

ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук
Бурцевой Елены Ивановны на диссертационную работу Фомичевой
Анастасии Александровны «Эпидемиологическая характеристика
COVID-19 в России и оценка влияния вакцинации на течение и исходы
заболевания» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 3.2.2. Эпидемиология**

Актуальность диссертационного исследования

Актуальность работы, ее научная новизна и практическая значимость не вызывают сомнений, так как появление в 2019г. нового коронавируса SARS-CoV-2, принявшего форму пандемического распространения уже к марту 2020г., стало явлением неожиданным и не прогнозируемым. Необходимо отметить, что его быстрое распространение по странам мира было обусловлено, прежде всего, особенностями структуры самого вируса, его способностью передаваться воздушно-капельным путем, абсолютной восприимчивостью людей по причине отсутствия специфического иммунитета. Нельзя забывать и о том, что применение доступных диагностических тест-систем на первых этапах развития пандемии было ограничено, а на пике развития пандемии - затруднено в связи с отсутствием необходимых объемов и человеческих ресурсов.

В связи с этим, перед органами здравоохранения всех стран мира были поставлены задачи, направленные на разработку мер и средств снижения рисков инфицирования SARS-CoV-2, госпитализации и смертности [[https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/coronavirus-disease-\(covid-19\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/coronavirus-disease-(covid-19))]. С этой целью были приняты беспрецедентные меры, включавшие карантинно-ограничительные мероприятия, обязательное ношение средств индивидуальной защиты, выстроена комплексная система мониторинга, включающая ведение электронных регистров заболевших, тестирование, а также поиск новых платформ для конструирования вакцин и препаратов

[Кутырев В.В. с соавт., 2020; Морозова Ю.А., 2020; Семененко Т.А. с соавт., 2022; Амлаев К.Р. с соавт., 2022;]. В частности, в Российской Федерации с целью получения достоверных статистических данных Минздравом России были разработаны методические рекомендации по кодированию и выбору основного состояния в статистике заболеваемости и первоначальной причины смертности, связанных с COVID-19 (версии от 27.05.2020 и 02.07.2021г.), введен Федеральный регистр лиц больных COVID-19, что позволило проводить анализ данных в рамках эпидемиологических исследований, корректировку стратегии в сфере общественного здравоохранения, оценивать эффективность схем лечения и вакцинации. Однако к началу проводимых Фомичевой А.А. исследований данные научной литературы о структуре, демографических, эпидемиологических и клинических характеристиках заболевших, а также результатах по всему населению РФ были ограничены и не обеспечивали понимания полной картины ущерба, наносимого SARS-CoV-2.

Практически сразу, с появлением данных о молекулярно-генетических свойствах вируса SARS-CoV-2 как у нас в стране, так и других странах мира были начаты исследования по разработке вакцин, причем, для многих из них применяли технологии/платформы, известные в отношении других патогенов, в частности, инактивированные (цельновирионные и субъединичные), вакцины на основе рекомбинантного белка, векторные вакцины (не способные к репликации вируса) и РНК-вакцины. Российская Федерация стала первой страной, в которой была разработана и зарегистрирована отечественная вакцина Гам-КОВИД-Вак на аденовирусной платформе, которая доказала свою безопасность и эффективность в более чем 500 клинических исследованиях, проведенных до начала пандемии COVID-19, в частности, среди собственных разработок НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи – вакцины «ГамЭвак-Комби» (против болезни, вызываемой вирусом Эбола) и «Гам-БВРС-Вак» (против бетакоронавируса MERS). По состоянию на июнь 2023г.

в России было зарегистрировано 9 вакцин, выработаны рекомендации по вакцинации и срокам ревакцинации.

Особый интерес вызвали исследования по влиянию специфического иммунитета к вирусам гриппа и пневмококкам на риски инфицирования, госпитализации, развития тяжелых форм COVID-19 и летальности. Полученные к началу выполнения Фомичевой А.А. настоящего исследования данные были неоднозначны и требовали изучения не только в масштабе населения нашей страны, но также в различные периоды развития пандемии.

В связи с вышесказанным, в рамках выполнения диссертационной работы автор поставила цель - определить особенности течения эпидемического процесса COVID-19 на территории Российской Федерации и оценить влияние вакцинации против COVID-19, гриппа и пневмококковой инфекции на течение и исходы новой коронавирусной инфекции у взрослых пациентов. Для решения этой цели были поставлены 4 задачи:

1. провести анализ проявлений эпидемического процесса COVID-19 на территории Российской Федерации и оценить связь между эпидемиологическими показателями (заболеваемость, смертность и летальность) и показателем охвата вакцинацией против COVID-19 в регионах с наиболее высокой плотностью населения;
2. проанализировать клинико-эпидемиологические характеристики взрослых пациентов с COVID-19 в отдельные периоды эпидемии COVID-19 в Российской Федерации;
3. провести анализ тяжести течения и частоты летальных исходов у пациентов с COVID-19, вакцинированных против новой коронавирусной инфекции и других респираторных инфекций (гриппа или пневмококковой инфекции) отдельно или в сочетании друг с другом, в сравнении с невакцинированными пациентами в периоды распространения вариантов Дельта и Омикрон SARS-CoV-2 в России;
4. сравнить влияние вакцинации против COVID-19, гриппа, пневмококковой инфекции, отдельно или в сочетании друг с другом на тяжесть

течения COVID-19, частоту летальных исходов среди пациентов с COVID-19 в периоды распространения вариантов Дельта и Омикрон SARS-CoV-2 в России.

Замечание по задачам. Задача 3 и задача 4 – в целом предусматривают получение одних и тех же данных и могли бы быть объединены в расширенном понимании по отношению к невакцинированным. Возможно, группы сравнения (контингенты) были различными, что не совсем понятно из поставленных задач.

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

Работа выполнена на современном научно-методическом уровне. Методологический подход к проведению исследований адекватный, в работе представлен современный и информативный выбор методик. Выводы, сделанные диссертантом, соответствуют поставленной цели и задачам, а практические рекомендации логично вытекают из результатов выполненной диссертационной работы. Положения, выносимые на защиту, аргументированы, подтверждены экспериментальными данными, соответствуют содержанию работы.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Достоверность результатов, сформулированных положений и выводов подтверждена объемом выполненных проведенных исследований, а также корректной статистической обработкой полученных результатов, полнотой литературно-библиографической справки, глубоким и аргументированным анализом полученных результатов.

Автором впервые проведен анализ клинико-эпидемиологических особенностей течения COVID-19 у лиц в возрасте 18 лет и старше на всей территории Российской Федерации в периоды развития пандемии и смены доминирующего варианта SARS-CoV-2.

Установлена эффективность предшествующих вакцинаций против COVID-19, гриппа и пневмококковой инфекции на течение и исходы новой коронавирусной инфекции среди взрослых пациентов, в том числе, в возрастной группе 65 лет и старше и лиц с сопутствующими заболеваниями в анализируемый период.

Показана более низкая частота тяжелых и крайне тяжелых форм инфекции, летальных исходов среди пациентов, вакцинированных против гриппа и COVID-19 по сравнению с вакцинированными только против COVID-19.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Получены новые данные об особенностях эпидемического процесса COVID-19 в Российской Федерации, структуре взрослых пациентов, даны их клинико-эпидемиологические характеристики. Выделены группы пациентов, преобладающие в структуре заболевших COVID-19, госпитализированных и умерших в различные периоды эпидемии, что позволило определить приоритетные для проведения профилактических мероприятий отдельных когорт населения.

Установлено протективное влияние вакцинации против COVID-19 на течение и исходы новой коронавирусной инфекции в периоды распространения вариантов Дельта и Омикрон SARS-CoV-2 в Российской Федерации как в общей когорте пациентов, так и среди лиц из групп риска.

Анализ полученных данных позволил оценить влияние отдельной и сочетанной вакцинации против гриппа, пневмококковой инфекции, COVID-19, а также ревакцинации против COVID-19, в группах риска (лица в возрасте 65 лет и старше, лица с сопутствующими заболеваниями) и в общей когорте включенных в исследование пациентов.

Полученные данные могут быть использованы при разработке инструктивно-методических документов, учебных пособий и дальнейших исследований в области эпидемиологии и специфической профилактики COVID-19.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Тематика, методы исследования, основные положения и выводы диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.2.2. - Эпидемиология (результаты проведенного исследования соответствуют областям исследований пунктам 2 и 6 паспорта).

Полнота освещения результатов диссертации в печати

Поставленные задачи, цель исследования нашли полное отражение в выводах. Автором опубликовано 5 научных работ, в том числе, 2 научных статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 2 статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus.

Материалы диссертационной работы доложены и обсуждены на XIV Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского с международным участием (Москва, 28-30 марта 2022 г.), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы профилактики инфекционных и неинфекционных болезней: эпидемиологические, организационные и гигиенические аспекты» (25-27 октября 2023 г.), II Международном Инфекционном Форуме (Москва, 10-13 декабря 2023 г.).

Характеристика структуры и оценка содержания диссертации

Диссертационная работа оформлена в традиционном стиле, изложена на 177 страницах печатного текста, иллюстрирована 46 рисунками, 23 таблицами. Работа состоит из введения, обзора литературы, четырех глав собственных

исследований, заключения, выводов, а также практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 288 источников, из них отечественных – 79, зарубежных – 209. Структура диссертации в целом соответствует требуемым стандартам.

Введение диссертации посвящено актуальности темы исследования, степени ее разработанности, 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 как отечественных, так и зарубежных исследователей по структуре и свойствам нового коронавируса SARS-CoV-2, особенностям проявления эпидемического процесса в разных странах мира, в частности, регионах ВОЗ (появления и эволюционной изменчивости вируса, путей передачи, плотности населения, патогенеза и клинической картины течения, смертности), в том числе, более подробно – о диагностике COVID-19, системе комплексного мониторинга за случаями заболевания и летальными исходами, который включал 5 компонентов: эпидемиологический (с созданием информационного ресурса (регистра) по учету заболевших и вакцинированных), микробиологический (система молекулярно-генетического мониторинга VGARus) иммунологический, зооэнтомологический и социально-экономический (оценка качества и эффективности противоэпидемических и профилактических мероприятий); профилактике COVID-19 (неспецифическая, специфическая с помощью вакцин и моноклональных антител); влиянии вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции на течение и исходы заболевания. В последнем разделе представлены данные об

особенностях эпидемического процесса ОРВИ, интерференции разных респираторных патогенов в период развития пандемии COVID-19.

Замечание по главе. Не представлены данные литературы по охвату населения РФ вакцинацией против гриппа и пневмококковой инфекции в анализируемый период, доступные препараты, а также не сделано общее заключение по Главе, где автор могла бы определить ряд проблем, требующих изучения, что и определило круг задач для дальнейших исследований. Не совсем корректно обозначение пандемии COVID-19 - как «эпидемия» по тексту работы.

Во второй главе «Материалы и методы исследований» представлены данные по этапам и объемам исследований, в том числе, процедуры выделения границ периодов динамики заболеваемости, охвату прививками и связью с заболеваемостью, смертностью и летальностью; ретроспективному анализу эпидемиологических, демографических и клинических особенностей взрослых пациентов с COVID-19 в различные периоды пандемии; оценки эффективности вакцинации против COVID-19 (взрослые, период активности Омикрона); оценки эффективности вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции (взрослые, периоды активности Дельта и Омикрон). Представлены методы статистической обработки для каждого из раздела проводимых исследований.

В главе 3 «Характеристика проявлений эпидемического процесса COVID-19 на территории Российской Федерации» представлены данные, полученные автором, согласно задачам и дизайну исследования.

Автор показала, что в РФ, так и странах мира в целом, можно выделить 6 периодов, в течении которых изменялись показатели заболеваемости, смертности и летальности, причем в нашей стране сроки этих периодов отличались от мировых тенденций, описанных автором в первой главе, по датам, интенсивности и длительности. Наиболее высокие показатели

заболеваемости регистрировали в период активности варианта Омикрон, смертности – варианта Дельта, летальности – вариантов Дельта и Омикрон. Федеральные округа РФ также неравнозначно включались в эпидпроцесс и различались по срокам и длительности заболеваемости и смертности выделенных периодов. Например, для ЦФО, ЮФО ПФО, УФО, СФО, СКФО были отмечены максимальные показатели заболеваемости в течении 5 периода, смертности – во время 4 периода; СФЗО и ДФО – в течении 5 периода и 3-4 периодов соответственно. Наибольшая интенсивность показателей заболеваемости в указанные периоды была отмечена в СФО (3647,2 на 100 тыс.), наименьшая – в УФО (743,6); смертности – в СЗФО (30,4), наименьшая – в ДФО (15,9%).

Автор провела оценку влияния вакцинопрофилактики COVID-19 на заболеваемость, смертность и летальность от новой коронавирусной инфекции. Выявлена прямая корреляционная связь между показателями заболеваемости/смертности и охватом вакцинацией взрослого населения во всех субъектах РФ с высокой плотностью населения, наиболее сильная – в Московской и Кемеровской областях. Как предполагает автор, это связано с ростом компании вакцинопрофилактики населения на фоне роста активности распространения вируса и его большей вирулентности. В тоже время, обратная корреляционная связь была обнаружена между охватом вакцинацией и показателями летальности во всех субъектах РФ с высокой плотностью населения, за исключением Республики Татарстан.

Глава 4 посвящена «Клинико-эпидемиологическим характеристикам пациентов с COVID-19 в различные периоды эпидемии на территории Российской Федерации». Выбраны 3 периода активности вариантов SARS-CoV-2 - «Уханьского» (разделен на 1-й и 2-й периоды подъема и снижения заболеваемости), «Дельта» и «Омикрон», определены различия по таким показателям, как возраст (медиана – 50, 49 и 49,0 соответственно), пол пациентов (мужской - 44,5%; 38,9% и 37,3% соответственно), тяжесть течения

(тяжелая и крайне тяжелая – 8,0%; 5,8% и 1,5% соответственно), сопутствующие заболевания (25,8%, 16,9% и 8,7% соответственно), длительность болезни (медиана -16 дней; - 13 и 8 соответственно), необходимость госпитализации (48,4%, 23,7% и 7,6% соответственно), лечение в ОРИТ (7,8%, 12,9% и 9,5% соответственно), необходимость в ИВЛ (5,6%, 9,8% и 6,7– соответственно), данные по умершим пациентам (медиана возраста – 73г., 73г., 77 лет).

Фомичева А.А. провела анализ влияния поствакцинального иммунитета у 119 пациентов на тяжесть и исходы COVID-19 на базе инфекционного стационара г.Москвы у вакцинированных (49,6%) и невакцинированных пациентов. Получены достоверные различия по таким показателям, как выраженность изменений в легких по данным КТ, частота осложнений со стороны дыхательной системы и летальных исходов.

Глава 5 посвящена данным, полученным при изучении влияния вакцинации против COVID-19, гриппа и пневмококковой инфекции на течение и исходы заболевания, вызванного SARS-CoV-2, в период активности варианта «Дельта». Охват прививками когорты пациентов составил: COVID-19 первично (КИ)- 28,8%; гриппа (ГИ) – менее 1% и пневмококковой инфекции (ПИ) – менее 1,0%. Анализ удельного веса совокупных долей разной тяжести течения инфекции показал, что в группах вакцинированных (моно-, ди- и тривакцинами), за исключением вакцинированных против только ПИ, частота развития тяжелой и крайне тяжелой форм инфекции была ниже по сравнению с невакцинированными ($p < 0,05$). Более низкая частота летальных исходов выявлена в группах привитых КИ+ГИ. Установлено, что такие факторы, как возраст и наличие сопутствующих заболеваний, оказывали влияние на полученные значения, в частности, автор отдельно оценивает показатели в группе лиц 65 лет и старше и группы пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой, респираторной, эндокринной систем, онкологическими заболеваниями, ВИЧ-инфекцией и туберкулезом.

Глава 6 посвящена данным, полученным при изучении влияния вакцинации против COVID-19, гриппа и пневмококковой инфекции на течение и исходы заболевания, вызванного SARS-CoV-2, в ранний период активности варианта «Омикрон». Охват прививками когорты пациентов составил: COVID-19 первично (КИ) - 46,4%; гриппа (ГИ) - менее 1% и пневмококковой инфекции (ПИ) - менее 1,0%. Автор показала, что наиболее низкий удельный вес пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением наблюдали в группе вакцинированных против гриппа и COVID-19 (0,3%, $p < 0,05$). Вероятность наступления летального исхода COVID-19 была в 15,5 раз выше у невакцинированных пациентов по сравнению с вакцинированными против всех трех инфекций. У невакцинированных пациентов в возрасте 65 лет и старше регистрировали наиболее высокую совокупную долю тяжелой и крайне тяжелой форм COVID-19 ($p < 0,05$), однако между данной группой и вакцинированными, как только против ПИ, так и против ГИ+ПИ не было обнаружено статистически значимых отличий ($p \geq 0,05$). Вероятность летального исхода в группе невакцинированных была в 13,9 раз выше по сравнению с вакцинированными против всех трех инфекций, в 8,8 раз – с вакцинированными против гриппа и COVID-19, в 7,7 раз – с ревакцинированными. Установлено, что такие факторы, как возраст и наличие сопутствующих заболеваний, также оказывали влияние на полученные значения.

В Заключении автор сравнивает результаты, полученные в рамках выполнения диссертационной работы, с данными других исследователей, подтверждая или дополняя ранее полученные. В частности, данную работу отличает анализ данных в объеме всей территории РФ, выводы расширяют и подтверждают сведения на большом массиве данных о клинико-эпидемиологических характеристиках пациентов с COVID-19, эффективности вакцинации против COVID-19, а также о влиянии поствакцинального иммунитета к гриппу и пневмококковой инфекции на течение и исходы

заболевания, в том числе, в возрастной группе 65 лет и старше, а также у лиц с хроническими соматическим заболеваниями.

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

Автореферат диссертации оформлен в соответствии с установленными требованиями и полностью соответствует основным положениям диссертации.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Основные замечания по отдельным главам приведены по ходу их упоминания в отзыве. Хотела бы отметить также, что работу украсили бы короткие заключения к каждой главе. В структуре диссертационной работы нет главы «Обсуждение результатов», но присутствует «Заключение». На мой взгляд, в «Заключении» недостаточно представлены данные других исследователей, в том числе, зарубежный опыт. Но это никоим образом не снижает ценности выполненного исследования и не влияет на общую оценку, принципиальных замечаний по оформлению и содержанию диссертационной работы нет.

При рецензировании работы возникли в порядке дискуссии **следующие вопросы:**

1. Насколько коррелируют сроки 6 периодов подъемов и снижения заболеваемости и смертности в России по Вашим данным и результатам других исследователей, в том числе, российских и ВОЗ. Есть ли различия в методологии определения сроков?
2. Вопрос по первому выводу. Почему все-таки Вы не получили обратной корреляционной связи между охватом прививками и показателями заболеваемости и смертности от новой коронавирусной инфекции. Может ли быть это причиной выборка пациентов.
3. Почему вакцинация против трех вакцин (COVID-19, гриппа и пневмококковой инфекции) не обеспечила достоверного снижения частоты летальных исходов, в то время как эффективность была показана при вакцинации двумя вакцинами (COVID-19 и пневмококковой инфекции).

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Фомичевой Анастасии Александровны на тему: «Эпидемиологическая характеристика COVID-19 в России и оценка влияния вакцинации на течение и исходы заболевания» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи - совершенствования эпидемиологического надзора за новым коронавирусом SARS-CoV-2 с выработкой ответных мер по тактике вакцинопрофилактике респираторных инфекций, имеющей существенное значение для эпидемиологии, 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

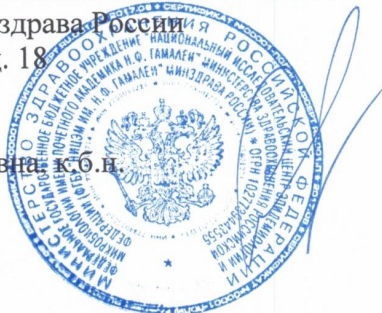
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 г. (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023г., приказом №0787/Р от 24.05.2024г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор Фомичева Анастасия Александровна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.2. Эпидемиология.

Официальный оппонент:

д.м.н., 03.00.06 - вирусология, 14.00.30 – эпидемиология
(в настоящее время 1.5.10. Вирусология, 3.2.2. Эпидемиология),
заведующая лабораторией этиологии и эпидемиологии гриппа
ФГБУ «Национальный исследовательский
Центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного
академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России
Москва 123098, ул. Гамалеи д.18
e-mail: elena-burtseva@yandex.ru
тел. +7 499 190 3046
Бурцева Елена Ивановна

Подпись Бурцевой Е.И. заверяю.

Ученый секретарь
ФГБУ «Национальный исследовательский
Центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного
академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России
123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 18
e-mail: info@gamaleya.org
тел. +7 499 193-30-01
Сысолятина Елена Владимировна, к.б.н.



«03» октября 2025 г.