ на планете.

Проблема РВИ в экономически развитых странах стоит не менее остро. По оценкам европейских экспертов, на 23,6 млн детей младше 5 лет, проживающих в странах Евросоюза, ежегодно приходится 3,6 млн эпизодов ротавирусного гастроэнтерита, частота составляет 1 случай клинически значимой инфекции на 7 детей ежегодно [16]. В результате инфекции ежегодно погибает 231 ребенок, более 87 тыс. госпитализируются и еще около 700 тыс. обращаются за медицинской помощью. В странах Евросоюза смертность от данной инфекции невысока, но именно РВИ определяет высокую заболеваемость среди детского населения с наличием большого числа клинических форм, требующих госпитализации и обращения за неотложной помощью. Средняя продолжительность госпитализации составляет 2–10 дней, стоимость случая внутрибольничной РВИ — 1500 евро [15]. Доля ротавирусного гастроэнтерита в общем числе случаев острого гастроэнтерита у детей до 5 лет в европейских странах варьирует от 25,3% (Греция) до 63,5% (Норвегия). В других странах эта доля составляет 36–45% [16, 17].

В структуре детской смертности от вакциноконтролируемых заболеваний РВИ, по данным ВОЗ, занимает 2-е место после пневмококковой инфекции [18–21]. В 2011 г. инфекционная диарея стала причиной 9,9% из 6,9 млн смертей в данной возрастной группе, причем более 70% умерших были младше 2 лет [14, 18, 19]. Среди этиологически расшифрованных вирусных диарей РВИ выявляется в 65% случаев, причем ею обусловлены 17,8% смертельных диарей. Таким образом, ежегодно с ротавирусным гастроэнтеритом связано 197 тыс. смертей, т.е. каждый час от этой инфекции погибает 23 ребенка [14, 18, 20, 21].

В России в структуре острых кишечных инфекций более 50% случаев приходится на острые кишечные инфекции вирусной этиологии (рота- и норовирусные). Заболеваемость РВИ в России на протяжении последних 10 лет сохраняет тенденцию к росту и по итогам 2018 г. составила 81,3 на 100 тыс. населения. Очевидно, что одной из причин, обусловивших данную динамику, является улучшение качества лабораторной диагностики острых кишечных инфекций, что позволяет более детально обозначить основных возбудителей острых гастроэнтеритов у населения России [22]. Уровень вирусносительства у детей раннего возраста составляет 1,5–9,0% [23].

Основной мерой борьбы с этой инфекцией в мире признана вакцинопрофилактика. В настоящее время вакцинация против РВИ внедрена в 69 странах мира и включена в календари профилактических прививок США, Бельгии, Германии, Ав-

стрии, ряда стран Латинской Америки и др. [24–26]. Курс вакцинации состоит из 2–3 доз, вводимых внутрь с интервалом 4–8 нед в течение первых 6 мес жизни (одновременно с вакцинами против дифтерии, столбняка, коклюша, полиомиелита и гемофильной инфекции). Эффективность иммунизации достигает 70–80%, а в отношении форм, требующих госпитализации или внутривенной регидратации, — 100% [27, 28]. В Мексике применение вакцины против РВИ в течение первых 3 лет позволило сократить количество смертей у детей на 700 в год с момента вакцинации [25]. В России Национальный календарь профилактических прививок (НКПП) иммунизацию детей от РВИ не предусматривает. Вакцинация проводится лишь в отдельных субъектах России в рамках региональных программ (календарей) иммунизации.

В мире лицензированы и успешно применяются две аттенуированные ротавирусные вакцины — пентавалентная реассортантная Ротатек («Merck Sharp & Dohme B.V.», Нидерланды) и моновалентная Ротарикс («GlaxoSmithKline Trading», Бельгия). На территории России в настоящее время зарегистрирована лишь одна вакцина — Ротатек. Она содержит 5 реассортантных вирусов: 4 несут на наружной оболочке поверхностные белки VP7 серотипов G1, G2, G3, G4 человеческих штаммов и VP4 серотипа P7 бычьего штамма, а 5-й — белок P1A от человеческого и белок G6 от бычьего родительских штаммов [29, 30]. Отечественная вакцина против РВИ отсутствует.

В 2014 г. была создана термостабильная оральная пентавалентная вакцина на основе бычьих ротавирусов в Индии. С 2018 г. она стала доступна на международном уровне как преквалифицированная ВОЗ вакцина. Данный иммунобиологический препарат был апробирован в Индии и показал высокую эффективность (66,7%) [30, 31].

В клинических исследованиях (I, II, III фазы) вакцины для профилактики РВИ пентавалентной живой (ВПЖ) («Serum Institute of India Ltd.», Индия) в Индии и Нигере приняли участие более 15 тыс. человек. Исследуемые популяции включали взрослых, детей младшего возраста и новорожденных. В ходе клинических исследований была доказана безопасность и хорошая переносимость ВПЖ во всех возрастных группах. Серьезные нежелательные явления не отмечались. Зарегистрировано несколько нежелательных явлений, которые были умеренными и преходящими. Выделения вируса в образцах стула не наблюдалось.

Проведенные клинические исследования показали наиболее высокую иммуногенность и профилактическую эффективность ВПЖ при иммунизации детей в возрасте 4–6 нед в режиме, предусматривающем введение 3 доз вакцины. Три дозы вакцины вводили в сочетании с вакцинами против

дифтерии, столбняка, коклюша, гемофильной инфекции, гепатита В и полиомиелита, что могло обеспечить быстрое расширение масштабов иммунизации с использованием ВПЖ, сокращение расходов и нагрузки, которая ложится на плечи семей в связи с посещением центров вакцинации.

С учетом вышеизложенного с целью государственной регистрации данного препарата в России было проведено проспективное рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое клиническое исследование безопасности и эффективности ВПЖ на здоровых добровольцах в возрасте 18–45 лет в соответствии с Протоколом клинического исследования № РТВ 001/18 и получено разрешение МЗ РФ для проведения клинических исследований на детях (№ 46 от 29.01.2019 г.).

**Целью** настоящего исследования явилась оценка реактогенности, безопасности и иммунологической эффективности ВПЖ с участием детей. Исследование данной вакцины при иммунизации детей раннего возраста в России проведено нами впервые.

## Материалы и методы

Реактогенность, безопасность и иммунологическая эффективность ВПЖ были изучены в многоцентровом проспективном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании с участием здоровых детей в возрасте 2 мес на момент первой вакцинации.

ВПЖ представляет собой стерильную лиофилизированную массу от розоватого до желтовато-белого цвета, рН 6,8–8,8. Для растворения лиофилизата используют цитратно-бикарбонатный буферный раствор, который предотвращает инактивацию лекарственной формы в кислой среде желудка. В состав цитратно-бикарбонатного буферного раствора входят бикарбонат натрия и кислоты лимонной моногидрат. Растворитель представляет собой прозрачную бесцветную жидкость. Растворение производят перед применением ВПЖ. Одна доза (2,5 мл) содержит живые реассортанты человеческого и бычьего ротавирусов, выращенные на культуре клеток Vero: ротавирусы типа G1, G2, G3, G4 и G9 не менее  $10^{5.6}$  фокус флуоресцирующих единиц каждого. Все штаммы содержат ген VP7 соответствующего серотипа из штаммов человеческих вирусов, реассортантных с бычьим ротавирусом.

Бычьи и человеческие реассортантные штаммы серотипов G1, G2, G3, G4 и G9 предоставлены компанией «Serum Institute of India Ltd.» (Индия) доктором А.З. Капайкианом (Национальный институт здравоохранения, США). В «Serum Institute of India Ltd.» приготовили первичный банк вакцинных штаммов вируса, вторичный банк вакцинных штаммов вируса и рабочий банк вакцинных штаммов вируса для использования в производстве моно-

лентной нефасованной вакцины. В качестве стабилизатора в процессе производства готовой лекарственной формы использовали сахарозу и глицин, которые обеспечивают стабильность препарата в разных температурных режимах.

Клиническое исследование с участием детей проводилось в соответствии с этическими нормами и требованиями, регламентированными Хельсинкской декларацией (2013 г.), а также нормативными документами, регламентирующими проведение клинических исследований в России.

Исследование проводилось в двух клинических центрах: в Перми и Тюмени.

**Критерии включения:** здоровые дети мужского или женского пола в возрасте 2 мес на момент проведения первой вакцинации, не имеющие противопоказаний к иммунизации, гестационный возраст которых составил  $\geq 37$  нед, вес при рождении  $\geq 2500$  г, привитые согласно возрасту в соответствии с НКПП. Для включения в исследование родитель ребенка должен был собственноручно и добровольно подписать информированное согласие и выполнять требования протокола.

**Критерии невключения:**

- диарея или кровь в кале в анамнезе или нарушение режима дефекации за последние 14 дней;
- хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, инвагинация кишечника и врожденные пороки развития желудочно-кишечного тракта, предрасполагающие к ней;
- операции на органах брюшной полости;
- аллергические реакции на компоненты вакцины или на любую предшествовавшую вакцинацию;
- сильные поствакцинальные реакции и осложнения, связанные с любой предыдущей вакцинацией;
- наличие какого-либо значительного системного нарушения со стороны легких, печени, почек, кожных покровов, сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, эндокринной системы, иммунной системы, нервной системы, а также онкологическое или аутоиммунное заболевание;
- врожденные или генетические нарушения;
- острые инфекционные или неинфекционные заболевания на момент включения в исследование или если прошло менее 4 нед после выздоровления;
- наличие в анамнезе доказанного перенесенного гепатита В, дифтерии, столбняка, коклюша, полиомиелита, гемофильной или пневмококковой инфекции;
- подтвержденное либо подозреваемое иммунодефицитное состояние (наследственный или врожденный иммунодефицит);

- постоянное применение иммуносупрессоров или иммуномодуляторов, стероидных препаратов, иммуноглобулинов или компонентов крови.

Исследование состояло из 3 этапов. Первый этап состоял из периода скрининга, длительность которого могла достигать 7 дней, и периода последующего первичного динамического наблюдения за развитием ребенка после введения 1-й дозы ВПЖ длительностью 30 дней.

Второй этап включал 2-е введение ВПЖ с последующим вторичным динамическим наблюдением за развитием ребенка длительностью 45 дней.

Третий этап — 3-е введение ВПЖ с последующим третичным динамическим наблюдением за развитием ребенка, согласно общепринятым педиатрическим нормам, длительностью 30 дней. По данным клинических и лабораторных методов обследования в исследование были включены 100 детей с верифицированным диагнозом «здоров», соответствовавшие критериям включения и не имевшие критериев невключения.

Все дети-участники были рандомизированы в соотношении 1:1 в одну из групп: 1-я группа ( $n = 50$ ) — дети, которые получали ВПЖ трехкратно перорально с интервалом не менее 4 нед в объеме 2,5 мл; 2-я группа ( $n = 50$ ) — дети, которые получали плацебо трехкратно перорально с интервалом не менее 4 нед в объеме 2,5 мл.

Все дети — участники исследования получали другие профилактические прививки в соответствии с НКПП: против пневмококковой инфекции (в возрасте 2 мес — первая вакцинация, в возрасте 4,5 мес — вторая вакцинация), дифтерии, коклюша, столбняка, полиомиелита (в возрасте 3 мес — первая вакцинация, в возрасте 4,5 мес — вторая вакцинация). При этом допускалась одновременная вакцинация с введением ВПЖ/плацебо.

Реактогенность и безопасность ВПЖ оценивали по данным физикального осмотра, антропометрии, результатам измерений частоты сердечных сокращений, частоты дыхания, температуры тела, частоте возникновения поствакцинальных реакций и нежелательных явлений, а также по данным лабораторных исследований в ходе активного (визиты в поликлинику и телефонные звонки) и пассивного (дневники наблюдения, заполняемые родителями) наблюдения за участниками процесса.

После приема каждой дозы ВПЖ или плацебо все участники исследования наблюдались в исследовательском центре в течение 2 ч. Через 30 и 60 мин после приема дозы ВПЖ/плацебо врач-исследователь проводил физикальный осмотр и измерял основные жизненно важные показатели. Через 6 ч после каждой вакцинации врач-исследователь совершал телефонный звонок родителю ребенка.

Оценка выраженности поствакцинальных реакций проводилась по 4-балльной шкале по следующим критериям:

- реакция не выражена;
- слабая степень выраженности реакции — наличие слабовыраженных симптомов, гипертермия 37,0–37,5°C;
- средняя степень выраженности — симптомы, заметно нарушающие нормальную ежедневную деятельность, гипертермия 37,6–38,5°C;
- сильная реакция — симптомы, препятствующие нормальной ежедневной деятельности, гипертермия >38,6°C.

Лабораторные исследования включали определение показателей клинического (уровень гемоглобина, скорость оседания эритроцитов, форменные элементы, лейкоцитарная формула, тромбоциты, эритроциты) и биохимического (содержание аланин- и аспаратаминотрансферазы,  $\gamma$ -глутамил-трансферазы, билирубина общего, общего белка, мочевины, креатинина, С-реактивного белка, глюкозы) анализов крови, общего анализа мочи (содержание белка, глюкозы, клеточных элементов, солей, удельный вес, pH) и определение уровня общего IgE в сыворотках крови участников исследования.

Иммунологическую эффективность ВПЖ оценивали по величине титра антител (IgA) к ротавирусу в сыворотках крови детей до введения и после трехкратного введения исследуемого препарата. Изучение противоротавирусного IgA проводили в исследовательской лаборатории «Wellcome Trust» Христианского медицинского колледжа (Индия) методом иммуноферментного анализа в соответствии с утвержденной стандартной операционной процедурой «WTRL/ASA/035 «Определение антиротавирусного IgA методом ИФА с использованием 1% реагента для вестерн-блоттинга». Валидированная аналитическая процедура иммуноферментного анализа предназначена для количественной оценки антител IgA к ротавирусу в образцах сыворотки крови человека при анализе результатов клинических исследований ротавирусных вакцин.

В данном анализе использовали очищенные противоротавирусные IgG кролика в качестве иммобилизованных антител для связывания лизатов ротавируса. Связанный лизат ротавируса иммобилизует противоротавирусное антитело, присутствующее в испытательном образце. Противоротавирусное антитело IgA обнаруживается биотинилированным вторичным антителом к IgA. Определение амплифицировано предварительно сформированным комплексом авидин-биотинпероксидазы хрена. Концентрацию специфичного к ротавирусу IgA в тестовом образце определяли путем экстраполирования из стандартной кривой, которую составляли из нескольких разведений референтного стандарта

с известным количеством противоротавирусного IgA (в ЕД/мл).

В лаборатории было проведено изучение 197 проб сывороток крови детей раннего возраста, принявших участие в исследовании. Образцы хранились при  $-20^{\circ}\text{C}$  до проведения тестирования.

Иммуногенность ВПЖ оценивали по следующим показателям:

- средняя геометрическая величина титра (СГТ) антител (IgA) у детей до вакцинации и не менее чем через 4 нед после 3-й вакцинации;
- уровень сероконверсии — количество и процент детей, у которых величина титра антител (IgA) не менее чем через 4 нед после 3-й вакцинации повысилась в 2–4 раза и более по сравнению с исходным уровнем;
- фактор сероконверсии — кратность прироста СГТ антител (IgA) не менее чем через 4 нед после 3-й вакцинации по сравнению с исходным уровнем.

Статистический анализ проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Достоверность различий оценивали при помощи компьютерной программы «Statistica 6.0» с использованием  $t$ -распределения Стьюдента и критерия  $\chi^2$ . Уровень статистической значимости (вероятность получения ошибки) 95% расценивали как наличие статистически значимых различий между двумя явлениями (применяли однофакторный дисперсионный анализ). Для создания базы данных была применена программа MS Excel. При анализе полученных результатов определяли средние величины и стандартное отклонение.

## Результаты

В ходе исследования зарегистрировано 55 поствакцинальных реакций у 25 участников.

Через 60 мин после приема 1, 2 и 3-й доз вакцины поствакцинальных реакций не зарегистрировано. По результатам телефонного звонка через 6 ч после 1-й иммунизации было зарегистрировано 7 поствакцинальных реакций у 2 участников исследования из 1-й группы в виде раздражительности, беспокойства, вздутия живота, снижения аппетита и повышения температуры тела до  $37,6^{\circ}\text{C}$ . Во 2-й группе поствакцинальных реакций в течение 6 ч не было.

Всего в течение 7 дней после 1-го введения препарата зарегистрировано 11 поствакцинальных реакций у 4 участников исследования из 1-й группы и 13 — у 5 участников исследования из 2-й группы. В дальнейшем в группе наблюдения после введения 2-й дозы препарата в течение 7 дней было зарегистрировано 10 реакций, после 3-й — 1. При этом в группе сравнения было зарегистрировано 1 и 7 реакций соответственно. Характеристика поствакцинальных реакций по степени выраженности на всех этапах исследования представлена в **табл. 1**.

Таким образом, в течение 7-дневного наблюдения после трехкратного введения препаратов зарегистрировано 43 поствакцинальных реакции. Они были слабыми или средними, за исключением одной сильной температурной реакции у ребенка из 2-й группы. Корректирующая терапия для снятия нежелательных симптомов использовалась только в 2 случаях: для купирования температурной реакции после 3-й иммунизации у ребенка из 2-й группы и купирования таких симптомов, как вздутие живота и кишечные колики, после 1-й иммунизации у ребенка

**Таблица 1.** Поствакцинальные реакции, зарегистрированные у участников исследования в течение первых 7 дней после введения препарата

**Table 1.** Postvaccinal reactions recorded in the trial participants during the first 7 days after the vaccination

Клинические проявления реакций Clinical manifestations of reactions	Степень выраженности Intensity	I этап исследования Phase I of the trial		II этап исследования Phase II of the trial		III этап исследования Phase III of the trial		Итого Total		$\chi^{2*}$
		1-я группа 1 <sup>st</sup> group (n = 50)	2-я группа 2 <sup>nd</sup> group (n = 50)	1-я группа 1 <sup>st</sup> group (n = 49)	2-я группа 2 <sup>nd</sup> group (n = 49)	1-я группа 1 <sup>st</sup> group (n = 48)	2-я группа 2 <sup>nd</sup> group (n = 49)	1-я группа 1 <sup>st</sup> group (n = 50)	2-я группа 2 <sup>nd</sup> group (n = 50)	
Вздутие живота Bloating	Слабая Mild	1 (2%)	1 (2%)	1 (2,1%)	0	0	0	2 (4%)	1 (2%)	0,344
	Средняя Moderate	0	0	0	0	0	0			
	Сильная Severe	0	0	0	0	0	0			
Кишечные колики Bellyaches	Слабая Mild	0	1 (2%)	0	0	0	0	0	2 (4%)	2,041
	Средняя Moderate	0	1 (2%)	0	0	0	0			
	Сильная Severe	0	0	0	0	0	0			

Окончание табл. 1.  
 End of Table 1.

Клинические проявления реакций Clinical manifestations of reactions	Степень выраженности Intensity	I этап исследования Phase I of the trial		II этап исследования Phase II of the trial		III этап исследования Phase III of the trial		Итого Total		$\chi^2*$
		1-я группа 1 <sup>st</sup> group (n = 50)	2-я группа 2 <sup>nd</sup> group (n = 50)	1-я группа 1 <sup>st</sup> group (n = 49)	2-я группа 2 <sup>nd</sup> group (n = 49)	1-я группа 1 <sup>st</sup> group (n = 48)	2-я группа 2 <sup>nd</sup> group (n = 49)	1-я группа 1 <sup>st</sup> group (n = 50)	2-я группа 2 <sup>nd</sup> group (n = 50)	
Диарея (жидкий стул) Diarrhea (loose stool)	Слабая Mild	1 (2%)	0	0	0	0	0	1 (2%)	0	1,010
	Средняя Moderate	0	0	0	0	0	0			
	Сильная Severe	0	0	0	0	0	0			
Повышение температуры тела Elevated body temperature	Слабая Mild	1 (2%)	0	1 (2,1%)	0	0	0	5 (10%)	3 (6%)	0,543
	Средняя Moderate	1 (2%)	1 (2%)	1 (2,1%)	0	1 (2,1%)	1 (2,1%)			
	Сильная Severe	0	0	0	0	0	1 (2,1%)			
Раздражительность Irritability	Слабая Mild	3 (6%)	1 (2%)	1 (2,1%)	0	0	1 (2,1%)	4 (8%)	3 (6%)	0,154
	Средняя Moderate	0	1 (2%)	0	0	0	0			
	Сильная Severe	0	0	0	0	0	0			
Беспокойство Restlessness	Слабая Mild	2 (4%)	1 (2%)	3 (6,2%)	0	0	1 (2,1%)	5 (10%)	3 (6%)	0,543
	Средняя Moderate	0	1 (2%)	0	0	0	0			
	Сильная Severe	0	0	0	0	0	0			
Снижение аппетита Decreased appetite	Слабая Mild	2 (4%)	3 (6%)	2 (4,1%)	0	0	1 (2,1%)	4 (8%)	4 (8%)	0,000
	Средняя Moderate	0	0	0	0	0	0			
	Сильная Severe	0	0	0	0	0	0			
Капризность Naughtiness	Слабая Mild	0	0	1 (2,1%)	0	0	0	1 (2%)	1 (2%)	0,000
	Средняя Moderate	0	0	0	0	0	1 (2,1%)			
	Сильная Severe	0	0	0	0	0	0			
Плач Crying	Слабая Mild	0	2 (4%)	0	0	0	0	0	2 (4%)	2,041
	Средняя Moderate	0	0	0	0	0	0			
	Сильная Severe	0	0	0	0	0	0			
Снижение уровня активности Decreased activity	Слабая Mild	0	0	0	1 (2,1%)	0	1 (2,1%)	0	2 (4%)	2,041
	Средняя Moderate	0	0	0	0	0	0			
	Сильная Severe	0	0	0	0	0	0			

**Примечание.** \*Критическое значение критерия  $\chi^2$  Пирсона при уровне значимости  $p = 0,05$  составляет 3,841.  
**Note.** \*The critical value of the Pearson chi-square ( $\chi^2$ ) is 3.841 at the significance level  $p = 0.05$ .

из 2-й группы. Все реакции были кратковременными (длительность от нескольких часов до 3 сут) и разрешились выздоровлением без последствий.

Статистически значимых различий в частоте зарегистрированных поствакцинальных реакций между группами не выявлено.

Обращает внимание, что возникновение кишечных колик, вялости и плача было отмечено только у детей из 2-й группы, что исключает связь с введением ВЖП. Кроме того, такие реакции, как повышение температуры тела, раздражительность, плач, снижение аппетита, диарея, как известно, характерны и для вакцин Превенар® 13 и Пентаксим®, которые участники исследования получали одновременно с исследуемым препаратом, согласно НКПП. Вероятно, поствакцинальные реакции, зарегистрированные в течение 7-дневного периода наблюдения после введения ВПЖ, могли быть обусловлены и сопутствующей вакцинацией.

Наряду с этими реакциями за весь период наблюдения за детьми было зарегистрировано 12 побочных проявлений после иммунизации в виде неблагоприятных симптомов, жалоб или интеркуррентных заболеваний, не связанных с иммунизацией, из которых 9 — у детей 1-й группы и 3 — среди детей из 2-й группы. При этом все они были слабой или средней степени тяжести, за исключением повышения температуры тела до 38,7°C у 1 ребенка из 2-й группы, которое было оценено как тяжелое. Статистически значимых различий в частоте развития и степени тяжести побочных проявлений после иммунизации между группами не выявлено.

Полученные результаты по безопасности ВПЖ сопоставимы с результатами клинических исследований вакцины Ротатек, которая зарегистрирована и успешно используется в России. При изучении безопасности вакцины Ротатек нежелательные реакции регистрировались в течение 42 дней после вакцинации. Наиболее частыми нежелательными явлениями также явились инфекции верхнего дыхательного тракта, диарея, рвота, острый средний отит, кашель и раздражительность [29].

По данным зарубежной литературы, использование ротавирусной вакцины нередко ассоциировалось с повышенной частотой возникновения инвагинации кишечника, необычной формы непроходимости кишечника [32, 33]. В ходе проведения нашего клинического исследования поствакцинальных осложнений, включая инвагинацию кишечника, а также серьезных нежелательных явлений не зарегистрировано.

Анализ влияния введения вакцины на показатели клинического и биохимического анализов крови, общего анализа мочи показал, что лабораторные показатели, регистрируемые в динамике наблюдения, колебались в пределах физиологической нор-

мы, существенного отклонения от фоновых значений не отмечено.

Аллергизирующих свойств у ВПЖ не выявлено — показатели сывороточного IgE не претерпевали значительных изменений в динамике наблюдения.

Отрицательной динамики в состоянии здоровья детей, привитых как ВПЖ, так и плацебо, не выявлено. Дети развивались гармонично, в соответствии с возрастом. Результаты проведенных лабораторных исследований подтвердили, что введение ВПЖ не оказывает негативного влияния на основные показатели клинического и биохимического анализов крови и показатели общего анализа мочи.

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют об удовлетворительном профиле безопасности ВПЖ при трехкратной иммунизации детей. Полученные результаты были сопоставимы с данными зарубежных и отечественных авторов [30, 32].

Оценка иммунологической эффективности ВПЖ показала, что доля детей — участников клинического исследования, которые были серопозитивными с концентрацией ротавирусспецифического IgA  $\geq 20$  Ед/мл на момент их включения в исследование перед приемом 1-й дозы, составила 20,8% в группе наблюдения и 32,7% в группе сравнения, что подтверждает данные литературы о возможной серопозитивности младенцев, причиной которой могут быть высокий уровень воздействия природной ротавирусной инфекции в очень раннем возрасте (ранее полученные результаты клинических исследований изучаемой вакцины в Индии и Нигере), трансплацентарная передача материнских антител ребенку, а также алиментарный путь передачи материнских антител через грудное молоко [34].

Проведение трехкратной вакцинации серопозитивных детей позволило достичь показателя сероконверсии 50%. В группе исходно серонегативных участников 92,1% привитых ВПЖ имели четырехкратное и более увеличение титра специфических антител. Увеличение количества специфических антител IgA после трехкратного введения ВПЖ в 1-й группе статистически значимо отличалось от кратности увеличения уровня IgA в группе плацебо ( $t = 2,020$ ;  $p = 0,047$ ).

Результаты оценки иммунологической эффективности ВПЖ в популяции серонегативных и серопозитивных детей — участников исследования представлены в **табл. 2**.

## Обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют о высоких иммуногенных свойствах ВПЖ и являются доказательством того, что сероконверсия при трехкратной иммунизации может происходить даже у исходно серопозитивных лиц, что подтверждает

**Таблица 2.** Иммунологическая эффективность ВПЖ

**Table 2.** Immunological efficacy of BRV-PV

Группа Group	СГТ антител, Ед/мл GMC of antibodies, U/ml			Кратность нарастания титров антител Antibody titer ratio	Количество лиц с не менее чем 2-кратной сероконверсией Number of individuals with $\geq 2$ seroconversions		Количество лиц с не менее чем 3-кратной сероконверсией Number of individuals with $\geq 3$ seroconversions		Количество лиц с не менее чем 4-кратной сероконверсией Number of individuals with $\geq 4$ seroconversions	
	до вакцинации before vaccination	после трехкратной вакцинации after three-dose vaccination	$t$ ( $p$ -value)		абс. abs ( $n$ )	% [95% ДИ] % [95% CI]	абс. abs ( $n$ )	% [95% ДИ] % [95% CI]	абс. abs ( $n$ )	% [95% ДИ] % [95% CI]
	СГТ [95% ДИ] GMC [95% CI]									
1 ( $n = 48$ )	3,4 [1,64–6,87]	130,8 [79,3–215,6]	2,819 (0,007)*	39,05	40	83,3 [70,4–91,3]	39	81,3 [68,1–89,8]	38	79,2 [65,7–88,3]
2 ( $n = 49$ )	5,9 [2,7–11,2]	16,6 [8,2–32,0]	0,556 (0,581)	2,80	22	44,9 [31,9–58,7]	19	38,8 [26,4–52,8]	17	34,7 [22,9–48,7]
$t$ ( $p$ -value)	0,385 (0,701)	3,499 (0,0007)*	–	2,493 (0,014)*	$\chi^2$	15,531*		18,196*		19,534*

**Примечание.** \*Статистически значимые различия.  
**Note.** \*Statistically significant differences.

ранее полученные результаты клинических исследований и позволяет предполагать высокую потенциальную эффективность препарата [35].

Таким образом, проведенные исследования позволяют заключить, что ВПЖ характеризуется удовлетворительным профилем безопасности, высокой иммуногенностью при трехкратной иммунизации детей и может быть рекомендована к регистрации для иммунизации детей с 2-месячного возраста. Вопрос о локализации производства вакцин против РВИ на отечественных предприятиях в условиях сопоставимости двух зарегистрированных вакцин по показателям безопасности и иммуногенности может быть решен на основе результатов фармакоэкономического анализа.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Das J.K., Salam R.A., Bhutta Z.A. Global burden of childhood diarrhea and interventions. *Curr. Opin. Infect Dis.* 2014; 27(5): 451-458.
2. Saha S.K., Arifeen Sh., Schrag S.J. Aetiology of neonatal infection in South Asia (ANISA): an initiative to identify appropriate program priorities to save newborns. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2016; 35(5): S6-S8.
3. Таточенко В.К., Озерецковский Н.А., Федоров А.М. *Иммунопрофилактика-2014: (Справочник)*. М.: ПедиатрЪ; 2014: 153-8.
4. Вакцинопрофилактика ротавирусной инфекции у детей: Клинические рекомендации. М.; 2017.
5. Резолюция заседания Экспертного совета по ротавирусной инфекции и современным возможностям вакцинопрофилактики. *Вопросы современной педиатрии*. 2019; 18(4): 305-8.
6. Fischer T.K., Bresee J.S., Glass R.I. Rotavirus vaccines and the prevention of hospital-acquired diarrhea in children. *Vaccine*. 2004; 22(Suppl. 1): S49-54.  
DOI: <http://doi.org/10.1016/j.vaccine.2004.08.017>
7. Dormitzer P.R. Rotaviruses. In: Bennett J., Dolin R., Blaser M.J., eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice*

*of Infectious Diseases*. London: Churchill Livingstone; 2004: 1902-13.

8. Offit P.A. Rotaviruses. In: Bennett J., Dolin R., Blaser M.J., eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. London: Churchill Livingstone; 2000: 1696-703.
9. Послова Л.Ю., Ковалишена О.В., Чубукова О.А., Сергеева А.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика ротавирусной инфекции в детском многопрофильном стационаре. *Медицинский альманах*. 2015; (5): 60-5.
10. Bruun T., Salamanca B.V., Bekkevold T. et al. Burden of rotavirus disease in Norway: using national registries for public health research. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2016; 35(4): 396-400.
11. Ozkaya-Parlakay A., Tezer H. Burden of rotavirus in hospitalized children in Turkey. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2014; 33(9): 992-993.
12. Pijnacker R.M., Mughini-Gras L., Vennema H. et al. Marked decrease in rotavirus detections among preschool children unvaccinated for rotavirus in the Netherlands, 2014. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2016; 35(7): 809-811.
13. Redondo-González O., Tenías-Burillo J.M. A multifactorial regression analysis of the features of community-acquired rotavirus requiring hospitalization in Spain as represented in the Minimum Basic Data Set. *Epidemiol. Infect.* 2016; 144(12): 2509-16.
14. Health Epidemiology Reference Group of the World Health Organization and UNICEF Global causes of diarrheal disease mortality in children younger 5 years of age: a systematic review. *PLoS One*. 2013; 8(9): e72788.
15. Goto T., Tsugawa Y., Mansbach J.M. et al. Trends in infectious disease hospitalizations in US children, 2000 to 2012. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2016; 35(9): e158-e163.
16. Iturriza-Gómara M., Dallman T., Bánay K., et al. Rotavirus surveillance in Europe, 2005-2008: web-enabled reporting and real-time analysis of genotyping and epidemiological data. *J. Infect. Dis.* 2009; (1): 215-221.
17. Estimated rotavirus deaths for children under 5 years of age. Available at: [http://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/burden/estimates/rotavirus/en](http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/estimates/rotavirus/en).
18. ВОЗ. Неинфекционные заболевания. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs355/ru/>
19. Clark A., Black R., Tate J., Roose A., Kotloff K., Lam D., et al. Estimating global, regional and national rotavirus deaths in children aged <5 years: current approaches, new analyses and

- proposed improvements. *PLoS One*. 2017; 12(9): e0183392. DOI: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0183392>
20. Институт по измерению показателей здоровья и оценке состояния здоровья, Сеть человеческого развития, Всемирный банк. *Глобальное бремя болезней: Порождение доказательств, направление политики. Региональное издание для Европы и Центральной Азии*. Спб: ИМБЕ; 2013.
  21. ВОЗ. Всемирный доклад о старении и здоровье. 2016. Available at: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186463/10/9789244565049\\_rus.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186463/10/9789244565049_rus.pdf)
  22. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: Государственный доклад. М.; 2017.
  23. Лобзин Ю.В. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным ротавирусной инфекцией. М.; 2015.
  24. Озерецковский Н.А. Календарь профилактических прививок США на 2014 год. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2014; (1): 80.
  25. Фельдблюм И.В., Алыева М.Х. Вакцинопрофилактика сегодня: достижения, проблемы, пути совершенствования. В кн.: *Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Перспективы развития производства и применения иммунобиологических препаратов в XXI веке»*. Пермь; 2018: 24-30.
  26. Брико Н.И., Фельдблюм И.В. Современная концепция развития вакцинопрофилактики в России. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2019; 18(5): 4-13. DOI: <http://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-5-4-1>
  27. Patel M.M., Steele D., Gentsch J.R. et al. Real-world impact of rotavirus vaccination. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2011; 30(1 Suppl): S1-S5.
  28. Rotavirus vaccines: WHO position paper – January 2013. *Wkly Epidemiol. Rec.* 2013; 88(5): 49-64.
  29. Гречуха Т.А., Новикова Д.А., Ткаченко Н.Е., Намазова-Баранова Л.С. Современный взгляд на возможность профилактики ротавирусной инфекции. *Детские инфекции*. 2014; 13(4): 30-2.
  30. Намазова-Баранова Л.С., Федосенко М.В., Вишнёва Е.А., Таточенко В.К., Селимзянова Л.Р., Чемакина Д.С. Вакцинация против ротавирусной инфекции: 10-летний мировой опыт успешного применения. *Вопросы современной педиатрии*. 2017; 16(4): 273-85. DOI: <http://doi.org/10.15690/vsp.v16i4.1773>
  31. Шевцов В.А., Евреина Е.Э., Индикова И.Н., Хантиминова Л.М., Горенков Д.В., Рукавишников А.В. Эффективность и безопасность вакцин для профилактики ротавирусной инфекции. *Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2019; 19(4): 215-24. DOI: <http://doi.org/10.30895/2221-996X-2019-19-4-215-224>
  32. Santosham M., Steele D. Rotavirus vaccines – a new hope. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376(12): 1170-2. DOI: <http://doi.org/10.1056/NEJMe1701347>
  33. Руженцова Т.А., Плоскирева А.А., Горелов А.В. Осложнения ротавирусной инфекции у детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2016; 95(2): 38-43.
  34. Tate J.E., Parashar U.D. Approaches to monitoring intussusception following rotavirus vaccination. *Expert. Opin. Drug Saf.* 2019; 18(1): 21-7. DOI: <http://doi.org/10.1080/14740338.2019.1561857>
  35. Groome M.J., Fairlie L., Morrison J., Fix A., Koen A., Maseña M., et al. Safety and immunogenicity of a parenteral trivalent P2-VP8 subunit rotavirus vaccine: a multisite, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Infect. Dis.* 2020; 20(7): 851-63. DOI: [http://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30001-3](http://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30001-3)
- ## REFERENCES
1. Das J.K., Salam R.A., Bhutta Z.A. Global burden of childhood diarrhea and interventions. *Curr. Opin. Infect Dis.* 2014; 27(5): 451-458.
  2. Saha S.K., Arifeen Sh., Schrag S.J. Aetiology of neonatal infection in South Asia (ANISA): an initiative to identify appropriate program priorities to save newborns. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2016; 35(5): S6-S8.
  3. Tatochenko V.K., Ozeretskovskiy N.A., Fedorov A.M. *Immunoprophylaxis-2014: (Guide) [Immunoprofilaktika-2014: (Spravochnik)]*. Moscow: Pediatr; 2014: 153-8. (in Russian)
  4. Vaccination of rotavirus infection in children: Clinical recommendations. Moscow; 2017.
  5. Resolution of the meeting of the Expert Council on rotavirus infection and modern possibilities of vaccination. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2019; 18(4): 305-8. (in Russian)
  6. Fischer T.K., Bresee J.S., Glass R.I. Rotavirus vaccines and the prevention of hospital-acquired diarrhea in children. *Vaccine*. 2004; 22(Suppl. 1): S49-54. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.vaccine.2004.08.017>
  7. Dormitzer P.R. Rotaviruses. In: Bennett J., Dolin R., Blaser M.J., eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. London: Churchill Livingstone; 2004: 1902-13.
  8. Offit P.A. Rotaviruses. In: Bennett J., Dolin R., Blaser M.J., eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. London: Churchill Livingstone; 2000: 1696-703.
  9. Poslova L.Yu., Kovalishena O.V., Chubukova O.A., Sergeeva A.V. Clinical and epidemiological characteristics of rotavirus infection in children multipurpose day-and-night clinic. *Meditsinskiy al'manakh*. 2015; (5): 60-5. (in Russian)
  10. Bruun T., Salamanca B.V., Bekkevold T. et al. Burden of rotavirus disease in Norway: using national registries for public health research. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2016; 35(4): 396-400.
  11. Ozkaya-Parlakay A., Tezer H. Burden of rotavirus in hospitalized children in Turkey. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2014; 33(9): 992-993.
  12. Pijnacker R.M., Mughini-Gras L., Vennema H. et al. Marked decrease in rotavirus detections among preschool children unvaccinated for rotavirus in the Netherlands, 2014. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2016; 35(7): 809-811.
  13. Redondo-González O., Tenías-Burillo J.M. A multifactorial regression analysis of the features of community-acquired rotavirus requiring hospitalization in Spain as represented in the Minimum Basic Data Set. *Epidemiol. Infect.* 2016; 144(12): 2509-16.
  14. Health Epidemiology Reference Group of the World Health Organization and UNICEF Global causes of diarrheal disease mortality in children younger 5 years of age: a systematic review. *PLoS One*. 2013; 8(9): e72788.
  15. Goto T., Tsugawa Y., Mansbach J.M. et al. Trends in infectious disease hospitalizations in US children, 2000 to 2012. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2016; 35(9): e158-e163.
  16. Iturriza-Gómara M., Dallman T., Bányai K., et al. Rotavirus surveillance in Europe, 2005-2008: web-enabled reporting and real-time analysis of genotyping and epidemiological data. *J. Infect. Dis.* 2009; (1): 215-221.
  17. Estimated rotavirus deaths for children under 5 years of age. Available at: [http://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/burden/estimates/rotavirus/en](http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/estimates/rotavirus/en).
  18. WHO. Noncommunicable diseases. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>
  19. Clark A., Black R., Tate J., Roose A., Kotloff K., Lam D., et al. Estimating global, regional and national rotavirus deaths in children aged <5 years: current approaches, new analyses and

- proposed improvements. *PloS One*. 2017; 12(9): e0183392. DOI: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0183392>
20. Institute for Health Metrics and Evaluation, Human Development Network, The World Bank. *The Global Burden of Disease: Generating Evidence, Guiding Policy*. Seattle, WA: IHME; 2013.
  21. On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2018: State report. Moscow; 2017. (in Russian)
  22. Lobzin Yu.V. Clinical recommendations (treatment protocol) for providing medical care to children with rotavirus infection. Moscow; 2015. (in Russian)
  23. Ozeretskovskiy N.A. US preventive vaccination calendar for 2014. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika*. 2014; (1): 80. (in Russian)
  24. Fel'dblyum I.V., Alyeva M.Kh. Vaccination today: achievements, problems, ways to improve. In: *Proceedings of the All-Russian Scientific and Practical Conference «Prospects for the Development of Production and Use of Immunobiological Drugs in the XXI Century» [Materialy Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Perspektivy razvitiya proizvodstva i primeneniya immunobiologicheskikh preparatov v XXI veke»]*. Perm'; 2018: 24-30. (in Russian)
  25. Briko N.I., Fel'dblyum I.V. The modern concept of development of vaccine prevention in Russia. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika*. 2019; 18(5): 4-13. DOI: <http://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-5-4-13> (in Russian)
  26. Patel M.M., Steele D., Gentsch J.R. et al. Real-world impact of rotavirus vaccination. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2011; 30(1 Suppl): S1-S5.
  27. Rotavirus vaccines: WHO position paper – January 2013. *Wkly Epidemiol. Rec.* 2013; 88(5): 49-64.
  28. Grechukha T.A., Novikova D.A., Tkachenko N.E., Namazova-Baranova L.S. The prevention of rotavirus infection: the modern view of the possibility. *Detskie infektsii*. 2014; 13(4): 30-2. (in Russian)
  29. Namazova-Baranova L.S., Fedoseenko M.V., Vishneva E.A., Tatchenko V.K., Selimzyanova L.R., Chemakina D.S. Vaccination against rotavirus infection: 10-year global experience of successful use. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2017; 16(4): 273-85. DOI: <http://doi.org/10.15690/vsp.v16i4.1773> (in Russian)
  30. Shevtsov V.A., Evreinova E.E., Indikova I.N., Khantimirova L.M., Gorenkov D.V., Rukavishnikov A.V. Vaccine safety and efficacy in preventing rotavirus infection. *Biopreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie*. 2019; 19(4): 215-24. DOI: <http://doi.org/10.30895/2221-996X-2019-19-4-215-224> (in Russian)
  31. Santosham M., Steele D. Rotavirus vaccines – a new hope. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376(12): 1170-2. DOI: <http://doi.org/10.1056/NEJMe1701347>
  32. Ruzhentsova T.A., Ploskireva A.A., Gorelov A.V. Complications of rotavirus infection in children. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2016; 95(2): 38-43. (in Russian)
  33. Tate J.E., Parashar U.D. Approaches to monitoring intussusception following rotavirus vaccination. *Expert. Opin. Drug Saf.* 2019; 18(1): 21-7. DOI: <http://doi.org/10.1080/14740338.2019.1561857>
  34. Groome M.J., Fairlie L., Morrison J., Fix A., Koen A., Masenya M., et al. Safety and immunogenicity of a parenteral trivalent P2-VP8 subunit rotavirus vaccine: a multisite, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Infect. Dis.* 2020; 20(7): 851-63. DOI: [http://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30001-3](http://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30001-3)

#### Информация об авторах:

Фельдблум Ирина Викторовна<sup>✉</sup> — д.м.н., проф., зав. каф. эпидемиологии и гигиены ФГБОУ ВО ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера, 614990, Пермь, Россия. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4398-5703>. E-mail: [irinablum@mail.ru](mailto:irinablum@mail.ru)

Субботина Ксения Андреевна — к.м.н., доц. каф. эпидемиологии и гигиены ФГБОУ ВО ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера, 614990, Пермь, Россия. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0060-6251>. E-mail: [ka.subbotina@bk.ru](mailto:ka.subbotina@bk.ru)

Рычкова Ольга Александровна — д.м.н., доц., зав. каф. детских болезней лечебного факультета с курсом иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО ТГМУ, 625023, Тюмень, Россия. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9468-6562>.

Миронов Александр Николаевич — д.м.н., медицинский директор ООО «Национальное Агентство Лекарственных Средств», 119192, Москва, Россия. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2969-2402>.

Волкова Дарья Александровна — аспирант каф. эпидемиологии и гигиены ФГБОУ ВО ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера, 614990, Пермь, Россия. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7388-9950>.

Метов Азамат Олегович — генеральный директор ООО «ФАРМ ЭЙД ЛТД», 109004, Москва, Россия. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0794-0524>.

Сакаева Ирина Вячеславовна — зам. генерального директора ООО «Национальное Агентство Лекарственных Средств», 119192, Москва, Россия. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4662-4105>.

Купина Наталья Викторовна — к.м.н., генеральный директор ООО «СиТиЭрФарма», 119311, Москва, Россия. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5696-9919>.

#### Information about the authors:

Irina V. Feldblum<sup>✉</sup> — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head, Department of epidemiology and hygiene, Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, 614990, Perm, Russia. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4398-5703>. E-mail: [irinablum@mail.ru](mailto:irinablum@mail.ru)

Ksenya A. Subbotina — PhD (Med.), Assoc. Prof., Department of epidemiology and hygiene, Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, 614990, Perm, Russia. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0060-6251>. E-mail: [ka.subbotina@bk.ru](mailto:ka.subbotina@bk.ru)

Olga A. Rychkova — Dr. Sci. (Med), Head, Department of children's diseases, Faculty of medicine with a course of immunology and allergology, Tyumen State Medical University, 625023, Tyumen, Russia. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9468-6562>.

Aleksander N. Mironov — Dr. Sci. (Med.), Medical director, National Agency of Medicines Ltd., 119192, Moscow, Russia. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2969-2402>.

Daria A. Volkova — graduate student, Department of epidemiology and hygiene, Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, 614990, Perm, Russia. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7388-9950>.

Azamat O. Metov — general director, PHARM AID LTD, 109004, Moscow, Russia. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0794-0524>.

Irina V. Sakaeva — deputy general director, National Agency of Medicines Ltd., 119192, Moscow, Russia. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4662-4105>.

Natalia V. Kupina — PhD (Med.), general director, CTR-Pharma Ltd., 119311, Moscow, Russia. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5696-9919>.

*Карбышев Михаил Сергеевич* — рук. направления трансфера технологий и научных исследований ООО «ФАРМ ЭЙД ЛТД», 109004, Москва, Россия.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5969-3874>.

*Миронов Никита Александрович* — проектный менеджер доклинических и клинических исследований Департамента доклинических и клинических исследований ООО «Национальное Агентство Лекарственных Средств», 119192, Москва, Россия. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6729-4371>.

*Кондратьева Ярослава Юрьевна* — директор по качеству ООО «СиТиЭрФарма», 119311, Москва, Россия. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8943-5374>.

**Участие авторов:** все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

*Mikhail S. Karbyshev* — Head, Technology transfer and scientific research, PHARM AID LTD, 119311, Moscow, Russia.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5969-3874>.

*Nikita A. Mironov* — project manager of preclinic and clinic researches, Department of preclinic and clinic researches, National Agency of Medicines Ltd., 119192, Moscow, Russia. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6729-4371>

*Yaroslava Yu. Kondratyeva* — quality director, CTR-Pharma Ltd., 119311, Moscow, Russia.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8943-5374>.

**Contribution:** the authors contributed equally to this article.