

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель Министра – Главный  
государственный санитарный врач  
Республики Беларусь

С.В. Нечай

« 2025 г.

Регистрационный № 004-0625

**МЕТОД ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ  
ГРИППА И ИНФЕКЦИИ COVID-19**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ РАЗРАБОТЧИК: государственное учреждение  
«Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного  
здоровья»

АВТОРЫ: канд. мед. наук, Шмелёва Н.П., канд. биол. наук, Савинова О.В.,  
Аношко О.Н., Лапо Т.П., Сивец Н.В.

Минск, 2025

В настоящей инструкции по применению (далее – инструкция) изложен метод оценки эффективности вакцинации против гриппа / инфекции COVID-19, который может быть использован для изучения эффективности вакцинации против гриппа / инфекции COVID-19 среди различных групп населения и оценки риска заболевания гриппом / инфекцией COVID-19. Инструкция определяет порядок проведения оценки эффективности вакцинации против гриппа / инфекции COVID-19 и оценки риска заболевания гриппом / инфекцией COVID-19.

Инструкция предназначена для врачей медико-профилактического профиля, научных работников и преподавателей, врачей-методистов, медицинских статистиков с целью изучения состояния здоровья населения и последующего планирования мероприятий по снижению заболеваемости гриппом / инфекцией COVID-19.

### **Перечень необходимого оборудования, изделий**

Персональный компьютер, официальные статистические данные о заболеваемости ОРИ.

### **1. Показания к применению метода**

Применение метода показано для проведения оценки эффективности вакцинации против гриппа / инфекции COVID-19 и оценки риска заболевания гриппом / инфекцией COVID-19, а также последующего планирования мероприятий по снижению заболеваемости гриппом / инфекции COVID-19.

### **2. Противопоказания для применения**

Отсутствуют.

### **3. Общие положения, термины и определения**

В инструкции используются следующие термины и определения:

**Острая респираторная инфекция (далее – ОРИ)** – острое респираторное заболевание, характеризующееся внезапным появлением,

по крайней мере, одного из четырех респираторных симптомов (кашель; боль в горле; одышка; острый насморк) при наличии клинических данных о том, что заболевание обусловлено инфекцией и проявляется с повышением или без повышения температуры тела.

**Гриппоподобное заболевание (далее – ГПЗ)** – острое респираторное заболевание, начавшееся в течение предыдущих 7 календарных дней и сопровождающееся повышением температуры тела в анамнезе или при измерении до 38°С и более и кашлем.

**Тяжелая острая респираторная инфекция (далее – ТОРИ)** – острое респираторное заболевание, начавшееся в течение предыдущих 7 календарных дней, требующее госпитализации и сопровождающееся повышением температуры тела в анамнезе или при измерении до 38°С и более, кашлем и одышкой или затрудненным дыханием.

**Относительный риск (далее – ОР)** – отношение частоты наблюдаемого исхода у лиц, подвергавшихся воздействию факторов риска по отношению к не подвергавшимся лицам.

**Фактор риска** – это особенность организма или внешнее воздействие на него, в т.ч. отсутствие вакцинации, повышающие вероятность развития болезни.

**Исход** – клинически значимое явление, лабораторный показатель или признак, который служит объектом интереса исследователя.

**Доверительный интервал (далее – ДИ)** – мера точности оценки показателя, отражающая диапазон, в котором могут находиться его реальные значения.

**Исследование «случай-контроль», дизайн которого учитывает результаты ПЦР-исследования (далее – «случай-контроль»)** – исследование, предусматривающее сравнение двух групп участников с развившимся и неразвившимся клиническим исходом (заболеванием / инфицированием) с

целью выявления различий во влиянии определенных факторов воздействия на развитие данного исхода.

**Эффективность вакцинации (далее – ЭВ)** – мера того, насколько хорошо вакцина работает в реальных условиях для защиты населения от симптоматического заболевания, тяжести его течения, а также госпитализации и возникновения осложнений.

**Отношение шансов (далее – ОШ)** – статистический показатель, характеризующий отношение шансов развития определенного исхода в основной группе к шансам его развития в группе сравнения.

**Эпидемиологическое слежение (эпидслежение)** – это система мероприятий, проводимых среди определенных групп населения, по оценке состояния и тенденций развития эпидемического процесса для определения причин его развития и своевременного принятия решений по проведению санитарно-противоэпидемических мероприятий.

#### 4. Технология осуществления метода оценки эффективности вакцинации против гриппа / инфекции COVID-19

Алгоритм метода оценки эффективности вакцинации против гриппа / инфекции COVID-19 представляет собой последовательную совокупность сбора, расчета оценки общей эффективности вакцинации (далее – ОЭВ) и скорректированной эффективности вакцинации (далее – СЭВ) против гриппа / инфекции COVID-19, оценки ОР, расчета числа предотвращенных случаев (далее – ЧПС) заболевания гриппом / инфекцией COVID-19 и анализа данных (рисунок 1).

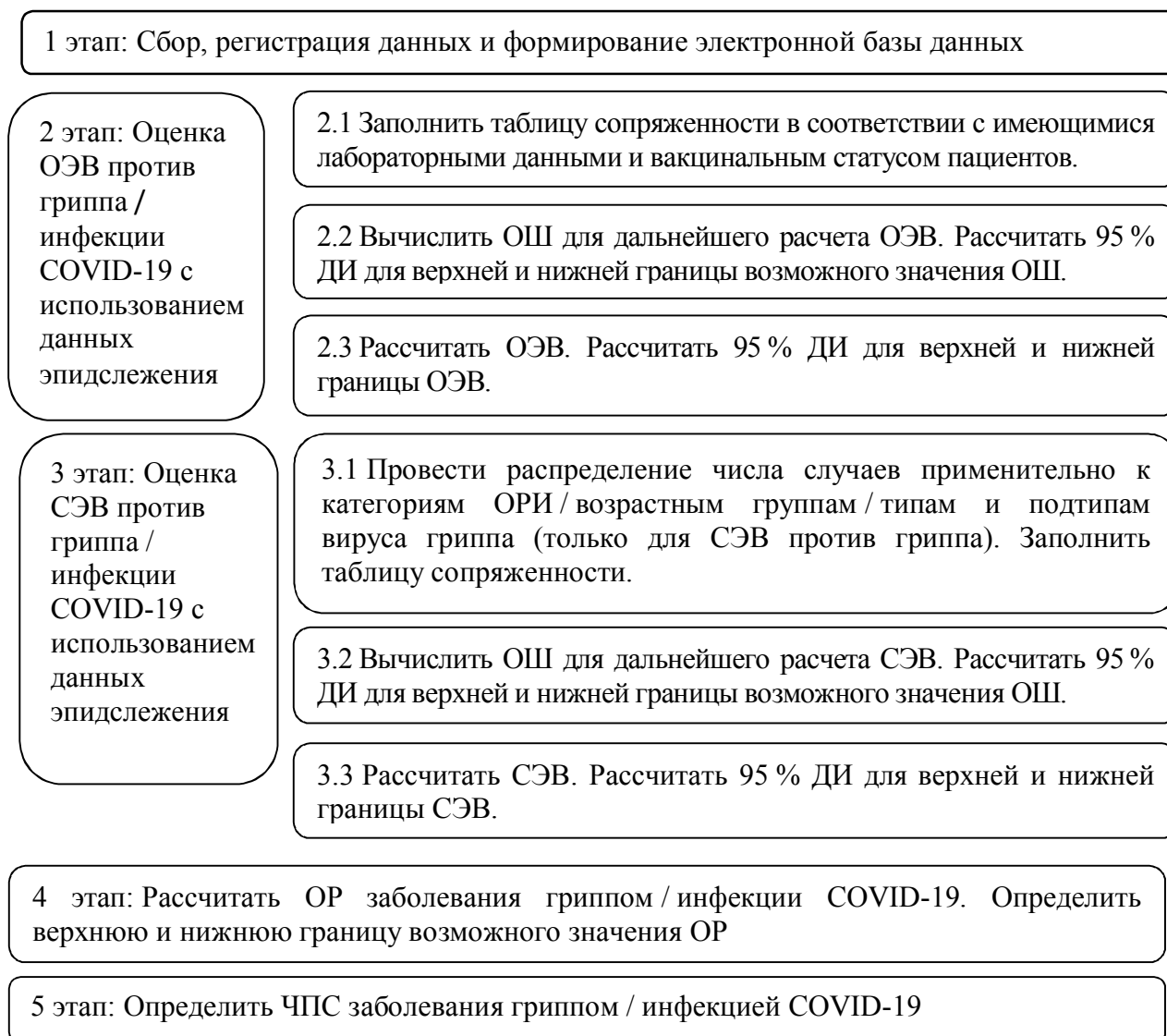


Рисунок 1 – Алгоритм метода оценки эффективности вакцинации против гриппа / инфекции COVID-19

#### **4.1 Сбор, регистрация данных и формирование электронной базы данных**

Для оценки ЭВ против гриппа / инфекции COVID-19 проводится исследование «случай-контроль», при котором в максимальной степени задействуется система дозорного эпидслежения за вирусами гриппа, SARS-CoV-2 и другими возбудителями ОРВИ.

**Для проведения исследования необходимо обеспечить соответствие следующим критериям:**

- лабораторное выявление вирусов гриппа и SARS-CoV-2 у пациентов, обратившихся за медицинской помощью по поводу респираторных заболеваний. Метод ПЦР в режиме реального времени является ключевым методом выявления РНК вирусов гриппа А и В, SARS-CoV-2 в биологическом материале, забранном у лиц всех возрастов с клиническими проявлениями респираторных инфекций;
- включение пациентов, принадлежащих целевым группам вакцинации с отсутствием противопоказаний к ней;
- оценку ЭВ против гриппа / инфекции COVID-19 и оценку риска заболевания необходимо проводить в период эпидемической активности возбудителей заболевания, когда в стране с помощью ПЦР-диагностики лабораторно подтверждены случаи заболевания. Период исследования должен продолжаться до тех пор, пока интенсивность распространения не снизится до низкого уровня на длительное время, а заболеваемость ОРИ будет находиться ниже эпидемического уровня;
- включение пациентов, у которых заболевание началось в течение предыдущих 7 календарных дней.
- возможность установления статуса вакцинации пациентов и даты проведения вакцинации на основании сопроводительной документации. Вакцинация должна быть проведена в текущем эпидемическом сезоне.

Пациентов следует считать вакцинированными, если вакцинация была проведена не позднее, чем за 14 дней до появления симптомов ОРВИ. В противном случае пациенты в исследование не включаются.

**Критерии исключения из исследования:**

- т.к. учитываются только данные лабораторной диагностики, необходимо исключить синдромный подход, основанный на клинических признаках и симптомах заболевания гриппом / инфекцией COVID-19;
- неизвестный вакцинальный статус пациента;
- отсутствие активной циркуляции возбудителей гриппа / инфекции COVID-19;
- исключаются случаи, если забор материала производился позже, чем через 7 дней после появления симптомов ОРВИ / ГПЗ / ТОРИ, что затрудняет лабораторное подтверждение результатов.

**Информация по случаям ОРВИ, необходимая для формирования электронной базы данных:**

- административный регион;
- дата взятия образцов;
- дата доставки материала в лабораторию;
- распределение случаев заболевания по категориям ОРВИ / ГПЗ / ТОРИ;
- дата начала заболевания случая ОРВИ / ГПЗ / ТОРИ;
- демографические данные (возраст) случая ОРВИ / ГПЗ / ТОРИ;
- лабораторные результаты (для лабораторно подтвержденных результатов, включая тип / подтип, если таковой имеется);
- вакцинальный статус пациента;
- госпитализация.

Дизайн исследования «случай-контроль» включает формирование основной группы и группы сравнения согласно результатам лабораторного тестирования образцов. Далее группы делятся в зависимости от

вакцинального статуса пациентов. Схема проведения исследования «случай-контроль» для оценки ЭВ против гриппа / инфекции COVID-19 отображена на рисунке 2.

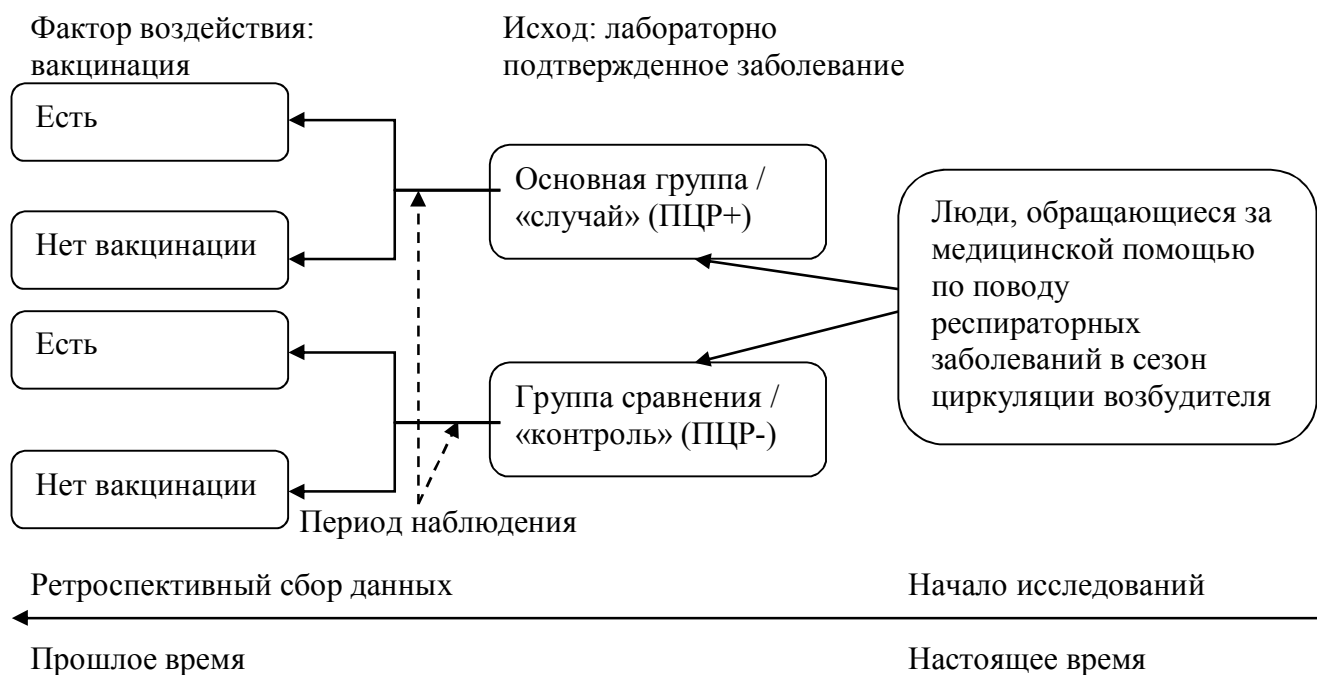


Рисунок 2 – Схема проведения исследования «случай-контроль» для оценки ЭВ против гриппа / инфекции COVID-19

Исследование «случай-контроль» основано на предположениях, что:

- вакцинированные лица имеют такую же вероятность заражения гриппом / инфекцией COVID-19, как и не вакцинированные лица;
- вакцинированные и не вакцинированные лица одинаково обращаются за медицинской помощью;
- забор респираторных проб проводится с одинаковой частотой в обеих группах.

Результатом применения дизайна исследования «случай-контроль» на практике является формирование таблицы сопряженности, макет таблицы приведен на рисунке 3.

Группы		ПЦР-детекция вирусов (Исход)		Всего
		Основная группа (ПЦР+)	Группа сравнения (ПЦР-)	
Статус вакцинации (Фактор воздействия)	Вакцинированные	(+) a	(-) b	a + b
	Не вакцинированные	(+) c	(-) d	c + d
Всего		a + c	b + d	a + b + c + d = N

Примечание:

- 1) a – число случаев заболевания у вакцинированных лиц с лабораторно подтвержденным результатом;
- 2) b – число случаев заболевания у вакцинированных лиц с отрицательным результатом;
- 3) c – число случаев заболевания у не вакцинированных лиц с лабораторно подтвержденным результатом;
- 4) d – число случаев заболевания у не вакцинированных лиц с отрицательным результатом.
- 5) a + c – общее число лабораторно подтвержденных случаев заболевания (основная группа);
- 6) b + d – общее число случаев заболевания с отрицательным результатом ПЦР (группа сравнения);
- 7) a + b – общее число случаев заболевания у вакцинированных лиц;
- 8) c + d – общее число случаев заболевания у не вакцинированных лиц.

Рисунок 3 – Макет таблицы сопряженности для исследования «случай-контроль»

#### 4.2 Оценка общей эффективности вакцинации против гриппа / инфекции COVID-19 с использованием данных эпидслежения

Для оценки ОЭВ против гриппа / инфекции COVID-19 в период эпидемического неблагополучия необходимо заполнить таблицу сопряженности в соответствии с имеющимися лабораторными данными и вакцинальным статусом пациентов. Пример макета таблицы для оценки ОЭВ приведен на рисунке 4.

Группы				ОШ ad/bc	ОШ (95 % ДИ)		ОЭВ, %	ОЭВ (95 % ДИ)	
Вакцинированные		Не вакцинированные			нижняя гр.	верхняя гр.		нижняя гр.	верхняя гр.
(ПЦР+) a	(ПЦР-) b	(ПЦР+) c	(ПЦР-) d						

Примечания: обозначения a, b, c, d как в макете таблицы на рисунке 3.

Рисунок 4 – Макет таблицы для оценки ОЭВ против гриппа / инфекции COVID-19

Далее определяется ОШ, на основании которого делается вывод о наличии связи между вакцинальным статусом и инфицированием. Расчет показателя ОШ проводится по следующей формуле:

$$\text{ОШ} = \frac{a:b}{c:d} = \frac{a \times d}{b \times c}, \quad (1)$$

где обозначения a, b, c, d как в макете таблицы на рисунке 3.

Показатель  $\text{ОШ} \geq 1$  указывает на отсутствие связи между вакцинальным статусом пациента и инфицированием гриппом / инфекцией COVID-19; при  $\text{ОШ} < 1$  отмечается потенциальное защитное действие вакцинации. Значение ОШ располагается внутри 95 % ДИ. Так, нижняя граница ДИ обозначается как минимальная, а верхняя как максимальная.

$$95 \% \text{ ДИ для ОШ верхняя гр.} = e^{\ln(\text{ОШ}) + 1,96 \cdot \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}} \quad (2)$$

$$95 \% \text{ ДИ для ОШ нижняя гр.} = e^{\ln(\text{ОШ}) - 1,96 \cdot \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}}, \quad (3)$$

где e – основание натурального логарифма; 1,96 – критерий t Стьюдента для уровня доверия 95%; обозначения a, b, c, d как в макете таблицы на рисунке 3.

Расчет 95 % ДИ для ОШ позволяет определить статистическую значимость ОШ. Если оба значения границ 95 % ДИ для  $\text{ОШ} < 1$ , то делается вывод о статистической значимости выявленной связи между вакцинацией против гриппа / инфекции COVID-19 и инфицированием ( $p < 0,05$ ). Далее в исследовании проводится расчет ОЭВ:

$$\text{ОЭВ} = (1 - \text{ОШ}) \times 100 \% , \quad (4)$$

где ОШ – отношение шансов.

Значение ОЭВ располагается внутри 95 % ДИ. Так, нижняя граница интервала для оценки ОЭВ обозначается как минимальная, а верхняя, как максимальная. Расчетный показатель для верхней и нижней границы 95 % ДИ для ОЭВ рассчитывается по следующим формулам:

$$95 \% \text{ ДИ для ОЭВ}_{\text{верхняя гр.}} = (1 - 95 \% \text{ ДИ для ОШ}_{\text{нижняя гр.}}) \times 100 \% \quad (5)$$

$$95 \% \text{ ДИ для ОЭВ}_{\text{нижняя гр.}} = (1 - 95 \% \text{ ДИ для ОШ}_{\text{верхняя гр.}}) \times 100 \% \quad (6)$$

Если 95 % ДИ включает ноль и отрицательные значения, то предоставленная оценка ОЭВ против гриппа / инфекции COVID-19 считается статистически не значимой ( $p \geq 0,05$ ).

Статистическую обработку и графическую визуализацию данных проводят с помощью доступных статистических пакетов.

#### **4.3 Оценка скорректированной эффективности вакцинации против гриппа / инфекции COVID-19 с использованием данных эпидслежения**

Более подробную оценку ЭВ против гриппа / инфекции COVID-19 проводят для различных возрастных групп, категорий ОРИ, а в случае вакцинации против гриппа – для разных типов / подтипов вируса гриппа.

Оценка СЭВ против гриппа / инфекции COVID-19 проводится для следующих возрастных групп:

- 0-4 лет;
- 5-14 лет;
- 15-17 лет;
- 18-29 лет;
- 30-64 года;
- $\geq 65$  лет.

Допускается объединение нескольких возрастных групп для обеспечения большего размера выборки и более точной оценки СЭВ.

Оценка СЭВ против гриппа / инфекции COVID-19 проводится для следующих категорий ОРИ: ОРИ, ГПЗ, ТОРИ.

В случае вакцинации против гриппа следует проводить оценку СЭВ по отношению к типу / подтипу вируса гриппа:

- A(H1N1)pdm09;
- A(H3N2);
- В.

Макет таблицы для оценки СЭВ применительно к возрастным группам, категории ОРИ, типу и подтипу вируса гриппа приведен на рисунке 5.

Возрастная группа / Категория ОРИ / Тип/Подтип вируса гриппа	Группы				ОШ ad/bc	ОШ (95 % ДИ)		СЭВ, %	СЭВ (95 % ДИ)	
	Вакцинированные		Не вакцинированные			нижняя гр.	верхняя гр.		нижняя гр.	верхняя гр.
	(ПЦР+) a	(ПЦР-) b	(ПЦР+) c	(ПЦР-) d						

Примечания: обозначения a, b, c, d как в макете таблицы на рисунке 3.

Рисунок 5 – Макет таблицы для оценки СЭВ против гриппа / инфекции COVID-19

Расчет и анализ ОШ для дальнейшего расчета СЭВ и 95 % ДИ для верхней и нижней границы возможного значения ОШ проводится по формулам 1, 2, 3.

Расчет и анализ СЭВ против гриппа / инфекции COVID-19 и 95 % ДИ для верхней и нижней границы СЭВ проводится по формулам 4, 5, 6 применительно к категориям ОРИ / возрастным группам / типам и подтипам вируса гриппа.

#### 4.4 Относительный риск заболевания гриппом / инфекцией COVID-19

Показатель ЭВ против гриппа / инфекции COVID-19 показывает, что риск заболеть после вакцинации уменьшается на это же значение по сравнению с отсутствием вакцинации. Если ЭВ против гриппа / инфекции

COVID-19 выше, то риск заболевания ниже. Относительный риск заболевания гриппом / инфекцией COVID-19 рассчитывается по формуле:

$$OR = \frac{c / (c + d)}{a / (a + b)}, \quad (7)$$

где обозначения a, b, c, d как в макете таблицы на рисунке 3.

Показатель OR сравнивается с 1 для того, чтобы определить характер связи фактора риска и исхода. При показателе  $OR \leq 1$  нет разницы в риске заболевания гриппом / инфекцией COVID-19 в основной группе и группе сравнения, т.е. отсутствие вакцинации не влияет на инфицирование, а при  $OR > 1$  риск заболеть гриппом / инфекцией COVID-19 при отсутствии вакцинации выше, чем при ее наличии.

Значение OR располагается внутри 95 % ДИ. Так, нижняя граница интервала для оценки OR обозначается как минимальная, а верхняя – как максимальная. Верхнюю и нижнюю границы значения ДИ для OR определяют по формуле:

$$95 \% \text{ ДИ для OR верхняя гр.} = e^{\ln(OR) + 1,96 \cdot \sqrt{\frac{b}{a(a+b)} + \frac{d}{c(c+d)}}} \quad (8)$$

$$95 \% \text{ ДИ для OR нижняя гр.} = e^{\ln(OR) - 1,96 \cdot \sqrt{\frac{b}{a(a+b)} + \frac{d}{c(c+d)}}}, \quad (9)$$

где e – основание натурального логарифма; 1,96 – критерий t Стьюдента для уровня доверия 95 %; обозначения a, b, c, d как в макете таблицы на рисунке 3.

Если значения нижней, и верхней границы ДИ для OR находятся по одну сторону от 1, то делается вывод о статистической значимости выявленной связи между отсутствием вакцинации и инфицированием с вероятностью ошибки  $p < 0,05$ . Если нижняя граница 95 % ДИ меньше 1, а верхняя – больше, то делается вывод об отсутствии статистической значимости влияния фактора на частоту исхода, независимо от величины показателя OR ( $p > 0,05$ ).

#### **4.5 Число предотвращенных случаев заболевания гриппом / инфекцией COVID-19**

Программа вакцинации против гриппа / инфекции COVID-19 направлена на предотвращение заболевания гриппом / инфекции COVID-19 среди различных групп населения.

Влияние вакцинации против сезонного гриппа / инфекции COVID-19 оценивается с учетом охвата вакцинацией (далее – ОВ), ЭВ, а также числа случаев заболевания ОРИ, связанных с гриппом / инфекцией COVID-19. Данные по числу новых случаев ОРИ находятся в базе данных автоматизированной информационной системы «Заболеваемость ОРИ». ЧПС заболевания гриппом / инфекции COVID-19 рассчитывается в абсолютных значениях по формуле:

$$\text{ЧПС} = n \times \left( \frac{\text{ОВ} \times \text{ЭВ}}{1 - (\text{ОВ} \times \text{ЭВ})} \right), \quad (10)$$

где  $n$  – число случаев, связанных с заболеванием = еженедельное среднее число новых случаев ОРИ  $\times$  частота выявления возбудителя, абс ЭВ – эффективность вакцинации, ОВ – охват вакцинацией.

#### **5. Возможные проблемы и их устранения**

Клинические образцы могут исследоваться с использованием диагностических тестов с низкой чувствительностью (например, иммунофлуоресцентные или иммунохроматографические экспресс-тесты), в результате чего не всем пациентам ставиться диагноз «грипп / инфекция COVID-19». Во избежание занижения оценки ЭВ и оценки риска заболевания гриппом / инфекцией COVID-19 для диагностики необходимо использовать тесты с высокой чувствительностью и специфичностью (полимеразная цепная реакция).

Причинами ошибочных результатов при оценке ЭВ против гриппа / инфекции COVID-19 и оценке риска заболевания гриппом / инфекцией COVID-19 могут быть неправильное распределение случаев заболевания в

основную группу и группу сравнения согласно результатам лабораторной диагностики и вакцинального статуса участников исследования. Перед сбором научных данных важно четко определить, кого следует классифицировать как случай и контроль.

Для проведения исследований необходимо обеспечить соответствие критериям включения и исключения. Критерии включения определяют главные характеристики, которые должны быть представлены в интересующей исследователя конкретной группе случаев. Критерии исключения направлены на обеспечение безопасности исследования благодаря исключению тех случаев и факторов, которые могут оказать влияние на результаты исследования, исказив их.

Кроме того, во избежание ошибочной интерпретации сведений следует использовать стандартное определение случая ОРИ, ГПЗ, ТОРИ.