

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

**доктора медицинских наук Шулаковой Надежды Ивановны на диссертационную работу Настаевой Натальи Юрьевны на тему «Влияние вакцинопрофилактики гриппа и пневмококковой инфекции на заболеваемость медицинских работников в период пандемии COVID-19: эпидемиологические, клинические, иммунологические аспекты», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по научным специальностям:**

**3.2.2. Эпидемиология, 3.2.7. Иммунология**

### **Актуальность избранной темы**

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванная вирусом SARS-CoV-2, стала беспрецедентной чрезвычайной ситуацией, приведшей к гибели миллионов людей по всему миру. Она не только нанесла огромный удар по системе здравоохранения, но и вызвала глубокие социальные и экономические изменения, затронувшие все аспекты жизни человечества. Изучение эпидемиологических характеристик новой коронавирусной инфекции на территории Российской Федерации (РФ) проводится с момента начала эпидемии. Несмотря на схожесть проявлений течения эпидемического процесса COVID-19 показано, что они отличались в разных федеральных округах и субъектах РФ. В доступной литературе в настоящее время данные сравнительной характеристики заболеваемости COVID-19 в субъектах с умеренно теплыми и субтропическими климатическими условиями представлены ограниченно.

Медицинские работники (МР), находившиеся в первых рядах по борьбе с пандемией, столкнулись с огромной нагрузкой и нехваткой ресурсов. Их заболеваемость была существенно выше, чем других категорий населения и

профессиональных групп. По данным литературы более 10 % пациентов, с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в различных странах мира были МР. В условиях пандемии особую актуальность имело приобретение детальное изучение заболеваемости COVID-19 сотрудников медицинских учреждений различного профиля, с оценкой их профессиональных и непрофессиональных факторов риска инфицирования для разработки эффективных технологий защиты от инфекции, повышения эпидемиологической безопасности медицинской деятельности.

В борьбе с пандемией усилия научного сообщества были направлены на расшифровку природы вируса, разработку эффективных средств борьбы с инфекцией. Были проведены масштабные исследования, позволившие определить механизм передачи инфекции, группы высокого риска инфицирования вирусом SARS-CoV-2. Проводились исследования по изучению влияния вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции на заболеваемость COVID-19. В рекордно короткие сроки были созданы вакцины, направленные на борьбу с пандемией. В доступной литературе имеется значительное количество публикаций по проблеме новой коронавирусной инфекции, при этом данные о комплексной оценке влияния вакцинации против гриппа, пневмококковой и коронавирусной инфекции COVID-19 в настоящее время отсутствуют.

С учетом перечисленного, диссертационная работа Настаевой Натальи Юрьевны, посвященная изучению и анализу проявлений эпидемического процесса коронавирусной инфекции (COVID-19) на территории Краснодарского края, влиянию вакцинопрофилактики гриппа и пневмококковой инфекции на заболеваемость медицинских работников в начале пандемии COVID-19, определяет высокую актуальность представленной работы.

## **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Основываясь на актуальности выбранной темы, автором сформулированы цель исследования и задачи, направленные на ее достижение. Анализ диссертационной работы показал обоснованность и научную новизну положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Работа выполнена на представительном фактическом материале.

Автором изучена заболеваемость и тяжесть течения COVID-19 среди вакцинированных и невакцинированных против гриппа, пневмококковой и новой коронавирусной инфекции МР на примере отдельной медицинской организации (МО). Определена когорта сотрудников МО наиболее восприимчивых (серонегативных) к возбудителю COVID-19. Результаты выполненной работы позволяют приблизиться к пониманию механизмов воздействия вакцин против гриппа и пневмококковой инфекции на иммунную систему и обеспечить индивидуальный подход к вакцинации в зависимости от возрастных особенностей, прививочного анамнеза и профессионального риска.

Исследование проведено с применением современных методов статистического анализа, выбор которых соответствует характеру первичного материала, цели и задачам диссертационной работы. Репрезентативный объем, корректный статистический анализ определяют достоверность полученных результатов. Выносимые на защиту научные положения, выводы и практические рекомендации закономерно вытекают из представленных результатов и соответствуют поставленным целям и задачам.

### **Достоверность полученных результатов и научная новизна исследования**

Достоверность полученных соискателем результатов и выводов обоснована адекватной формулировкой цели и задач исследования,

соответствием работы принципам доказательной медицины, репрезентативностью выборки, использованием эпидемиологических и статистических методов исследования. Объем проанализированной выборки является достаточным для решения поставленных задач: 547 медицинских работников; серологические исследования методом ИФА уровня IgG-АТ к вирусу SARS-CoV-2 (478) и капсульным полисахаридам *S.pneumoniae* (111), определение титра АТ к сезонным штаммам вируса гриппа подтипов А и В (269).

Для эпидемиологического анализа заболеваемости коронавирусной инфекцией медицинских работников использованы следующие данные: формы федерального статистического наблюдения № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» за 2020-2022 гг., Федерального регистра лиц, больных COVID-19, Федерального регистра лиц, вакцинированных против COVID-19, а также аппаратно-программного продукта «Информационная система эпидемиологического надзора в Краснодарском крае».

Диссертантом выявлены различия в проявлениях эпидемического процесса COVID-19 в Краснодарском крае и РФ. Научная новизна исследования определяется изучением эпидемиологических, клинических и иммунологических особенностей коронавирусной инфекции (COVID-19) у медицинских работников и анализом наличия взаимосвязи между заболеваемостью, тяжестью течения COVID-19 и уровнем специфических АТ к SARS-CoV-2, гриппу и пневмококковой инфекции. Впервые доказано, что применение вакцин против гриппа или их сочетание с вакцинацией против пневмококковой инфекции способствует повышению уровня постинфекционных антител к SARS-CoV-2.

Научные положения, выводы и практические рекомендации убедительно обоснованы.

## **Значимость полученных результатов для науки и практики**

Научная и практическая ценность результатов, вытекающих из диссертационного исследования Н.Ю. Настаевой, заключается в обосновании необходимости иммунизации медицинских работников против гриппа и пневмококковой инфекции. Полученные автором данные доказали, что вакцинация способна не только предотвратить COVID -19, но и снизить тяжесть течения инфекции, предотвратить летальные исходы от данного заболевания.

Проведенное исследование помимо несомненной теоретической и практической значимости изучения клинической, эпидемиологической, иммунологической эффективности современных вакцинных препаратов, имеет и социальный аспект – повышение приверженности к вакцинации всех слоев населения.

Материалы диссертации используются в образовательных материалах на кафедре эпидемиологии и современных технологий вакцинации Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

## **Соответствие диссертации паспорту специальности**

Научные положения диссертации Настаевой Натальи Юрьевны соответствуют пунктам 2, 5 и 6 паспорта научной специальности 3.2.2. Эпидемиология и пункту 9 паспорта научной специальности 3.2.7. Иммунология.

## **Полнота освещения результатов диссертации в печати**

В работе последовательно решены поставленные научные задачи, которые позволили сформировать обоснованные выводы и выработать

практические рекомендации. По материалам диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 6 статей в изданиях, индексируемых в международных базах Scopus и Web of Science, 4 иные публикации по теме диссертационного исследования.

Все основные положения диссертационного исследования были доложены на 13 научно-практических конференциях, в том числе и с международным участием.

### **Характеристика структуры и оценка содержания диссертации**

Диссертационная работа оформлена в традиционном стиле, изложена на 186 страницах печатного текста, иллюстрирована 26 рисунками, 47 таблицами. Работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, глав собственных исследований, заключения, выводов, а также перспектив дальнейшей разработки темы, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 214 источников, из них отечественных - 97, зарубежных – 117, двух приложений. Структура диссертации в целом соответствует требуемым стандартам.

**Введение** диссертации посвящено актуальности темы исследования, сформулированы цель и задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, внедрение результатов исследования, методология и методы исследования, основные положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробации результатов, личный вклад автора.

**В первой главе «Обзор литературы»** автор приводит анализ публикаций по особенностям развития пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 в мире и на территории РФ: эволюционной изменчивости вируса, заболеваемости, смертности, вовлеченности медицинских работников в эпидпроцесс этой инфекции. Приведены данные по заболеваемости гриппом и другими респираторными инфекциями в период пандемии коронавирусной

инфекции COVID-19, показана взаимосвязь механизмов формирования поствакцинального иммунитета к гриппу с течением COVID-19.

На основании результатов литературного обзора, автор определяет ряд проблем, требующих изучения. В частности, необходимости углубленного изучения заболеваемости медицинских работников, совершенствования существующих и разработки новых профилактических мер и стратегий противоэпидемической защиты среди этой группы населения. Все вышесказанное определило круг задач для дальнейших исследований.

**Во второй главе «Материалы и методы исследований»** подробно представлены данные по объемам обследованных сывороток крови от вакцинированных и невакцинированных сотрудников против гриппа, пневмококковой и коронавирусной инфекции COVID-19 в медицинском учреждении (ФГБУЗ «Новороссийский клинический центр Федерального медико-биологического агентства» России); формам статистического учета и отчетности инфекционной заболеваемости, в том числе в разрезе распределения возрастных групп МР, участников исследования. Лабораторные методы включали полимеразную цепную реакцию, иммуноферментный анализ определения IgG-АТ к вирусу SARS-CoV-2, пневмококковой инфекции, титра антител к вирусу гриппа в РТГА и оценку иммуногенности гриппозной вакцины. Полученные результаты были проанализированы с использованием традиционных описательно-оценочных и эпидемиологических методов и подтверждающей статистики.

**В главах собственных исследований** представлены данные, полученные автором, согласно задачам и дизайну исследования.

**Третья глава «Результаты собственных исследований»** посвящена сравнительной оценке основных параметров эпидемического процесса коронавирусной инфекции (COVID-19) в Краснодарском крае и РФ. Представлена характеристика эпидемических подъемов этой инфекции на территории страны и Краснодарского края (как территории с умеренно-теплым и субтропическим климатом). Автором показаны сдвиги границ

эпидемических подъемов заболеваемости в Краснодарском крае в сравнении с данными по РФ: за период наблюдения отмечалось лишь три эпидемических подъема заболеваемости вместо четырех, зарегистрированных в целом по РФ. При этом, были отмечены различия по их продолжительности и интенсивности, вовлечению возрастных, гендерных и профессиональных групп МР.

**Четвертая глава** посвящена изучению респираторной заболеваемости МР в периоды эпидемических подъемов COVID-19 на фоне вакцинации против гриппа, пневмококковой и коронавирусной инфекции. Достоинством работы Настаевой Н.Ю. является то, что ей были показаны эпидемиологические аспекты, влияющие на заболеваемость и тяжесть течения коронавирусной инфекцией у МР в периоды эпидемических подъемов COVID-19 (с августа 2020 по январь 2022 гг.), связанные с вакцинацией против гриппа и пневмококковой инфекции. С помощью модели однофакторной регрессии пропорциональных рисков Кокса было выявлено, что при отсутствии вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции, у медицинских работников, непосредственно контактирующих с больными COVID-19, по сравнению с группой участников исследования, привитых одновременно против гриппа и пневмококковой инфекции, риск заболеть COVID-19 был выше ( $OR=2,1$  раза) [95% ДИ 1,0÷4,7].

Кроме того, установлено, что в сравниваемых группах (привитых и непривитых), временной интервал между началом наблюдения и положительным тестом на COVID-19 был достоверно выше в группе участников, привитых одновременно от гриппа и пневмококковой инфекции, составляя 106[60-136] дней по сравнению с группой невакцинированных - 47[17-75] дней ( $p=0,01$ ).

Проанализирована заболеваемость коронавирусной инфекцией среди профессиональных групп медицинских работников поликлиники и стационара на разных этапах пандемии. Показано, что в период II эпидемического подъема коронавирусной инфекции число заболевших МР

поликлиники значительно превышало число заболевших сотрудников стационара (в 1,7 раза).

**В пятой главе** рассматриваются особенности формирования иммунитета против гриппа, пневмококковой и коронавирусной инфекции у медицинских работников в период эпидемических подъемов COVID-19. Высказано предположение, что антитела против разных вирусов гриппа могут давать перекрестную защитную реакцию между различными вирусами (кросс-протекцию). Установленное в ходе исследования снижение риска заболевания COVID-19 после вакцинации от гриппа, позволяет предположить возможное наличие прямой зависимости между напряженностью поствакцинального иммунитета к вирусу гриппа и его неспецифическим эффектом по отношению к вирусу SARS-CoV-2.

**Шестая глава** посвящена вопросам оптимизации эпидемиологического надзора (ЭН) за новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). В частности, предложено внести дополнения в информационную подсистему ЭН путем введения в раздел 1 формы № 2 Федерального статистического наблюдения «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» дополнительных граф, учитывающих заболеваемость и смертность МР по всем нозологическим формам. Полученные данные позволят проводить анализ инфекционной заболеваемости и смертности МР по всем нозологическим формам инфекционной и паразитарной заболеваемости и могут быть использованы для планирования и реализации комплекса профилактических и противоэпидемических мероприятий в МО, в т.ч. касающихся профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Изменения будут способствовать упреждению инфекций верхних дыхательных путей в медицинских учреждениях, значительному снижению внутрибольничных инфекций с аэрозольным механизмом передачи.

Диссертантом разработан алгоритм вакцинации МР против респираторных инфекций, включая инфекции, для профилактики против которых нет специфических иммунобиологических препаратов.

**В Заключение** автор сравнивает результаты, полученные лично, с данными других исследователей, подтверждая или дополняя ранее полученные, подводит основные итоги работы.

**Выводы** сформулированы четко, отражают решение поставленных задач и подтверждают правомерность основных положений, выносимых на защиту, являются итогом анализа репрезентативных данных. В диссертационной работе отражены перспективы дальнейшей разработки темы и практические рекомендации.

### **Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации**

Содержание автореферата полностью отражает материалы диссертационного исследования. Автореферат оформлен в соответствии с современными требованиями и содержит все разделы, представленные в диссертационной работе.

### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Диссертация Настаевой Н.Ю. не вызвала принципиальных замечаний, вместе с тем, хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. Чем могут быть обусловлены выявленные отличия в проявлениях эпидемического процесса коронавирусной инфекции (COVID-19) в Краснодарском крае и РФ?
2. Чем можно объяснить высокую заболеваемость COVID-19 среди врачей в сравнении с заболеваемостью среди среднего медицинского персонала?
3. Имеет ли место связь между охватом проведенной вакцинации против изучаемых Вами респираторных инфекций и инцидентностью коронавирусной инфекции (COVID-19)?

Вышеуказанные вопросы не носят принципиального характера и не влияют на положительную оценку настоящей работы.

### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Настаевой Натальи Юрьевны на тему «Влияние вакцинопрофилактики гриппа и пневмококковой инфекции на заболеваемость медицинских работников в период пандемии COVID-19: эпидемиологические, клинические, иммунологические аспекты» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальных научных задач - влияния вакцинации против гриппа, пневмококковой инфекции и коронавирусной инфекции COVID-19 на заболеваемость и тяжесть течения COVID-19 медицинских работников в период пандемии и оптимизация системы эпидемиологического надзора за инфекциями верхних дыхательных путей (на примере COVID-19) среди медицинских работников, как группы риска по инфицированию SARS-COV-2, имеющей существенное значение для эпидемиологии и иммунологии, что соответствует требованиям п.16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 06.06.2022 г. № 0692/Р, (с изменениями, утвержденными приказом ректора №1179 от 29.08.2023 г., приказом Сеченовского Университета № 0787/Р от 24 мая 2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения искомой степени

кандидата медицинских наук по специальностям 3.2.2. Эпидемиология и 3.2.7 Иммунология.

**Официальный оппонент:**

Доктор медицинских наук,  
ведущий научный сотрудник  
лаборатории инфекций,  
связанных с оказанием медицинской помощи  
Федерального бюджетного учреждения науки  
«Центральный научно-исследовательский  
институт эпидемиологии»  
Федеральной службы по надзору  
в сфере защиты прав потребителей  
и благополучия человека

Шулакова Надежда Ивановна

Подпись доктора медицинских наук Шулаковой Н.И. заверяю:  
Ученый секретарь Ученого совета  
Федерального бюджетного учреждения науки  
«Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии»  
Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей  
и благополучия человека»,  
кандидат медицинских наук

Никитина Татьяна Станиславовна

« 7 » 10 2025г.

М.П.

Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека»,

Адрес: 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, д.3А

Тел.: 8(495) 974-96-46