

ГЕРТНЕР РЕГИНА ФЕДОРОВНА

**ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ  
РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ**

3.2.2. Эпидемиология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2026

Работа выполнена в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

**Научный руководитель**

**Михеева Ирина Викторовна** – доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Иванова Ольга Евгеньевна** – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории полиомиелита и других энтеровирусных инфекций с референс-центром ВОЗ по надзору за полиомиелитом Федерального государственного автономного научного учреждения «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита) Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

**Троценко Ольга Евгеньевна** – доктор медицинских наук, директор Федерального бюджетного учреждения науки «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

**Ведущая организация:** Федеральное бюджетное учреждение науки «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н.Блохиной» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ в \_\_\_\_\_ на заседании Диссертационного Совета 64.1.010.01 в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по адресу: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека и на сайте института [www.crie.ru](http://www.crie.ru)

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2026 г.

Ученый секретарь  
Диссертационного Совета,  
доктор медицинских наук

Николаева Светлана Викторовна

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы исследования**

Значимость ротавирусной инфекции (РВИ) для общественного здравоохранения определяется ее широким распространением с формированием множественных очагов, а также тяжестью течения у детей раннего возраста, которая обуславливает необходимость оказания квалифицированной врачебной помощи и лечения в условиях стационара. Согласно опубликованным оценкам, ежегодно 600 000 детей умирают от ротавирусного гастроэнтерита (РВГЭ) [Troeger C. et al., 2022], около 3 миллионов больных РВИ нуждаются в госпитализации, а 25 миллионов требуют врачебной помощи [ВОЗ, 2013]. Серьезным бременем для здравоохранения является нозокомиальная РВИ вследствие недостаточной эффективности первичных мер профилактики, обусловленной наличием инapparантных форм заболевания, а также носительства возбудителя у реконвалесцентов [Литвинчук О.А., 2015].

Динамика заболеваемости РВИ в Российской Федерации имеет выраженную тенденцию роста [Южакова А.Г. и др., 2017], детерминированную улучшением качества лабораторной диагностики: показатель заболеваемости с 2007 г. по 2019 г. вырос в 2,3 раза и составил в 2019 г. 70,26 на 100 тыс. населения. В 2020 г. произошло значительное снижение регистрируемой заболеваемости РВИ, однако с 2021 года тенденция к росту показателей восстановилась.

В 2024 году в Российской Федерации экономический ущерб от зарегистрированных заболеваний ротавирусной инфекцией оказался на 5 рейтинговом месте и составил 11 304 171,7 тыс.руб. Более трети заболеваемости острыми кишечными инфекциями установленной этиологии приходится на РВИ (36,82%) [Роспотребнадзор, 2025].

По заключению ВОЗ, наиболее эффективной мерой по снижению заболеваемости является вакцинопрофилактика РВИ у детей первого года жизни [ВОЗ, 2013]. В настоящее время иммунизация проводится в более чем 100 странах мира [Кондакова О.А., 2017]. С 2014 года в России иммунизация против РВИ проводится в соответствии с календарем профилактических прививок по эпидемическим показаниям [Минздрав, 2021].

До 2021 года в Российской Федерации была зарегистрирована единственная вакцина против ротавирусной инфекции - РотаТек [Росздравнадзор, 2024]. В 2021 году была лицензирована вакцина Рота-V-Эйд (производство Serum Institute of India). Обе вакцины содержат живые рекомбинантные ротавирусы и вводятся перорально.

Каждый год количество привитых против РВИ растет, но несмотря на это иммунизацией охвачена небольшая часть детского населения, что не может в значительной мере повлиять на эпидемический процесс в масштабах страны. В 2023 году было привито лишь 12,07%, в 2024 году - 15,09% детей целевой когорты [Роспотребнадзор, 2025], в то время как по данным Всемирной организации здравоохранения, критерием адекватной вакцинации является охват не менее 80 % целевой когорты населения при доле лиц с неполным курсом вакцинации не более 10%. Популяционный эффект вакцинопрофилактики проявляется при охвате иммунизацией против РВИ не менее 60 % [Намазова-Баранова Л.С. и др., 2023].

### **Степень разработанности темы исследования**

Совершенствование лабораторной диагностики острых кишечных инфекций в конце XX-начале XXI века позволило оценить распространенность и социальную значимость ротавирусного гастроэнтерита. Анализ заболеваемости ротавирусной инфекцией показал неоднородность ее распространения не только в разных странах, но и существенные различия внутри регионов одной страны [Amodio E. et al., 2022; Cohen A.L., 2022; Njifon H.L.M., 2023; Stojkowska S., 2013].

Общепризнанной эффективной мерой регуляции эпидемического процесса ротавирусной инфекции и снижения заболеваемости тяжелыми РВГЭ стала вакцинация [ВОЗ, 2013]. Однако существовали определенные риски внедрения вакцинопрофилактики РВИ, связанные с вероятностью развития побочных проявлений после иммунизации, в частности, инвагинации кишечника [Gibory M., 2022]. Предполагалось, что это серьезное осложнение при применении

аттенуированных вакцин связано с репликацией вакцинного вируса в кишечнике. Однако в России оценка риска тяжелых нежелательных последствий вакцинации на практике не проводилась.

Также прогнозировали определенные риски снижения ожидаемого эффекта вакцинопрофилактики в связи с генетическим разнообразием ротавирусов группы А и отсутствием соответствия антигенного состава вакцины спектру ротавирусов, циркулирующих на территории РФ [Подколзин А.Т., 2015]. При этом исследования влияния вакцинации против ротавирусной инфекции на генотиповую структуру возбудителя в РФ не проводились.

К началу диссертационного исследования отсутствовали отечественные оценки влияния различных причин на скорость внедрения вакцины и увеличение охватов вакцинацией, когда каждый не привитый ребенок рассматривается как упущенная возможность для защиты как самого ребенка, так и создания коллективного иммунитета всего населения в целом. В то же время исследования зарубежных авторов выявили снижение заболеваемости РВИ среди взрослых на фоне массовой иммунизации детей раннего возраста за счет формирования коллективного иммунитета [ВОЗ, 2013; Karakusevic A., 2022].

В отечественных исследованиях на основании моделирования экономического эффекта было показано, что внедрение массовой вакцинации против ротавирусной инфекции позволит предупредить ежегодно в среднем 1394 обращения за амбулаторной помощью по поводу РВГЭ, а также 686 случаев госпитализации в расчете на 10 тыс. вакцинированных младенцев. При условии высокого охвата профилактическими прививками (95% новорожденных) предотвращенные затраты бюджета здравоохранения составили бы 20,04 млрд руб., а предотвращенные не прямые затраты — 25,27 млрд руб. в целом [Рудакова А.В., 2014].

Для отечественного здравоохранения к моменту начала диссертационного исследования оставались открытыми вопросы оценки реальных изменений эпидемического процесса ротавирусной инфекции, возникающих вследствие проводимой массовой многолетней иммунизации детей против РВИ, как на территории всей страны, так в отдельном городе или регионе. Не проводились исследования по изучению изменения антигенной структуры циркулирующих ротавирусов на фоне проводимой иммунизации и ее влияния на эффективность вакцины. В то же время вакцинопрофилактика любой инфекции — это долговременный проект, требующий определенных экономических затрат, для принятия решения о которых необходимо оценить их целесообразность в многолетней перспективе. Однако в нашей стране такие исследования, даже в масштабе одного города, не проводились, и вопрос реальной экономической эффективности вакцинации против РВИ все еще оставался открытым.

В связи с тем, что запланирована оптимизация национального календаря профилактических прививок в рамках утвержденной Постановлением Правительства РФ от 18 сентября 2020 г. № 2390-р «Стратегии развития иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 года» и внедрение плановой вакцинации против РВИ в Национальный календарь профилактических прививок, решение перечисленных вопросов приобрело особую актуальность.

### **Цель исследования**

Оценить безопасность, эпидемиологическую эффективность и экономическую целесообразность вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции (на примере пилотного проекта в г. Подольске Московской области).

### **Задачи исследования**

1. Изучить проявления эпидемического процесса ротавирусной инфекции на территории города Подольска Московской области до и после внедрения вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции.
2. Провести сравнительный анализ генотиповой структуры популяции ротавирусов, циркулирующих на территории города Подольска Московской области до и после внедрения вакцинопрофилактики, и антигенного состава вакцин против ротавирусной инфекции.

3. Провести оценку безопасности вакцинации против РВИ.
4. Изучить упущенные возможности для вакцинации против ротавирусной инфекции.
5. Оценить экономическую целесообразность вакцинопрофилактики РВИ.

### **Научная новизна исследования**

В результате выполнения исследования впервые в Российской Федерации:

— продемонстрировано влияние многолетней массовой плановой вакцинопрофилактики на эпидемический процесс ротавирусной инфекции которое проявилось в снижении заболеваемости, сглаживании многолетней цикличности в динамике заболеваемости, уменьшении удельного веса детей первых лет жизни среди заболевших, снижении заболеваемости ротавирусной инфекцией, потребовавшей госпитализации, причем наиболее выраженное снижение отмечено среди детей в возрасте до 1 года и 1-2 лет;

— выявлено изменение генотиповой структуры циркулирующих ротавирусов на фоне многолетней массовой плановой вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции с использованием рекомбинантной пентавалентной вакцины: не обнаружены ранее циркулировавшие ротавирусы генотипов G2P[4], G4P[6] и G4P[8]. Одновременно выявлено доминирование ротавируса генотипа G3P[8] и сохранение циркуляции ротавируса генотипа G9, не входившего в состав вакцины;

— на основании многолетних наблюдений подтверждена безопасность вакцинации против ротавирусной инфекции в части отсутствия риска серьезных побочных проявлений после иммунизации, в том числе инвагинации кишечника;

— представлена характеристика причин упущенных возможностей для вакцинации против РВИ, среди которых преобладали отказы родителей от вакцинации детей, неравномерность и недостаточный объем поставок вакцины, а установленные в инструкции к вакцине возрастные ограничения для проведения прививок являлись причиной значительного числа случаев незавершенного курса иммунизации детей;

— в условиях пилотного проекта на основе реальных стоимостных показателей определена экономическая эффективность и целесообразность вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции: соотношение «затраты/выгода» за период наблюдения (2015-2022 годы) составило 1:1,97.

### **Теоретическая и практическая значимость исследования**

В результате выполненного исследования:

- на основании многолетнего практического опыта представлено эпидемиологическое и социально-экономическое обоснование расширения национального календаря прививок в части внедрения вакцинации против ротавирусной инфекции;

- обоснованы рекомендации по усилению эпидемиологического надзора за ОКИ в целом и за РВИ в частности в условиях вакцинопрофилактики путем внедрения этиологической расшифровки случаев ОКИ, а также молекулярно-генетического мониторинга возбудителя РВИ;

- разработаны рекомендации по оптимизации эпидемиологического надзора за поствакцинальными осложнениями при внедрении вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции;

- обоснованы рекомендации по применению на территории Российской Федерации рекомбинантной пятивалентной вакцины против РВИ;

- оптимизированы практические подходы по внедрению вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции, включая планирование вакцинации, организацию распределения вакцины, мониторинг выполнения плана прививок и побочных проявлений после иммунизации, обучение врачей и средних медицинских работников, информационно-разъяснительную работу среди родителей.

## **Методология и методы исследования**

Методология исследования выстроена в соответствии с поставленной целью и задачами исследования после изучения мировой и отечественной литературы по теме диссертационной работы.

Дизайн исследования построен с применением общенаучных подходов и специальных методов. Программа исследования включала применение эпидемиологического метода (описательно-оценочных и аналитических приемов), лабораторных, клинических, экономических и статистических методов исследования.

Анализ всех полученных результатов систематизирован и изложен в главах собственных исследований. Сформулированы выводы, на основании которых предложены практические рекомендации.

## **Положения, выносимые на защиту**

1. Продемонстрирована эпидемиологическая эффективность вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции у детей первого года жизни в городе Подольске, которая проявилась в снижении заболеваемости, а также сглаживании многолетней цикличности в динамике заболеваемости ротавирусной инфекцией, снижении удельного веса детей первых лет жизни среди заболевших, изменении с роста на снижение тенденции динамики заболеваемости ротавирусной инфекцией, потребовавшей госпитализации, причем наиболее выраженное снижение отмечено среди детей в возрасте до 1 года и 1-2 лет.
2. На фоне многолетней плановой вакцинопрофилактики с использованием пентавалентной вакцины, в состав которой входили реассортанты ротавируса генотипов G1, G2, G3, G4 и P1A[8], и снижения заболеваемости ротавирусным гастроэнтеритом изменилась генотиповая структура циркулирующих в городе Подольске ротавирусов: в 2023 году по сравнению с 2015 годом не выявлены ротавирусы генотипов G2P[4], G4P[6] и доминировавшего в 2015 году генотипа G4P[8]. Одновременно выявлено доминирование ротавируса генотипа G3P[8] и сохранение циркуляции ротавируса генотипа G9, не входившего в состав вакцины.
3. В ходе проведенного исследования были подтверждены данные о безопасности вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции у детей первого года жизни: отсутствовали серьезные нежелательные проявления после иммунизации, а также не изменился фоновый уровень заболеваемости кишечной инвагинацией среди детей в возрасте до 6 лет.
4. Среди причин упущенных возможностей для вакцинации детей против ротавирусной инфекции преобладали отказы родителей от вакцинации детей, неравномерность и недостаточный объем поставок вакцины, а установленные в инструкции к вакцине возрастные ограничения для проведения вакцинации являлись причиной значительного числа случаев незавершенного курса иммунизации детей.
5. Показана экономическая целесообразность и эффективность вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции с применением импортной пентавалентной вакцины: соотношение «затраты/выгода» за период наблюдения (2015-2022 годы) составило 1:1,97.

## **Личное участие автора в получении результатов**

Автором было проведено планирование, организация и реализация исследований по всем аспектам диссертации: отбор участников, сбор образцов клинического материала на первом и втором этапах исследования, организация транспортировки материала с соблюдением «холодовой цепи» в лаборатории для исследования; сбор клинических и эпидемиологических данных для ретроспективного анализа. Разработана форма отчета об иммунизации против ротавирусной инфекции для сбора данных о вакцинированных детях и анализа привитости.

Автор лично осуществляла поиск и анализ литературы по теме диссертационного исследования.

Автором самостоятельно выполнены обобщение, анализ и оценка полученных результатов исследования с их последующей статистической обработкой, сформулированы выводы и практические рекомендации, а также подготовлены материалы для публикаций.

## **Внедрение результатов исследования**

Результаты проведенного исследования были использованы при подготовке документов федерального уровня, в том числе:

- материалов по вопросу расширения национального календаря профилактических прививок, направленных в Минздрав России письмом Роспотребнадзора от 06.08.2021 № 02/15938-2021-23;
- материалов для доклада в Правительство Российской Федерации о выполнении пунктов 1 и 4 Плана мероприятий по реализации Стратегии развития иммунопрофилактики инфекционных болезней до 2035 года по вопросам расширения перечня инфекционных болезней, против которых проводится вакцинация, социальной и экономической значимости ротавирусной инфекции, определения подлежащих прививкам контингентов и схем иммунизации, а также финансового обеспечения закупок вакцин для профилактики ротавирусной инфекции, направленных письмами Роспотребнадзора от 24.08.2021 №02/17062-2021-23, от 24.11.2021 № 02/24106-2021-23;
- Государственных докладов «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации» в 2023 году и 2024 году.

Результаты диссертационного исследования использовались в практической деятельности Подольского территориального отдела Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителя и благополучия человека по Московской области и Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Подольская детская больница» для обоснования, планирования, организации и контроля проведения вакцинации против ротавирусной инфекции на территории города Подольска.

Материалы диссертационной работы внедрены в учебный процесс на кафедре эпидемиологии с курсами молекулярной диагностики и дезинфектологии ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора при подготовке кадров высшей квалификации по программам ординатуры, аспирантуры и дополнительного профессионального образования по специальностям «Эпидемиология» и «Инфекционные болезни».

## **Степень достоверности и апробация результатов работы**

Достоверность полученных в ходе работы данных определяется достаточным числом и длительным сроком наблюдения, использованием современных и релевантных поставленной цели и задачам методов исследования и статистической обработкой полученных результатов. Все выводы и практические рекомендации диссертации логично вытекают из полученных результатов и соответствуют цели и задачам работы.

Основные положения диссертации и полученные результаты были доложены и обсуждены на:

- XII Всероссийском интернет-конгрессе по инфекционным болезням с международным участием «Инфекционные болезни в современном мире: диагностика, лечение и профилактика» (7-9 сентября 2020 года, г. Москва);
- Всероссийской научно - практической конференции с международным участием «Современная иммунопрофилактика: вызовы, возможности, перспективы» (19-20 октября 2020 года, г. Москва);
- XIV Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского (28-30 марта 2022 года, г. Москва);
- Онлайн семинаре ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора «Современные проблемы иммунопрофилактики инфекционных болезней» (9 июня 2022 года, г. Москва);
- IX Межведомственной научно – практической конференции «Инфекционные болезни – актуальные проблемы, лечение и профилактика» (25-26 мая 2023 года, г. Москва);
- Онлайн семинаре ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора «Современные проблемы иммунопрофилактики инфекционных болезней» (7 июня 2023 года, г. Москва);

- IV Всероссийской научно-практической конференция с международным участием «Современная иммунопрофилактика: вызовы, возможности, перспективы» (12-13 октября 2023 года, г. Москва).

В окончательном виде диссертационная работа апробирована и рекомендована к защите на заседании апробационной комиссии ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора (протокол №106 от 25 ноября 2025 г.).

#### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационная работа является завершённой научно-квалификационной работой, научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.2.2. «Эпидемиология». Результаты исследования соответствуют области исследования, специальности, конкретно пунктам 2, 6 паспорта специальности «Эпидемиология».

#### **Публикации**

По материалам диссертационной работы опубликовано 17 работ, в том числе 5 - в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации основных положений диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, из них 3 – по специальности «Эпидемиология».

#### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 145 страницах печатного текста. Состоит из введения, 7 глав, заключения, выводов, списка литературы, содержащего 181 литературный источник (67 отечественных и 114 зарубежных). Диссертация содержит 9 таблиц и 35 рисунков.

### **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

#### **Материалы и методы**

Диссертационное исследование выполнено в соответствии Отраслевой научно-исследовательской программой Роспотребнадзора на 2021-2025 годы «Проблемно-ориентированные научные исследования в области эпидемиологического надзора за инфекционными и паразитарными болезнями» на базе Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека в рамках НИР АААА-А21-121011890132-1 «Эпидемиологическая и социально-экономическая оценка эффективности расширения национального календаря профилактических прививок».

Настоящее исследование выполнено на базе лаборатории иммунопрофилактики ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора (директор института, академик РАН, д.м.н., профессор Акимкин В.Г.) и Подольской детской городской больницы (главный врач Мегерян М.М.) в период с 2015 по 2024 год, когда в г. Подольске Московской области осуществлялся пилотный проект по внедрению вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции, организованный в соответствии с государственной программой Московской области «Здравоохранение Подмосковья» на 2014-2020 годы, утверждённой постановлением Правительства Московской области от 23.08.2013 №663/38.

В рамках проведенного научного исследования использовались эпидемиологический, молекулярно-биологический, клинический, экономический и статистический методы исследования.

Дизайн исследования представлен в таблице 1.

Таблица 1 - Дизайн исследования: этапы и объем проанализированных материалов

| № | Этап исследования  | Содержание этапа, материалы и объем исследования  | Метод исследования  |
|---|--|---|---|
| 1 | Сравнительная оценка проявлений эпидемического процесса ротавирусной инфекции до и после внедрения вакцинопрофилактики   | Проведено ретроспективное сравнительное исследование. Выполнен анализ показателей заболеваемости ротавирусной инфекцией на территории города Подольска Московской области в 2008-2024гг. по данным формы № 2 Федерального государственного статистического наблюдения «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях»  | Ретроспективный эпидемиологический анализ   |
| 2 | Сравнительный анализ генотиповой структуры популяции ротавирусов до и после внедрения вакцинопрофилактики и антигенного состава вакцины против ротавирусной инфекции | Проведено два одномоментных скрининговых исследования: в 2015 и 2023 годах. Всего исследовано 114 образцов фекалий, взятых от детей, госпитализированных с диагнозом «острая кишечная инфекция».  | Лабораторные исследования (иммунохроматографический метод, типирование ротавирусов с применением наборов реагентов и лабораторных методик на основе ПЦР). |
| 3 | Оценка безопасности многолетней вакцинации против ротавирусной инфекции  | Проведено ретроспективное клиничко-эпидемиологическое исследование. Выполнен анализ частоты регистрации случаев кишечной инвагинации (МКБ К56.1) по данным о госпитализации детей в хирургическое отделение в ГБУЗ МО «Подольская детская больница» до (в 2013-2015 гг.) и на фоне проведения прививок против ротавирусной инфекции (в 2016-2022 гг.), в том числе данные ф. №003/у – «Медицинская карта стационарного больного» и ф. 060/у — «Журнал учёта инфекционных заболеваний». Также изучены сведения о серьезных побочных проявлениях после иммунизации (ПППИ) (ф.№058у «Экстренное извещение об инфекционном заболевании, пищевом, остром профессиональном отравлении, необычной реакции на прививку», форма № 2 Федерального государственного статистического наблюдения «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях»), поступившие в Территориальное управление Роспотребнадзора по Московской области в 2015-2024 годах. | Ретроспективный эпидемиологический анализ, клинические методы   |

Продолжение таблицы 1

| № | Этап исследования   | Содержание этапа, материалы и объем исследования  | Метод исследования                                    |
|---|---|---|---|
| 4 | Оценка упущенных возможностей для вакцинации против ротавирусной инфекции       | Проведено ретроспективное эпидемиологическое исследование. Изучены данные о ходе иммунизации и причинах непривитости против ротавирусной инфекции в 2015-2022 годах по специально разработанной отчетной форме                                | Ретроспективный эпидемиологический анализ             |
| 5 | Оценка экономической целесообразности вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции | Проведен сравнительный анализ в денежном выражении затрат на вакцинопрофилактику ротавирусной инфекции в г. Подольске в 2015-2022 годах и экономического ущерба, предотвращенного в результате снижения заболеваемости ротавирусной инфекцией | Анализ эффективности затрат (анализ "затрат и выгод") |

#### Эпидемиологический метод

Для ретроспективного анализа эпидемической ситуации по ротавирусной инфекции (РВИ) в городе Подольске, Московская область, до и после начала вакцинации применялись описательные и оценочные приемы, включая статистическое наблюдение, основанное на исследовании отчетной документации. Использовались методы эпидемиологического анализа, которые учитывали, как структуру (экстенсивные показатели), так и уровень заболеваемости (интенсивные показатели) острыми кишечными инфекциями установленной и не установленной этиологии в целом и ротавирусной инфекцией в частности. Основой исследования стали данные эпидемиологического надзора за острыми кишечными инфекциями, отраженные в форме №2 Федерального статистического наблюдения «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях». Оценивалось возрастное распределение заболеваемости ротавирусной инфекцией, потребовавшей и не требовавшей госпитализации.

С целью оценки эпидемиологической эффективности вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции применен метод сравнения динамики и распределения заболеваемости острыми кишечными инфекциями в целом и ротавирусной инфекцией в частности на территории города Подольска до (период с 2008 по 2014 годы) и после внедрения вакцинопрофилактики (в 2015-2024 годах).

Причины упущенных возможностей для вакцинации изучены по данным специально разработанной для пилотного проекта ежегодной формы отчета поликлиники о проведенной иммунизации против РВИ. В период с 2015 по 2022 годы в данную форму вносили сведения о количестве непривитых детей и причинах непривитости (медицинские отводы, отказы родителей).

#### Молекулярно-биологические методы

Проведено два одномоментных скрининговых исследования: в 2015 и 2023 годах. Клиническим материалом для проведения лабораторных исследований являлись образцы фекалий.

*Сбор, хранение и транспортировка клинического материала.* Сбор клинического материала от больных ОКИ проводился в соответствии с МУ «Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории» и МР «Взятие, транспортировка, хранение биологического материала для ПЦР-диагностики».

*Выделение ротавирусов в биоматериале.* На первом этапе исследования проводилось предварительное тестирование собранных образцов на ротавирусы. В 2015 году тестирование

проводилось в условиях лаборатории Московского Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского иммунохроматографическим (ИХТ) методом с использованием тест-системы «РотаАденоКомбиСтик» (Novamed Ltd., Израиль).

*Организация молекулярно-генетических исследований.* Молекулярно-генетическая идентификация штаммов ротавирусов группы А в 2015 и 2023 году была проведена на базе лаборатории эпидемиологии кишечных инфекций отдела молекулярной диагностики ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора (заведующий лабораторией к.б.н. Кулешов К.В.).

Для выделения РНК и ДНК из клинических образцов использовались комплекты реагентов РИБО-преп РУ № ФСР 2008/03147. Тестирование клинических образцов проводилось с применением тестов АмплиСенс® ОКИ скрин-FL РУ № ФСР 2008/02265.

При проведении исследований придерживались рекомендаций, вошедших в МУ 1.3.2569-09 «Организация работы лабораторий, использующих методы амплификации нуклеиновых кислот при работе с материалом, содержащим микроорганизмы I–IV групп патогенности», и МУК 4.2.2746-10. «Методы контроля. Биологические и микробиологические факторы. Порядок применения молекулярно-генетических методов при обследовании очагов острых кишечных инфекций с групповой заболеваемостью».

Для проведения ПЦР и регистрации результатов на данном этапе работ использовались приборы: «Терцик» («ДНК-Технология», ДТ-Прайм 5 (ДНК-Технология) и GeneAmp PCR System 2700 (Applied Biosystems). Генотипирование образцов проводилось с использованием метода ПЦР в реальном времени с обратной транскрипцией, разработанного лабораторией ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия.

#### **Клинические методы**

Ретроспективный анализ частоты регистрации случаев кишечной инвагинации (МКБ K56.1) проведен по данным о госпитализации детей в хирургическое отделение городской больницы до (2013-2014 гг.) и на фоне проведения прививок против РВИ (2015-2022 гг.). Также были изучены сведения о серьезных побочных проявлениях после иммунизации (ПППИ) (ф.№058у, ф. 2 и акты расследования), поступившие в Территориальное управление Роспотребнадзора по Московской области в 2015-2022 годах.

Оценку причинно-следственной связи случая инвагинации с проведенной вакцинацией проводили по методике ВОЗ и в соответствии с «Методическим рекомендациям по выявлению, расследованию и профилактике побочных проявлений после иммунизации» (утв. Минздравом России 12.04.2019).

#### **Экономические методы**

Оценка экономической эффективности многолетней массовой вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции проведена в соответствии с Методическими указаниями МУ 3.3.1878-04 «Экономическая эффективность вакцинопрофилактики».

#### **Статистические методы**

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 22.0 и электронной таблицы Microsoft Excel.

### **РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

#### **Проявления эпидемического процесса ротавирусной инфекции на территории города Подольска Московской области до и после внедрения вакцинопрофилактики**

В диссертационном исследовании выявлено изменение интенсивности эпидемического процесса острых кишечных инфекций среди совокупного населения в периоды до и после начала иммунизации против ротавирусной инфекции. До начала плановой массовой вакцинации против ротавирусной инфекции детей раннего возраста средняя многолетняя заболеваемость ОКИ

совокупного населения в Подольске составляла  $735,79 \pm 7,52$ , в Московской области -  $451,02 \pm 0,96$  ( $p < 0,001$ ).

Заболеваемость острыми кишечными инфекциями (ОКИ) населения Подольска имела выраженную тенденцию к росту (рис.1), в то время как в целом по Московской области уровень заболеваемости ОКИ был относительно стабильным и даже несколько снижался. Для Московской области в 2008-2014 годы выровненная по линии прямолинейной тенденции заболеваемость снизилась на 12,96 ( $t=1,826$ ,  $p=0,068$ , снижение статистически недостоверно), а в Подольске повысилась на 213,81 ( $t=3,758$ ,  $p < 0,001$ , повышение достоверно). Различия в темпе изменения показателей между Московской областью и Подольском достоверны ( $p < 0,001$ ).

В период с 2015 по 2024 год в целом по Московской области уровень заболеваемости ОКИ стабильно снижался (рис.1), что, вероятно, было обусловлено, прежде всего, противоэпидемическими мероприятиями в отношении новой коронавирусной инфекции в 2020-2021 годах. В Подольске наблюдалась подобная тенденция динамики показателей заболеваемости ОКИ, однако темп снижения был выше: заболеваемость в среднем за год снижалась на 99,6, или на 30,4% от средней многолетней, в то время как в Московской области – на 33,83, или на 10,2% от средней многолетней (различия достоверны,  $p < 0,001$ ).

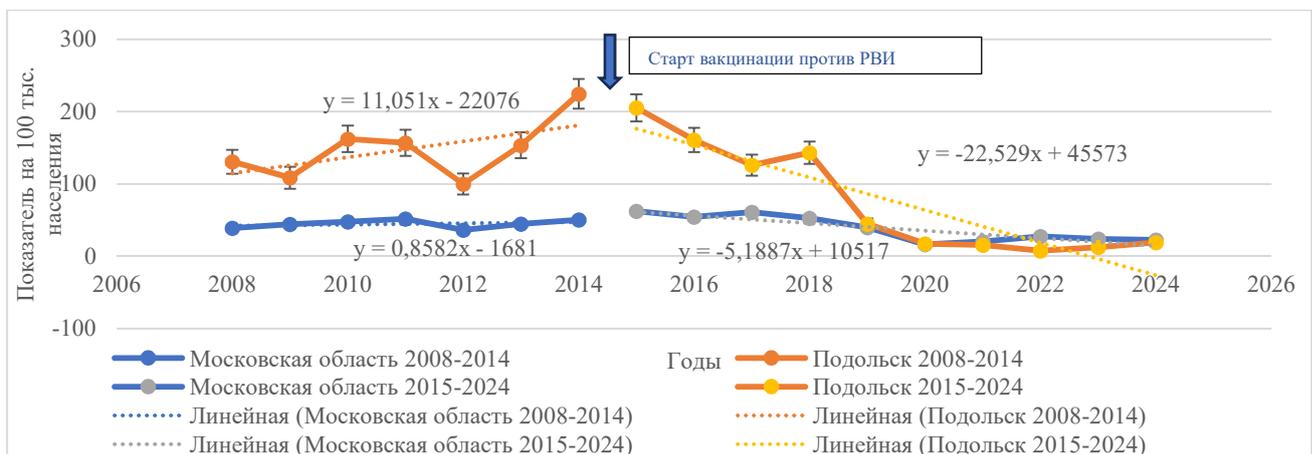
При этом если в Московской области направление тенденции по сравнению с периодом 2008-2014 годы осталось прежним, то в Подольске тенденция изменила знак на противоположный и рост заболеваемости сменился ее снижением. Среднемноголетний показатель заболеваемости ОКИ населения Подольска за 2015-2024 годы практически сравнялся с таковым по Московской области:  $327,9 \pm 3,3$  против  $331,4 \pm 0,6$  на 100 000 населения, соответственно ( $p=0,303$ , различия недостоверны).



**Рисунок 1** – Динамика заболеваемости острыми кишечными инфекциями совокупного населения Московской области и города Подольска в 2008-2024 гг.

Заболеваемость ОКИ установленной этиологии в течение довакцинального периода наблюдения имела аналогичные тенденции (рис.2) - рост показателей среди населения города Подольска и стабильный уровень с незначительной тенденцией к повышению среди населения Московской области. Среднемноголетний показатель заболеваемости ОКИ установленной этиологии населения Подольска в 2008-2014 годах также был значительно выше, чем в среднем по Московской области:  $149,45 \pm 3,39$  против  $44,86 \pm 0,30$  на 100 000 населения, соответственно ( $p < 0,001$ ).

Заболеваемость ОКИ установленной этиологии в течение периода после начала иммунизации имела различные темпы снижения (рис.2). В Подольске заболеваемость в среднем за год снижалась на 22,5 случаев, или на 35,5% от средней многолетней, для Московской области – на 5,19, или на 14,0% от средней многолетней ( $p < 0,001$ ).

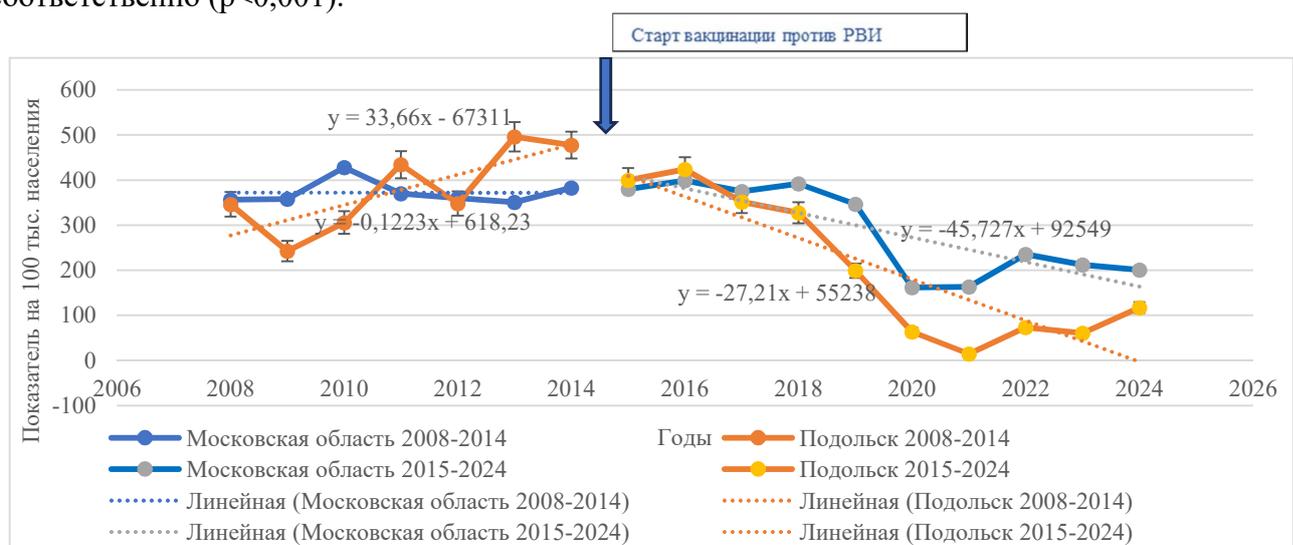


**Рисунок 2** – Динамика заболеваемости острыми кишечными инфекциями установленной этиологии совокупного населения Московской области и города Подольска в 2008-2024 гг.

Также тенденцию к росту в период до начала иммунизации имела и динамика показателей заболеваемости ОКИ неуточненной этиологии в городе Подольске (рис.3), в то время как в целом по Московской области уровень заболеваемости ОКИ неустановленной этиологии был относительно стабильным и даже несколько снижался. Темп снижения заболеваемости в Московской области в среднем составил 2,16 за год (различия показателей выровненной по линии тенденции заболеваемости за первый и последний годы достоверны:  $t=2,02$ ,  $p=0,043$ ), темп роста заболеваемости в Подольске составил 33,66 в среднем за год ( $t=5,01$ ,  $p<0,001$ ). Различие темпов изменения заболеваемости в Московской области и Подольске достоверно ( $p<0,001$ ).

За 2015-2024 годы заболеваемость ОКИ неуточненной этиологии снизилась (рис.3). При этом в Подольске заболеваемость в среднем за год снижалась на 45,7 случая на 100 000 населения или на 25,6% от средней многолетней, в Московской области – на 27,2, или на 9,7% от средней многолетней (различия достоверны,  $p<0,001$ ), то есть на фоне вакцинопрофилактики РВИ в Подольске темпы снижения заболеваемости ОКИ неуточненной этиологии были существенно выше.

Необходимо отметить, что среднемноголетний показатель заболеваемости ОКИ неустановленной этиологии населения Подольска за 2015-2024 годы был значительно ниже, чем в среднем по Московской области:  $178,6 \pm 2,5$  против  $281,2 \pm 0,6$  на 100 000 населения, соответственно ( $p<0,001$ ).



**Рисунок 3** – Динамика заболеваемости острыми кишечными инфекциями неустановленной этиологии совокупного населения Московской области и города Подольска в 2008-2024 гг.

Средние многолетние показатели заболеваемости ротавирусной инфекцией (РВИ) населения города Подольска в 2008-2014 годах превышали таковые среди совокупного населения Московской области (рис.4) –  $127,55 \pm 3,13$  против  $20,66 \pm 0,21$  на 100 тыс. населения. При этом если для заболеваемости в Московской области на фоне низких показателей имелась тенденция к росту ( $t=9,57$ ,  $p<0,001$ ), то для Подольска на фоне высокой заболеваемости определялась слабо выраженная тенденция к снижению заболеваемости ( $t=0,089$ ,  $p=0,929$ ).

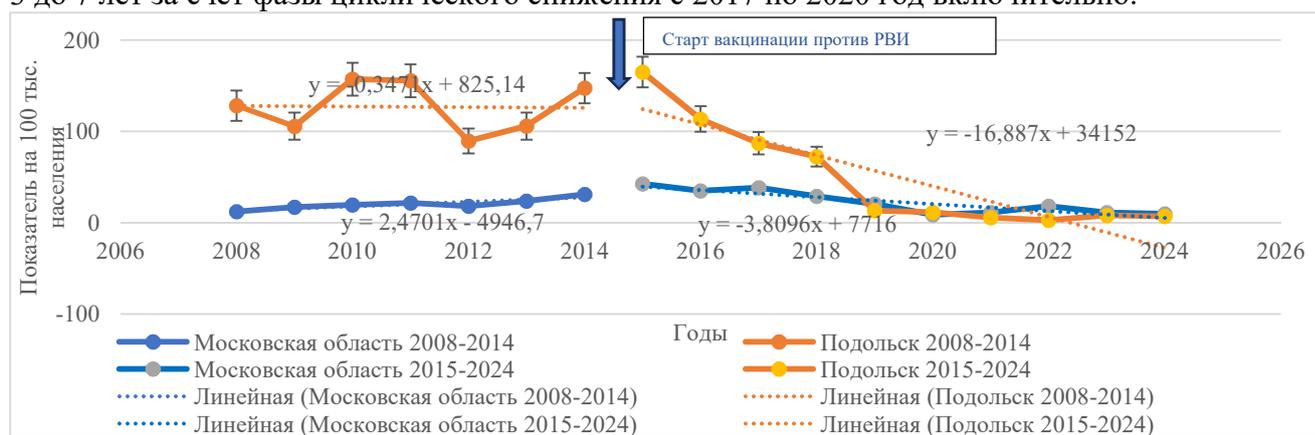
Графический анализ данных о заболеваемости РВИ в Подольске проявил неравномерное распределение ежегодных показателей, которое можно определить как многолетнюю цикличность. Так, в 2010 и 2014 годах наблюдались эпидемиологически выраженные подъемы заболеваемости: доли разницы показателей в годы подъемов заболеваемости по сравнению с предшествовавшими годами спада превышали 30%. На диаграмме 4 определяются один полный и два неполных эпидемических цикла, ориентировочной длительностью 3 года, т.е. «малые» эпидемические циклы. Сравнение доверительных границ показателей заболеваемости в 2010 (год подъема) и 2009 (год предыдущего спада) годах демонстрирует достоверную разницу ( $t=4,3$ ;  $p<0,05$ ).

После внедрения вакцинопрофилактики направление динамики показателей заболеваемости ротавирусной инфекцией (РВИ) населения города Подольска в 2015-2024 годах изменилось на снижение, вектор динамики заболеваемости РВИ в Московской области также изменил знак на противоположный по сравнению с периодом 2008-2014 годов (рис.4), хотя значения показателей в Подольске значительно превышали таковые среди совокупного населения Московской области (с учетом доверительных интервалов) вплоть до 2021 года.

Темпы снижения заболеваемости РВИ в Подольске значимо превышали таковые среди населения Московской области: в Подольске заболеваемость в среднем за год снижалась на 16,9, или на 22,0% от средней многолетней, в Московской области – на 3,8, или на 17,4% от средней многолетней ( $p<0,001$ , различия достоверны).

Среднемноголетний показатель заболеваемости ротавирусной инфекцией населения Подольска за 2015-2024 годы также был выше, чем в среднем по Московской области:  $40,2 \pm 1,2$  случая на 100 000 населения против  $21,2 \pm 0,2$  на 100 000 населения, соответственно ( $p<0,001$ ).

После внедрения вакцинопрофилактики РВИ в динамике заболеваемости этой инфекцией в Подольске цикличность приобрела менее выраженный характер: разница показателей в годы подъемов заболеваемости (2016 и 2022 годы) по сравнению с предшествовавшими годами спада уменьшилась (с 30% до 17%). Продолжительность полного эпидемического цикла увеличилась с 3 до 7 лет за счет фазы циклического снижения с 2017 по 2020 год включительно.

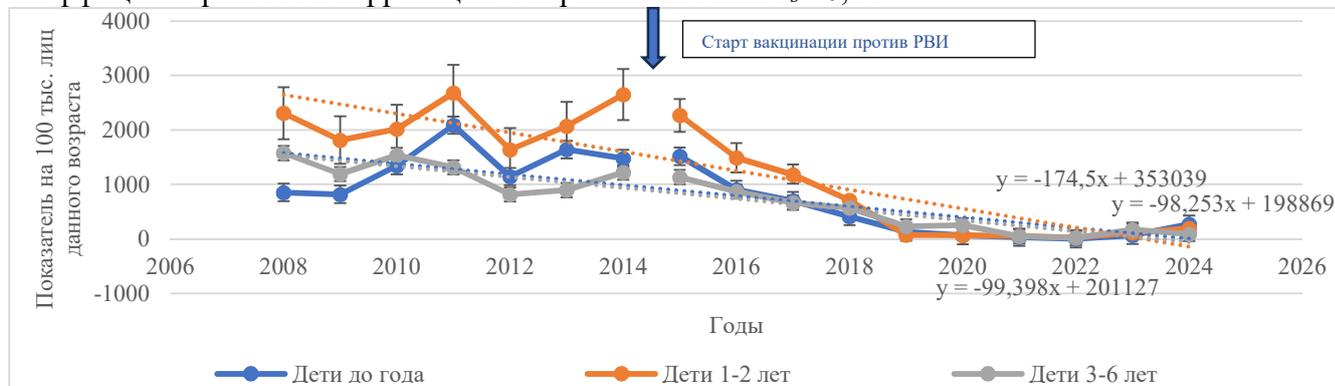


**Рисунок 4** – Динамика заболеваемости ротавирусной инфекцией совокупного населения Московской области и города Подольска в 2008-2024 гг.

Изучение возрастной структуры заболевших ротавирусной инфекцией в Подольске в 2008-2024 годах выявило абсолютное преобладание детей в возрасте до 14 лет среди заболевших, их доля составляла от 89,9 до 99,5%, что позволило предположить, что циклические изменения

среднегодового показателя заболеваемости связаны с пополнением контингента восприимчивых лиц среди детей за счет рождаемости.

Анализ динамики интенсивных показателей заболеваемости РВИ детей различных возрастных групп (рис.5) позволил выявить синхронный характер колебаний заболеваемости детей 3-6 лет с показателями заболеваемости совокупного населения Подольска, однако корреляционный анализ показал слабую степень зависимости между данными величинами: коэффициент ранговой корреляции Спирмена составил  $r_s = 0,21$ .



**Рисунок 5** – Динамика заболеваемости ротавирусной инфекцией детей разных возрастных групп в Подольске в 2008-2024 гг. (показатели на 100 000 лиц данного возраста)

При этом максимальные уровни заболеваемости РВИ регистрировали среди детей первых лет жизни. Так, показатели заболеваемости детей в возрасте 1-2 лет практически в 20 и более раз превышали таковые среди совокупного населения города, а показатели заболеваемости детей в возрасте до 1 года – в 10 и более раз. Следовательно, дети в возрасте до 2-х лет включительно являлись группой высокого риска заболевания РВИ в Подольске в 2008-2014 годах. Наблюдались циклические изменения уровня заболеваемости детей первых лет жизни, однако колебания среднегодовых показателей заболеваемости детей данных возрастных групп были асинхронны по отношению к показателям среди совокупного населения: эпидемический подъем заболеваемости детей до 2-х лет был на год позже, чем среди населения в целом.

Анализ интенсивных показателей заболеваемости РВИ детей тех же возрастных групп в 2015-2024 годах (рис.5) позволил выявить изменение направления динамики заболеваемости детей первых двух лет жизни на противоположное- с роста на снижение. В то же время тенденция снижения показателей заболеваемости детей 3-6 лет сохранилась, однако в связи со значительным уменьшением абсолютного числа случаев РВИ многолетние циклические колебания показателей практически сгладились.

Сохранилась достоверная разница между среднегодовыми показателями заболеваемости детей различных возрастных групп (между детьми первого года жизни и в возрасте 1-2 лет  $p=0,01$ ; при попарном сравнении с другими возрастными группами  $p<0,001$ ).

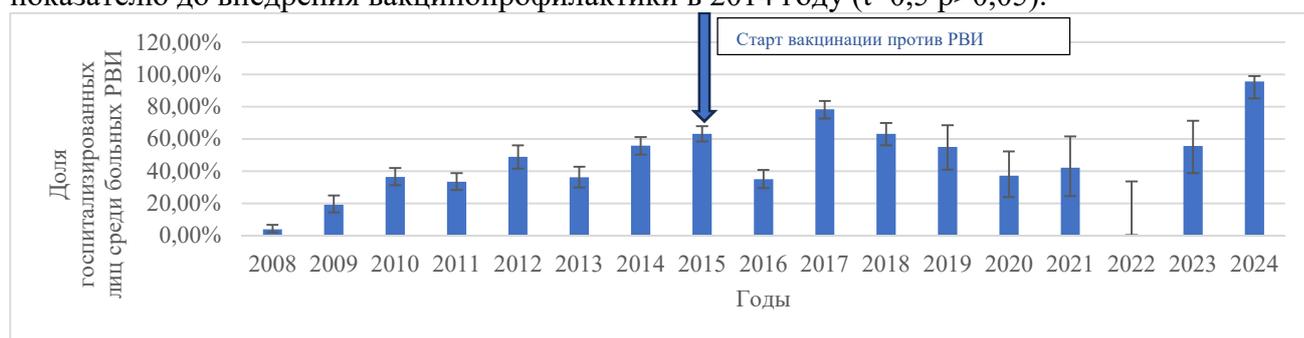
При этом не было выявлено статистически достоверных различий в темпах снижения уровня заболеваемости в разных возрастных группах детей. Среднегодовые темпы снижения по отношению к средней многолетней заболеваемости детей до 1 года, 1-2 лет, 3-6 лет и 7-14 лет составили  $3,22\% \pm 0,83\%$ ;  $4,18\% \pm 0,94\%$ ;  $3,27\% \pm 0,52\%$  и  $3,45\% \pm 0,59\%$ , соответственно.

Средние многолетние уровни заболеваемости в 2015-2024 годах по сравнению с 2008-2014 годами во всех возрастных группах детей значительно снизились ( $p<0,01$ ): среди детей до года – с 1337,1 до 410,3; 1-2 лет – с 2167,4 до 523,3; 3-6 лет – с 1217,7 до 353,7 на 100 000 детей данной возрастной группы, т.е. кратность снижения показателей составила от 3,16 до 4,14 раза.

К началу проекта по вакцинопрофилактике РВИ в Подольске наблюдалась тенденция роста показателя госпитализации пациентов с данным диагнозом (рис.6). Среднегодовой уровень госпитализации возрос с 3,9% до 55,7% ( $t=7,51$ ,  $p<0,001$ ).

После начала проекта по вакцинопрофилактике РВИ в Подольске показатель госпитализации пациентов с данным диагнозом (рис.6) стабилизировался, отсутствовала

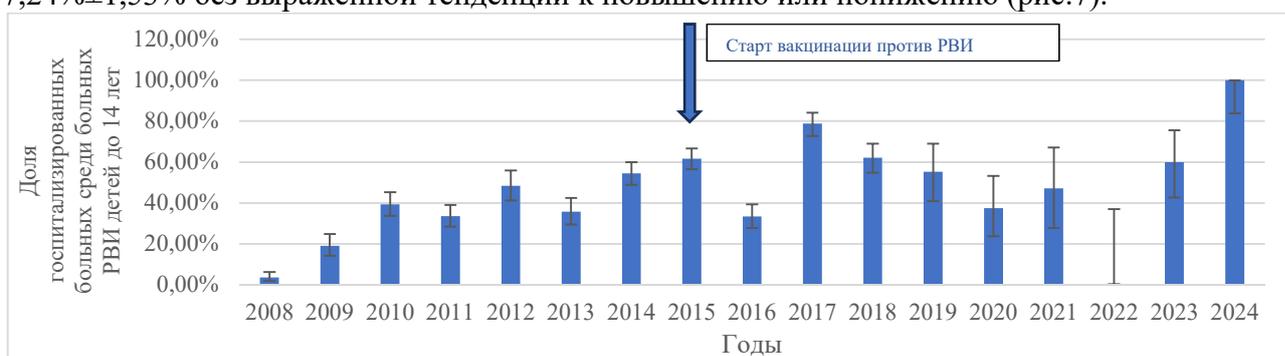
наблюдавшаяся ранее тенденция роста, средний многолетний уровень госпитализации совокупного населения составил  $58,0\% \pm 1,46\%$ , что практически соответствовало максимальному показателю до внедрения вакцинопрофилактики в 2014 году ( $t=0,5$   $p>0,05$ ).



**Рисунок 6** – Доля госпитализированных больных ротавирусной инфекцией в Подольске в 2008-2024 гг. (%)

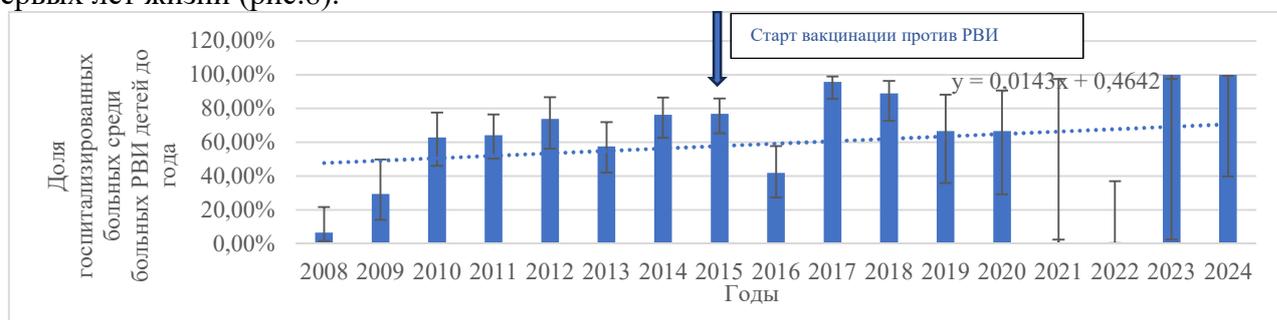
Поскольку большинство заболевших РВИ составляли дети до 14 лет, целесообразно было оценить показатель госпитализации среди больных данной возрастной группы (рис.7). Ожидается выявили рост процента госпитализированных с  $3,54\%$  в 2008 году до  $54,42\%$  в 2014 году ( $t=7,25$ ,  $p<0,001$ ).

Средний многолетний уровень госпитализации детей до 14 лет в 2015-2024 гг. составил  $57,24\% \pm 1,53\%$  без выраженной тенденции к повышению или понижению (рис.7).



**Рисунок 7** – Доля госпитализированных больных ротавирусной инфекцией детей в возрасте до 14 лет в Подольске в 2008-2024 гг. (%)

Как было показано выше, группой риска по заболеваемости РВИ являлись дети в возрасте до 2-х лет. Известно, что у детей раннего возраста эта инфекция протекает наиболее тяжело. В связи с этим необходимо было провести оценку уровня госпитализации среди заболевших детей первых лет жизни (рис.8).

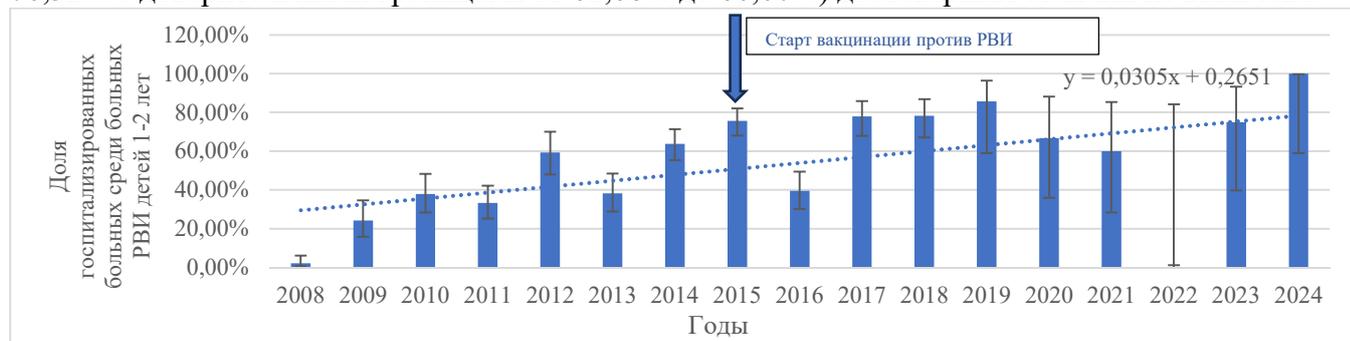


**Рисунок 8** – Доля госпитализированных больных ротавирусной инфекцией детей в возрасте до 1 года в Подольске в 2008-2024 гг. (%)

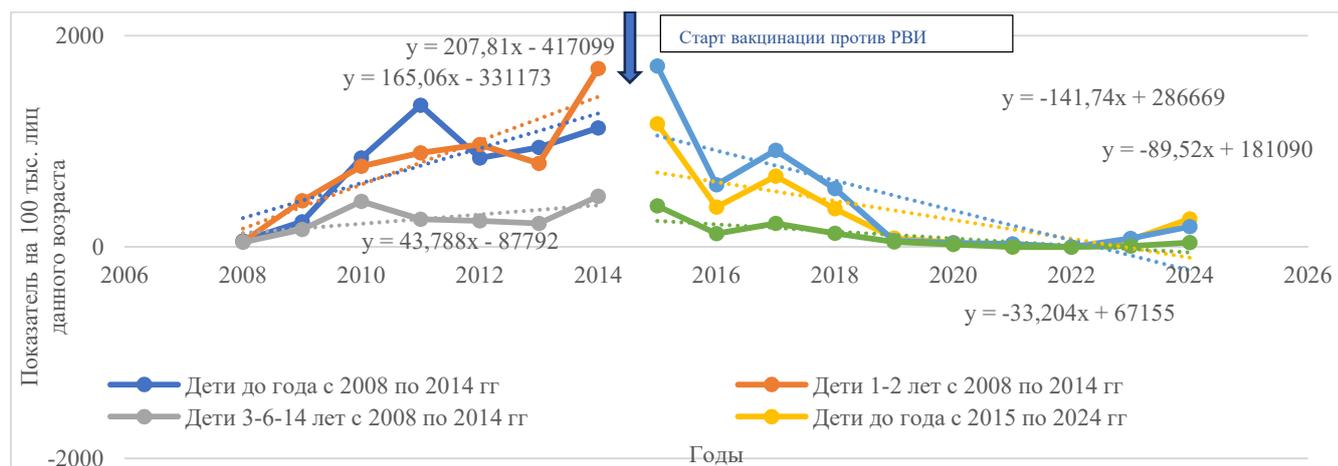
Установлено, что показатель госпитализации среди детей до года увеличился за период наблюдения с 2008 по 2014 гг. с  $6,67\%$  до  $76,32\%$  ( $t=8,13$ ,  $p<0,001$ ). Аналогичная динамика уровня госпитализации выявлена и среди заболевших РВИ в возрасте 1-2 лет (рис.9): показатель

госпитализации возрос с 2,25% до 63,71% ( $t=8,28$ ,  $p<0,05$ ). Возможно, что рост госпитализаций среди детей, больных РВИ, был обусловлен не только тяжестью заболевания, но и необходимостью его этиологической расшифровки в условиях стационара.

Поскольку плановая вакцинация против РВИ проводилась на первом году жизни, ожидали, что именно в этой группе уровень госпитализации снизится. Результаты анализа данных за 2015-2024 год показали, что среди детей в возрасте до 1 года и детей 1-2 лет уровень госпитализации не имел тенденции к снижению (рис.9) Средний многолетний уровень госпитализации детей первого года жизни составил  $73,57\% \pm 3,73\%$  без выраженной тенденции к повышению или понижению. От максимального уровня 2014 года (доля госпитализированных 76,32% с доверительными границами от 62,68% до 86,60%) достоверных отличий не выявлено.



**Рисунок 9** – Доля госпитализированных больных ротавирусной инфекцией детей в возрасте 1-2 лет в Подольске в 2008-2024 гг. (%)



**Рисунок 10** – Динамика показателей заболеваемости ротавирусной инфекцией, потребовавшей госпитализации, детей до 14 лет в Подольске в 2008-2024 гг.

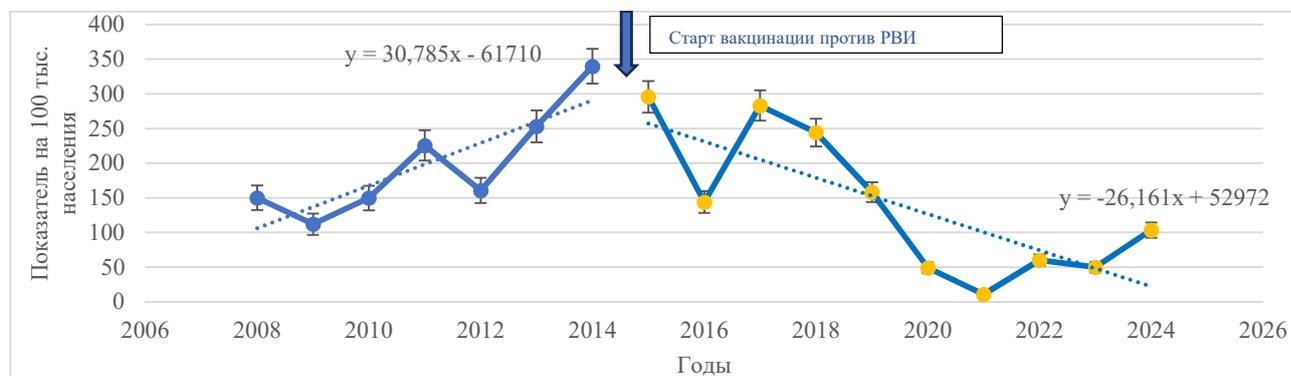
Динамика показателей заболеваемости ротавирусной инфекцией, потребовавшей госпитализации, детей до 6 лет в Подольске в 2008-2014 годах (рис.10) демонстрировала тенденцию к росту, наиболее выраженную среди детей в возрасте до 1 года и 1-2 лет, что дополнительно характеризовало детей данных возрастных групп как контингенты риска в отношении заболевания ротавирусной инфекцией тяжелого течения.

Тенденция динамики заболеваемости РВИ детей до 6 лет, потребовавшей госпитализации, после начала плановой вакцинопрофилактики этой инфекции в Подольске изменила направление на противоположное (рис.10): рост заболеваемости сменился снижением. Причем наиболее выраженное снижение заболеваемости отмечено среди детей в возрасте до 1 года и 1-2 лет.

Динамика показателей заболеваемости ОКИ неуточненной этиологии, потребовавших госпитализации, среди совокупного населения г. Подольска до старта вакцинопрофилактики РВИ имела тенденцию к росту (рис.11).

После внедрения вакцинопрофилактики РВИ изменилась тенденция динамики показателей заболеваемости ОКИ неуточненной этиологии, потребовавшей госпитализации: рост показателей сменился снижением.

Выявлена корреляция показателей заболеваемости ОКИ неуточненной этиологии, потребовавших госпитализации, и показателей заболеваемости РВИ совокупного населения г. Подольска (коэффициент корреляции Пирсона  $r = 0,9$ , коэффициент детерминации  $r^2 = 0,81$ ), что позволило предположить, что значительное число случаев ОКИ неуточненной этиологии составляли заболевания РВИ.



**Рисунок 11** – Динамика показателей заболеваемости ОКИ неуточненной этиологии, потребовавших госпитализации, населения Подольска в 2008-2024 гг.

### **Сравнительный анализ генотиповой структуры популяции ротавирусов, циркулировавших на территории города Подольска Московской области до и после внедрения вакцинопрофилактики, и антигенного состава вакцин против ротавирусной инфекции**

Проведенное в диссертационной работе исследование генотипов ротавирусов, циркулирующих на территории города в 2015 году (в начале плановой вакцинации детей в г. Подольске) и 2023 году (на фоне многолетней вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции) выявило смену циркулирующих на территории генотипов.

При этом несмотря на снижение заболеваемости ротавирусной инфекцией в результате вакцинопрофилактики, выявляемость ротавирусов у детей с диагнозом кишечной инфекции практически осталась на том же уровне: 19,7% в 2015 году и 26,3% в 2023 году. Разность полученных экстенсивных показателей не была достоверной ( $t=0,77$ ,  $p>0,05$ ). Возможно, это связано с тем, что в 2015 году выявление ротавирусов в фекалиях осуществлялось с помощью ИХА, а в 2023 году - с помощью ПЦР, т.е. более чувствительным методом.

В результате исследования установлено, что через 7 лет проведения плановой вакцинации не были выявлены ротавирусы генотипов G2P[4], G4P[6] и доминировавший в 2015 году G4P[8]. В то же время установлено доминирование ротавируса генотипа G3P[8], который не был выявлен в 2015 году, а также сохранение циркуляции ротавируса генотипа G9, не входящего в состав использовавшейся вакцины.

### **Оценка безопасности многолетней вакцинации против РВИ**

Проведенная в диссертационном исследовании оценка безопасности иммунизации включала анализ данных Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Московской области и ретроспективный анализ данных о госпитализации детей в хирургическое отделение городской с диагнозом кишечная инвагинация.

Согласно полученным данным, не было зарегистрировано ни одного случая серьезного ПППИ после введения вакцины против ротавирусной инфекции, а частота регистрации случаев кишечной инвагинации (МКБ K56.1) на фоне вакцинопрофилактики РВИ не изменилась.

За 10 лет наблюдений диагноз кишечной инвагинации был поставлен 21 ребенку. Из них только четверо детей были привиты против РВИ: двое получили полный курс прививок, двое - только две прививки. Сроки развития кишечной инвагинации после последней прививки варьировали от 69 дней до 5 лет.

Анализ прививочного анамнеза и сроки развития патологических проявлений после вакцинации свидетельствовали об отсутствии причинно-следственной связи между случаями инвагинации и введением ротавирусной вакцины.

### **Причины упущенных возможностей для вакцинации против ротавирусной инфекции**

Разработанная автором отчетная форма о привитых и не привитых против ротавирусной инфекции детях позволила собрать ежегодные данные об охвате детей первого года жизни прививками и причинах упущенных возможностей для вакцинации, то есть для сохранения здоровья детей и для получения экономической выгоды. За семилетний период массовой вакцинопрофилактики РВИ в Подольске было сделано 38 144 прививки.

Несмотря на высокие (около 60%) охваты иммунизацией в течение периода активной реализации пилотного проекта (2016-2022 годы), полный трехкратный курс вакцинации получили 10172 детей, двукратную иммунизацию - 2670 детей, одну прививку - 2288 детей. Максимальный охват прививками детей первого года жизни был достигнут в 2022 году - 82%. В среднем за период наблюдения охват вакцинацией детей против ротавирусной инфекции составил 52%.

В первые годы проведения плановой вакцинации детей против РВИ наиболее частой причиной нереализованной прививки был отказ родителей от вакцинации ребенка, доля которого в структуре причин непривитости в 2017 году достигла максимума - 96,9%. При этом наиболее часто родители отказывались от первой прививки, доля отказов от второй и третьей прививки в первичном курсе вакцинации была значительно ниже (до 28% и 14%, соответственно).

Однако с 2019 года ведущей причиной, по которой дети не получили прививку против РВИ, стало отсутствие вакцины, доля которого в структуре причин непривитости детей в 2019 году составила 89,8%, в 2020 – 96%, 2021 - 37%, 2022 – 55%.

Медицинские отводы в структуре причин непривитости составили от 2,5 до 17,7%. Максимальный процент (17,7%) медицинских отводов наблюдали в 2022 году, когда прививки проводили детям, родившимся в период распространения новой коронавирусной инфекции.

В ряде случаев причины упущенных возможностей для вакцинации носили сочетанный характер: сначала имел место временный медицинский отвод от прививки, к моменту его окончания могла отсутствовать вакцина в поликлинике, а затем ребенок достигал предельного допустимого для проведения вакцинации возраста 32 недель.

Большому числу незаконченных вакцинаций способствовала и выбранная тактика иммунизации: пока в наличии была вакцина, прививку делали всем желающим, не резервируя дозы на окончание курса вакцинации для каждого ребенка, поэтому, когда вакцина заканчивалась, многие дети не успевали получить полный курс иммунизации, поскольку достигали предельного для вакцинации возраста ранее поступления следующей партии вакцины.

### **Оценка экономической целесообразности вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции**

В диссертационном исследовании был проведен анализ экономической целесообразности вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции в г. Подольске в 2015-2022 годы. Учитывали рассчитанную средневзвешенную величину прямого ущерба от случая заболевания ротавирусной инфекцией, составившую 69 188,4 руб., данные анализа поставок вакцины по годам за весь период наблюдения (2015-2022 годы), затраты на закупку вакцины по каждому году осуществления проекта, данные ретроспективного анализа числа заболевших РВИ на фоне многолетней вакцинопрофилактики.

Ретроспективный анализ показал значительное снижение абсолютного числа случаев заболевания РВИ: с 367 в 2015 г. до 9 в 2022 г. Фактическое число случаев заболевания было сопоставлено с расчетным, полученным в результате математического моделирования в программе Excel.

На основании сопоставления этих данных рассчитали ежегодный ущерб, предотвращенный вследствие снижения заболеваемости в результате вакцинопрофилактики.

Сопоставление затрат на проведение вакцинации с величиной предотвращенного ущерба (рис.12) позволило определить фактическое соотношение «затраты/выгода» в результате проведения вакцинопрофилактики РВИ в городе Подольске.



**Рисунок 12** – Соотношение ежегодных затрат на вакцинопрофилактику с величиной предотвращенного экономического ущерба вследствие снижения заболеваемости ротавирусной инфекцией в г. Подольск в 2015-2022 гг.

Обращает на себя внимание тот факт, что предотвращенный ущерб превысил затраты на вакцинацию уже на третий год после начала массовой плановой иммунизации детей против ротавирусной инфекции. В целом же за весь период наблюдения (2015-2022 гг.) затраты на вакцинацию составили 60 219,68 тыс.руб., в то время как предотвращенный ущерб в стоимостном выражении оказался равен 118 809,4 тыс.руб. По итогам всего периода наблюдения соотношение «затраты/выгода» составило 1:1,97.

## ВЫВОДЫ

1. На примере многолетней плановой иммунизации против ротавирусной инфекции детей первого года жизни в городе Подольске Московской области продемонстрирована эпидемиологическая эффективность вакцинопрофилактики этой инфекции, которая проявилась в снижении заболеваемости острыми кишечными инфекциями в целом, а также острыми кишечными инфекциями (ОКИ) установленной этиологии и ротавирусной инфекцией, в частности. Под влиянием вакцинопрофилактики сгладилась многолетняя цикличность в динамике заболеваемости ротавирусной инфекцией, а именно полный эпидемический цикл увеличился с трех до семи лет; снизился удельный вес детей первых лет жизни среди заболевших, изменилась с роста на снижение тенденция динамики заболеваемости ротавирусной инфекцией, потребовавшей госпитализации, причем наиболее выраженное снижение отмечено среди детей в возрасте до 1 года ( $y_{2008-2014}=165,06x-331173$ ,  $y_{2015-2024}=-89,52x+181090$ ) и 1-2 лет ( $y_{2008-2014}=207,8106x-417099$ ,  $y_{2015-2024}=-141,74x+286669$ ). Одновременно проявилась тенденция снижения ( $y_{2015-2024}=-26.161-52972$ ) показателей заболеваемости ОКИ неуточненной этиологии, потребовавшей госпитализации. Выявлена обратная сильная корреляционная связь между числом вакцинированных против РВИ детей и показателями заболеваемости ОКИ неуточненной этиологии, потребовавшей госпитализации (коэффициент корреляции Пирсона  $r = -0,9$ , коэффициент детерминации  $r^2= 0,81$ ), что свидетельствовало о том, что значительное число случаев ОКИ неуточненной этиологии составляли заболевания ротавирусной инфекцией.

2. На фоне многолетней плановой вакцинопрофилактики в 2023 году по сравнению с 2015 годом изменилась генотиповая структура циркулировавших ротавирусов: не выявлены

ротавирусы генотипов G2P[4], G4P[6] и доминировавшего в 2015 году генотипа G4P[8]. В 2023 году установлено доминирование ротавируса генотипа G3P[8], который не был выявлен в 2015 году, а также сохранение циркуляции ротавируса генотипа G9, не входившего в состав вакцины, применявшейся в 2015-2022 годах для вакцинации детей в Подольске.

3. В ходе пилотного проекта по плановой вакцинопрофилактике ротавирусной инфекции после введения 38144 доз пентавалентной вакцины отсутствовали серьезные нежелательные проявления после иммунизации, а также не изменился фоновый уровень заболеваемости кишечной инвагинацией среди детей в возрасте до 6 лет, то есть в ходе проведенного исследования были подтверждены данные о безопасности вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции у детей первого года жизни.

4. Выявлены основные причины упущенных возможностей для вакцинации детей против ротавирусной инфекции, среди которых преобладали отказы родителей от вакцинации детей, а также такие недостатки организации прививок, как неравномерность и недостаточный объем поставок вакцины. Установленные в инструкции к ротавирусной вакцине возрастные ограничения для проведения вакцинации являлись причиной значительного числа случаев незавершенного курса иммунизации детей.

5. Впервые в Российской Федерации на основе многолетних фактических данных о затратах на проведение вакцинации показана экономическая целесообразность и эффективность вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции с применением импортной пентавалентной вакцины: соотношение «затраты/выгода» за период наблюдения составило 1:1,97. Предотвращенный ущерб превысил затраты на вакцинацию уже на третий год после начала массовой плановой иммунизации детей против ротавирусной инфекции.

#### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Вакцинацию против ротавирусной инфекции необходимо включить в национальный календарь профилактических прививок (НКПП) в соответствии с Распоряжением Правительства РФ от 18.09.2020 N 2390-р «Об утверждении Стратегии развития иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 года».

2. Вакцинацию против ротавирусной инфекции до внедрения в НКПП рекомендуется проводить в рамках региональных программ иммунизации и/или региональных календарей профилактических прививок.

3. Для обеспечения реализации НКПП рекомендуется организовать в Российской Федерации производство вакцин(ы) против ротавирусной инфекции по полному циклу.

4. При проведении вакцинации против ротавирусной инфекции рекомендуется обеспечить получение полного курса иммунизации из 3-х прививок не менее 80% детей первого года жизни.

5. В рамках эпидемиологического надзора за ротавирусной инфекцией рекомендуется -внедрить молекулярно-генетический мониторинг возбудителя для оценки соответствия антигенного состава применяемых вакцин генотиповой структуре популяции ротавируса на территории Российской Федерации;

- внедрить мониторинг эффективности вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции, в том числе мониторинг охвата профилактическими прививками целевой группы населения (детей первого года жизни), своевременности и полноты проведения вакцинации, отдельный учет заболеваемости привитых и непривитых лиц, оценку влияния вакцинопрофилактики на основные характеристики эпидемического процесса (многолетнюю и внутригодовую динамику заболеваемости, ее распространенность, возрастную структуру, очаговость, уровень госпитализации).

6. При внедрении вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции рекомендуется определить фоновый уровень заболеваемости кишечной инвагинацией детей в возрасте до 18 мес., а затем вести мониторинг частоты случаев данной патологии в рамках надзора за поствакцинальными осложнениями с оценкой причинно-следственной связи развития осложнения с введением вакцины.

7. При оценке качества работы медицинских организаций по вакцинопрофилактике рекомендуется оценивать структуру причин непривитости детей против ротавирусной инфекции с последующим проведением корректирующих мероприятий по снижению частоты упущенных возможностей для вакцинации.

8. При подготовке к внедрению вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции рекомендуется -провести обучающие мероприятия для врачей и средних медицинских работников по вопросам обеспечения качества и безопасности иммунизации против этой инфекции;

- организовать информационно-разъяснительную работу с родителями по вопросам о необходимости и безопасности вакцинации.

9. При организации вакцинации против ротавирусной инфекции в рамках региональных программ иммунизации и/или региональных календарей профилактических прививок

- обеспечить бесперебойное снабжение вакциной медицинских организаций;

- при планировании закупок вакцины против ротавирусной инфекции учитывать экономическую целесообразность вакцинопрофилактики, в том числе в отсутствие отечественной вакцины с применением импортных вакцин.

### **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Необходимо продолжить эпидемиологический мониторинг за РВИ среди всех групп населения, оценить заболеваемость РВИ детей с законченной и незаконченной иммунизацией, имеющих сопутствующую патологию и без нее.

Осуществлять на постоянной основе молекулярно-генетический мониторинг за циркуляцией генотипов ротавирусов на всей территории Российской Федерации с учетом многолетней и внутригодовой цикличности эпидемического процесса, лет, с оценкой соответствия циркулирующих штаммов ротавирусов генотипам, входящим в применяемые для иммунизации вакцины для дальнейшего совершенствования существующих и разработки новых иммунобиологических препаратов.

Продолжить мониторинг нежелательных явлений при проведении иммунизации против РВИ с оценкой причинно-следственной связи с вакцинацией, изучить патогенез и разработать меры профилактики поствакцинальных осложнений, в том числе у детей из групп риска (с врожденной патологией, недоношенных, с иммунодефицитными состояниями).

### **СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Феклисова Л.В., Шаповалова Р.Ф., Лиханская Е.И., Яний В.В., Кочагина Н.Н., Воробьева Л.Б. Возможно ли носительство ротавирусов у детей в лечебных учреждениях?// В сб. статей IX Всероссийской научно-практической конференции «Инфекционные аспекты соматической патологии у детей». – 2016. – С. 105-109.

2. Феклисова Л.В., Шаповалова Р.Ф., Лиханская Е.И., Яний В.В., Подколзин А.Т., Воробьева Л. Экскреция ротавирусов в фекалиях пациентов педиатрических стационаров в течение года. Врач, 2016; (10): 77-82

3. Феклисова Л.В., Шаповалова Р.Ф. Динамика заболеваемости и оценка вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции на примере Московской области. Врач, 2017; (8): 83-87

4. Феклисова Л.В., Шаповалова Р.Ф. Результаты массовой иммунизации против ротавирусной инфекции детей первого года жизни на отдельной территории Московской области. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019;18(4):75-81. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-4-75-81>

5. Филиппов О.В., Большакова Л.Н., Елагина Т.Н., Новикова Ю.Б., Шаповалова Р.Ф., Аристова А.М. Региональный календарь профилактических прививок в Москве: История, развитие, перспективы Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2020. Т. 19. № 4. С. 63-75.

6. Шаповалова Р.Ф., Михеева И.В., Михеева М.А., Акимкин В.Г. Результаты многолетнего мониторинга безопасности иммунизации против ротавирусной инфекции//

7. Яний В.В., Лиханская Е.И., Феклисова Л.В., **Шаповалова Р.Ф.**, Воробьева Л.Б. Носительство ротавирусов в детских лечебных учреждениях Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2016. № 1-2. С. М39-М39с.
8. **Шаповалова Р.Ф.** Воробьева В.Л., Феклисова Л.В. Пятилетняя динамика заболеваемости ротавирусной инфекцией в городе П. за период с 2010 по 2014 год. Материалы Всероссийского ежегодного конгресса “Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика” Санкт-Петербург 13–14 октября 2016 года. Ж.Инфектологии. Т.8 №3 Приложение. 2016г. - С.124
9. **Шаповалова Р.Ф.**, Феклисова Л.В., Россошанская Н.В., Воробьева Л.Б., Труш З.П. Опыт применения массовой вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции детей до года в городе П. в течение 2015 – 2016 гг. Материалы XI съезда ВНПОЭМП, Москва, 16–17 ноября 2017 года. Инфекция и иммунитет. 2017. № S. С. 313.
10. **Шаповалова Р.Ф.**, Воробьева Л.Б., Россошанская Н.В. Состояние заболеваемости острыми кишечными инфекциями на отдельной территории Подмосковья за период с 2002 по 2016 гг. Инфекция и иммунитет. 2017. № S. С. 742.
11. **Шаповалова Р.Ф.**, Феклисова Л.В., Воробьева Л.Б., Корчагина Н.Н., Каримова Р.А. Опыт массовой вакцинации против ротавирусной инфекции детей первого года жизни на территории города Подольска Московской области. В сб. Детские инфекции. 2018; Том 17, Спецвыпуск: Материалы XVII Конгресса детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики». Москва, 2018, 12—14 декабря. - С. 118
12. **Шаповалова Р.Ф.** Влияние вакцинации против ротавирусной инфекции на количество инвагинаций кишечника детей в возрасте до одного года. //Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием Современная иммунопрофилактика: вызовы, возможности, перспективы. Москва. 2019 г. - С. 56.
13. **Шаповалова Р.Ф.** Ротавирусная инфекция на фоне многолетней плановой иммунизации детей// В сб. Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы: сборник трудов XIV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И.Покровского, Москва, 28–30 марта 2022 года. – М.: Медицинское маркетинговое агентство, 2022. – С..183
14. **Шаповалова Р.Ф.** Опыт внедрения вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции//В сб. Инфекционные болезни в современном мире: эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика. Сборник трудов XII Ежегодного Всероссийского интернет-конгресса по инфекционным болезням с международным участием. Под ред. В.И. Покровского. Москва, 2020. С. 249-250.
15. **Шаповалова Р.Ф.**, Михеева И.В., Михеева М.А. Результаты многолетнего мониторинга безопасности иммунизации против ротавирусной инфекции //В сб.Актуальные проблемы педиатрии: сборник тезисов XXV Съезда педиатров России с международным участием, Москва, 01–03 марта 2024 года. – Москва: без издательства, 2024. – С. 180
16. Шаповалова Р.Ф., Михеева И.В. Сравнительный анализ генотиповой структуры ротавирусов до и после внедрения вакцинопрофилактики //В Сб.Материалов V Международной научно-практической конференции по вопросам противодействия инфекционным заболеваниям, СПб, 12-13 декабря 2024 года/ под ред. Поповой А.Ю., Кутырева В.В. – Саратов: Амирит,2024.– С. 331-334 ISBN 978-5-00207-697-0
17. **Шаповалова Р.Ф.**, Михеева И.В., Михеева М.А. К вопросу о безопасности и экономической эффективности вакцинации против ротавирусной инфекции // Материалы Российской научно-практической конференции «Управляемые инфекции: диагностика, лечение и профилактика». – Санкт-Петербург. - 2025. - С.79-80

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВБИ - внутрибольничные инфекции  
ВГЭ - вирусные гастроэнтериты  
ВКО - внутренний контрольный образец  
ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота  
ИФА- иммуноферментный анализ  
ИФМ - иммунофлюоресцентный метод  
ИХТ - иммунохроматографический метод  
ИСМП – инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи  
КИ - кишечные инвагинации  
МО - Московская область  
МР - методические рекомендации  
МУ- методические указания  
ОКИ - острые кишечные инфекции  
ПВРВ - пентавалентная ротавирусная вакцина  
ПППИ - побочные проявления после иммунизации  
ПЦР- полимеразная цепная реакция  
РВИ- ротавирусная инфекция  
РВГЭ - ротавирусный гастроэнтерит  
РНК - рибонуклеиновая кислота  
ФО - Федеральный округ