

ОТЗЫВ

официального оппонента ведущего научного сотрудника 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 (ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН»), доктора медицинских наук Ивановой Ольги Евгеньевны на диссертационную работу Гертнер Регины Федоровны на тему: «Оценка безопасности и эффективности вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.2. Эпидемиология

Актуальность темы диссертационной работы

Ротавирусная инфекция (РВИ), несмотря на наличие соответствующих вакцин, является тяжёлым бременем для общественного здравоохранения многих стран мира. Значимость РВИ определяется её широким распространением, склонностью к формированию очагов, тяжестью течения, особенно у детей раннего возраста, необходимостью оказания квалифицированной медицинской помощи и, нередко, госпитализации. Серьёзной проблемой является нозокомиальная РВИ. До того, как ротавирусные вакцины стали доступны для широкого использования, ротавирус был основной причиной возникновения тяжёлой диареи с дегидратацией у детей в возрасте до 5-ти лет. Это приводило к более чем 2 млн. госпитализаций и к более чем 500 тыс. летальных исходов среди детей в 2000 г. Хотя общая смертность от РВИ в мире снизилась, в период 2013-2017 гг. от неё умирало до 215 тыс. детей ежегодно, преимущественно в странах Африки и Юго-Восточной Азии.

С 2006 г. РВИ является вакциноуправляемой. Существующие в настоящее время вакцины являются живыми, оральными, аттенуированными, полученными на основе штаммов ротавируса человеческого и/или животного происхождения. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) одобрила для глобального использования 4 пероральные вакцины: моновалентную G1P[8] Rotarix™ (GSK), пентавалентную G1, G2, G3, G4 и P[8] RotaTeq™ (Merck & Co), моновалентную G9P[11] Rotavac™ (Bharat Biotech), пентавалентную G1, G2, G3, G4 и G9 RotaSiil™ (Serum Institute of India). В некоторых странах разработаны и рекомендованы к применению национальные моновалентные пероральные вакцины, учитывающие региональные особенности антигенного разнообразия циркулирующих ротавирусов. Глобальный охват вакцинацией против РВИ всё ещё остаётся невысоким (59% в 2024 г.).

В Российской Федерации (РФ) с 2014 г. вакцинация против РВИ проводится по эпидемическим показаниям, а также в рамках региональных программ. До 2021 г. в РФ была зарегистрирована единственная вакцина против РВИ – РотаТек, в 2021 г. допущена к использованию вакцина Рота-V-Эйд. По данным Государственного доклада ««О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2024 году», число вакцинированных детей постепенно растёт, но охват вакцинацией остаётся низким (15,09% в 2024 г.) и не оказывает значительного влияния на эпидемический процесс: динамика заболеваемости РВИ с 2020 г. имеет выраженную тенденцию к росту, показатель заболеваемости РВИ в 2024 г. составил 63,14 случаев/100 тыс. населения и приблизился к СМП за 2012-2019 гг. (73,95). На заболеваемость РВИ значительное влияние оказывают процессы трудовой миграции и международного туризма, в т.ч. в страны, в которых она распространена. Экономический ущерб от зарегистрированных заболеваний РВИ в 2024 г. был на 5-м рейтинговом месте и составил более 11,3 млрд руб. Многие вопросы вакцинопрофилактики РВИ (влияние вакцинации на эпидемический процесс РВИ, смену типового состава, безопасность вакцинации при использовании различных вакцин, экономическое значение вакцинопрофилактики и ряд других) оставались открытыми.

Исходя из вышесказанного, научное исследование Регины Федоровны Гертнер, посвящённое оценке безопасности и эффективности вакцинопрофилактики против РВИ на примере отдельного региона, имеет несомненную актуальность и значимость для общественного здравоохранения.

Степень достоверности полученных результатов и обоснованность научных положений и выводов

Диссертационная работа Гертнер Р.Ф. выполнена на высоком методическом уровне, имеет логическую структуру, адекватную поставленным задачам и соответствующую цели исследования. Для получения результатов был использован комплекс методов (эпидемиологических, вирусологических, молекулярно-биологических). Результаты были проанализированы с помощью современных статистических методов. Научные положения, выносимые на защиту, выводы, практические рекомендации основаны на исследовании репрезентативного количества материалов, подкреплены длительным сроком наблюдения, обоснованы совокупностью результатов и их корректной интерпретацией. Основные положения и выводы исследования подвергались научной экспертизе при публикации статей в рецензируемых научных изданиях (опубликовано 17 работ), из них 5 - в изданиях, включенных в список ВАК Министерства образования и науки РФ, в т.ч. 3 – в изданиях, рекомендованных для опубликования по специальности 3.2.2. «Эпидемиология». Результаты были представлены и обсуждены на 7 конференциях и семинарах.

Новизна исследования

Диссертационная работа обладает высокой степенью научной новизны, что обусловлено комплексным подходом к достижению цели исследования.

Впервые в РФ показано влияние многолетней массовой плановой вакцинопрофилактики на эпидемический процесс РВИ, что проявилось в снижении заболеваемости, сглаживании многолетней цикличности в динамике заболеваемости, уменьшении удельного веса детей первых лет жизни среди заболевших, снижении заболеваемости, потребовавшей госпитализации, наиболее выраженное снижение наблюдали среди детей в возрасте до 1 года и 1-2 лет.

В ходе исследования изучено влияние массовой плановой вакцинопрофилактики РВИ с использованием рекомбинантной пентавалентной вакцины на генотиповую структуру циркулирующих РВ: доминировал ротавирус генотипа G3P(8), сохранялась циркуляция ротавируса генотипа G9, который не входил в состав вакцины, не обнаружены ранее циркулировавшие ротавирусы генотипов G2P(4), G4P(6) и G4P(8).

Многолетними наблюдениями убедительно подтверждена безопасность вакцинации против РВИ, что проявилось отсутствием риска серьезных побочных проявлений после иммунизации, в частности, такого опасного, как инвагинация кишечника.

Впервые выявлены и проанализированы причины упущенных возможностей для вакцинации против РВИ, среди которых преобладали отказы родителей от вакцинации, неравномерность и недостаточный объем поставок вакцины, значительное число случаев незавершенного курса иммунизации.

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

В своей совокупности эти результаты имеют большое значение для совершенствования профилактики РВИ и общественного здравоохранения.

Теоретическая и практическая значимость результатов исследования

Теоретическая значимость работы заключается в том, что на основании многолетнего изучения, обобщения и анализа данных о проявлении эпидемического процесса РВИ на территории г. Подольска Московской области до и после внедрения вакцинопрофилактики РВИ получено эпидемиологическое и социально-экономическое обоснование необходимости расширения национального календаря профилактических прививок РФ в части внедрения вакцинации против РВИ. На основании оценки безопасности многолетней вакцинации против РВИ получены доказательства её безопасности. Полученные данные об изменении генотиповой структуры циркулировавших ротавирусов в условиях проведения вакцинопрофилактики обосновывают необходимость совершенствования эпиднадзора за РВИ и проведение молекулярно-генетического мониторинга ротавирусов, в том числе, для возможной

коррекции состава вакцин. Результаты исследования позволили научно обосновать рекомендации по применению на территории РФ рекомбинантной пентавалентной вакцины против РВИ. Установление автором причин упущенных возможностей для вакцинации против РВИ позволяет проводить направленные мероприятия по устранению причин непривитости и улучшить систему вакцинопрофилактики РВИ.

Практическая значимость полученных результатов состоит в том, что автором сформулированы практические подходы по внедрению вакцинопрофилактики РВИ как на федеральном, так и региональном уровне, включая планирование вакцинации, организацию распределения вакцины, мониторинг выполнения плана прививок и побочных проявлений после иммунизации, обучение врачей и среднего медицинского персонала, информационно-разъяснительную работу среди родителей. Результаты исследования были использованы при подготовке документов по вопросам развития иммунопрофилактики инфекционных болезней для Минздрава России и Правительства России, использовались в практической деятельности Подольского территориального отдела Управления Роспотребнадзора по Московской области и ГБУЗ Московской области «Подольская детская больница». Материалы диссертационной работы внедрены в учебный процесс на кафедре эпидемиологии с курсами молекулярной диагностики и дезинфектологии ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора по специальностям «Эпидемиология» и «Инфекционные болезни».

Личный вклад автора в получение результатов

Автором лично или при непосредственном участии проведено планирование, организация, реализация исследований на всех его этапах (подбор участников, сбор образцов клинических материалов, транспортировка материалов в соответствующие лаборатории, сбор клинических и эпидемиологических данных для ретроспективного анализа, разработка формы отчета об иммунизации против РВИ). Автор самостоятельно осуществляла поиск и анализ литературы по теме диссертационного исследования для разработки дизайна исследования, анализа, оценки полученных результатов. Автором лично выполнены обобщение, статистическая обработка, анализ и оценка полученных результатов, сформулированы выводы и практические рекомендации, подготовлены материалы для публикаций.

Структура и основное содержание работы

Диссертационная работа Р.Ф. Гертнер имеет традиционную структуру, изложена на 145 страницах печатного текста, содержит введение, обзор литературы, главу, посвящённую материалам и методам исследования, 6 глав результатов собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список сокращений, список литературы, который включает 181 источник (67 отечественных, 114 зарубежных). Работа иллюстрирована 35 рисунками и 9 таблицами.

Во введении логично обоснована актуальность исследования, описана степень разработанности проблемы, изложена цель диссертационной работы, сформулированы задачи, положения, выносимые на защиту, описана теоретико-методологическая база.

Обзор литературы - это систематизированный аналитический раздел, который состоит из 5 подразделов, написан таким образом, чтобы дать понимание об актуальности, целях, задачах исследования, представление о степени разработанности проблемы в России и за рубежом.

В главе «Материалы и методы» представлен дизайн и материалы исследования (нормативные документы, объекты исследования, объём исследованных материалов). Методы исследования описаны в 5-ти подразделах – эпидемиологические, молекулярно-биологические, клинические, экономические, статистические.

В главе 3 представлены результаты изучения проявления эпидемического процесса РВИ на территории г. Подольска Московской области до и после внедрения вакцинопрофилактики. Убедительно доказана эпидемиологическая эффективность плановой вакцинопрофилактики РВИ среди детей первого года жизни – снижена заболеваемость ОКИ в целом, ОКИ установленной и неуточненной этиологии, РВИ; сглажена многолетняя цикличность в динамике заболеваемости РВИ; изменилась возрастная структура больных РВИ (снизился удельный вес детей первых лет жизни); снижалась динамика заболеваемости РВИ и ОКИ неуточнённой этиологии, требовавших госпитализации.

Глава 4 посвящена сравнительному анализу генотиповой структуры популяции ротавирусов, циркулировавших на территории г. Подольска Московской области до и после внедрения вакцинопрофилактики, и антигенного состава вакцины против РВИ. Результаты скрининговых исследований, выполненных до и после внедрения плановой вакцинации против РВИ (в 2015 г. и 2023 г.) оказались достаточно противоречивы: из входящих в состав вакцины некоторые генотипы исчезли из циркуляции (G2P[4], G4P[6] и G4P[8]), но генотип G3P[8] стал доминирующим. Ожидаемо сохранялась циркуляция ротавируса генотипа G9, не входящего в состав вакцины. Следует отметить, что проведение исследования совпало с периодом пандемии COVID-19, что затруднило исследования. Автор делает правомерный вывод о необходимости дальнейшего изучения влияния состава ротавирусных вакцин на изменение типового состава циркулирующих вирусов, и в этом содержится важный научный потенциал продолжения исследований.

В главе 5 оценивается безопасность многолетней вакцинации против РВИ. Выполненный ретроспективный анализ показал, что на фоне проведения прививок против РВИ (введено 38144 доз) частота регистрации случаев кишечной инвагинации не изменилась, что согласуется с данными ВОЗ о применении пероральных ротавирусных вакцин в различных странах мира, и служит убедительным подтверждением безопасности иммунизации.

В главе 6 проанализированы причины упущенных возможностей для вакцинации против РВИ, для чего были использованы специально разработанные автором формы. Установлено, что среди причин упущенных возможностей для вакцинации детей против РВИ преобладали отказы родителей от вакцинации детей и недостатки организации прививок (неравномерность и недостаточный объем поставок вакцины, незавершённый курс вакцинации). Этот результат позволяет сформировать направленные мероприятия по улучшению качества вакцинопрофилактики.

Глава 7 посвящена оценке экономической целесообразности вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции. Результаты 7-летнего пилотного проекта по плановой вакцинопрофилактике РВИ на основе многолетних фактических данных о затратах на проведение вакцинации впервые в РФ позволили установить экономическую целесообразность и эффективность вакцинопрофилактики РВИ с применением импортной пентавалентной вакцины: соотношение «затраты /выгода» за период наблюдения составило 1:1,97. Результаты исследования показали, что при выборе стратегии профилактики РВИ в многолетней перспективе необходимо учитывать экономическую целесообразность и эффективность иммунопрофилактики с использованием живой пентавалентной рекомбинантной вакцины.

Заключение и выводы обобщают полученные результаты, логично из них вытекают, четко отражают научное и прикладное значение диссертационного исследования. Рукопись написана ясным, хорошим языком, принятым для публикации научных результатов. Достоинством работы является то, что каждая глава заканчивается небольшим заключением, которое суммирует результаты.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации отражает содержание работы и научных публикаций, раскрывает основные положения исследования, выносимые на защиту.

Диссертационная работа Р.Ф. Гертнер хорошо оформлена и проиллюстрирована, однако не лишена ряда стилистических неточностей и некорректных формулировок:

- употребляется сокращённое название «ВОЗ» (стр. 5), полное название и расшифровка приводится позднее (стр. 7, 36);
- не вполне корректно выглядит фраза «Ротавирусы также распространены у животных и в водных источниках» (стр. 17);
- следовало бы использовать единообразное обозначение вакцины – «пентавалентная» или «пятивалентная» (например, на стр. 25);
- на стр. 37 неточный перевод названия «Глобальный альянс за вакцины и иммунизацию (GAVI)»;
- фраза на стр. 46 «До исследования пробы хранились в морозильнике» является некорректной, следует указывать температуру хранения.

- применение иммунохроматографического метода (ИХТ) некорректно приведено в разделе «Выделение ротавирусов в биоматериале»;

- на стр. 50 литературные ссылки приведены в тексте, а не в списке литературы;

- предложение в последнем абзаце на стр. 106 и продолженное на стр. 107 «Проведенный в ходе выполнения работы ретроспективный анализ публикаций о современной ситуации по РВИ ...» очень неудачно сформулировано и трудно для понимания. Это же замечание относится к предложению на стр. 108: «Вакцинопрофилактика ассоциируется с динамическими изменениями популяции ротавируса и тенденциях преобладания генотипов ...». Досадная опечатка во втором абзаце раздела «Перспективы дальнейшей разработки темы».

Положительно оценивая диссертационную работу Р.Ф. Гертнер, можно сделать следующие замечания:

1) Т.к. один из разделов работы посвящен изучению влияния вакцинопрофилактики на типовой состав циркулирующих ротавирусов, то в раздел обзора литературы 1.2. «Вакцинопрофилактика ротавирусной инфекции в мире и в России» следовало бы добавить информацию о существующих (или лицензированных ВОЗ) ротавирусных вакцинах и их составе.

2) Раздел 1.3 «Этиологическая структура возбудителей РВИ в отсутствие и в условиях вакцинопрофилактики» следовало бы дополнить сведениями о таксономии и классификации ротавирусов.

3) Вывод 1 следовало бы сформулировать короче.

Сделанные замечания не имеют принципиального значения и не снижают общую положительную оценку представленной диссертационной работы.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа Гертнер Регины Федоровны на тему «Оценка безопасности и эффективности вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции» соответствует паспорту специальности 3.2.2. Эпидемиология. Результаты исследования соответствуют области исследования, специальности, пунктам 2, 6 паспорта специальности 3.2.2. Эпидемиология.

Заключение

Диссертация Гертнер Регины Федоровны на тему: «Оценка безопасности и эффективности вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.2. Эпидемиология является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи по совершенствованию вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции, что имеет важное значение для эпидемиологии.

Диссертационная работа Гертнер Регины Федоровны по своей актуальности, научной новизне, объёму проведенных исследований, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов, обоснованности сделанных выводов и рекомендаций полностью соответствует требованиям пунктов 9-14 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, а её автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по научной специальности 3.2.2. Эпидемиология.

Согласна на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «Интернет» моих персональных данных (в соответствии с требованиями Приказа Минобрнауки России № 662 от 01.07.2015 года), необходимых для работы диссертационного совета 64.1.010.01.

Официальный оппонент:

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
(ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН»),
доктор медицинских наук

Иванова О.Е.

Подпись д.м.н. Ивановой О.Е. заверяю:

Ученый секретарь ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН»
(Институт полиомиелита),
кандидат биологических наук



Белякова А.В.

«6» сентября 2026 г.

Федеральное государственное автономное научное учреждение «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита) Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН»), 108819, г. Москва, внутренний территориальный городской муниципальный округ Филimonковский, посёлок Института полиомиелита, дом 8, корпус 1, тел.: +7 (495) 841-90-02., факс (495) 549-67-60. E-mail: sue_polio@chumakovs.su, www.chumakovs.ru