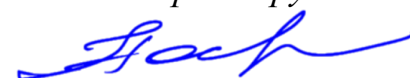


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ВАКЦИН И
СЫВОРОТОК ИМЕНИ И.И.МЕЧНИКОВА»

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Настаева Наталья Юрьевна

**Влияние вакцинопрофилактики гриппа и пневмококковой инфекции на
заболеваемость медицинских работников в период пандемии COVID-19:
эпидемиологические, клинические, иммунологические аспекты**

3.2.2. Эпидемиология

3.2.7. Иммунология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН
Костинов Михаил Петрович
доктор медицинских наук, профессор
Никитюк Надежда Федоровна

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	16
1.1. Заболеваемость гриппом и другими респираторными инфекциями в период пандемии коронавирусной инфекции COVID-19	16
1.2. Взаимосвязь механизмов формирования поствакцинального иммунитета к гриппу с течением COVID-19	23
1.3. Роль вакцинации против пневмококковой инфекции в неспецифической иммунной защите от COVID-19	32
1.4. Эпидемические подъемы COVID-19 и их характеристика.....	37
1.5. Проявления эпидемического процесса инфекций дыхательных путей у группы риска - медицинских работников в период распространения SARS-CoV-2.....	39
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	46
2.1. Материалы исследования	46
2.2. Методы исследования.....	52
ГЛАВА 3. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 НА ТЕРРИТОРИИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ И КРАСНОДАРСКОГО КРАЯ, И ПРОЯВЛЕНИЯ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА У МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ (МАРТ 2020г. – ЯНВАРЬ 2022 г.).....	61
3.1. Сравнительная эпидемиологическая характеристика коронавирусной инфекции COVID-19 на территории Российской Федерации и Краснодарского края в период пандемии.....	61
3.2. Характеристика эпидемического процесса коронавирусной инфекции COVID-19 у медицинских работников (на примере лечебного учреждения Краснодарского края) в период пандемии.....	72

ГЛАВА 4. ВЛИЯНИЕ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ГРИППА, ПНЕВМОКОККОВОЙ И КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЙ НА ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И ТЯЖЕСТЬ ТЕЧЕНИЯ COVID-19 У МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ (МАРТ 2020г. – ЯНВАРЬ 2022 г.).....	89
4.1. Влияние вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции на заболеваемость коронавирусной инфекцией у медицинских работников в периоды эпидемических подъемов COVID-19	89
4.2. Влияние вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции на тяжесть течения COVID-19 и заболеваемость респираторными инфекциями у медицинских работников в периоды эпидемических подъемов (с августа 2020г. по январь 2022 г.).....	101
ГЛАВА 5. УРОВЕНЬ ПОСТВАКЦИНАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА К ВИРУСУ ГРИППА И ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ У МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ, ВАКЦИНИРОВАННЫХ ПОСЛЕ I ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПОДЪЕМА КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 (АВГУСТ – СЕНТЯБРЬ 2020 г.) И ВЛИЯНИЕ НА ПОСТИНФЕКЦИОННЫЕ IgG-АТ К SARS-COV-2	110
5.1. Уровень IgG-АТ к вирусу гриппа и капсульным полисахаридам пневмококковой инфекции у медицинских работников, вакцинированных после I эпидемического подъема COVID-19.....	110
5.2. Влияние поствакцинального иммунитета к вирусу гриппа и пневмококковой инфекции у медицинских работников, вакцинированных после I эпидемического подъема коронавирусной инфекции COVID-19 на постинфекционные IgG-АТ к SARS-CoV-2	122
ГЛАВА 6. ОПТИМИЗАЦИЯ СИСТЕМЫ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА ЗА ИНФЕКЦИЯМИ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ (НА ПРИМЕРЕ COVID-19) СРЕДИ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ, КАК ГРУППЫ РИСКА ПО ИНФИЦИРОВАНИЮ SARS-COV-2.....	139
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	144
ВЫВОДЫ	153

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	155
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	156
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	157
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	158
ПРИЛОЖЕНИЕ А	184
ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....	185

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Распространение пандемии коронавирусной инфекции (SARS-CoV-2) в мировом масштабе явилось причиной значительной угрозы для глобального здравоохранения [177]. На территории Российской Федерации (РФ) показатели заболеваемости коронавирусной инфекцией в первые годы пандемии составляли в среднем 155,3 на 100 тысяч населения [95]. Возникшая ситуация потребовала острой необходимости разработки мероприятий с целью снижения показателей заболеваемости и летальности, а также изучения эпидемиологических характеристик проявлений вирус-ассоциированных заболеваний [28, 60, 97]. Важнейшими аспектами борьбы с коронавирусной инфекцией является и изучение региональных особенностей распространения и течения COVID-19.

Структура больных коронавирусной инфекцией позволила выделить группы риска, среди которых особого внимания заслуживают медицинские работники (МР). Именно работники медицинских организаций оказались на передовой в борьбе с пандемией. Профессиональная деятельность подвергла их максимальному риску заражения SARS-CoV-2, что многократно увеличило показатель заболеваемости COVID-19 в сравнении с другими профессиональными группами и категориями населения [43, 78].

В борьбе с коронавирусной инфекцией важным мероприятием стала вакцинопрофилактика. На раннем этапе пандемии, до применения вакцин против COVID-19, использовали вакцины против гриппа и пневмококковой инфекции, как неспецифические меры профилактики [137]. Изучалось их положительное влияние на риск заболевания COVID-19, а также тяжесть течения и исходы новой коронавирусной инфекции [9, 56, 61]. В то же время в научной литературе встречаются публикации, свидетельствующие об отсутствии влияния данных вакцин на течение и исходы COVID-19 [164, 166]. Механизмы влияния вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции на развитие

эпидемического процесса COVID-19 у медицинских работников на сегодняшний день недостаточно изучены. Не дана оценка комплексного влияния различных схем вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции на подъемы заболеваемости COVID-19 среди населения в целом и среди отдельных групп риска, к которым относятся медицинские работники. Не изучена взаимосвязь показателей поствакцинального иммунитета к гриппу и пневмококковой инфекции с формированием антител к SARS-CoV-2 у пациентов с бессимптомным течением COVID-19 до применения вакцин против SARS-CoV-2.

Не оценена значимость вакцинации для клинических форм заболевания коронавирусной инфекцией, отсутствуют исследования по степени тяжести COVID-19 в зависимости от применяемой ранее схемы иммунизации против респираторных инфекций у медицинских работников.

Учитывая вышеизложенное, возникает необходимость изучения влияния вакцинопрофилактики гриппа, пневмококковой инфекции и COVID-19 на заболеваемость коронавирусной инфекцией у медицинских работников, представляющих наиболее уязвимую профессиональную группу риска среди населения.

Степень разработанности темы исследования

За период пандемии накоплен большой объем данных об особенностях эпидемического процесса в мире и в Российской Федерации [57, 78]. На сегодняшний день имеется значительное число работ зарубежных [104, 110, 123, 130] и отечественных исследователей [23, 35, 68], рассматривающих особенности течения, вопросы лечения и профилактики коронавирусной инфекции. Эпидемиологические характеристики COVID-19 на территории Российской Федерации, связаны с волнообразным течением периодов подъема и снижения заболеваемости [28, 70, 89]. Несмотря на схожесть динамики установлено, что проявления эпидемического процесса COVID-19 отличаются не только в разных федеральных округах (ФО), но и в субъектах РФ [21, 70], выявление особенностей

которого определяет необходимость разработки и введение дополнительных противоэпидемических мероприятий на территориях. Среди большого количества проведенных исследований, характеризующих эпидемиологическую ситуацию в разных регионах страны [13, 21, 28], в доступной нам литературе отсутствует информация по сравнительной характеристике заболеваемости COVID-19 в субъектах с умеренно теплыми и субтропическими климатическими условиями.

В настоящее время в РФ не существует утвержденных статистических форм учета заболеваемости медицинских работников, в связи с этим возникает необходимость дополнения существующей системы эпиднадзора учетом инфекций верхних дыхательных путей (на примере COVID-19) среди этой профессиональной группы риска по инфицированию SARS-CoV-2.

Для снижения заболеваемости COVID-19 важное значение имеет выявление факторов, влияющих на течение эпидемического процесса. Одним из неблагоприятных факторов, определяющих клинико-эпидемиологические особенности заболевания COVID-19, являются респираторные инфекции [25]. В этой связи вакцинопрофилактика гриппа и пневмококковой инфекции до появления вакцины против вируса SARS-CoV-2 имела весомое значение как метод неспецифической профилактики COVID-19 [33]. Разработка оптимальных схем иммунизации против коронавирусной инфекции в комплексе с применением вакцин против гриппа и пневмококковой инфекции является приоритетным направлением, что положительно сказывается на эффективности борьбы с COVID-19.

Все вышеизложенное определило цель и задачи настоящего исследования.

Цель и задачи исследования

Изучить влияние вакцинопрофилактики гриппа и пневмококковой инфекции на заболеваемость медицинских работников в начале пандемии COVID-19.

Задачи исследования:

Для достижения поставленной цели поставлены следующие научные задачи:

1. Провести сравнительную эпидемиологическую характеристику коронавирусной инфекции COVID-19 на территории РФ и Краснодарского края в период пандемии.

2. Изучить проявления эпидемического процесса коронавирусной инфекции COVID-19 у медицинских работников (на примере лечебного учреждения Краснодарского края) в период пандемии (март 2020г. – январь 2022г.).

3. Изучить влияние вакцинации против гриппа, пневмококковой инфекции и коронавирусной инфекции COVID-19 на заболеваемость и тяжесть течения COVID-19 медицинских работников в период пандемии (март 2020г. – январь 2022г.).

4. Оценить уровень поствакцинального иммунитета к вирусу гриппа и пневмококковой инфекции у медицинских работников, привитых после I эпидемического подъема COVID-19 (август – сентябрь 2020г.) и влияние на постинфекционные IgG-АТ к SARS-CoV-2.

5. Оптимизировать систему эпидемиологического надзора за инфекциями верхних дыхательных путей (на примере COVID-19) среди медицинских работников, как группы риска по инфицированию SARS-COV-2.

Научная новизна

Результатами проведенного исследования показано, что уровень заболеваемости COVID-19 на территории Краснодарского края в период пандемии COVID-19 регистрировался в 2,8 раза ниже в сравнении с показателем по РФ.

За период наблюдения в Краснодарском крае установлены временные сдвиги границ эпидемических подъемов заболеваемости COVID-19 на более

поздние сроки и сокращение количества периодов до трех против четырех на территории РФ.

В профессиональной структуре заболевших COVID-19 медицинских работников более активное распространение инфекции наблюдается среди врачей (в 1,3 и 4,9 раза) в сравнении со средним и младшим медицинским персоналом.

Впервые выявлено, что у вакцинированных сочетанно против гриппа и пневмококковой инфекции в период пандемии медицинских работников риск инфицирования COVID-19 в 2 раза ниже ($OR=2,1$ раза [95% ДИ 1,0÷4,7]) по сравнению с группой непривитых против указанных инфекций ($p<0,05$). Обнаружено, что вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции способствует снижению тяжести течения COVID-19 в группе медработников: в 2,3 раза у привитых против гриппа и в 1,9 раз у привитых против пневмококковой инфекции.

Установлено, что применение вакцины против коронавирусной инфекции у медработников, в 2,4 раза снижает тяжесть течения заболевания COVID-19 в основном за счет привитых против гриппа и пневмококковой инфекции ($p < 0,05$).

Впервые отмечено, что введение субъединичной вакцины с адьювантом против гриппа, так же как и пневмококковой 13-валентной конъюгированной вакцины, между I и II пиком заболеваемости COVID-19, сопровождается формированием антител иммуноглобулинов класса G (IgG-AT), регистрируемых в значениях, не отличающихся от показателей у привитых в допандемийный период.

Установлено снижение относительных рисков заболевания коронавирусной инфекцией у сотрудников с высокими поствакцинальными IgG-AT к капсульным серотипам пневмококка ($p<0,001$).

Впервые выявлено, что применение вакцин против гриппа в комбинации с пневмококковой вакциной способствовало повышению уровня постинфекционных антител к SARS-CoV-2.

Теоретическая и практическая значимость работы

Проведенное диссертационное исследование позволило охарактеризовать эпидемический процесс на сравнимых территориях, а также в группе медицинских работников.

Впервые изучено формирование иммунного ответа у медицинских работников при использовании вакцин против гриппа, пневмококковой и коронавирусной инфекции в период пандемии COVID-19.

Предлагаемая тактика вакцинопрофилактики гриппа и пневмококковой инфекции в период пандемии позволяет уменьшить число восприимчивых к COVID-19 среди привитых, снизить тяжесть течения заболевания, тем самым существенно сократить число летальных исходов у медицинских работников.

Показано, что через шесть месяцев после вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции в начале пандемии COVID-19 у привитых сохраняется иммунный ответ. Данное положение имеет существенное значение при теоретическом обосновании различных схем иммунизации для практического здравоохранения при угрозе возникновения инфекций с воздушно-капельным механизмом передачи, управляемых вакцинопрофилактикой.

Выявленная взаимосвязь между наличием высоких уровней IgG-АТ к вирусу гриппа (штаммов А/Н1N1, А/Н3N2), 13 серотипам капсульных полисахаридов пневмококка и АТ к SARS-CoV-2 позволяет обосновать приоритет применения отечественных адъювантных вакцин против гриппа и конъюгированных вакцин против пневмококковой инфекции в активации врожденного иммунитета, необходимого для неспецифической и специфической профилактики респираторных инфекций.

Предложено внести соответствующие изменения в систему эпидемиологического надзора за респираторными инфекциями среди медицинских работников (в блок информационной подсистемы, в виде дополнительного учета инфекционной заболеваемости и смертности медицинских

работников; в блок подсистемы управления, в виде алгоритма вакцинации медицинских работников против респираторных инфекций).

Внедрение результатов в практику

Результаты исследования и предложенная схема иммунизации внедрены в практику ФГБУЗ «Новороссийский клинический центр федерального медико-биологического агентства» России, ФБУЗ Новороссийского филиала «Центр гигиены и эпидемиологии в Краснодарском крае» и используются в учебном процессе на кафедре эпидемиологии и современных технологий вакцинации Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Материалы исследования доложены на конференциях и форумах, в том числе с международным участием.

Методология и методы исследования

Методология диссертационной работы была выстроена в соответствии с поставленной целью. Для анализа обзора научной зарубежной и отечественной литературы, а также нормативно-правовых документов использовался информационно-аналитический метод, что определило задачи и основные направления исследования. Также, в работе использованы эпидемиологические, иммунологические и статистические методы исследования.

Полученные данные систематизированы и изложены в шести главах, на основании которых сформулированы выводы, предложены практические рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы.

Положения, выносимые на защиту

1. На территории Краснодарского края выявлены отличия в динамике заболеваемости коронавирусной инфекции COVID-19 с 2020-го по 2022 год, определены сдвиги границ эпидемических подъемов, а также особенности проявлений эпидемического процесса коронавирусной инфекции COVID-19 среди медицинских работников по сравнению с заболеваемостью в РФ.

2. Применение сезонной вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции у медицинских работников положительно влияет на клинико-эпидемиологические проявления коронавирусной инфекции COVID-19.

3. Иммунизация медицинского персонала против гриппа и пневмококковой инфекции в начале пандемии COVID-19 способствует усилению индукции постинфекционных АТ к SARS-CoV-2.

4. Выявлена взаимосвязь между наличием высоких уровней поствакцинальных IgG-АТ к вирусу гриппа штаммов А/Н1N1 и АН3N2 и 13 серотипам капсульных полисахаридов пневмококка и антителами к SARS-CoV-2 у привитых медицинских работников в пандемический период.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Основные научные положения диссертации и результаты проведенного исследования соответствуют пунктам 2, 5 и 6 паспорта научной специальности 3.2.2. Эпидемиология, а также пункту 9 научной специальности 3.2.7. Иммунология.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов исследования обусловлена его соответствию принципам доказательной медицины, репрезентативностью,

достаточным объемом выборки, использованием современных эпидемиологических и статистических методов исследования.

Апробация материалов диссертационного исследования проведена на совместном заседании научно-практической конференции кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский Университет), кафедры эпидемиологии и современных технологий вакцинации Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский Университет), лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова (Протокол №1 от 13.06.2024 г.).

Основные положения диссертационного исследования доложены и обсуждены в рамках научных конференций: Международной научно-практической конференции «LIFE AFTER COVID-19» (Алматы, 20-22 апреля 2022 г.), VIII Конгрессе Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням (С. Петербург, 17-19 мая 2022 г.), III Международном форуме «Дни вирусологии 2022» (С.Петербург, 3-4 октября 2022 г.), XIII Всероссийском ежегодном конгрессе. «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» (С.Петербург, 10-11 октября 2022 г.), IX Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания» (Сочи, 8-11 ноября 2022 г.), НАСКИ «Актуальные вопросы профилактики инфекционных и неинфекционных болезней: Эпидемиологические, организационные и гигиенические аспекты» (Москва, 16-18 ноября 2022 г.), XXII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (с международным участием) (Москва, 18-21 октября 2022 г.); XXIV Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 3-5 марта 2023 г.), XXIII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (с международным участием) (Москва, 10-13 октября 2023 г.), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные

вопросы профилактики инфекционных и неинфекционных болезней: эпидемиологические, организационные и гигиенические аспекты» (Москва, 25-27 октября 2023 г.), Научно-практической конференции «Современная иммунопрофилактика» (Москва, 10-13 октября 2023 г.), XV Ежегодном Всероссийском конгрессе с международным участием по инфекционным болезням имени академика В.И.Покровского «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы» (Москва, 25 – 27 марта 2024 г.), XXXIV Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 15-18.10.2024 г.).

Личный вклад автора

Автором проведен эпидемиологический анализ статистических отчетных форм по заболеваемости гриппом, внебольничных пневмоний, а также заболеваемости коронавирусной инфекцией COVID-19 за период 2020-2022 гг. в целом по РФ и Краснодарскому краю. Проанализированы амбулаторные карты, клинические данные и результаты лабораторных исследований медицинских работников, отобранные для диссертационного исследования. Проведен отбор, анкетирование по разработанной автором анкете, участие в процессе вакцинации и последующее наблюдение за лицами, включенными в исследование. Диссертант непосредственно участвовал в выполнении части лабораторных исследований. Автором предложена оптимизация системы эпидемиологического надзора за инфекциями дыхательных путей среди медицинских работников; самостоятельно проведен статистический анализ полученных результатов (эпидемиологических и иммунологических) исследований с использованием современных методов статистической обработки данных. Результаты исследований, приведенные в диссертации, оформлены в соответствии с требованиями и полностью соответствуют объему выполненных работ.

Публикации по теме диссертации

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.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 186 страницах машинописного текста, включая список литературы. Содержит введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, 6 глав с результатами собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации и 2 приложения. Работа иллюстрирована 26 рисунками и 47 таблицами. Библиографический указатель содержит 214 источников, в том числе 97 отечественных и 117 зарубежных авторов.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Заболеваемость гриппом и другими респираторными инфекциями в период пандемии коронавирусной инфекции COVID-19

С декабря 2019 г. на территории практически всех стран мира начал циркулировать новый возбудитель, вирус SARS-CoV-2, который явился причиной пандемии новой коронавирусной инфекции - COVID-19. Наиболее часто выявляемым вирусом, не связанным с COVID-19, в марте - мае 2020 года был вирус гриппа (у 26% протестированных пациентов), затем следует риновирус (у 11%) [30]. Другими обычно детектируемыми вирусами были вирусы парагриппа, сезонные коронавирусы, метапневмовирус человека. Наряду с другими респираторными вирусами, SARS-CoV-2 выявлялся в 0,5% случаев, респираторные вирусы, не относящиеся к COVID-19, выявлялись в комбинации в 7,7%.

В период пандемии грипп являлся одной из наиболее актуальных инфекций, представляющих серьезную угрозу для населения. По оценке экспертов, ежегодная заболеваемость гриппом может составлять 5–20% в популяции взрослых и 20–30% среди детской популяции, а в случае возникновения пандемии вирусных инфекций число заболевших гриппом существенно увеличивается и может достигать 50% [2].

Мониторинг эпидемиологического процесса с 2015-го по 2020г. показал, что каждой ежегодной эпидемии гриппа предшествовал выраженный подъем заболеваемости ОРВИ, обусловленный высокой активностью риновирусов, частота детекции которых на пике заболеваемости (38-39-я недели) из числа обследованных больных достигала 29%. Вирусы гриппа практически не циркулировали в летний период (с 25-й по 32 недели) и заболеваемость в основном была вызвана аденовирусами и вирусами парагриппа (8,9% и 7,9% соответственно). Смену доминантных возбудителей, по результатам ПЦР-детекции, показал сравнительный анализ интенсивности циркуляции вирусов

гриппа. Преобладание того или иного штамма менялось в зависимости от сезона: так, в сезон 2015-2016гг. преобладал вирус гриппа А/Н1N1, в сезон 2016-2017гг. грипп А/Н3N2 и В; в сезон 2018-2019гг. произошло резкое снижение циркуляции вирусов гриппа В, возобновившейся в сезоне 2019-2020г. Частота детекции респираторных вирусов при повышении активности вирусов гриппа в ходе развития сезонных эпидемий отчетливо снижалась в силу существующей интерференции [8]. Тенденции поочередной циркуляции респираторных вирусов наблюдались ежегодно, и носят закономерный характер [62].

Развитие пандемии стало причиной значительного снижения циркуляции вирусов гриппа, что проявилось в странах как Южного (летом 2020г.), так и Северного (в сезон 2020-2021г.) полушарий [213]. Предположительно, роль одного из факторов, влияющих на циркуляцию респираторных вирусов, может играть интерференция между пандемическим вирусом и возбудителями ОРВИ, в результате которой, под влиянием SARS-CoV-2, и произошло снижение интенсивности их циркуляции [176].

По данным Европейского региона ВОЗ, период с марта 2020 г. по зимний период 2021/22 г. характеризовался резким снижением заболеваемости гриппом и многими другими острыми респираторными инфекциями. В период 2020-2021 г. в Европе было зафиксировано аномальное распространение гриппа. В странах Европейского региона было выявлено в общей сложности лишь 58 случаев гриппа, а доля положительных образцов в указанный период не превышала 2%. С конца 2021 г., на фоне ослабления вакцинопрофилактики гриппа, в большинстве стран Европейского региона ВОЗ наблюдались рост и поздняя циркуляция в основном гриппа А/Н3N2 [147].

В сезон гриппа 2021-2022 г. была отмечена атипичная особенность его распространения по сравнению с допандемийными сезонами: пик доли положительных случаев пришёлся на 52-ю неделю 2021 г., после чего активность снизилась. С 4-й недели 2022 г. отмечен второй период роста активности гриппа, достигший максимального значения на 11–12 неделе 2022 г., когда доля положительных образцов составила 28%, после чего вновь отмечалась тенденция

к снижению заболеваемости гриппом. Следовательно, по сравнению с допандемийными сезонами, активность распространения заболеваемости гриппом запаздывала.

В Южном полушарии необычайно ранний и интенсивный сезон гриппа наблюдался в Австралии: среди циркулирующих типов доминировал грипп A/H3N2, высокая его активность отмечена в мае–июне 2022 г. [107]. Более того, в летние месяцы после сезона гриппа 2020-2021 г. была выявлена интенсивная циркуляция респираторно-синцитиальных вирусов (РСВ). Такая активность вирусов не соответствовала их типичному сезонному распространению. Исследованиями, проведенными в Великобритании выявлено, что до 2020 года респираторные вирусы, не связанные с SARS-CoV-2, были обнаружены у 54% пациентов (202/371) по сравнению с 4,1% (20/485) после 2020 года ($p < 0,0001$) [181]. Летом 2021 г. отмечена наивысшая доля положительных на РСВ образцов. На 44-й неделе 2021 г. данный показатель достиг 39% от числа образцов, отобранных при тяжёлой острой респираторной инфекции [171].

Влияние вируса SARS-CoV-2 на циркуляцию существующих респираторных вирусов, а также общее бремя вирусных респираторных заболеваний на современном этапе окончательно не изучено. Однако известно, что сокращение циркуляции сезонных респираторных вирусов произошло с появлением SARS-CoV-2, который также повлиял и на их эпидемиологические характеристики, и на проявления вирус-ассоциированных заболеваний [181]. Таким образом, именно его считают причиной значительного сокращения распространения других респираторных вирусов в период пандемии.

В Национальном центре по гриппу ВОЗ и ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи», в системе эпидемиологического надзора за гриппом, проводились исследования по изучению атипичного течения эпидемической ситуации, связанной с распространением весной 2020г. SARS-CoV-2, в сравнении с сезонными эпидемиями гриппа [64]. С 20-й недели, на фоне снижения эпидемической заболеваемости гриппом, отмечался рост (до 2,7 против 2,0 на 10 тысяч населения) числа госпитализированных больных, что не свойственно для

постэпидемического периода гриппа. Ситуация сохранилась и в межэпидемический (летний) период, удерживая показатель заболеваемости на уровне 2,3 на 10 тысяч населения. Новый рост числа госпитализированных больных отмечался с началом нового сезона, достигнув пика к 49-й неделе (4,8 на 10 тысяч населения), при этом оставаясь на уровне эпидемий средней интенсивности [24].

Инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, отличалась от респираторных вирус-ассоциированных заболеваний как клиническим течением, так и исходом заболевания. Основными отличиями являлись: нечастая связь с обострениями заболеваний дыхательных путей, более высокий уровень тяжелой пневмонии и смертности.

Существенные изменения в характере эпидемического процесса в период пандемии коронавирусной инфекции коснулись возрастной структуры заболевших и показателей госпитализации. Выраженный рост заболеваемости отмечался в возрастных группах от 15 до 64 лет и среди лиц старше 65 лет. Определялись возрастные различия между группой пациентов с заболеванием COVID-19 и группой пациентов с респираторными вирусами. Пациенты с SARS-CoV-2 были значительно старше (медиана 65 лет против 59 лет, $p < 0,0001$) [181].

Пациенты с инфекцией COVID-19 также гораздо чаще работали в учреждениях здравоохранения - 21% против 6,0% из группы пациентов с другими респираторными вирусами ($p < 0,0001$). Из числа обследованных курильщиками являлись 5,0% лиц, инфицированных SARS-CoV-2, против 24% пациентов с другими респираторными инфекциями ($p < 0,0001$). Выявлено, что курение как фактор риска развития тяжелого заболевания не является характерным у госпитализированных пациентов с COVID-19 [133, 191]. Высокие показатели инфицирования и смертности от COVID-19 наблюдались в группах чернокожих, азиатов и этнических меньшинств [109, 144, 196].

В анамнезе более 30% пациентов с COVID-19 имели диагноз хронических респираторных инфекций в сравнении с 59% случаев заболевших респираторными вирусами, не связанными с COVID-19 ($p < 0,0001$) [196].

Соответственно, у лиц с инфекцией, вызываемой SARS-CoV-2, наблюдались более высокие показатели гипертонии (41% против 25%, $p = 0,0001$), сердечно - сосудистых заболеваний (31% против 22%, $p = 0,016$), хронических заболеваний почек (9,1% против 4,1%, $p = 0,014$) и диабета (25% против 13%, $p = 0,0002$).

Пациенты с инфекцией COVID-19 имели среднюю продолжительность симптомов 7 дней по сравнению с 4 днями при других респираторных вирусах ($p=0,0002$). Таким пациентам в 43% случаев назначали дополнительную кислородную терапию, против 21% пациентов ($p<0,0001$) с другой респираторной вирусной инфекцией [144, 191].

Не выявлялось значимого расхождения по симптому лихорадки ($\geq 38^{\circ}\text{C}$). Среди пациентов с COVID-19 выявлялась в 29% случаев против 27% среди пациентов с другими респираторными вирусами ($p>0,0001$).

Среди пациентов с коронавирусной инфекцией и больных респираторными инфекциями выявлялись достоверные различия ($p<0,0001$) в общем количестве белых клеток (7,1 и 9,6 соответственно) и в количестве нейтрофилов (5,5 и 7,6 соответственно). У лиц с выявленным SARS-CoV-2 медиана С-реактивного белка была выше ($p<0,0001$), чем у пациентов с респираторной вирусной инфекцией (89 и 49 соответственно). Исследованиями ряда ученых показано, что лимфопения является одним из индикаторных показателей заболеваемости COVID-19 [117, 118]. Низкие показатели количества лимфоцитов свидетельствуют о тяжелом течении заболевания [153].

На рентгенограммах грудной клетки присутствовали легочные инфильтраты у пациентов с COVID-19 в 77,0% случаев против 22,0% у пациентов с другими респираторными вирусами ($p<0,0001$).

Выявлялись различия в клинических исходах заболеваний. При инфицировании SARS-CoV-2, по истечении тридцати дней заболевания, летальный исход составлял 26,0%, при этом у пациентов с другими респираторными вирусами только 1,7% ($p<0,0001$).

Диагноз пневмония в общем числе смертельных случаев с COVID-19 составлял 81,0%, против 24,0% у больных с другими респираторными вирусными инфекциями ($p < 0,0001$). Также установлено, что количество обострений хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) значительно меньше в группе пациентов с заболеванием, вызванным SARS-CoV-2, чем в группе пациентов с другими респираторными вирусами (0,5% против 17%, соответственно, $p < 0,0001$). Аналогичная тенденция наблюдалась и в отношении астмы (0,5% против 20%, соответственно, $p < 0,0001$).

В исследованиях, проведенных в Великобритании в период с февраля 2020г. по декабрь 2021г., были изучены клинические исходы коинфекции вирусами гриппа, респираторно-синцитиальным вирусом или аденовирусами у взрослых с инфекцией SARS-CoV-2 [197]. При этом было констатировано, что коинфекция характеризовалась тяжелым клиническим течением и летальным исходом. Кроме того, высказано предположение, что коинфекция, вызванная SARS-CoV-2 и вирусами гриппа, может быть внутрибольничным заражением [101].

Снижение заболеваемости новой коронавирусной инфекцией, явилось следствием всеобщей реализации в мировом масштабе прививочных программ с целью снижения распространения SARS-CoV-2 на ранних стадиях пандемии. Также в условиях пандемии рассматривались различные подходы к обеспечению эпидемиологической безопасности различных групп населения. В Швейцарии, во время вспышки COVID-19 в воинском коллективе, была показана значимость социального дистанцирования, до введения которой 30% заболели COVID-19, в то время как после введения данного мероприятия ни у кого из военнослужащих COVID-19 не был зарегистрирован [203]. Следовательно, социальное дистанцирование не только может снизить степень распространения SARS-CoV-2, но также может предотвратить вспышку COVID-19, при этом вызывая иммунный ответ и колонизируя носовые проходы. Кроме того, имеются публикации, которые указывают, что активность циркуляции респираторных вирусов, не связанных с SARS-CoV-2, после ослабления социального дистанцирования,

связана с увеличением посещаемости стационаров и других лечебно-профилактических учреждений [135, 159, 170].

Отмечено, что направленные на механизм и пути передачи SARS-CoV-2 мероприятия, оказались эффективны и для других эндемичных респираторных вирусов [128, 148]. Следовательно, снижение объемов проведения профилактических мероприятий увеличивает вероятность присоединения сопутствующих SARS-CoV-2 инфекций [179].

Таким образом, особенностями пандемии коронавирусной инфекции COVID-19 стали ее продолжительность, высокая патогенность и тяжесть течения, что подтверждается высоким уровнем госпитализации. Свидетельством этого является резкое увеличение числа госпитализированных больных при сохраняющихся на уровне эпидемий средней интенсивности показателях заболеваемости.

Группы повышенного риска заболеваемости и летальных исходов составили возрастные категории 15-64 и лица > 65 лет, что также свойственно и сезонным эпидемиям гриппа [93], однако в период пандемии коронавирусной инфекции летальность превышала таковую в период гриппозных пандемий [122].

О феномене интерференции свидетельствуют факты подавления циркуляции вирусов гриппа и респираторных вирусов в период активного распространения SARS-CoV-2. Механизм интерференции полностью не изучен, однако в настоящее время имеется немало данных о существующей интерференции риновирусов и вирусов гриппа [214]. Подтверждением этому служит нарастающая активность возбудителя COVID-19 на фоне значительного подавления циркуляции гриппозных вирусов и снижения респираторных инфекций [148], а также двукратный рост активности рино- и метапневмовирусов с началом 2021 г., сопровождающийся снижением активности SARS-CoV-2. Предположительно, одним из регуляторных факторов может быть формирование гетерологичного иммунного ответа к гомологичным пептидным последовательностям, общим для ряда возбудителей (грипп, парагрипп, риновирус, SARS-CoV-2 и др.) [79].

Последствия заболеваемости COVID-19 будут зависеть от воздействия ряда факторов, из которых наиболее значимым является появление новых вариантов или сублиний SARS-CoV-2, а также вируса гриппа. Появление варианта с изменением ключевых фенотипических характеристик потенциально может привести к активизации эпидемического процесса гриппозной инфекции, а также к увеличению тяжелых форм заболевания и летальных исходов. При этом необходимо учитывать и состояние индивидуального иммунитета, восприимчивость населения к инфекции и тяжёлым формам заболевания; характер социальных контактов между людьми; активность миграционных процессов в обществе; охват населения прививками как против COVID-19, так и против гриппа; частоту возникновения постковидного синдрома, так называемого «долгого COVID» [196]. В этой связи стратегия ВОЗ ориентирована не только на распространение и профилактику новой коронавирусной инфекции, но и на повышенный риск возникновения других инфекций, вызванных респираторными вирусами, и их совместной циркуляцией с COVID-19 [205].

Полученными результатами подтверждается необходимость проведения иммунизации против вирусов SARS-CoV-2 и гриппа. Кроме того, авторами показана обязательность тестирования на вирусы гриппа в стационарах пациентов с COVID-19 для выявления пациентов из групп риска.

1.2. Взаимосвязь механизмов формирования поствакцинального иммунитета к гриппу с течением COVID-19

По данным Европейского региона ВОЗ для пандемии коронавирусной инфекции характерной чертой было резкое снижение заболеваемости гриппом и острыми респираторными инфекциями (ОРИ) [196]. Как следствие, ориентирование стратегии ВОЗ не только на профилактику COVID-19, но и на снижение риска возникновения и распространения других инфекций, ассоциированных с респираторными вирусами, а также возможность их совместной циркуляции с SARS-CoV-2. Появление возбудителя COVID-19

способствовало снижению циркуляции сезонных респираторных вирусов, тем самым повлияв на эпидемиологические характеристики вирус-ассоциированных заболеваний [55, 63].

Существенное влияние пандемия оказала и на систему эпидемиологического надзора за гриппом, что вызвало необходимость совершенствования мероприятий по проведению вирусологического и эпидемиологического мониторинга. Влияние вируса SARS-CoV-2 на циркуляцию существующих респираторных вирусов, а также общее бремя вирусных респираторных заболеваний на современном этапе окончательно не изучено [24].

Обзор данных литературы свидетельствует о проведенных исследованиях, подтверждающих необходимость иммунизации против вирусов SARS-CoV-2 и гриппа [33]. Изучение влияния вакцинации против гриппа на формирование иммунитета к SARS-CoV-2 является одним из актуальных вопросов в период пандемии новой коронавирусной инфекции [105, 161].

В эпидемические сезоны 2019-2020 г. и 2020-2021 г., на базе ФГБУ НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева Минздрава России проводилось изучение влияния вакцинации против гриппа на уровень гуморального противогриппозного иммунитета. Анализировались сыворотки, полученные от доноров из разных регионах РФ, вакцинированных сезонной трехвалентной вакциной и невакцинированных. Положительный вклад вакцинации против гриппа (сезон 2019-2020 г.), подтверждался высокими показателями гуморального противогриппозного иммунитета через 1-2 месяца после вакцинации в сравнении с показателями у непривитых [10].

Спустя шесть месяцев после вакцинации (весной 2020г.), в группе привитых доноров отмечалось снижение антител ко всем компонентам вакцины (в 3 и более раза) в сравнении с предэпидемическим периодом (осенью 2019г.). Определяемые показатели были ниже защитного уровня (<1:40).

Показателем нестабильности поствакцинального противогриппозного иммунитета явилось отсутствие значимых различий между группами

привитых/непривитых, что может стать причиной уменьшения прослойки населения, невосприимчивой к гриппу [10].

Предметом активного изучения, помимо антигенного состава вакцины, для ограничения распространения инфекции является восприимчивость к реально циркулирующим вирусам [131, 142]. В 2019-2020гг. среди населения РФ была проведена оценка иммуногенности трехвалентной противогриппозной вакцины. При проведенном анализе выявлена статистически значимая обратная связь между уровнем специфических антител, предшествующих прививке и образованных через 1-2 месяца после вакцинации. Чаще всего сероконверсия к компонентам вакцины наблюдалась у лиц с низким исходным уровнем антител.

Таким образом, эффективность сезонных гриппозных вакцин может превышать 60,0% [90, 168]. Однако антигенное несоответствие циркулирующих и вакцинных вирусов чаще всего служит причиной их низкой эффективности [108, 189]. Результаты исследований показателей состояния иммунитета выявляли несоответствие между циркулирующими вирусами и составом вакцин. Так, по данным Национального центра по гриппу ВОЗ, генетически близкие к А/Гонконг/2671/2019, вирусы, циркулировали весной 2020г., при этом в состав вакцин в сезон 2019-2022г. входил вирус А/Канзас/14/2017 [18]. Также оценка уровня популяционного иммунитета показала недостаточную иммуногенность вакцинного компонента вируса гриппа В.

Множество демографических факторов (возраст, пол, состояние здоровья, анамнез перенесенных заболеваний и вакцинаций) может оказывать влияние на индивидуальную чувствительность и эффективность вакцинации [52, 90, 169].

По полученным данным, характер реакции на вакцину в эпидемические сезоны 2019-2020г. и 2020-2021г. зависел от возраста. Более выраженный иммунный ответ наблюдался среди детей до 14 лет, в сравнении со старшими возрастными группами. В этой возрастной группе также отмечена низкая иммуногенность вакцинного штамма гриппа В, что согласуется с результатами, полученными в ходе других исследований иммуногенности компонентов инактивированных вакцин [188].

Во всех возрастных группах, эффективность инактивированных вакцин в отношении гриппа В оставалась низкой вне зависимости от их штаммового состава. Однако до 100% повышение антител к вирусу В/Пхукет выявлялось к реально циркулирующему вирусу [119, 136]. Вместе с антителами (АТ) к новому вакцинному штамму гриппа у привитых волонтеров выявлялись и АТ к гетерологичной линии вируса гриппа В, отсутствующего в составе вакцины [127, 210]. Полученный эффект может быть следствием реактивации В-клеток памяти, при воздействии сходных по структуре белковых последовательностей, с теми, которыми ранее контактировала иммунная система [126]. Еще одним объяснением может быть неспецифическая активация В-клеток памяти, сформированных в результате перенесенных в течение жизни инфекций [150]. Сегодня в отношении гриппа В имеются все возможности стимуляции иммунологической памяти, так как подобные вирусы неоднократно циркулировали на территории РФ, начиная с сезона 2014-2015г. [17].

Так как идентичность аминокислотных последовательностей молекулы вируса гриппа В в три раза превосходит таковую у вирусов гриппа А, появляется возможность образования кросс-реактивных гемагглютинирующих АТ взаимодействующих с вирусами гриппа В обеих линий (Ямагатской и Викторинской) [99, 119, 127, 178, 210].

В исследованиях по оценке иммуногенности инактивированной гриппозной вакцины выявлялась обратная связь между уровнями предшествующих вакцинации штамм-специфичных антител и образованием антител к соответствующим вакцинным компонентам после проведенной иммунизации. Сероконверсию к вакцинным препаратам чаще наблюдали у лиц с низким исходным уровнем АТ в крови [111, 163, 202]. У части привитых, напротив, высокое содержание в крови штамм-специфичных АТ до вакцинации, сменялось падением уровня АТ к соответствующим вирусам после вакцинации.

Известно, что иммуноглобулины класса G способны ингибировать или, напротив, усиливать образование АТ. В ряде работ также описаны некоторые механизмы, препятствующие гиперактивации В-клеток. Таким образом, несмотря

на трудности анализа влияния предшествующего противовирусного иммунитета на формирование поствакцинального ответа, в ряде работ показано снижение эффективности повторных ежегодных вакцинаций [100, 108].

В результатах проведенных исследований отмечается, что вирус-специфический иммунитет человека до вакцинации является фактором влияния на формирование поствакцинального ответа, отражает историю его предшествующих заболеваний и иммунизаций, а также имеет тенденцию изменяться с возрастом. Реакция на введение структурно схожих антигенов (АГ) иммунным лицам с высоким содержанием в крови противогриппозных АГ, может приводить к отсутствию или снижению (в том числе и временному) количества существующих специфических антител.

Наиболее актуальной проблемой в период пандемии коронавирусной инфекции стало изучение влияния вакцинации против гриппа на формирование иммунитета к COVID-19. В предыдущем разделе настоящей главы отмечалось способность влияния SARS-CoV-2 на эпидемиологию других вирусов, что подтверждено резким сокращением числа заболевших гриппом на фоне продолжающейся пандемии COVID-19 в эпидемическом сезоне 2020-2021г. Выявленное комплементарное взаимодействие фрагментов генома обусловлено уровнем проявления интерференции. Средством противодействия конкуренту при коинфицировании могло послужить включение в геном вируса комплементарной последовательности другого вируса, а следовательно, памяти о существовании конкурента и овладение одним и тем же хозяином [82].

Компьютерный анализ геномов подтвердил наличие комплементарных последовательностей у вирусов гриппа типов А и В и вируса SARS-CoV-2. Также такое сходство имеют и вирусы парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус и риновирус, что способно предотвращать их коинфекцию с возбудителем COVID-19. Таким образом, гомологичные последовательности к белку вируса SARS-CoV-2, имеющиеся у респираторных вирусов, могут формировать гетерогенный иммунитет, став основой для вакцин как против SARS-CoV-2, так и против вирусов, вызывающих ОРВИ [80, 81]. К вирусам, имеющим в своих белках

гомологичные фрагменты S-белка SARS-CoV-2 последовательности, относят вирусы гриппов типов А и В, гепатитов А, В, С и Е, краснухи, паротита, кори, полиомиелита, а также все типы вируса герпеса, риновирус, ротавирусы, респираторно-синцитиальный вирус и другие [80, 81]. Таким образом, с учетом этой особенности, имеется потенциал, который позволит формировать у населения коллективный гетерогенный иммунитет не только к SARS-CoV-2, но и к ряду других инфекций. Подтверждением того, что защитная функция заключается не только в участии вырабатываемых специфических антител или Т-клеток, но и за счет формирования гетерологичного иммунитета, является выявление у индивидуумов (не инфицированных SARS-CoV-2 или выздоровевших от него) Т-клеток с перекрестной активностью к доминантным иммуоэпитомам S-белка SARS-CoV-2 и иммуоэпитомам вирусов гриппа и герпеса [155]. Уникальность SARS-CoV-2 заключается в существовании множественного родства его белков с другими вирусами, обусловленного крупными размерами генома коронавируса и самого S-белка. В связи с этим нельзя исключить обнаружение в постпандемическом периоде у самой вакцины против SARS-CoV-2 иммунного эффекта против других вирусных инфекций [139, 198].

Проводились исследования по сравнительному анализу частоты случаев инфицирования COVID-19, подтвержденных с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) SARS-CoV-2, в группах невакцинированных и вакцинированных против гриппа [161].

В представленном исследовании охват вакцинацией сотрудников госпиталя, работающих в непосредственном контакте с пациентами, осенью 2019 года, составил 53% (Таблица 1). Среди них 30% сотрудников заразились SARS-CoV-2, о чем свидетельствовали положительные результаты ПЦР. От общего числа положительных результатов 42% получили прививку от гриппа в предыдущий сезон гриппа. С отрицательным результатом ПЦР на SARS-CoV-2 было зарегистрировано 54% сотрудников от общего числа обследованных.

Во время второй волны наблюдалась низкая частота инфицирования SARS-CoV-2 среди вакцинированных лиц против гриппа (Таблица 1).

Таблица 1 – Заболеваемость COVID-19 в первые две волны пандемии среди вакцинированных и невакцинированных от гриппа сотрудников Медицинского центра Университета Радбуда

		I волна				II волна			
		SARS-CoV-2		Всего	SARS-CoV-2 доля	SARS-CoV-2		Всего	SARS-CoV-2 доля
Вакцинация против гриппа		вакцин	невакцин			вакцин	невакцин		
	Нет	3094	107	3201	3,3%	6120	250	6370	3,9%
	Да	3578	77	3655	2,1%	4438	91	4529	2,0%
Всего	6672	184	6856	2,7%	10558	341	10899	3,1%	

Примечание: I волна: март-июнь 2020г.; II волна: ноябрь 2020г. – январь 2021г.
Учитывалась вакцинация от гриппа (осень 2019г. и осень 2020г.) для расчетов в отношении I и II волн COVID-19 соответственно.

Общий уровень охвата медицинских работников вакцинацией против гриппа в течение сезона гриппа 2020-2021г. составил 42%. Заболеваемость COVID-19 во время второй волны составила 3,92% среди невакцинированных сотрудников и 2,00% среди вакцинированных сотрудников ($p < 0,0001$). Таким образом, полученные результаты показывают, что снижение заболеваемости COVID-19 среди сотрудников в период первых двух эпидемических подъемов заболеваемости коронавирусной инфекцией связано с вакцинацией против гриппа.

В качестве основного механизма защиты от SARS-CoV-2, после вакцинации против гриппа, рассматривалась индукция тренированного иммунитета [5]. С этой целью было проведено исследование, направленное на анализ неспецифических иммунологических последствий вакцинации у здоровых участников с использованием вакцины Influvac Tetra [156, 161].

Забор крови осуществлялся за неделю до вакцинации и через шесть недель после. В рамках исследования проводились стимуляции мононуклеарных клеток

периферической крови (РВМС), количественный анализ белков плазмы, а также секвенирование одноклеточной РНК.

Одной из ключевых характеристик индукции тренированного иммунитета является долговременное перепрограммирование генов во врожденных иммунных клетках [26, 52].

Проведенный анализ показывает, что с помощью вакцинации против гриппа косвенно может осуществляться защита человека и от коронавирусной инфекции, так как при этом иммунные механизмы (процессинг и презентация антигена) активизируются, в то время как сплайсинг мРНК, деацетилирование гистона H3 и пути IL-17 были подавлены в CD14 + моноцитах. Среди активируемых путей в памяти CD4 + Т-клеток выделялись сигнальные каскады IFN I типа и процессы презентации антигена, тогда как сплайсинг мРНК оказался подавленным [161]. Полученными результатами подтверждены изменения в транскриптомах иммунных клеток, после вакцинации против гриппа.

Снижение системного воспаления на фоне вакцинации против гриппа отражено в исследованиях голландских учёных 2021 г. [161]. В рамках этого исследования оценивалось влияние вакцинации на системную воспалительную реакцию, и был проведен анализ 1472 белков в плазме крови. Результаты показали значительные различия между образцами до и после вакцинации. Из 368 белков, относящихся к биомаркерам воспаления, большинство существенно сокращается после вакцинации.

Эти данные свидетельствуют о том, что вакцинация от гриппа ассоциирована со снижением уровня системного воспаления и подавлением ряда воспалительных и апоптотических путей. Также было установлено, что вакцина влияет на синтез цитокинов [161]. Вакцинация способна изменять цитокиновые реакции при стимуляции различными лигандами, тренируя иммунитет. Например, выработка TNF α значительно увеличилась после вакцинации, в то время как уровень IL-6 снизился в сравнении с SARS-CoV-2 через шесть недель после прививки. Уровень IL-1 β после стимуляции SARS-CoV-2 также оказался ниже предела обнаружения у респондентов до и после вакцинации. Стимуляция

же SARS-CoV-2, напротив, способствовала увеличению продукции IL-1Ra из PBMC через шесть недель после вакцинации против гриппа, в сравнении с исходным уровнем.

Вакцинация от сезонного гриппа может способствовать формированию более эффективного врожденного иммунного ответа на вирусные инфекции. После воздействия SARS-CoV-2 наблюдалось, что иммунный ответ, вызванный прививкой против гриппа, сопровождался снижением выработки провоспалительных цитокинов и увеличением противовоспалительных реакций. Более высокий исходный уровень воспаления также был связан с усилением противовоспалительного ответа на SARS-CoV-2 после вакцинации.

Наблюдение за снижением заболеваемости COVID-19 среди сотрудников голландского госпиталя согласуется с несколькими эпидемиологическими исследованиями. Обратную корреляционную связь большинство исследований выявляли между вакцинацией против гриппа и госпитализацией, связанной с COVID-19, в том числе в отделения интенсивной терапии, и смертностью [103, 158, 160, 165, 167, 175, 186]. Примером могут быть проведенные в Бразилии исследования, на основании которых сделано предположение, что тренированный иммунитет может лежать в основе положительных эффектов от воздействия вакцинации [129, 158].

Системное воспаление связано с плохим вакцинальным и иммунным ответом. Базовые показатели воспалительных модуляторов в значительной степени соответствовали усиленному синтезу противовоспалительных цитокинов при заражении SARS-CoV-2 *in vitro*. Быстрая активация противовоспалительных цитокинов на начальной стадии инфицирования SARS-CoV-2 играет важную роль в снижении вирусной нагрузки [106]. Противовоспалительные цитокины, такие как IL-1Ra, противодействуют чрезмерному воспалению, снижая риски развития дыхательной недостаточности при COVID-19 [146]. Вместе эти цитокины могут способствовать поддержанию про- и противовоспалительного баланса в организме человека [209]. Однако, его нарушение при развитии цитокинового шторма ассоциировано с тяжелым исходом заболевания [152].

Предположительно, вакцинация против гриппа, стимулирует перепрограммирование иммунных клеток, что вызывает сбалансированный ответ, способный предотвращать избыточное воспаление против SARS-CoV-2.

Вакцинация против гриппа связана с формированием четкой программы тренированного иммунитета, вызывающей уменьшение системного воспаления и регулирующей транскрипционную программу и выработку цитокинов циркулирующими иммунными клетками.

Таким образом, вакцинация против гриппа способствует снижению заболеваемости гриппом, коронавирусной инфекции, а также летальности от COVID-19, тем самым снижая нагрузку на систему здравоохранения. Помимо этого, данные литературы о влиянии вакцинации против гриппа, пневмококковой инфекции и их сочетанного применения в отношении защищенности от коронавирусной инфекции неоднозначны и крайне недостаточны. Проведение исследований в данном направлении, особенно среди медицинских работников, является высоко значимым и актуальным.

1.3. Роль вакцинации против пневмококковой инфекции в неспецифической иммунной защите от COVID-19

По мнению большинства ученых, в условиях пандемии COVID-19 важная роль отводится как вакцинации против SARS-CoV-2, так и вакцинопрофилактике против гриппа и пневмококковой инфекции (ПИ). Считается, что только комплексный подход к иммунизации способен обеспечить формирование популяционного иммунитета, при этом существенное значение имеет именно вакцинопрофилактика ПИ [180].

Пневмококковая инфекция является актуальной проблемой практического здравоохранения, что обусловлено ведущей ролью *Str.pneumoniae* в структуре инфекций дыхательных путей. По данным зарубежных и отечественных авторов, возбудитель является причиной 25–35 % всех внебольничных и 3–5 %

госпитальных пневмоний [77]. При этом на пневмонии с бактериемией приходится около 5,6%, летальность при которой достигает 37% [98].

Среди пневмоний с установленной этиологией (29,2% от всех пневмоний) преобладают бактериальные (94,0%), из которых 8,4% пневмококковой этиологии. На пневмонии приходится более половины всех смертей от болезни органов дыхания в детском возрасте до пяти лет (57,0%), а также среди лиц пожилого возраста (34,0%). Тяжесть заболеваний, вызываемых *Str.pneumoniae* определяет их высокую социально-экономическую значимость [4, 69].

Актуальной проблемой здравоохранения на сегодняшний день являются нозокомиальные инфекции, составляя почти 18% среди всех инвазивных ПИ и определяемые как фактор риска смертельного исхода в течение тридцати дней [116]. Важное значение при этом имеет предупреждение распространения инфекций, вызванных *Str.pneumoniae* у персонала и от персонала пациентам.

Применение вакцин, в частности, конъюгированных, наряду с обоснованным применением антибактериальных препаратов является одним из наиболее эффективных методов предотвращения дальнейшего распространения штаммов возбудителя [47].

В настоящее время в мировой практике применяют два типа вакцин против ПИ: конъюгированную пневмококковую (ПКВ13), направленную против тринадцати серотипов пневмококка и пневмококковую полисахаридную вакцину (ППСВ23), содержащую двадцать три серотипа пневмококка. Преимущество ПКВ13 заключается в формировании местного иммунитета слизистых оболочек, что имеет эпидемиологическое значение при инфекциях, передающихся воздушно-капельным путем [83].

Вакцинация против пневмококковой инфекции, помимо детей и декретированных групп населения, показана всем лицам, страдающим хроническими заболеваниями (эндокринными, сердечно-сосудистыми, заболеваниями печени и некоторыми другими патологиями с нормальным состоянием иммунной системы), а также всем иммунокомпрометированным пациентам. Проведение иммунизации целесообразно лицам, длительно

работающим в скученных условиях пребывания (вахтовикам, медицинским работникам и работникам сферы образования, персоналу учреждений с постоянным пребыванием и пр.), работникам производств с вредными и опасными для органов дыхания условиями труда [8, 46, 112].

Проведение вакцинации против ПИ снижает риск осложнений при заражении COVID-19. Эпидемиологическая эффективность вакцины подтверждается снижением показателей заболеваемости ПИ, а также носительства вакцинальных серотипов, отмечаемое в ряде стран [29].

В одном из проведенных крупномасштабных популяционных исследований показано снижение риска госпитализации по поводу внебольничной пневмонии у пожилых людей после вакцинации ПКВ13. Доказана эффективность вакцинации и в предотвращении пневмококковой пневмонии (до 75%), что позволило рекомендовать вакцину для рутинного введения лицам, старше 65 лет [145].

Снижение заболеваемости, вызванной *Str.pneumoniae* у детского и взрослого населения на фоне вакцинации, показано еще в одном масштабном исследовании (с участием около двадцати миллионов человек) [157].

Актуальными для РФ серотипами являются *Str.pneumoniae* 6В, 14, 23F и 19F, повышенной устойчивостью к антибиотикам обладают серотипы 6А и 19А, при этом уровень покрытия указанных серотипов вакциной ПКВ13 составляет от 66% до 90%.

Начиная с 2012г., в результате применения вакцин против ПИ (ПКВ13), отмечается снижение (на 17%) заболеваемости пневмонией среди населения. После вакцинации ПКВ13 среди диспансерной группы населения (пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ)) отмечалось снижение (в 6 раз) числа пневмоний, обострений (в 4 раза), а также сокращение (в 9 раз) числа госпитализаций по поводу обострений хронического заболевания, что способствовало улучшению качества жизни [65].

В условиях распространения новой коронавирусной инфекции кроме ОРВИ и гриппа особую актуальность представляют пневмококковые инфекции, в частности внебольничные пневмонии (ВП), зачастую отягощая течение

COVID-19. Особенно большой ущерб здоровью наносится пациентам из групп риска, к которой относятся и медицинские работники [6, 55].

Проведенное на базе Новосибирской городской клинической больницы исследование показало формирование популяционного иммунитета в результате проведенной медицинским работникам вакцинации. В течение года, после вакцинации ПКВ13, у медицинского персонала отмечалось снижение частоты респираторных инфекций, в том числе и пневмококковой этиологии, вне зависимости от возраста и имеющихся сопутствующих заболеваний. Вакцинация позволила снизить более чем на 30% число респираторных инфекций (любой этиологии), пневмококковых инфекций и бактерионосительства более чем в 2 раза ($p < 0,05$) [85]. Снижение распространенности ПИ у медицинских работников ассоциировано со снижением частоты нозокомиальных пневмоний у пациентов, находящихся в отделениях [92]. При известных рисках развития тяжелых и летальных случаев ПИ у пожилых лиц данный эффект расценивается как клинически значимый [98, 116, 141].

Таким образом, применение ПКВ13 в когорте медицинских работников эффективно уменьшает частоту респираторных инфекций, обусловленных *Str.pneumoniae*, бессимптомного бактерионосительства и способствует снижению внутрибольничных инфекций респираторного тракта у пациентов [92].

Установлено, что у иммунокомпрометированных пациентов вакцины против ПИ способны активировать неспецифические факторы иммунного ответа, что служит защитой от SARS-CoV-2. Ряд авторов отмечает, что вакцинация против ПИ, в случае заражения COVID-19, снижает риск осложнений, уменьшая тем самым тяжесть течения заболевания и процент летальных исходов [32, 55]. Вакцина ПКВ13 способна, как иммуномодулятор, воздействовать на врожденный иммунитет [29, 46]. Имеющиеся в настоящее время публикации показывают целесообразность вакцинации против ПИ в условиях распространения коронавирусной инфекции [34].

Применение вакцины против ПИ показало эффективность в предотвращении респираторных инфекций у больных COVID-19; своевременная

вакцинация, по предварительным прогнозам, позволяет избежать до 10% летальных исходов при инфицировании SARS-CoV-2 [113].

Вакцинация против ПИ последовательно формирует сначала неспецифическое иммуномодулирующее действие, а затем специфическое к конкретному патогену (с протективным эффектом). У пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, введение ПКВ13 может способствовать ускорению восстановления функций различных звеньев иммунной системы [34]. Посредством перекрёстной реактивности с аналогичными антигенами SARS-CoV-2 антигены, содержащиеся в пневмококковых вакцинах, индуцируют антитела, защищающие от SARS-CoV-2.

Вместе с этим высказывается предположение, что корреляция между пневмококковой вакцинацией и снижением риска инфицирования SARS-CoV-2, а также летальных случаев не всегда определяется перекрестной реактивностью между антигенами. Возможно, такая зависимость связана с протекцией от суперинфекции пневмококками и другими бактериями при инфицировании SARS-CoV-2 [195].

Установлено, что носительство пневмококка влияет на уровень заражения COVID-19. Так, в группе лиц, являющихся носителями пневмококка, риск заражения новой коронавирусной инфекцией почти в 4 раза выше, чем в группе лиц, у которых пневмококк не обнаружен. [22]. Исследованиями выявлена значимая обратная корреляция между частотой вакцинации от пневмококковой инфекции и частотой инфицирования SARS-CoV-2, а также положительное влияние вакцинации на показатели смертности от COVID-19 [200].

Таким образом, вакцинация против пневмококковой инфекции способствует созданию неспецифического иммунитета к SARS-CoV-2, тем самым позволяя предупреждать развитие тяжелых осложнений, таких как сепсис, пневмония и др., а также снижая риск летальных исходов от COVID-19 [22].

1.4. Эпидемические подъемы COVID-19 и их характеристика

За период пандемии коронавирусной инфекции в разных частях земного шара установлено возникновение и распространение среди контингентов генетических вариантов вируса SARS-CoV-2. Все эти варианты в различной степени отличались между собой вирулентностью, контагиозностью и другими свойствами [14, 134, 200].

В настоящее время, важнейшим компонентом эпидемиологического надзора являются данные молекулярно-генетического исследования вируса SARS-CoV-2, которые позволяют своевременно выявлять генотипы вируса и осуществлять необходимые противоэпидемические мероприятия [94].

Как и во всем мире, динамика заболеваемости в России имеет волнообразный характер, характеризуясь несколькими периодами подъема и снижения или «волнами» [41]:

I волна - охватывала весенне-летний период, длительностью шесть месяцев (с марта по август 2020г.);

II волна – осенне-зимняя, длительностью девять месяцев (с сентября 2020г. по май 2021г.);

III волна – весенне-летняя, длительностью четыре месяца (с июня по сентябрь 2021г.);

IV волна – осенне-зимняя, длительностью четыре месяца (с октября по январь 2022.);

V волна - длительностью пять месяцев (с января по май 2022г.).

На территории ФО РФ наблюдались аналогичные подъемы заболеваемости новой коронавирусной инфекцией, о чем указывается в публикациях отечественных исследователей [96]. В последующем эпидемический процесс COVID-19 характеризуется проявлением 6-го подъема в летне-осенний период 2022 г.

Распространение заболевания COVID-19 на территории РФ было не равномерным. Выделяется тенденция поочередного вовлечения ФО в пандемию:

вовлеченные среди первых в эпидемию округа в следующую волну были среди последних. В каждую волну, подъем заболеваемости начинался в мегаполисах – Москве, Санкт-Петербурге, - исключение составил Приволжский ФО, где в IV волну подъем заболеваемости начался раньше, чем в Москве и в Санкт-Петербурге (во II волну). Темп включения в пандемию в первые три волны заболеваемости в ФО был значительно медленнее, чем в IV и особенно в V волны [48].

В I весенне-летнюю волну интенсивность COVID-19 была меньше, чем в последующие. Осенне-зимняя (II волна) была самой интенсивной по заболеваемости, частоте госпитализаций и смертности среди населения в целом и в возрастных группах, особенно среди лиц старше 65 лет [70]. В РФ продолжительность II волны заболеваемости COVID-19 составила 9 месяцев, что в сравнении с I и III волнами в 1,5- 2 раза дольше (6 и 4 месяца соответственно). Подъёмы заболеваемости IV и V волны длились в течение 4-5 месяцев и были вызваны различными геновариантами коронавируса. Путем сравнения показателей заболеваемости COVID-19 в каждый из прошедших эпидемических периодов в Российской Федерации и в мегаполисах, выявлено, что в первый эпидемический подъем регистрировалась самая низкая заболеваемость. Самым низким за весь период пандемии, в эту «волну» был и показатель смертности.

Пандемическое распространение коронавирусной инфекции на территории Российской Федерации характеризовалось не только ростом показателей заболеваемости, но и увеличением смертности с каждым новым эпидемическим подъемом, обусловленным сменой доминирующего штамма.

В этиологии коронавирусной инфекции в период I эпидемического подъема доминировали потомки уханьского штамма (>70%), в период II подъема преобладающими штаммами были его дочерние геноварианты (68%). Далее рост заболеваемости в РФ в период III эпидемического подъема был ассоциирован с распространением варианта Дельта SARS-CoV-2 – AY.122 (80,1%), в IV – AY.122 (84,7%). Период V подъём вновь связан со сменой возбудителя – геноварианты Омикрон (76,7%) [48].

Таким образом, за период пандемии, наблюдались смены доминирующих штаммов COVID-19, каждый из которых имел свои особенности. Возрастная структура заболевших коронавирусной инфекцией на территории ФО имела свои отличия, однако в каждом эпидемическом подъеме, преобладали лица от 15 до 64 лет, составлявшие в среднем более 70%. Заболевших старше 65 лет в данной структуре было значительно меньше - 18,0 % - 23,0 %. Вместе с тем летальные исходы регистрировались чаще среди заболевших в возрасте старше 65 лет – 70,0 % - 78,0 %, а в возрастной группе 15-64 года – 22,0 % - 30,0 %.

1.5. Проявления эпидемического процесса инфекций дыхательных путей у группы риска - медицинских работников - в период распространения SARS-CoV-2

Доказано, что из всех регистрируемых в Российской Федерации инфекционных заболеваний острые инфекции дыхательных путей составляют 90%. Такая распространенность респираторных инфекций обеспечивается за счет аэрогенного механизма передачи, при котором легче поддерживается эпидемический процесс.

Динамика заболеваемости ОРИ в последние годы характеризуется отчетливой тенденцией к росту как в целом по РФ, так и в группе медицинских работников [43].

Проведенный в группе медицинских работников анализ заболеваемости показал, что воздушно-капельные инфекции в общей структуре заболеваемости этой группы лиц составляют 83,3%, что доказывает их высокую актуальность и значимость. В периоды сезонного подъема респираторных инфекций показатели заболеваемости в группе медицинских работников в 1,5 – 2 раза выше в сравнении с показателями по другим категориям населения.

К числу наиболее распространенных поражений органов дыхания относится пневмококковая внебольничная пневмония. Однако в настоящее время отсутствуют исследования о частоте поражения медицинских работников

Str.pneumoniae [43]. Также в этой профессиональной группе не описаны клинические особенности течения пневмококковой инфекции и результаты определения чувствительности *Str. pneumoniae* к антибиотикам в этой группе риска [43]. Особенности, в число которых входят трудности диагностики внебольничной пневмонии, вызванной *Str.pneumoniae*; тяжелое течение с частым двусторонним поражением легочной ткани; устойчивость большинства штаммов пневмококка к группе цефалоспоринов и фторхинолонов, часто используемых для лечения пневмококковой инфекции, доказывают острую необходимость специфической профилактики этой инфекции у медицинских работников. Однако отсутствие ее в календаре профилактических прививок затрудняет охват вакцинацией этой категории риска.

Результатами анализа проведенных исследований установлено, что при сезонных подъемах заболеваемости гриппом, ОРИ, пневмококковой инфекцией среди населения, отмечается рост внутрибольничных вспышек у пациентов и медицинского персонала. В период сезонного подъема заболеваемости ОРИ наиболее высокий показатель регистрируется у сотрудников поликлиник, приемных отделений, инфекционных, стоматологических и многопрофильных стационаров, который в 1,5-1,8 раза превышает показатели среди других контингентов взрослого населения.

Проведенное анкетирование среди медицинского персонала (врачей и средних медработников) г. Красноярска позволило сделать заключение о том, что в городе Красноярске ежегодно болели ОРИ и гриппом практически все анкетизируемые, при этом 60% медицинских работников болели от 2 до 7 раз в год [20].

Учитывая, что медицинский персонал по численности составляет достаточно большую когорту занятых в учреждениях здравоохранения России (около 744 тысяч в РФ и 26500 в Краснодарском крае врачей и более 1 450000/49000 средних медицинских работников в РФ и Краснодарском крае соответственно), создается реальная угроза инфицирования сотрудников и

пациентов в медицинских организациях, так и распространения респираторных заболеваний среди населения [74].

Второе ранговое место в структуре профессиональной патологии в период 2020-2021г., отводится заболеваниям, связанным с воздействием производственных биологических факторов. Согласно данным Государственного доклада в 2020 г. – 23%, в 2021 г. – 26% [45].

Ярким проявлением влияния биологического фактора производственной среды на состояние здоровья работников, в первую очередь это касается медицины, в период пандемии стало поражение возбудителем коронавирусной инфекции (SARC-CoV-2). На их долю приходится 93,8% от количества всех случаев, впервые выявленных в 2021 г. [44, 45, 75].

Воздействие биологического фактора характеризует условия труда медицинского персонала лечебно-профилактических организаций. Наиболее важным является контакт с респираторными патогенами. Так расчётный ежегодный инцидент инфекции вируса гриппа, связанной с работой, составляет от 2,1% до 9,3% [172]. Распространённость колонизации слизистых верхних дыхательных путей *Str.pneumoniae* и *H.influenzae* у медицинских работников может достигать 65% [206].

Активность факторов риска заражения и заболевания определяет весомую долю группы заболеваний от воздействия производственного биологического фактора среди медицинских работников [58]. Проведенные исследования показывают до 10 % пациентов - медицинских работников с подтвержденной коронавирусной инфекцией COVID-19 в различных странах [124]. За два первых месяца с момента распространения коронавирусной инфекции в Китае заразились 1716 медицинских работников, из них шестеро скончались [114]. Высокий уровень заболеваемости среди МР отмечался и в госпиталях Италии. В период первого эпидемического подъема COVID-19 зарегистрировано более двенадцати тысяч инфицированных МР, из них умерли от коронавирусной инфекции около 100 врачей и 26 средних медицинских работников [88]. В госпиталях Великобритании в первые месяцы пандемии зарегистрировано 147 смертей [121].

Распространение SARS-CoV-2 охватило почти все слаты общества, что характерно для возбудителей с воздушно-капельным механизмом передачи. Однако проводимые исследования выявляли значительные различия в удельном весе пациентов с COVID-19 в зависимости от принадлежности к профессиональным и социальным слоям населения. На основании имеющихся данных можно выделить группы с повышенным риском заражения (Таблица 2).

Таблица 2 – Распределение пациентов с коронавирусной инфекцией по социальным и профессиональным группам (% , 95%ДИ)

Статус (социальный и профессиональный)	Мужчины	Женщины
Рабочие	22,8(22,70-22,98)	8,8(8,73-8,89)
Работники образовательных	1,1(1,07-1,14)	4,6(4,56-4,68)
Медицинские работники	3,9(3,87-4,00)	14,1(14,04-14,23)
Работники транспорта	1,9(1,88-1,97)	0,40(0,39-0,42)
Служащие	7,8(7,7-7,9)	8,2(8,1-8,3)
Пенсионеры	19,8(19,62-19,88)	27,5(27,40-27,65)
Дети	10,2(10,12-10,32)	7,1(7,07-7,21)

В структуре заболевших коронавирусной инфекцией наибольший удельный вес составили пенсионеры (19,8% и 27,5% мужчин и женщин соответственно). Значимой оказалась и доля рабочих, вовлеченных в эпидемический процесс, при этом доля мужчин (22,8%) существенно выше, чем женщин (8,8%) [78].

Медицинские работники занимают третье место при ранжировании показателей заболеваемости по социальному и профессиональному статусу в целом по РФ. Такое положение в структуре заболеваемости определяет их значимость в распространении инфекции как уязвимой категорией населения. Результатами медицинского исследования установлено, что у медицинского персонала, работающего с лицами, зараженными COVID-19, риск (hazardratio) заболеть в 11,6 раз выше, чем среди обычных людей. При этом, даже с учетом регулярного тестирования, этот риск все равно в 3,4 раза выше, чем среди всей популяции [193].

Рядом авторов отмечено, что длительный контакт с инфицированными пациентами существенно повышал риск заражения COVID-19 [143, 185, 201, 212].

У лиц, работающих в медицинских организациях, резко выражен фактор внутрибольничного инфицирования вирусом SARS-CoV-2 как следствие длительного, в том числе в малосимптомной форме, заболевания, контакта. Имеет значение некачественная организация системы инфекционного контроля, отсутствие или неправильное использование средств индивидуальной защиты (СИЗ), а также повышенная нагрузка и ряд сопутствующих факторов [19, 38, 41, 87, 140]. Своевременность выявления, изоляции источника инфекции (21%), тесный контакт с заболевшими (52%), также значимое условие заражения [75, 125]. При этом передача инфекции чаще происходит через аэрозоли (94,0%).

Зарубежные научные исследования демонстрируют непостоянство оценок заражения SARS-CoV-2 среди медицинского персонала. Анализ распространения антител к SARS-CoV-2 показал значительный разброс: в одних исследованиях частота серопозитивности колебалась от 0,4% до 31,6%, в то время как другие авторы сообщали о значениях в 12,2% и 43,5% [120, 138, 174].

Российские данные подтверждают, что оказание медицинской помощи пациентам с COVID-19 повышает риск инфицирования сотрудников в 3,34 раза [19]. Особому риску подвергаются МР, непосредственно работающие в «красной» зоне. При этом доля женщин, заболевших коронавирусной инфекцией, в 3,5 раза превышает долю мужчин (14,1% и 3,9% соответственно).

В зависимости от рода деятельности медицинских работников их можно разделить на три группы профессионального риска: чрезвычайно высокого, высокого и среднего.

Первую группу составляют работающие в специализированных стационарах для лечения COVID-19, сотрудники патологоанатомических бюро. К группе высокого риска отнесены сотрудники медицинских организаций, осуществляющих провизорное наблюдение лиц, подозрительных на COVID-19, а также МР, оказывающие амбулаторную помощь больным с заболеваниями органов дыхания (сотрудники поликлиник, ФАПов), дезинфектора. Медицинские работники, осуществляющие наблюдение за клинически здоровыми людьми, относятся к группе среднего профессионального риска [43].

Среди участников проведенных опросов МР уже в первый эпидемический подъем (в период июнь-июль 2020г.) переболели COVID-19 (8,6%), при этом все они относились к различным должностным категориям, отличаясь между собой по стажу, полу и возрасту. В большинстве случаев (64,0%) заболевание протекало в виде острой респираторной инфекции, интерстициальная пневмония регистрировалась в 28,6% случаев, а факт выделения антигена, без клинических проявлений инфекции, - в 7,4% случаев.

Наибольшая заболеваемость регистрировалась преимущественно среди сотрудников стационара, среди средних и младших МР [19].

Среди медицинских работников выделяют три группы: врачебный, средний и младший медицинский персонал. Результаты исследований показывают различие профессиональной заболеваемости коронавирусной инфекцией в зависимости от занимаемой должности.

Так, при обследовании МР, наличие IgG-АТ к SARS-CoV-2 обнаруживалось у сотрудников от 1,6% до 18,0% случаев (в Германии, Дании, Бельгии и др.). В Италии, АТ к коронавирусной инфекции присутствовали в 17% случаев у врачей, в 16% у среднего медицинского персонала и в 9% у административного персонала [149, 151, 190, 194, 199].

Профессиональная заболеваемость COVID-19 в 2020г. среди врачей ($10,2 \pm 5,2$) достоверно ($p < 0,05$) выше, чем у среднего медицинского персонала ($5,2 \pm 2,7$), и ниже, чем у младшего медицинского персонала ($19,5 \pm 5,6$; $p < 0,05$). Высокий уровень заболеваемости у младшего медицинского персонала объясняется их более плотным и длительным контактом с больными.

В структуре медицинских работников учреждений здравоохранения ФМБА России в 2020г. больные с диагнозом профессиональной коронавирусной инфекции составляли: врачи – 35,7%, средний медицинский персонал – 35,7% и младший медицинский персонал – 28,6%. Аналогичное распределение заболеваемости среди медицинского персонала отмечается и другими исследователями [13, 162].

Оценка тяжести течения коронавирусной инфекции среди медицинских работников показала, что легкое течение выявлялось у врачей в 15,4%, средней степени тяжести в 7,7%, тяжелое течение регистрировалось в 76,9%. У среднего медицинского персонала преобладали легкое и среднетяжелое течение этого заболевания 46,7 и 33,3% соответственно ($p > 0,05$).

Структура исходов заболевания среди медработников преимущественно отражает общепопуляционный уровень. Среди умерших преобладают мужчины (до 90%) в возрасте старше 57 лет (75%), преимущественно (52%) врачи.

Факторами риска развития у МР тяжелой формы и летальных исходов COVID-19 являются пожилой возраст и наличие сопутствующих хронических заболеваний (гипертоническая болезнь, хронические заболевания органов дыхания, заболевания сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет, ослабление иммунитета и пр.) [85, 173].

Точное количество заражений и смертей от COVID-19 среди медицинских работников во всем мире установить невозможно. Многие государства не имеют учета или не публикуют полные данные. Как правило, доступна лишь фрагментарная информация из отдельных медицинских учреждений.

Во многих расследованиях причин респираторных заболеваний выявлено, что как для пациентов, так и для персонала медицинских организаций активными источниками инфекции являлись инфицированные МР. Таким образом, возникла необходимость изучения заболеваемости медицинских работников и потребность в улучшении существующих и создании новых профилактических мер и стратегий противоэпидемической защиты этой группы населения.

Врачи и медсестры играют ключевую роль в эпидемическом процессе, и COVID-19 сегодня признан профессиональным заболеванием во всем мире [115, 184, 192, 204, 211]. Таким образом, при профессиональной заболеваемости медицинских работников, вызванной воздействием биологических факторов, необходимо акцентировать внимание на опасность заражения возбудителями инфекций, передающихся воздушно-капельным путем.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы исследования

Работа выполнялась в ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) Москва; ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова» Москва; ФГБУЗ «Новороссийский клинический центр Федерального медико-биологического агентства», Новороссийск, Российская Федерация

Научный поиск был направлен на изучение особенностей распространения COVID-19 на территории Краснодарского края и заболеваемости медицинских работников коронавирусной инфекцией, а также профилактики инфицирования SARS-CoV-2. В исследовании изучалась безопасность, иммуногенность и профилактическая эффективность вакцин, использованных в период пандемии COVID-19 (против гриппа, пневмококковой и коронавирусной инфекций). Материалами послужили сыворотки крови сотрудников медицинской организации - участников исследования.

ФГБУЗ «Новороссийский клинический центр федерального медико-биологического агентства», Новороссийск (ФГБУЗ НКЦ ФМБА России) является крупным многопрофильным учреждением юга России. В лечебном учреждении функционируют восемь отделений различного (хирургического и терапевтического) профиля.

В исследовании приняли участие 547 сотрудников из 565 работающих в организации в возрасте старше 18 лет, распределенных на четыре группы в зависимости от иммунизации (Рисунок 1).

Дизайн исследования – открытое, комбинированное, контролируемое, сравнительное, одноцентровое.

Исследование охватывает два эпидемических сезона: 2020/2021 г.; 2021/2022 г. Состоит из нескольких этапов:

I этап – август- сентябрь 2020г. Вакцинация медицинских работников (грипп, пневмококковая инфекция);

II этап – сентябрь 2020г. – январь 2021г. Мониторинг заболеваемости COVID-19 и респираторными инфекциями у медицинских работников;

III этап – февраль 2021г. Определение уровня АТ у не болевших COVID-19 сотрудников, к коронавирусной инфекции, пневмококковой инфекции и уровня АТ к гриппу;

IV этап – февраль – август 2021г. Начало специфической профилактики – вакцинация медицинских работников против COVID-19;

V этап – август 2021г. – январь 2022г. Мониторинг заболеваемости COVID-19 и респираторными инфекциями у медицинских работников.

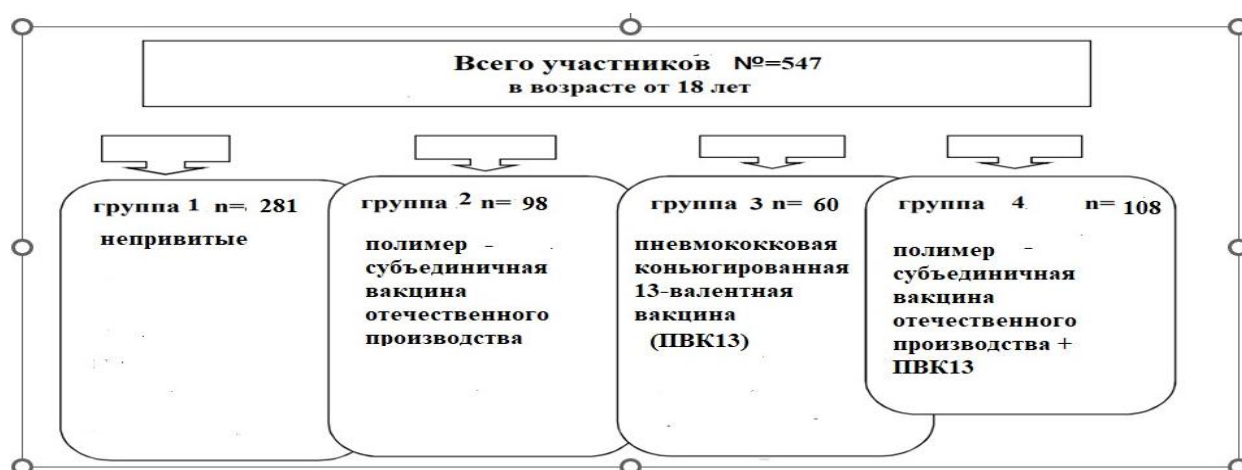


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Критерии включения: медицинские работники, достигшие возраста 18 лет, при отсутствии в анамнезе перенесенного заболевания COVID-19, не вакцинированные ранее против пневмококковой инфекции, не имеющие IgM и IgG-АТ к COVID-19, подписавшие добровольное согласие.

Критерии исключения: отказ МР от участия в исследовании; врожденные аномалии или тяжелые хронические заболевания; наличие в анамнезе онкологических заболеваний, переливания крови (в течение последних трех месяцев перед началом исследования); прием иммунодепрессантов или

иммуномодуляторов (в течение шести предшествующих месяцев); любые оперативные вмешательства, иммунодефицитное или аутоиммунное заболевание; гепатиты В и С; положительная реакция на ВИЧ-инфекцию; вакцинация любой вакциной менее чем за тридцать дней до начала исследования, период выздоровления против острых инфекционных заболеваний (не менее тридцати дней до начала исследования); беременность или лактация; хроническое злоупотребление алкоголем; одновременное участие в другом клиническом исследовании; несоблюдение участником условий протокола.

Всеми сотрудниками, подписавшими добровольное согласие на участие в исследовании, была заполнена специально разработанная анкета (Приложение А). Все участники, соответствующие критериям включения в исследование, перед проведением вакцинации, осматривались врачом – терапевтом, проходили опрос и термометрию.

Кабинет вакцинопрофилактики оснащен всем необходимым в соответствии с требованиями законодательства.

Участники исследования после введения вакцины находились под медицинским наблюдением в течение тридцати минут. В случаях развития поствакцинальной реакции время наблюдения увеличивалось (до стихания реакции). Все зарегистрированные поствакцинальные реакции отражались в «Дневнике наблюдения», индивидуальном для каждого привитого.

Безопасность применения вакцин у участников исследования после вакцинации оценивали по частоте возникновения местных (в течение 7 дней) и системных реакций (в течение месяца) с помощью специально разработанной анкеты, которая заполнялась медицинским работником.

У всех вакцинированных сотрудников (266) проводился анализ переносимости вакцины (общие и местные реакции). Дневники наблюдения заполнялись участниками исследования самостоятельно и в дальнейшем передавались врачу. Все нежелательные явления (НЯ) регистрировались.

Из местных реакций по степени выраженности оценивали: гиперемию, уплотнение и боль в месте инъекции (Таблица 3).

Из общих реакций на введение чужеродного агента (вакцины) наиболее часто регистрировались: головная боль, слабость, повышение температуры тела и общее неудовлетворительное состояние [84].

Таблица 3 – Степень выраженности местных поствакцинальных реакций

Признак	Объективные признаки (гиперемия, отек) в диаметре	Субъективные признаки (боль, жжение, дискомфорт)	Продолжительность местной реакции
Слабая	<2 см	незначительные	< 2 суток
Умеренная	2 - 8 см	умеренные	2 – 3 суток
Сильная	> 8 см	значительные	> 3 суток

После введения препарата регистрировали общие реакции на вакцинацию, различающиеся по степени выраженности (Таблица 4).

Таблица 4 – Степень выраженности общих поствакцинальных реакций

Признаки	Головная боль	Слабость, недомогание	Температура тела	Длительность общей реакции
Легкая	Незначительная	Незначительные	< 38,0 ⁰ С	В день вакцинации
Умеренная	Умеренная	Умеренные	38,1 – 39,0 ⁰ С	< 2 суток
Значительная	Сильная	Выраженные	>39,1 ⁰ С	> 2 суток

Оценку проявлений эпидемического процесса COVID-19 среди привитых и непривитых участников исследования, а также среди различных возрастных групп МР и эпидемиологической эффективности используемых в медицинской организации вакцин (против гриппа, пневмококковой и коронавирусной инфекций) изучали, используя данные официальных форм статистического учета и отчетности за период 2020-го по 2022г. Перечень проанализированных и обработанных материалов представлены в Таблице 5.

Исходный статус участников, наблюдение за их состоянием здоровья, регистрация заболеваемости и формирование прививочного иммунитета осуществлялось с использованием первичной медицинской документации.

Таблица 5 – Материалы исследования [84]

№№	Наименование объекта наблюдения и материала исследования	Годы	Количество /период наблюдений
1	2	3	4
1	Учетно-отчетная документация		
1.1	Материалы (форма) федерального государственного статистического наблюдения № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» в Краснодарском крае и г. Новороссийск	2019–2022	ежегодно/ ежемесячно
1.2	Материалы (форма) федерального государственного статистического наблюдения № 5 «Сведения о профилактических прививках» в Краснодарском крае и г. Новороссийск	2019–2022	ежегодно/ ежемесячно
1.3	Материалы государственного доклада Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения в Российской Федерации»	2019–2022	ежегодно
1.4	Материалы государственного доклада Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Краснодарскому краю	2019–2022	ежегодно
1.5	Данные аппаратно-программного продукта «Информационная система эпидемиологического надзора в Краснодарском крае»	2019–2022	ежемесячно
1.6	Данные аппаратно-программного продукта meta ФМБА России	2019-2022	ежедневный
1.7	Данные Федерального регистра лиц, больных COVID-19	2020-2022	ежедневный
1.8	Экстренные извещения (ф.058у) на случай заболевания пневмонией, новой коронавирусной инфекцией	2020-2022	196шт.
2	Первичная медицинская документация		
2.1	«Дневник участника исследования»	2020-2022	266шт.
2.2	«Медицинская карта стационарного пациента» Выписки из истории болезни ф.№003/у-80 взрослых	2020-2022	15шт.
2.3	Карта профилактических прививок участников (ф. 063/у)	2020-2022	547шт.
2.4	№16-ВН «Сведения о причинах временной нетрудоспособности»	2020-2022	ежегодная
2.5	№025/у-87 «Медицинская карта амбулаторного больного»	2020-2022	547шт.
2.6	№060у «Журнал учета инфекционных заболеваний»	2020-2022	1шт.
2.7	№064у «Журнал учета профилактических прививок»	2020-2022	1шт.

Продолжение Таблицы 5

3	Журналы лабораторных исследований		
3.1	Результат общего анализа крови у участников исследования	2020-2021	547пр.
3.2	Результат биохимического анализа крови у участников исследования	2020-2021	547пр.
3.3	Результат лабораторных исследований – определение титра АТ к вирусу гриппа в сыворотках участников	2021	269пр.
3.4	Результаты лабораторных исследований – определение титра АТ IgG к SARS-COV-2 сыворотках	2020-2021	478пр.
3.5	Результаты лабораторных исследований – определение КПС к пневмококку	2021	111пр.
3.6	Результаты лабораторных исследований – КТ органов грудной клетки	2020-2021	56шт.

Использовались данные Федерального регистра лиц, больных COVID-19 [39]. Сведения, полученные из дневников наблюдения, журналов лабораторных исследований, позволили определить безопасность и иммуногенность вакцины.

Все материала были проанализированы и сопоставлены с учетом групп исследования.

Характеристика используемых вакцин. В исследовании использованы вакцины против гриппа («Совигрипп»), против пневмококковой инфекции («Превенар 13») и против коронавирусной инфекции COVID-19 («Гам-КОВИД-Вак»).

– Вакцина «Совигрипп», гриппозная инактивированная субъединичная с адьювантом, производства АО «Национальная иммунобиологическая компания», Россия. Вакцина предназначена для вакцинации лиц от 18 до 60 лет, содержит консервант (тиомерсал). В состав вакцины входят штаммы, соответствующие рекомендациям ВОЗ для сезона гриппа в северном полушарии 2020-2021гг. для трехвалентных вакцин: А/Н1N1/pdm09 Гуандонг-Маонань/SWL1536/19 – подобный штамм; А/Н3N2/Гонконг/2671/19 – подобный штамм; В/Вашингтон/02/19 – подобный штамм, выделенные из вирусосодержащей аллантоисной жидкости куриных эмбрионов, связанных с адьювантом – сополимер N-винилпирролидона и 2-метил-5-винилпиридина (Совидон).

– «Превенар13» (ПКВ13), вакцина пневмококковая конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная (Пфайзер Инк. / США, первичная упаковка - ООО «НПО Петровакс Фарм» Россия) представляет собой капсулярные полисахариды 13 серотипов пневмококка (1, 3, 4, 5, 6А, 6В, 7F, 9V, 14, 18С, 19А, 19F и 23F), индивидуально конъюгированные с дифтерийным белком CRM₁₉₇ и адсорбированные на алюминия фосфате. Вакцинация ПКВ 13 обеспечивает специфическую защиту от инфекций, вызываемых серотипами пневмококка, включенными в вакцину путем выработки АТ к капсулярным полисахаридам *Str.pneumoniae*.

– Гам-КОВИД-Вак, (ФГБУ «НИЦЭМ» им. Н.Ф.Гамалеи», Минздрава России). Двухкомпонентная вакцина, полученная биотехнологическим путем, с использованием непатогенного для человека вируса SARS-CoV-2. Компонент I содержит рекомбинантный аденовирусный вектор на основе аденовируса 26 серотипа, несущий ген белка S-вируса SARS-CoV-2; в компонент II входит вектор на основе аденовируса 5 серотипа, несущий ген белка S-вируса SARS-CoV-2. Вакцина способна индуцировать формирование гуморального и клеточного иммунитета в отношении коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2.

Вакцинацию (против гриппа, пневмококковой и коронавирусной инфекции) проводили после осмотра терапевта в кабинете иммунопрофилактики. Одна доза вакцины составляет 0,5 мл.

2.2. Методы исследования

Работа выполнена с использованием эпидемиологического, клинического (осмотр пациентов, анализ первичной документации), лабораторного и статистического методов исследования.

Эпидемиологический метод исследования. В исследовании проводился анализ нормативно-правовой и отчетной документации; использовались

описательные и аналитические эпидемиологические приемы; ретроспективный и оперативный эпидемиологический анализ.

В ходе исследования, в научных электронных библиотеках PubMed, E-library, Scopus, проведен поиск и анализ литературы по: проблемам гриппа, пневмококковой и новой коронавирусной инфекции; особенностям и характеристике эпидемического процесса, профилактике. Отдельно проанализирована динамика заболеваемости респираторными инфекциями среди медицинских работников (на примере сотрудников ФГБУЗ НКЦ ФМБА России) за период 2019 – 2022г.

Для проведения ретроспективного эпидемиологического анализа заболеваемости респираторными инфекциями в Краснодарском крае и г. Новороссийске материалами послужили: статистические данные Управления Роспотребнадзора по Краснодарскому краю; данные аппаратно-программного продукта «Информационная система эпидемиологического надзора в Краснодарском крае»; материалы государственного Доклада Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Краснодарскому краю, формы федерального государственного статистического наблюдения - Форма №2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях»; информация, отраженная на официальном сайте, о распространении COVID-19 («Стопкоронавирус.рф») [84].

Для оценки проявлений эпидемического процесса коронавирусной инфекции использовали данные официальных форм статистического учета и отчетности за период 2020-го по 2022г. (форма №058/у, №060/у, №036/у, №064/у), а также:

- данные Федерального регистра лиц, больных COVID-19;
- данные Федерального регистра лиц, вакцинированных против COVID-19 [40].

Информация о случаях заболевания участников (грипп, пневмококковая и коронавирусная инфекция) поступала в виде результатов исследования ПЦР диагностики из ГБУЗ «Инфекционная больница №3» Министерства

здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ ИБ№3 МЗ КК) и в виде экстренных извещений (ф.058/у) из Федерального бюджетного учреждения здравоохранения «Центр гигиены и эпидемиологии в Краснодарском крае», а также путем выборки из Федерального регистра лиц, больных COVID-19.

Полученная в ходе исследования информация оформлена в таблицу с шестнадцатью позициями, для каждого участника исследования (в том числе ФИО, пол, возраст, должность, даты вакцинации и исследования уровня АТ к гриппу, COVID-19 и пневмококковой инфекции; даты заболевания и обращения за медицинской помощью, диагноз при обращении и пр.).

На I и II этапах исследования проводился расчет показателя R_t (коэффициента распространения инфекции), определяющего среднее количество людей, инфицированных от одного больного до его изоляции, рассчитанный за последние восемь суток:

$$R_t = (X_8 + X_7 + X_6 + X_5) / (X_1 + X_2 + X_3 + X_4) \quad (1)$$

где R_t – коэффициент распространения SARS-CoV-2; $X_1 \dots X_8$ – количество зарегистрированных больных коронавирусной инфекцией на определенной территории за соответствующие сутки.

В работе был использован ретроспективный и оперативный эпидемиологический анализ [53]. Для анализа заболеваемости рассчитывались:

- *интенсивные показатели заболеваемости медицинского персонала данного учреждения (на 100 тысяч сотрудников) [41]:*

$$P = A / N \times R \quad (2)$$

где P – показатель заболеваемости сотрудников организации за анализируемый период; A – абсолютное число случаев заболевания среди МР организации за анализируемый период; N – средняя численность сотрудников организации; R – размерность показателя (на 100 тысяч сотрудников учреждения).

Для оценки достоверности результатов исследования вычисляли:

- *стандартную ошибку (m) [41]:*

$$m = \pm \sqrt{qP / N} \quad (3)$$

где m – ошибка репрезентативности (размерность аналогична размерности показателя P); P – рассчитанный показатель заболеваемости сотрудников МО; q – разность между размерностью показателя и его величиной, равная $q = 100000 - 1$; N – численность сотрудников, использованная в расчете данного показателя заболеваемости.

- критерий t (достоверность различий показателей заболеваемости) [41]:

$$t = (P_1 - P_2) / \sqrt{m_1^2 + m_2^2} \quad (4)$$

где P_1, P_2 – сравниваемые показатели заболеваемости (без учета знака разности); m_1, m_2 – стандартные ошибки показателей (P_1, P_2 – соответственно).

При $t \geq 1,96$ различие между показателями статистически значимо ($\geq 95\%$, $p \leq 0,05$) [41].

- доверительный критерий Стьюдента. Значения t критерия (по Стьюденту) определены таблицами, построенными на основе принятых доверительных вероятностей [72]. Методика расчета достоверности показателей в зависимости от размеров выборок приложена ниже (Таблица 6).

Таблица 6 – Методика расчета достоверности показателей в зависимости от размеров выборки [41]

Этапы	При числе наблюдений	
	$n > 30$	$n \leq 30$:
1) расчет относительного показателя	$p = m/n \times 100$, где m – частота изучаемого явления, n – общее число исследований, 100 – коэффициент пересчета в %;	
2)	$Sp = \pm \sqrt{p \cdot qn}$, где q – коэффициент равный 100000 – p ;	$Sp = \pm \sqrt{p \cdot qn - 1}$, где q – коэффициент равный 100000 – p ;
3)	$t = p / Sp$;	
Вывод о достоверности показателя:	Если $t \geq 2$, то показатель достоверен ($p < 0,05$), Если $t < 2$, то показатель не достоверен ($p > 0,05$),	Значение t - критерия», по графе 0,05 и строке n' , находим t показатель достоверен ($P < 0,05$), если $t_p > t_{\text{табл.}}$; показатель не достоверен ($P > 0,05$), если $t_p < t_{\text{табл.}}$.

Эпидемиологическую эффективность вакцинопрофилактики оценивали, используя показатели: индекс и коэффициент эффективности вакцины [3, 41].

Индекс эффективности вакцины (ИЭ) отражает отношение заболеваемости в группе непривитых и привитых данным препаратом, показывая, во сколько раз заболеваемость среди привитых лиц ниже заболеваемости среди непривитых (в размах) [41]:

$$\text{ИЭ} = \text{В}/\text{А}, \quad (5)$$

где А – заболеваемость привитых лиц, В – заболеваемость непривитых лиц (в интенсивных показателях).

Коэффициент эффективности вакцины (КЭ) – показатель защищенности, характеризует удельный вес лиц из числа привитых, защиту которых от новой коронавирусной инфекции обеспечила именно вакцинация данным препаратом (в %) [41]:

$$\text{КЭ} = ((\text{В} - \text{А})/\text{В}) \times 100, \quad (6)$$

где А – заболеваемость привитых лиц, В – заболеваемость непривитых лиц (в интенсивных показателях).

Клинико-лабораторные методы исследования. Все исследования выполнены при наличии письменного информационного согласия на добровольное участие в исследовании от каждого включенного в выборку, с обязательным соблюдением этических норм, изложенных в Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2008) [84].

Общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи. В период наблюдения проводили клиническое и лабораторное обследование сотрудников с симптомами респираторной инфекции. Особенности клинических проявлений COVID-19 и ОРВИ у заболевших сотрудников изучали по данным медицинской документации (формы 025/у и формы 003/у).

Лабораторные исследования проводились в ЦКДЛ ФГБУЗ НКЦ ФМБА России. В период исследования проанализированы результаты общеклинического, биохимического анализов крови у медицинских работников при подозрении на коронавирусную инфекцию. Общеклинический анализ крови включал определение концентрации основных форменных элементов крови, расчет эритроцитарных индексов, гематокрита, уровня гемоглобина и СОЭ. В

биохимическом анализе крови определяли общий билирубин, АСТ, АЛТ, общий белок, мочевины, креатинин, глюкозу, амилазу и щелочную фосфатазу. Также, у заболевших ОРИ, в острый период, анализировался уровень D-димера.

Метод полимеразной цепной реакции (ПЦР). Обследование медицинских работников, с клиникой респираторной инфекции, на SARS-CoV-2 проводили методом ПЦР с использованием тест-систем «Реал-Бест РНК SARS-CoV-2» (ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», Россия) в микробиологической лаборатории ГБУЗ ИБ №3 МЗ КК, а также в ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова с использованием сертифицированного оборудования центра коллективного пользования.

Определение IgG-АТ к новой коронавирусной инфекции. Методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА), в ноябре 2020г. и феврале 2021г. (III этап исследования), проводилось определение коэффициента позитивности (КП) специфических антител класса G к SARS-CoV-2 (IgG-АТ) к коронавирусной инфекции у не болевших COVID-19 сотрудников. Результат считали положительным при $KП \geq 1,1$, при $KП < 0,8$ – отрицательным, при КП от 0,8 до 1,1 – сомнительным.

Для определения уровня АТ к SARS-CoV-2 использовали тест системы SARS-CoV-2-IgG-ИФА-БЕСТ (АО «Вектор-Бест», Россия) и ООО «Хема» (Россия), по ТУ 21.20.23-1533-19619450-2020, согласно прилагаемой инструкции по применению. Обследование проводили в ЦКДЛ ФГБУЗ НКЦ ФМБА России.

Исследование уровня АТ у вакцинированных сотрудников проводилось в период с 60 по 120 день иммунизации против гриппа и пневмококковой инфекции. Серологическое исследование сывороток проведено в ЦКДЛ ФГБУЗ НКЦ ФМБА России. Перед исследованием сыворотки были зашифрованы сотрудниками, не принимающими участия в постановке серологических реакций.

Определение титра антител к вирусу гриппа и оценка иммуногенности гриппозной вакцины. По стандартной методике определяли уровень антигемагглютинирующих антител в сыворотках крови в РТГА. Были использованы сыворотки с диагностикумом, приготовленным на основе

антигенов эпидемических штаммов вируса гриппа: A/H1N1/pdm09 Гуандонг-Маонань/SWL1536/19; A/H3N2/Гонконг/2671/19; B/Вашингтон/02/19. Обработка сывороток RDE (реактив Receptor Destroying Enzyme, Denka Seiken, Япония).

Определение титра АТ к сезонным штаммам вируса гриппа (подтипов А и В) группе участников исследования проводилось по окончании второго эпидемического подъема COVID-19 (n=269). Забор крови для оценки иммуногенности проводился через шесть месяцев после иммунизации. Серологическое исследование сывороток проведено в ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова.

Все сыворотки, перед исследованием, были зашифрованы сотрудниками, не принимающими участия в постановке серологических реакций. Иммуногенность оценивали в соответствии с требованиями Европейского комитета к противогриппозным вакцинам (CPMP/BWP/214/96).

Антигенную активность вакцины в данной работе характеризовали по показателям уровня серопротекции от 90 до 100 дней.

Определение IgG-АТ к капсульным полисахаридам пневмококка

Для анализа сывороток использовали метод твердофазного ИФА. Планшеты разборные для ИФА, производства «Greiner» (Германия). Для сорбции пластин навеску каждого из препаратов КПС (1, 3, 4, 5, 6А, 6В, 7F, 9V, 14, 18С, 19А, 19F и 23F) растворяли в фосфатно-солевом буферном растворе (ФСБ) с рН= 7,2-7,4 до концентрации 5 мкг/мл. В качестве отрицательного контроля использовали пул сывороток 100 клинически здоровых людей в том же разведении.

Методы статистической обработки результатов исследований. Анализ данных, полученных в ходе исследования, выполнялся на персональном компьютере Lenovo@ с использованием пакета прикладных программ Microsoft® Office 2010. Визуализация результатов выполнена в табличной и графической форме. Для расчетов использованы электронные таблицы Excel 2010 и статистический пакет SPSS v.26. Для статистической обработки данных также использовался пакет прикладных программ GraphPadPrism 9 (GraphPad Software, Inc. Diego, CA) и статистической среды R (v.3.6, лицензия GNU GPL2).

Для статистической обработки демографических характеристик использовали общепринятые методы описательной статистики. Учитывались: пол, возраст, данные анамнеза (артериальная гипертензия, инфаркт, инсульт, астма, онкологические и аутоиммунные заболевания и пр.). Проверка на нормальность распределения проводилась графически (построение диаграмм) и аналитически (с помощью теста Шапиро-Уилка). В результате тестирования на соответствие нормальному распределению количественных показателей гипотеза о том, что данные являются выборкой из нормально распределенной совокупности, была отвергнута. В связи с этим для сравнения групп были использованы непараметрические критерии (Краскелла-Уоллиса и Манна-Уитни), для характеристики показателей (количественных признаков) – структурные описательные статистики (медиана и квартили). Для оценки длительности времени от вакцинации до заболевания использованы множительные оценки Каплана-Мейера, для сравнения длительностей в группах использован логранговый критерий (Мантеля-Кокса). В случае статистической значимости критерия Мантеля – Кокса строилась регрессия пропорциональных рисков Кокса с вычислением относительного риска и его 95% доверительного интервала – HR [95%CI].

Сравнение двух групп по качественным номинальным показателям проводили в ходе анализа таблиц сопряженности критерием χ^2 Пирсона; точным критерием Фишера проводили попарные сравнения.

При небольшом числе наблюдений доверительный интервал для долей рассчитан по методу Уилсона, позволяющему, в том числе, оценить интервал для очень малых и, напротив, больших частот. Формула доверительного интервала по методу Уилсона имеет следующий вид:

$$\frac{p + \frac{z_{1-\alpha/2}^2}{2N} - z_{1-\alpha/2} \sqrt{\frac{p(1-p)}{N} + \frac{z_{1-\alpha/2}^2}{4N^2}}}{1 + \frac{z_{1-\alpha/2}^2}{N}} \leq w \leq \frac{p + \frac{z_{1-\alpha/2}^2}{2N} + z_{1-\alpha/2} \sqrt{\frac{p(1-p)}{N} + \frac{z_{1-\alpha/2}^2}{4N^2}}}{1 + \frac{z_{1-\alpha/2}^2}{N}} \quad (7)$$

где $z_{1-\alpha/2}$ – критическая точка нормального распределения с доверительной вероятностью α (для 95% доверительного интервала принимает значение 1,96);

p – частота встречаемости (доля) признака в выборке;

N – объем выборки (количество наблюдений).

Необходимо отметить, что чем по меньшему количеству наблюдений оценивается доверительный интервал, тем шире границы интервала. Границы доверительного интервала сужаются при возрастании количества наблюдений.

Статистический показатель – отношение шансов с 95% доверительным интервалом использовался для оценки связи между фактором риска и определенным исходом.

Оценка изменения какого-либо явления на протяжении определенного промежутка времени анализировалась с использованием динамического ряда, расчета степени достоверности тенденции. Для оценки степени достоверности тенденции применялось значение коэффициента корреляции R – квадрат (R^2) [84]. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Этическая экспертиза. Вакцинация сотрудников осуществлялась в соответствии с Федеральным законом от 17.09.1998 № 157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней», Федеральным законом № 323-ФЗ от 01.11.2011 «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» (с изменениями от 03.04.2017г.), статьей 20 – «Информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство и на отказ от медицинского вмешательства»; Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21.03.2014г. №125н «Об утверждении Национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» [37, 66].

Проведенное исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» №3 от 14.02.2022г. От медицинских работников организации оформлено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

**ГЛАВА 3. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ
ХАРАКТЕРИСТИКА КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 НА
ТЕРРИТОРИИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ И КРАСНОДАРСКОГО
КРАЯ, И ПРОЯВЛЕНИЯ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА У
МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ (МАРТ 2020г. –
ЯНВАРЬ 2022 г.)**

**3.1. Сравнительная эпидемиологическая характеристика коронавирусной
инфекции COVID-19 на территории Российской Федерации и
Краснодарского края в период пандемии**

Начало эпидемии в РФ, ассоциировано с распространением «дикого» штамма SARS-CoV-2 (получившим название Уханьский) и генетических линий, близкородственных ему. С ними связаны первые два периода подъема заболеваемости.

Результаты эпидемиологического анализа заболеваемости в Краснодарском крае и РФ выявили существенные различия показателей. Уровень заболеваемости коронавирусной инфекцией COVID-19 в Краснодарском крае, в анализируемый период (март 2020г. – январь 2022г.) регистрировался на значимо меньшем уровне, чем показатели РФ, в 2,8 раз, (6,2 и 17,7 на 100 тысяч населения). Среднесуточные показатели заболеваемости COVID-19 с начала пандемии и по ноябрь 2021г. на территории края были относительно стабильны (от 0,1 до 5,0 на 100 тысяч населения), при этом не регистрировалось выраженных подъемов или спадов заболеваемости. На территории РФ в анализируемый период заболеваемость, напротив, характеризовалась значительными колебаниями (от 2,4 в апреле 2020г. до 27,6 на 100 тысяч населения в ноябре 2021г.), превосходя такую в Краснодарском крае (Рисунок 2).

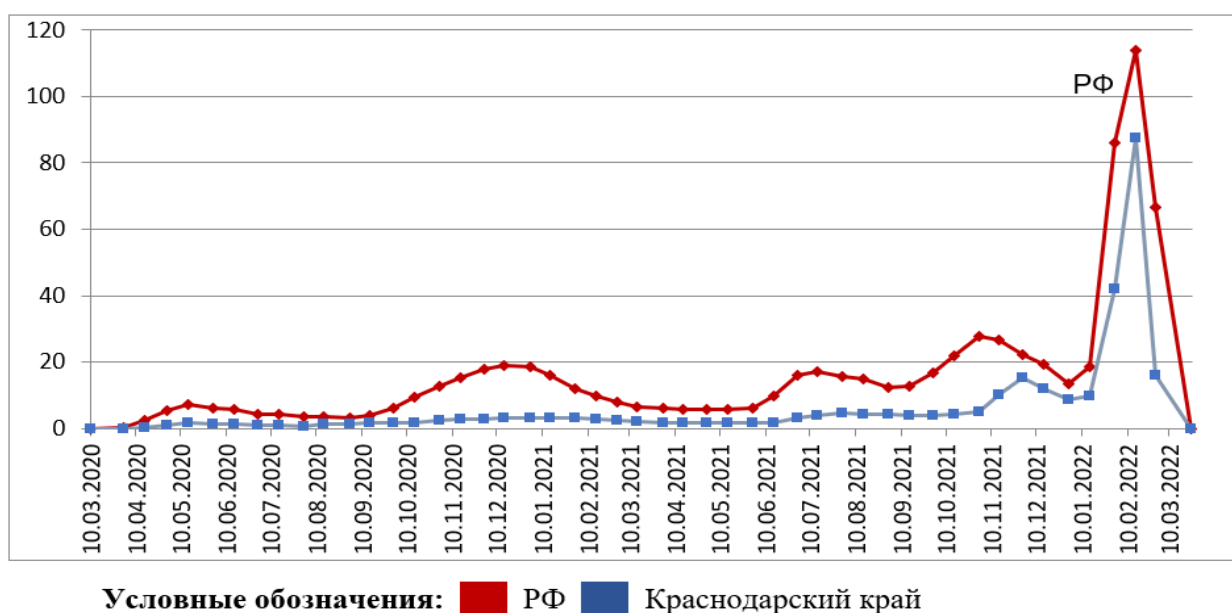


Рисунок 2 – Заболеваемость коронавирусной инфекцией COVID-19 в РФ и Краснодарском крае, в период с марта 2020г. по март 2022г. (на 100 тысяч населения)

В рассматриваемый период, показатели заболеваемости коронавирусной инфекцией были наиболее низкими и по сравнению с другими субъектами, входящими в состав Южного Федерального округа (ЮФО).

На территории ЮФО в период I эпидемического подъема заболеваемости коронавирусной инфекции наиболее высокий показатель отмечался в Республике Калмыкия - 205,0 (Рисунок 3).

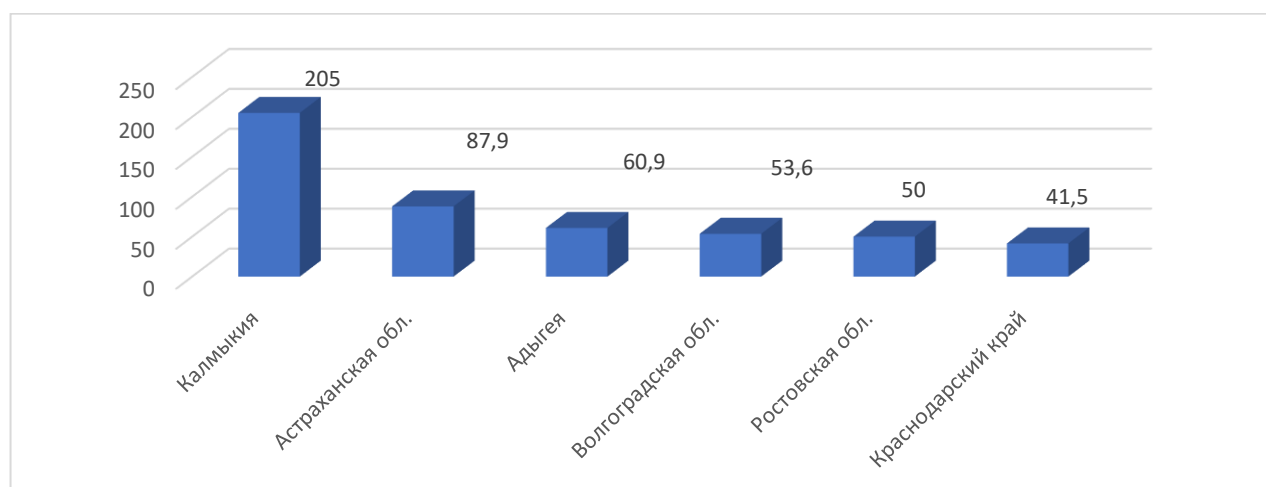


Рисунок 3 – Показатель заболеваемости COVID-19 на 100 тысяч населения на территориях ЮФО (I эпидемический подъем)

Заболеваемость на других территориях округа была существенно ниже – от 87,9 (Астраханская область) до 41,5 (Краснодарский край) на 100 тысяч населения. Самые низкие показатели были установлены в Крыму и г. Севастополе - 12,5 и 29,4 на 100 тысяч населения, соответственно.

Проведен анализ эффективности мероприятий по ограничению передвижения между субъектами РФ, граничащими с краем, с применением показателя коэффициента распространения COVID-19 как основного индикатора эпидемического процесса. Установлено, что коэффициент распространения инфекции (R_t) с начала пандемии и до середины июня 2020г. был близок между Ростовской областью, Краснодарским и Ставропольским краями с некоторыми кратковременными несущественными изменениями данного показателя. К середине июля 2020 г. отмечалась стабилизация показателя R_t на одинаковом уровне на всех рассматриваемых территориях, за исключением Республики Калмыкия, где прослеживается территориальная особенность динамики оценочного критерия [86].

Таким образом, в период I эпидемического подъема в Краснодарском крае коэффициент распространения заболевания был более чем в 2 раза ниже данного показателя по России (0,97 и 2,18 соответственно).

Первый официально зарегистрированный случай заболевания коронавирусной инфекцией в Краснодарском крае выявлен 12 марта 2020г. Суточный показатель заболевших COVID-19 в I эпидемический подъем (май-июль 2020г.) на территории края составил 2,1 на 100 тысяч населения, что существенно ниже (в 3,7 раза, $p < 0,005$) показателя в целом по РФ – 7,9 [30].

Исходя из полученных результатов, можно сделать вывод о том, что интенсивность развития эпидемического процесса на территории Краснодарского края в большей степени зависела от удаленности районов по отношению к крупным муниципальным образованиям (г. Краснодар, г. Новороссийск, г. Сочи и др.) и в меньшей - от эпидемического процесса на смежных с областью территориях. Вероятно, что данные показатели были достигнуты благодаря своевременному и эффективному введению ограничительных мероприятий по

перемещению граждан между субъектами Российской Федерации, а также мерами ограничения, принятыми на территории Краснодарского края [86].

Период II эпидемического подъема в РФ продолжался девять месяцев, с сентября 2020 г. по май 2021 г. (и.п. 263,4 на 100 тысяч населения) при этом пик заболеваемости пришелся на декабрь 2020г. На территории Краснодарского края отмечается более ранний подъем заболеваемости (август 2020г.), что можно связать с более активной миграцией в курортный сезон. Рост заболеваемости пришелся на конец осени 2020г. (ноябрь 2020 г.). За период с 7 ноября 2020 г. по 18 января 2021г. количество заболевших увеличилось на 12823 человека, т.е. на 11,7% от общего числа за весь период пандемии. Начиная с февраля 2021г. наметилась тенденция к значительному снижению суточного прироста заболевших на 6,8%, темп прироста держался на цифре 0,5%, что является благоприятным эпидемиологическим признаком. Данная ситуация позволила включить Краснодарский край в число пяти субъектов РФ с самым низким уровнем заболеваемости COVID-19. Ситуация по заболеваемости характеризовалась стабилизацией показателей до июня 2021г. (до III эпидемического подъема).

Очередной всплеск заболеваемости COVID-19 на территории РФ, охвативший период с июня по сентябрь 2021г., соответствовал III эпидемическому подъему. Данный период характеризуется распространением варианта Дельта вируса SARS-CoV-2. Результатами анализа показано, что на территории Краснодарского края данный вариант вируса начал циркулировать с небольшой задержкой (рост числа заболевших отмечался в последней декаде июля 2021г.) в сравнении с РФ. Среднесуточный показатель в этот период составил 3,2 на 100 тысяч населения. Динамика заболеваемости характеризовалась стремительным ростом. Антирекорд был зафиксирован в июле, суточный прирост заболевших коронавирусом в этот период составил 265 человек (4,7), на конец августа заболеваемость сохранялась на уровне июля 2021г. – 249 заболевших (4,6).

Окончание III эпидемического подъема в целом по РФ пришлось на сентябрь 2021г., в то время как заболеваемость в Краснодарском крае вышла на уровень плато, которое сменилось новым повышением заболеваемости в сентябре 2021г.

Новый рост числа заболевших на территории РФ, определенный как IV (осенне–зимний) эпидемический подъем, связан с Дельта вариантом SARS-CoV-2, продолжившим свое распространение с октября 2021г. по январь 2022 г. (4 месяца). Однако для Краснодарского края период июль – январь 2022г. рассматривается как единый III эпидемический подъем, связанный с циркуляцией Дельта варианта.

Анализ заболеваемости COVID-19 в начале III эпидемического подъема (июль 2021г.) показал неравномерность распространения заболевания на территории Краснодарского края. Выделяются города с большей плотностью населения, в которых зарегистрировано наибольшее количество инфицированных за сутки: г. Краснодар (58 случаев), г. Сочи (34 случая). В других территориях края, где плотность населения незначительная, распространение COVID-19 носило спорадический характер – от 5 случаев (г. Новороссийск) до 6-12 случаев на разных территориях.

Однако, несмотря на значительное количество вновь выявленных пациентов с заболеванием COVID-19 в крупных городах Краснодарского края, наибольший показатель заболеваемости регистрировался в малых городах: г.Усть – Лабинске (28,9), Горячем Ключе (11,3), Армавире (8,5), что аналогично I эпидемическому подъему (Рисунок 4).

В период III эпидемического подъема на территории края отмечался значительный рост заболеваемости (в 2,8 раз), превышавший показатели первых двух подъемов COVID-19 (69,2 и 195,2 на 100 тысяч населения соответственно; $p < 0,05$). Однако так же, как и в начале пандемии, уровень заболеваемости оставался ниже среднего по РФ (334,0 и 901,2 на 100 тысяч населения).

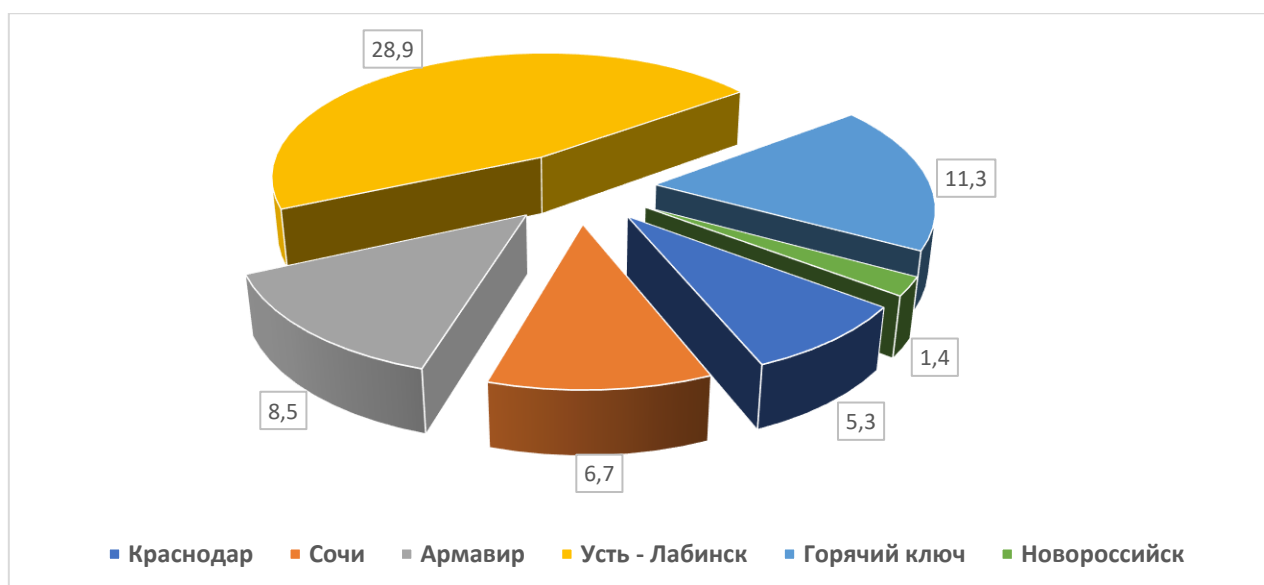


Рисунок 4 – Распределение заболеваемости коронавирусной инфекцией по муниципальным образованиям Краснодарского края в период III эпидемического подъема (на 100 тысяч населения)

Помимо показателей заболеваемости в период пандемии важная роль отводится анализу показателей смертности, которые позволяют оценить качество и эффективность противоэпидемических мероприятий, уровень оказываемой медицинской помощи, а также определить группы риска заражения новой коронавирусной инфекцией.

Как и динамика заболеваемости, динамика смертности в период пандемии в РФ характеризовались несколькими периодами подъема и снижения (Рисунок 5).

Динамика смертности от COVID-19 в РФ характеризуется выраженной тенденцией к росту, о чем свидетельствуют показатели в разные периоды эпидемических подъемов. В I эпидемический подъем заболеваемости COVID-19 в РФ показатель смертности увеличивался с ростом заболеваемости.

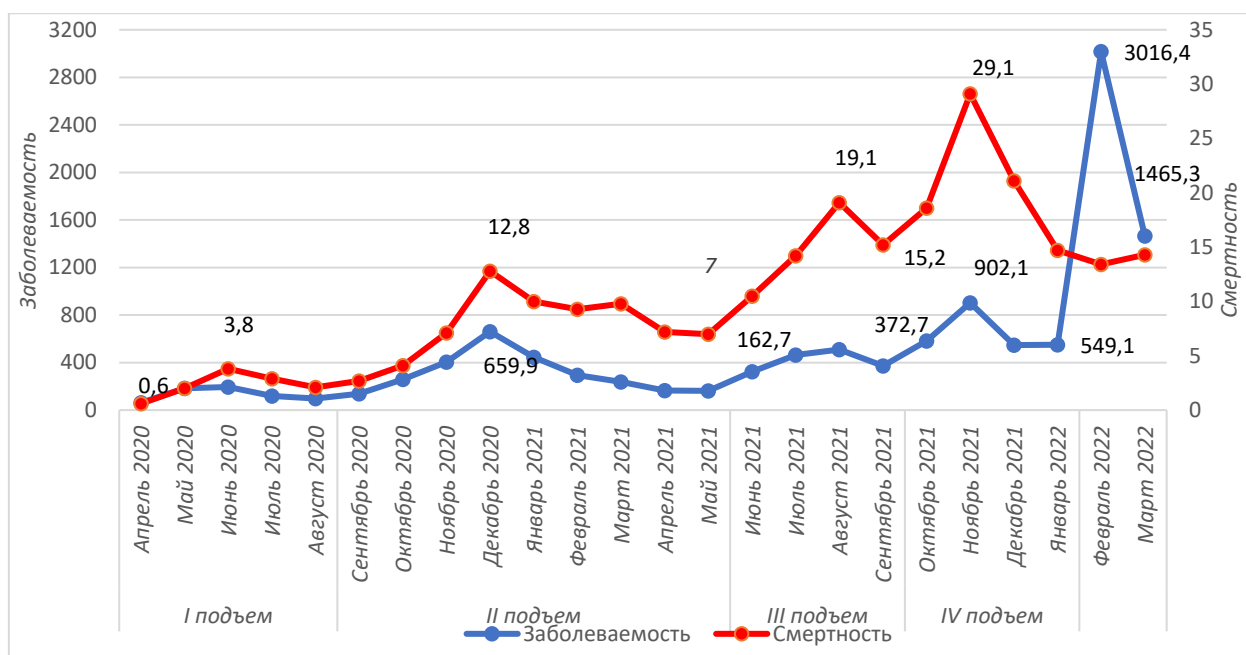


Рисунок 5 – Динамика заболеваемости и смертности от COVID-19 в РФ в период с марта 2020г. по март 2022г. (на 100 тысяч населения)

Его максимальные значения регистрировались после достижения пика заболеваемости – в июне 2020 г. (3,8 случая на 100 тысяч населения). Смертность в РФ в I волну (март 2020г. по август 2020г.) была самой низкой за рассматриваемый период (март 2020г. по январь 2022г.) и составила максимально 3,8 на 100 тысяч населения, что в 2,7 раза ниже среднего (10,1 на 100 тысяч населения) за анализируемый период [37].

Второй эпидемический подъем (сентябрь 2020г. по май 2021г.) характеризовался интенсивным ростом смертности от COVID-19 в 3,4 раза в сравнении с показателем в I эпидемический подъем. Пик смертности был достигнут в декабре 2020г. (12,8 случаев на 100 тысяч населения) и совпал с месяцем пика заболеваемости в данный подъем (659,9 случаев на 100 тысяч населения).

Период III эпидемического подъема заболеваемости COVID-19 в РФ (июнь 2021г. по сентябрь 2021г.) был связан с распространением серотипа варианта Дельта SARS-CoV-2, который в сравнении с предшествующими вариантами вируса обладал более высокой патогенностью. Рост смертности в сравнении со II эпидемическим подъемом составил 49,2%. Наибольший показатель смертности,

регистрировался в августе 2021г. - 19,1 на 100 тысяч населения, при этом показатель заболеваемости в этот период был на 22,8% ниже пикового показателя II эпидемического подъема (509,6 на 100 тысяч населения).

В период IV эпидемического подъема заболеваемости COVID-19 (октябрь 2021г. по январь 2022г.) рост смертности превосходил все показатели предыдущих эпидемических подъемов. Пик данного показателя пришелся на ноябрь 2021г. (29,1 на 100 тысяч населения), рост в сравнении с III периодом составил 52,3%, при этом пик заболеваемости превышал ранее достигнутые показатели (902,1 на 100 тысяч населения).

Анализируя показатели смертности по ФО и регионам РФ выявлено, что на территории ЮФО отмечались сдвиги границ эпидемических подъемов и соответственно значения пиковых показателей смертности. Согласно отчетным данным официальной статистики, средний показатель смертности от COVID-19 в ЮФО за весь анализируемый период (март 2020г. - январь 2022г.) составил 15,3 на 100 тысяч населения. Однако на протяжении эпидемии выделялись периоды, когда смертность на территории ЮФО была минимальной: в I эпидемический подъем заболеваемости в РФ (1,34 на 100 тысяч населения) и, напротив, периоды, когда смертность превышала показатели других ФО (III и IV периоды). Следует отметить, что наибольший уровень смертности в ЮФО регистрировался в период распространения варианта Дельта, что согласуется с данными по РФ в целом.

В структуре регионов ЮФО показатели смертности колебались в зависимости от эпидемических периодов. В начале пандемии заболеваемости COVID-19 (до сентября 2021г.) самые высокие показатели смертности регистрировались в Республике Калмыкия (3,1). Наиболее низкая смертность в I эпидемический подъем была зарегистрирована на территории Республики Крым (0,1) и в Краснодарском крае (0,3).

В первые месяцы пандемии (март – апрель 2020г.) на территории Краснодарского края, летальных случаев от COVID-19 не зарегистрировано (Рисунок 6). Выраженная тенденция роста данного показателя отмечается с июня 2020г. (от 0,9 в июне 2020г. до 30,9 на 100 тысяч населения в ноябре 2021г.).

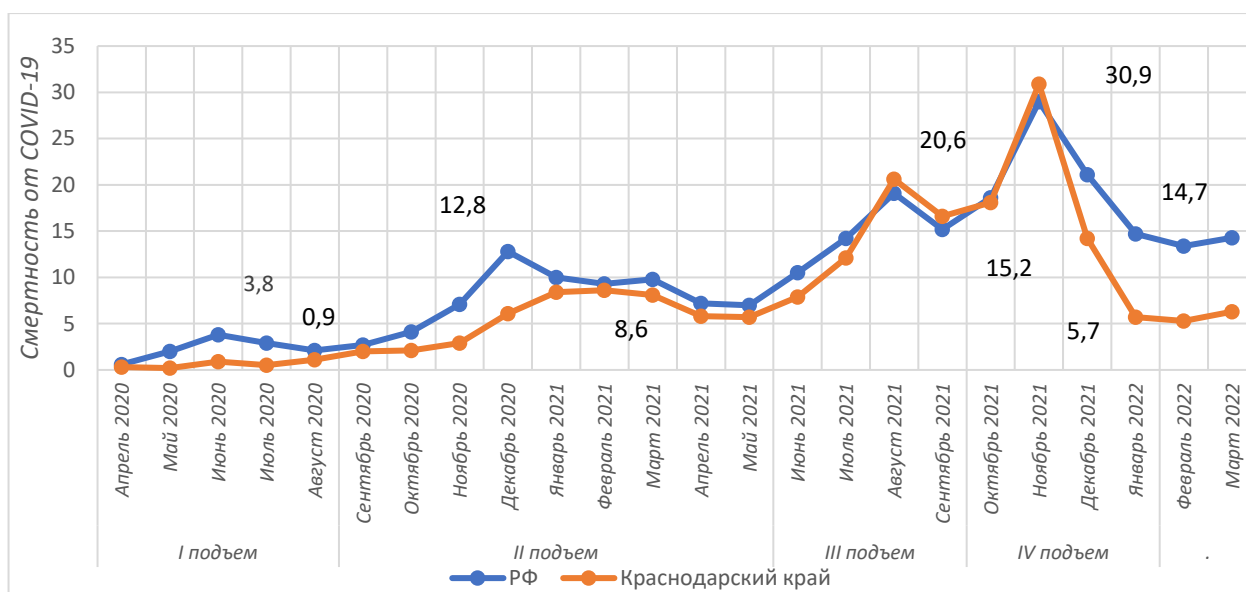


Рисунок 6 – Динамика смертности от коронавирусной инфекции в различные периоды пандемии в Краснодарском крае и РФ (на 100 тысяч населения)

Анализируя показатель смертности в Краснодарском крае в разрезе эпидемических подъемов, следует отметить, что уровень смертности в каждом из рассматриваемых эпидемических подъемов характеризовался существенным увеличением данного показателя. Так, в период II эпидемического подъема пик показателя смертности превосходил данный показатель предыдущего периода в 9,5 раз – 0,9 и 8,6 на 100 тысяч населения, но был существенно ниже в сравнении с показателем по РФ (12,8 на 100 тыс. населения; $p < 0,05$).

Следующий, III эпидемический подъем продемонстрировал еще более высокий показатель смертности в Краснодарском крае, который превысил максимальное значение предыдущего в 2,4 раза (от 8,62 до 20,61 на 100 тысяч населения), что в 1,8 раз выше в сравнении с показателем по РФ (11,5 на 100 тысяч населения) и значимо выше ($p < 0,05$) среднего показателя по ЮФО (15,3 на 100 тысяч населения).

С началом IV эпидемического подъема сохраняется тенденция роста смертности от COVID -19 на территории Краснодарского края. Показатель от 20,6 (в III периоде подъема) вырос до 30,9 на 100 тысяч населения (на 50,0%), что сопоставимо с показателем по РФ (29,1 на 100 тысяч населения).

Следует отметить, что в целом динамика смертности в Краснодарском крае повторила динамику заболеваемости COVID-19 на данной территории.

Поскольку доказано, что смертность населения зависит, прежде всего, от вирулентности доминирующего геноварианта вируса SARS-CoV-2, то это в полной мере согласуется с уровнем смертности в I эпидемический подъем заболеваемости, при котором смертность и летальность на всей территории РФ и в ФО была минимальной (1,7%). Далее меняющиеся штаммы возбудителя COVID-19 характеризовались большей вирулентностью, следовательно, увеличивали и показатели смертности, и летальность. Самые высокие показатели летальности в РФ были зарегистрированы при доминирующем геноварианте «Дельта», в ходе III-го (3,4%) и IV-го (3,5%) подъемов заболеваемости.

Летальность в Краснодарском крае в период наблюдения (с марта 2020г. по январь 2022г.) значительно отличалась от других регионов. В период I эпидемического подъема заболеваемости коэффициент летальности (CFR) не превышал показатель по РФ (1,5%). Однако, если в первые месяцы 2020г. отмечались относительно низкие показатели смертности, то, по мере распространения вируса, ситуация ухудшилась. Уже в период II подъема заболеваемости (в декабре 2020г.) смертность от коронавирусной инфекции хоть и не превышала показатели РФ, но коэффициент летальности увеличился в 4 раза (6,1%). К III эпидемическому подъему, пришедшемуся на 2021г., летальность в Краснодарском крае существенно возросла, превысив общероссийские значения в 3,4 раза (11,5% против 3,4%; $p < 0,05$). Данная тенденция может быть объяснена рядом факторов, включая не только распространение новых, более агрессивных штаммов вируса, а также возросшую нагрузку на систему здравоохранения региона. При этом необходимо учитывать особенности демографической структуры Краснодарского края, характеризующегося высокой долей пожилого населения, которое более подвержено тяжелому течению COVID-19 и неблагоприятным исходам, а также снятие ограничений, изначально введенных из-за пандемии коронавируса.

Дальнейший анализ данных эпидемического подъема заболеваемости COVID-19 показывает некоторое снижение летальности (на 38,3%) к концу 2021г., что может быть связано с приобретением коллективного иммунитета и началом массовой вакцинации населения. Однако, несмотря на положительную динамику, коэффициент летальности в Краснодарском крае продолжал оставаться выше, чем в среднем по стране (7,1%).

Таким образом, результатами исследования установлено, что на всем протяжении анализируемого периода (март 2020г. – январь 2022г.) на территории Краснодарского края заболеваемость COVID-19 существенно отличалась от таковой в РФ. В исследуемый период отмечалось лишь три эпидемических подъема заболеваемости вместо четырех, зарегистрированных в целом по Российской Федерации. На рассматриваемой территории за период наблюдения установлены временные сдвиги границ эпидемических периодов заболеваемости COVID-19 в сравнении с периодами, выявленными на территории РФ. Средний показатель заболеваемости в Краснодарском крае регистрировался в 2,8 раз ниже в сравнении с показателем по РФ (6,2 и 17,7 на 100 тысяч населения соответственно). Данные показатели были достигнуты благодаря своевременному и эффективному введению ограничительных мероприятий по перемещению граждан между субъектами Российской Федерации, а также мерами ограничения, действующими на территории Краснодарского края [86]. Положительную роль в распространении инфекции сыграли и климатические особенности региона.

Анализ смертности от COVID-19 на территории Краснодарского края также выявил определенные особенности: с течением пандемии, на протяжении всего периода наблюдения, отмечался рост смертности на территории края (0,9 в июне 2020г. - 30,9 на 100 тысяч населения в ноябре 2021г.), до показателей, в 1,8 раз превышающих средние по РФ ($p < 0,05$); в 7,6 раза за рассматриваемый период вырос коэффициент летальности, превысив в III эпидемическом подъеме средний по РФ (11,5% против 3,4%; $p < 0,05$). Данная тенденция связана не только с распространением новых, более агрессивных штаммов вируса, но и состоянием системы здравоохранения региона, недостаточным уровнем тестирования на

коронавирусную инфекцию (как лиц из групп риска, так и обращающихся за медицинской помощью с симптомами ОРИ), а также особенностями демографической структуры Краснодарского края и статусом «курортной территории».

3.2. Характеристика эпидемического процесса коронавирусной инфекции COVID-19 у медицинских работников (на примере лечебного учреждения Краснодарского края) в период пандемии

В связи с отсутствием в формах федерального статистического наблюдения отдельно выделенной позиции о количестве и нозологических формах заболеваний среди медицинских работников в масштабе РФ, анализ заболеваемости данной группы риска в период пандемии COVID-19 в целом по РФ отсутствует. Имеющиеся отдельные результаты исследований среди медицинских работников страны не систематизированы, разрознены по территории и представлены в разные эпидемические периоды пандемии. Отсутствие информации не позволяет судить о проявлениях эпидемического процесса COVID-19 среди медицинских работников в целом по РФ.

Нами проведены исследования среди медицинских работников на базе ФГБУ «Новороссийский клинический центр федерального медико-биологического агентства» (г. Новороссийск). В состав клинического центра входит многопрофильный стационар и поликлиника на 750 посещений в смену. Из 547 участников, включенных в исследование, 427 – работники стационара и 120 - сотрудники поликлиники.

Проведенный анализ гендерного распределения медицинских работников организации выявил значительное преобладание женщин среди участников исследования как среди работников стационара (88,1% против 11,9% мужчин), так и среди работников поликлинического звена (88,3% и 11,7% соответственно), Таблица 7.

Таблица 7 – Гендерная и возрастная характеристика изучаемых групп медицинских работников, включенных в исследование

Признак	Сотрудники стационара	Сотрудники поликлиники
Всего	n=427	n=120
Мужчины	11,9% (n=51) [95% ДИ (CI) = 9,25 – 15,45]	11,7% (n=14) [95% ДИ (CI) =7,33 – 19,26]
Женщины	88,1% (n=376) [95% ДИ (CI) = 77,81 – 85,29]	88,3% (n=106) [95% ДИ (CI)=83,89 – 95,82]
Средний возраст	49,4±11,55	51,6±13,35

Средний возраст медицинских работников составил 50,5, причем в анализируемых группах различия не значимы – 49,4% и 51,6%, соответственно ($p>0,05$). Результаты анализа распределения участников исследования по возрастным группам выявили, что большая половина медицинских работников находится в возрасте 40-59 лет – 54,1%, Таблица 8.

Таблица 8 – Распределение медицинских работников по возрастам

Возраст	Сотрудники стационара, n=427		Сотрудники поликлиники, n=120	
	абс.	%	абс.	%
20-29	17	3,9	12	10,0
30-39	72	16,9	17	14,1
40-49	119	27,9	26	21,7
50-59	125	29,3	26	21,7
60-69	81	19,0	33	27,5
>70 лет	13	3,0	6	5,0
Итого	427	100	120	100

Следует отметить, что наибольший удельный вес медицинских работников в стационаре составляют возрастные группы 40-49 лет и 50 – 59 лет (27,9% и 29,3% соответственно), при этом возраст сотрудников поликлиники сравнительно выше - в структуре преобладают три возрастные группы: 40 – 49лет; 50 – 59лет и 60 – 69лет (21,7%, 21,7% и 27,5% соответственно; $p>0,05$).

На возраст 20-29 лет и старше 70 лет приходится минимальное количество медицинских работников, в среднем – 5,3% и 3,5%, соответственно. Причем, удельный вес медицинских работников стационара в группе 20-29 лет и старше 70

лет составляет 3,9% и 3,0% соответственно, что в сравнении с сотрудниками поликлиники существенно ниже – 10,0% и 5,0%, соответственно ($p < 0,05$).

Анализ возрастной структуры медицинских работников по группам вакцинации выявил, что во всех анализируемых группах прослеживается аналогичная тенденция – на возрастные группы 40-49 лет и 50-59 лет приходится большая половина участников (Таблица 9).

Следует отметить, что в группе вакцинированных против гриппа (Гр. II) и в группе, получивших сочетанную вакцинацию против гриппа и пневмококковой инфекции (Гр. IV), отсутствуют сотрудники поликлиники.

Таблица 9 – Распределение медицинских работников по возрасту и группам в зависимости от наличия вакцинации

Возраст	Гр. I (непривитые)		Гр. II (V грипп)		Гр. III (V пневмококк)		Гр. IV (V сочетанная)	
	стац-р	пол-ка	стац-р	пол-ка	стац-р	пол-ка	стац-р	пол-ка
20-29	8	12	4	0	1	0	4	0
30-39	32	14	17	0	5	3	18	0
40-49	34	23	27	0	21	3	37	0
50-59	61	22	24	0	10	4	30	0
60-69	32	30	24	0	8	3	17	0
>70 лет	8	5	2	0	1	1	2	0
ИТОГО	175	106	98	0	46	14	108	0
ВСЕГО	281		98		60		108	

Анализ профессиональных групп медицинских работников выявил, что наибольший удельный вес в медицинской организации приходится на младший медицинский персонал (42,3%), доля врачей и средних медицинских работников составляет 17,9% и 39,8% соответственно.

В стационаре медицинской организации доля младшего медицинского персонала - 50,6%, среднего - 35,4% и 14,0% составляют врачи. Распределение сотрудников по профессиональным группам в поликлинике значительно отличается от распределения стационара (Таблица 10).

Таблица 10 – Распределение медицинских работников по профессиональным группам

Профессиональная группа	Сотрудники стационара		Сотрудники поликлиники	
	абс.	%	абс.	%
Врачи	60	14,0	38	31,7
Средний медицинский персонал	151	35,4	67	55,8
Младший медицинский персонал	216	50,6	15	12,5
Итого	427	100	120	100

В представленных данных показано, что наибольший процент МР поликлиники (55,8%) приходится на средний медицинский персонал, на долю врачей - 31,7%, младший медицинский персонал - 12,5%.

С началом 2020г., в связи с пандемическим распространением COVID-19, изменилась структура заболеваемости острыми респираторными инфекциями в целом, в которую была включена группа COVID-19. Это отразилось на заболеваемости медицинских работников, которая за II полугодие 2020г. увеличилась в 7,4 раза, показатель инцидентности 367,4‰ (201 случай ОРИ из 547) по сравнению с заболеваемостью в первом полугодии 2020г. – 49,4‰ (27 из 547), в период которого случаи COVID-19 не регистрировались.

В период с апреля по июль 2020г. в медицинских организациях была приостановлена плановая медицинская помощь (на основании Постановления Правительства РФ от 03.04.2020г. №432 «Об особенностях реализации базовой программы обязательного медицинского страхования в условиях возникновения угрозы распространения заболеваний, вызванных коронавирусной инфекцией») в связи с чем, в ФГБУЗ НКЦ ФМБА России отсутствовал риск профессиональной заболеваемости коронавирусной инфекцией. К началу второго эпидемического подъема COVID-19 (август 2020г.) медицинские работники возобновили свои профессиональные обязанности в полном объеме. В данный период на территории города отмечался рост заболеваемости коронавирусной инфекции как среди населения в целом, так и среди медицинских работников.

После I эпидемического подъема, на первом этапе исследования (с августа по сентябрь 2020г.) все медицинские работники (547) были распределены на четыре группы: I группа - непривитые ни одним из препаратов, II группа - вакцинированы против гриппа (n=98), III группа – вакцинированы против пневмококковой инфекции (n=60), IV группа - привиты против гриппа и пневмококковой инфекции (n=108), Рисунок 7.

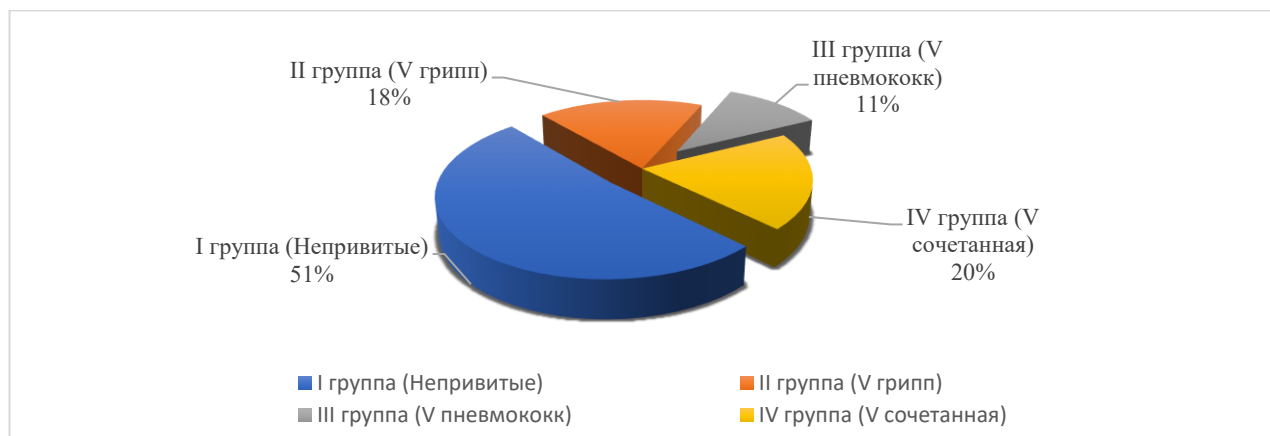


Рисунок 7 – Распределение медицинских работников по группам исследования

В целом, охват вакцинацией медицинских работников составил 49% (266 из 547), в том числе вакцинированные против пневмококковой инфекции - 31% (168 из 547), против гриппа - 37,6% (206 из 547), сочетанную вакцинацию (гриппа и пневмококковой инфекции) получили 19,7 % (108 из 547).

II эпидемический подъем COVID-19 в Краснодарском крае (второй этап исследования: сентябрь 2020г. по январь 2021г.). Анализ заболеваемости COVID-19 среди медицинских работников центра в период II эпидемического подъема (сентябрь 2020г. по январь 2021г.) выявил 11,2% заболевших коронавирусной инфекцией (n=61). Среди заболевших COVID-19 50,8% случаев (31 из 61) составили непривитые сотрудники и 49,2% (30 из 61) вакцинированные против гриппа и/или пневмококковой инфекции, без статистически значимых различий между сравниваемыми группами.

Заболееваемость коронавиральной инфекцией COVID-19 среди профессиональных групп медицинских работников поликлиники и стационара. В разрезе структурных подразделений, сравнительный анализ заболеваемости COVID-19 среди медицинских работников, показал, что число случаев у сотрудников стационара и поликлиники составило: 42 (9,8%) из 427 сотрудников стационара и 19 (15,8%) из 120 сотрудников поликлиники соответственно. Показатель инцидентности в двух сравниваемых группах определялся – 98,4‰ в стационаре против 158,3‰ в поликлинике ($p=0,04$), что подтверждает значительную интенсивность распространения инфекции в амбулаторно-поликлинических условиях (Таблица 11).

Таблица 11 – Общая заболеваемость медицинских работников COVID-19 в период II эпидемического подъема

Всего	Сотрудники стационара			Сотрудники поликлиники			χ^2 ; p
	Числен-ть	Кол-во забол. COVID-19, абс.	Инциден-ть ‰ 95%ДИ	Числен-ть	Кол-во забол. COVID-19, абс.	Инциден-ть ‰ 95%ДИ	
547	427	42	98,4 [74,3-131,5]	120	19	158,33 [107,0-241,5]	3,4 p=0,04

Несмотря на принятые меры (вакцинация, СИЗ, контроль за состоянием здоровья, санитарное дистанцирование и пр.) по предупреждению распространения инфекции в медицинской организации, в период II подъема COVID-19, число заболевших медицинских работников поликлиники значительно превысило число заболевших сотрудников стационара (Рисунок 8).

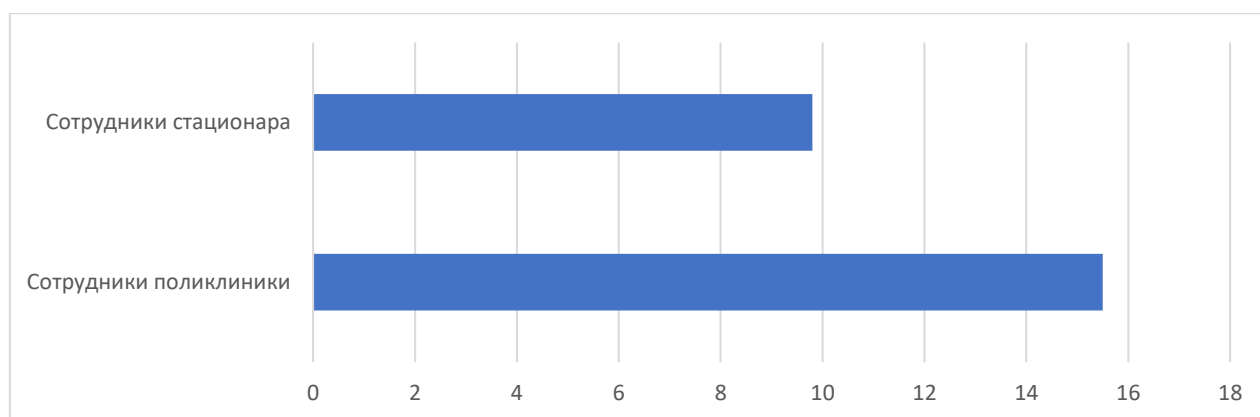


Рисунок 8 – Распределение заболевших COVID-19 медицинских работников в зависимости от сферы деятельности (%)

Наибольшее число заболевших COVID-19 отмечалось в возрастной группе 50–59 лет – 29,5% случаев (18 из 61), при этом заболеваемость медицинских работников поликлиники в этой возрастной категории была выше, чем в стационаре - 26,2% (11 из 42) против 36,8% (7 из 19) поликлиники ($p=0,007$), Таблица 12.

Таблица 12 – Заболеваемость COVID-19 среди медицинских работников разных возрастных групп в период II эпидемического подъема

возраст	Сотрудники стационара (абс.)			Сотрудники поликлиники (абс.)			χ^2 ; p
	Числен-ть	Кол-во забол.	Инциден-ть ‰ 95%ДИ	Числен-ть	Кол-во забол.	Инциден-ть ‰ 95%ДИ	
20-29	17	0	0 [0,0-220,4]	12	0	0 [0,0-304,5]	*
30-39	72	13	180,5 [114,3-299,6]	17	2	117,6 [39,3-410,5]	0,388 $p=0,252$
40-49	119	9	75,6 [41,6-141,9]	26	4	153,8 [69,8-380,7]	1,599 $p=0,142$
50-59	125	11	88,0 [51,4-155,3]	26	7	269,2 [155,6-523,2]	6,238 $p=0,007$
60-69	81	8	98,8 [53,3-191,4]	33	4	121,2 [53,4-303,0]	0,125 $p=0,375$
>70	13	1	76,9 [17,0-413,5]	6	2	333,3 [131,7-952,9]	2,0299 $p=0,201$
Итого	427	42	98,3 [74,3-131,5]	120	19	158,3 [107,0-241,5]	3,4 $p=0,04$

Примечание: нулевые критерии не подлежат расчёту

В исследовании оценивался средний возраст переболевших коронавирусной инфекцией COVID-19 врачей, среднего и младшего медицинского персонала с учетом распределения по группам вакцинации (Рисунок 9).

Средний возраст врачей с COVID-19 составил $56,6 \pm 2,9$ года, среднего медицинского персонала – $46,1 \pm 4,1$, младшего – $54,0 \pm 2,2$.

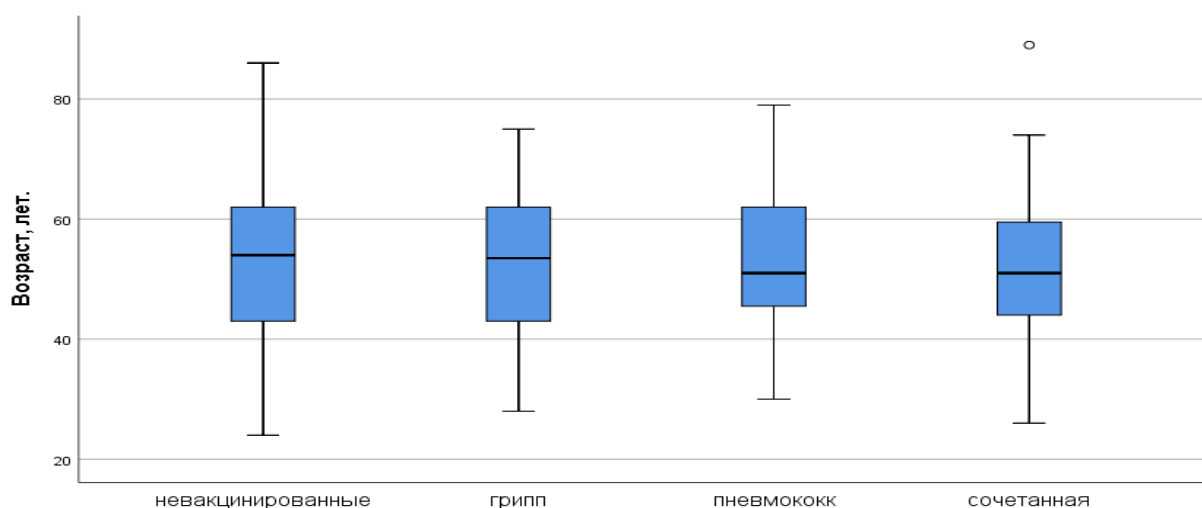


Рисунок 9 – Диаграмма размаха возраста МР переболевших COVID-19 по группам вакцинации [196]

В изучаемых группах статистические различия по возрасту не являются значимыми и колеблются в пределах 51-54г. (Таблица 13) [196].

Таблица 13 – Возрастные показатели заболевших COVID-19 в группах исследования

Показатели	Гр. I (Невакцинированные)	Гр. II (VГрипп)	Гр. III (Vпневмококк)	Гр. IV (Сочетанная)	p*
n	281	98	60	108	–
Возраст	54 [43; 62]	53,5 [43; 62]	51 [45,25; 62]	51 [44; 59,75]	0,678
Примечание: p*: p (1,2)=0,945; p (1,3)=0,972; p (1,4)=0,235; p (2,3)=0,785; p (2,4)=0,384; p (3,4)=0,405					

Наиболее высокий возрастной показатель отмечается в группе непривитых – 54 года, наименьший – 51 год в группах, привитых против пневмококка (Гр. III) и получивших сочетанную вакцинацию (Гр. IV).

В гендерной структуре заболевших COVID-19 во II эпидемический подъем женщины регистрировались чаще – 11,6% случаев (56 из 482) по сравнению с мужчинами 7,7% (5 из 65), при этом статистических значимых различий между сравниваемыми группами не выявлено. Однако в поликлинике доля заболевших женщин была выше ($p=0,013$), чем в стационаре – 17,9% и 9,8% случаев соответственно. Следует отметить, что заболевшие среди мужчин относились к сотрудникам стационара (Таблица 14).

Таблица 14 – Заболеваемость COVID-19 медицинских работников в зависимости от пола в период II эпидемического подъема

возраст	Сотрудники стационара (абс.)			Сотрудники поликлиники (абс.)			χ^2 ; p
	Числен.	Кол-во забол.	Инциден-ть ‰ 95%ДИ	Числен.	Кол-во забол.	Инциден-ть ‰ 95%ДИ	
Мужч.	51	5	98,3 [45,7-224,9]	14	0	0 [0,0-264,4]	1,487 p=0,284
Женщ.	376	37	98,4 [73,0-134,0]	106	19	179,2 [122,1-272,4]	5,26 p=0,013

Распределение заболевших по профессиональным группам показывает, что в структуре заболеваемости наибольший удельный вес составлял средний медицинский персонал – 54,1%, на долю врачей и младшего медицинского персонала пришлось 31,2% и 14,7% соответственно. Однако наиболее высокий показатель инцидентности зарегистрирован среди врачей – 193,9‰, что в 1,3 раза больше (151,4‰), чем среди среднего медицинского персонала и в 4,9 раз (38,9‰) в сравнении с младшими медицинскими работниками.

Среди медицинских работников стационара выделялся средний медицинский персонал, на долю которого приходилось 52,4% заболевших COVID-19 (22 из 42), на младший медицинский персонал - 21,4% (9 из 42) и врачей 26,2 (11 из 42). Однако, наиболее высокий показатель инцидентности зарегистрирован среди врачебных специальностей – 183,3‰, что достоверно выше, чем среди среднего и младшего медицинского персонала 145,7‰ и 41,7‰, ($p<0,05$) соответственно (Таблица 15).

Наибольший удельный вес среди переболевших сотрудников поликлиники приходится на средний медицинский персонал 57,9% (11 из 19). Вместе с тем наибольший показатель инцидентности отмечается у лиц, занимающих врачебные должности – 210,5%.

Таблица 15 – Заболеваемость COVID-19 медицинских работников в зависимости от профессиональной группы в период II эпидемического подъема

Должность	Сотрудники стационара			Сотрудники поликлиники		
	Всего сотруд-ов абс.ч.	Кол-во заболев, абс.ч.	Инцидентность, % [95% ДИ]	Всего сотруд-ов абс.ч.	Кол-во заболев, абс.ч.	Инцидентность, % [95% ДИ]
Врачи	60	11	183,3 [112,1-317,7]	38	8	210,5 [121,3-398,2]
Средний медицински й персонал	151	22	145,7 [100,7-216,0]	67	11	164,2 [99,5-285,6]
Младший медицински й персонал	216	9	41,7 [22,5-78,6]	15	0	0 [0,0-248,0]
Итого	427	42	98,3 [74,3-131,5]	120	19	158,3 [107,0-241,5]

Среди заболевших медицинских работников поликлинического звена достоверных различий в заболеваемости в профессиональных группах не выявлено.

Анализируя заболеваемость COVID-19 медицинских работников с учётом прививочного анамнеза против респираторных инфекций в период II эпидемического подъема в зависимости от их принадлежности к подразделению выявлено, что у сотрудников поликлиники, не получивших прививки (Гр.I), данный показатель был максимальным и составил 84,2% случаев (16 из 19) против 35,7% (15 из 42) в этой группе (Гр.I) у сотрудников стационара ($p < 0,05$).

В группе непривитых (Гр.I) обращает внимание заболеваемость среди среднего медицинского персонала – 57,9% случаев (11 из 19) в поликлинике и 14,3% (6 из 42) в стационаре, при этом доля заболевших в поликлинике выше, чем в стационаре ($p < 0,05$), Таблица 16.

Таблица 16 – Заболеваемость COVID-19 медицинских работников с учетом вакцинации в период II эпидемического подъема (абс.ч.)

	Сотрудники стационара (n=427)				Сотрудники поликлиники(n=120)			
	Гр. I	Гр. II	Гр. III	Гр. IV	Гр. I	Гр. II	Гр. III	Гр. IV
Врачи	2	4	2	3	5	0	3	0
Средний мед. персонал	6	9	2	5	11	0	0	0
Младший мед. персонал	7		1	1				
Всего	15	13	5	9	16	0	3	0
ИТОГО	9,8% (42 из 427чел.)				15,5% (19 из 120 чел.)			
Примечание: Гр. I – непривитые; Гр. II – V грипп; Гр. III – V пневмококк; Гр. IV - V сочетанная								

Как видно из представленных данных, большая часть заболевших в двух подразделениях регистрировалась в группе непривитых (Гр. I) – 50,8% (31 из 61).

III эпидемический подъем COVID-19 в Краснодарском крае (пятый этап исследования: август 2021г. по январь 2022г.). В Краснодарском крае, в сравнении с РФ, в III эпидемический период наблюдался постепенный рост заболеваемости и стабилизация ее на высоком уровне до окончания IV подъема, наблюдаемого в РФ. Связано это с рядом особенностей региона, в том числе с тем, что в условиях пандемии территория Краснодарского края была доступна для посещения туристов из других регионов. Это не дало возможности снижения заболеваемости аналогично с другими регионам РФ. Активизировалась заболеваемость в данный период и среди медицинских работников.

Однако, несмотря на рост показателей заболеваемости COVID-19 в III эпидемический период (с июля 2021г. по январь 2022г.), зарегистрированные значения были ниже на 36,1%, ($p=0,021$) уровня II эпидемического подъема.

Доля заболевших медицинских работников в стационаре превосходила данный контингент в поликлинике и составила 82,0% против 18,0%. Показатель инцидентности в двух сравниваемых группах не выявил достоверных различий – 58,3% в поликлинике, против 74,9% в стационаре ($p>0,05$), Таблица 17.

Таблица 17 – Общая заболеваемость COVID-19 в период III эпидемического подъема

Всего	Сотрудники стационара			Сотрудники поликлиники			χ^2 ; p
	Числен	Кол-во забол-х COVID-19 абс.ч.	Инциден-ть % 95%ДИ	Числен	Кол-во забол-х COVID-19 абс.ч.	Инциден-ть % 95%ДИ	
547	427	32	74,9 [54,1; 104,8]	120	7	58,3 [24,9; 119,2]	0,39 p=0,525

Заболеваемость коронавирусной инфекцией среди профессиональных групп медицинских работников поликлиники и стационара. В период III эпидемического подъема, среди медицинских работников стационара, наибольший удельный вес заболевших пришелся на средний медицинский персонал - 43,7% (7 из 32), наименьший – на врачей – 21,8% (7 из 32), однако значимых различий в заболеваемости профессиональных групп не выявлено ($p > 0,05$), Рисунок 10.

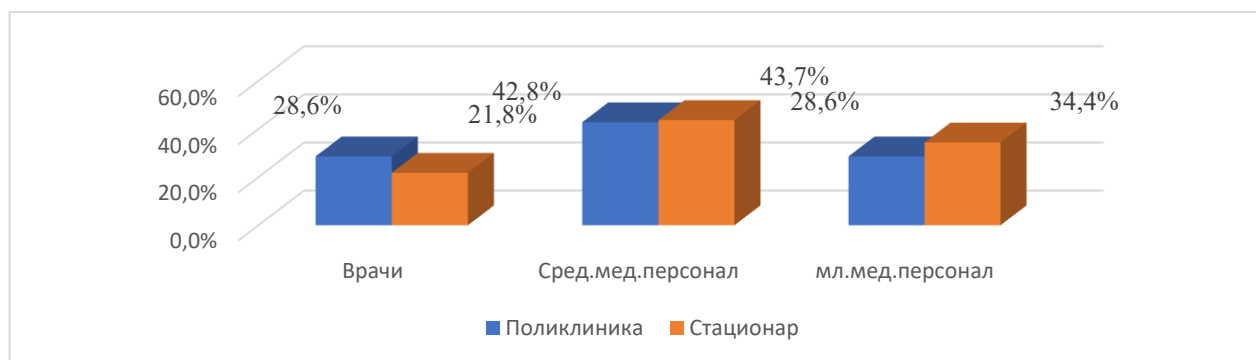


Рисунок 10 – Распределение заболевших COVID-19 в период III эпидемического подъема по профессиональным группам ($p > 0,05$)

Наиболее высокий показатель инцидентности зарегистрирован среди врачебных должностей сотрудников стационара – 116,7% (Таблица 18). Заболеваемость коронавирусной инфекцией среди сотрудников поликлиники: наибольший удельный вес среди переболевших приходится на средний медицинский персонал 42,8% (3 из 7); наибольший показатель инцидентности отмечается у младшего медицинского персонала – 133,3%.

Таблица 18 – Заболеваемость COVID-19 медицинских работников в зависимости от профессиональных групп в период III эпидемического подъема

Должность	Сотрудники стационара			Сотрудники поликлиники		
	Всего сотруд-ов абс.ч.	Кол-во забол- ть абс.ч.	Инцидент ность, % [95% ДИ]	Всего сотруд- ов абс.ч.	Кол-во забол- ть абс.ч.	Инцидент ность, % [95% ДИ]
Врачи	60	7	116,7 [61,2; 235,5]	38	2	52,6 [15,9; 189,4]
Средний медицинский персонал	151	14	92,7 [57,4; 153,4]	67	3	44,8 [16,2; 130,5]
Младший медицинский персонал	216	11	50,9 [29,2; 90,4]	15	2	133,3 [45,4; 460,7]
Итого	427	32	74,9 [54,1; 104,8]	120	7	58,3 [24,9; 119,2]

Вместе с тем, сравнительный анализ заболеваемости COVID-19 среди медицинских работников в разрезе должностей между II и III подъемам, показал некоторые различия (Рисунок 11).

Среди сотрудников стационара произошло снижение заболеваемости в III подъеме в сравнении со II подъемом на 2,3% (с 9,8% до 7,5%).



Рисунок 11 – Структура переболевших COVID-19 медицинских работников по профессиональным группам в период II и III эпидемических подъемов, % (стационар)

В структуре заболеваемости уменьшилось число заболевших врачей и среднего медицинского персонала. Увеличилась заболеваемость младшего

медицинского персонала – на 13,0%. Сравнительный анализ заболеваемости COVID-19 во II и III подъемах среди медицинских работников стационара в разрезе профессиональных групп достоверных различий не выявил.

Заболеваемость медицинских работников поликлиники в период III эпидемического подъема значительно отличалась от II подъема. На Рисунке 12 представлено распределение переболевших COVID-19 медицинских работников амбулаторно-поликлинического звена по профессиональным группам в период II и III эпидемических подъемов.

Среди сотрудников поликлиники в период III эпидемического подъема отмечалось снижение заболеваемости COVID-19 на 10% (с 15,8% до 5,8%; $p < 0,05$). Аналогично заболеваемости сотрудников стационара, в поликлиники снизилась доля врачей и среднего медицинского персонала (на 13,5% и 15,1% соответственно), однако на 28,6% увеличилась заболеваемость младшего медицинского персонала.



Рисунок 12 – Структура переболевших COVID-19 медицинских работников по профессиональным группам в период II и III эпидемических подъемов (амбулаторно-поликлиническое звено)

Распределение медицинских работников в зависимости от прививочного анамнеза по профилактике против гриппа и пневмококковой инфекции показало, что в III подъеме коронавирусной инфекции достоверных различий между заболеваемостью сотрудников стационара и поликлиники не выявлено. Нам не

удалось выявить различий по частоте заболеваемости COVID-19 в III подъеме по сравнению со II подъемом коронавирусной инфекции среди групп непривитых и вакцинированных гриппа и пневмококковой инфекции медицинских работников [196].

Как видно из представленных данных (Таблица 19), большая часть заболевших в двух подразделениях регистрировалась в группе непривитых (Гр. I) – 43,6% (17 из 39).

При анализе заболевших в зависимости от их принадлежности к подразделению, у сотрудников поликлиники, не получивших прививки (Гр. I), данный показатель был максимальным и составил 100,0% (7 из 7) против 31,25% (10 из 32) в этой группе у сотрудников стационара.

Таблица 19 – Заболеваемость COVID-19 медицинских работников от наличия вакцинации в период III эпидемического подъема

	Сотрудники стационара (n=427)				Сотрудники поликлиники (n=120)			
	Гр. I	Гр. II	Гр. III	Гр. IV	Гр. I	Гр. II	Гр. III	Гр. IV
Врачи	3	1	0	3	2	0	0	0
Сред. мед. персонал	2	5	2	5	3	0	0	0
Мл. мед. персонал	5	2	2	2	2	0	0	0
Всего	10	8	4	10	7	0	0	0
ИТОГО	7,5% (32 из 427 чел.)				5,8% (7 из 120 чел.)			

Следует отметить, что наименьшее число заболевших зарегистрировано в группе III (V пневмококк) - 12,5% (4 из 32) у сотрудников стационара, у сотрудников поликлиники заболевания регистрировались только в группе непривитых. В группе IV (V сочетанная) заболеваемость сохранялась на высоком уровне 31,25% (10 из 32) в связи с тем, что заболевшие сотрудники относились к категории высокого риска.

Распределение заболеваемости в III эпидемический подъем между сотрудниками поликлиники и стационара по группам вакцинации представлено на Рисунке 13.

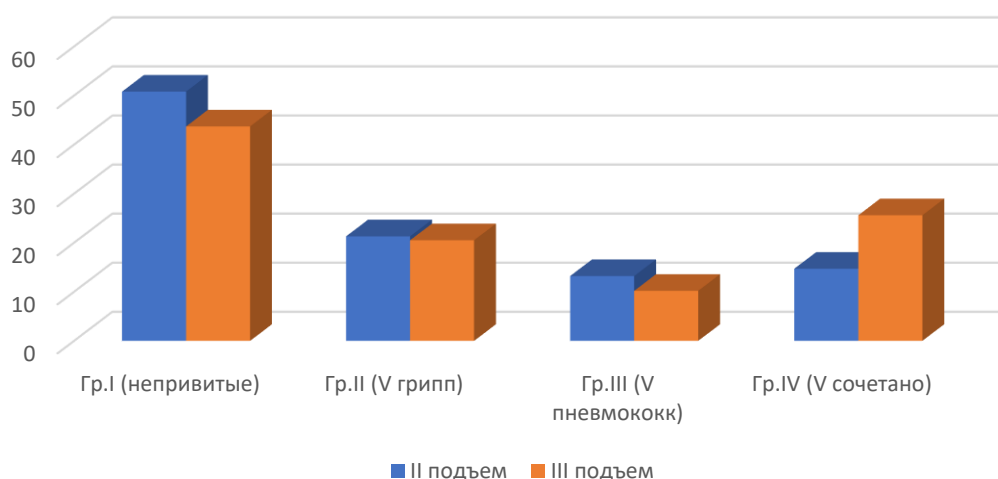


Рисунок 13 – Распределение заболеваемости по группам вакцинации в период эпидемических подъемов COVID-19 (%)

В период III эпидемического подъема в исследуемых группах отмечалось снижение заболеваемости COVID-19, за исключением группы МР, получивших сочетанную вакцинацию.

Результатами исследования показано отличие от имеющихся статистических данных: в период II эпидемического подъема большая часть заболевших приходилась на средний и младший медицинский персонал, а наибольший уровень заболеваемости регистрировался среди врачей (193,4%). Данная категория медицинского персонала непосредственно контактировала с заболевшими и имела более близкий и длительный контакт по сравнению с другим медицинским персоналом.

В III эпидемическом подъеме увеличилась доля заболевших среди младшего медицинского персонала как в поликлинике, так и среди сотрудников стационара. Среди заболевших выделяются медицинские работники стационара и поликлиники, вошедшие в группу непривитых (Гр. I).

Смертность от COVID-19 среди медицинских работников. Смертность от коронавирусной инфекции, как и заболеваемость не могли не отражаться на такой группе риска инфицирования, как медицинские работники.

В 2020г. среди медицинских работников Краснодарского края зарегистрировано 4177 случаев коронавирусной инфекции, из них 51 случай

заболевания закончился летальным исходом (1,2%). В структуре общей смертности от COVID-19 медицинские работники составили 5,6%.

В 2021 году в Краснодарском крае с заболеванием COVID-19 зарегистрировано 3132 работника медицинских организаций (на 25,1% ниже предыдущего года), из них с летальным исходом – 69 человек (коэффициент летальности - 2,2%). Таким образом, на фоне снижения общей смертности от коронавирусной инфекции сохранился рост летальности (в 1,8 раз) от инфекции.

Анализируя показатели смертности и летальности в зависимости от привитости против респираторных инфекций, следует отметить, что из числа медицинских работников организации зарегистрировано два летальных исхода от внебольничной пневмонии (неподтвержденный COVID-19) в группе непривитых. За весь период наблюдения, показатель смертности составил – 365,6 на 100 тысяч работающих в медицинской организации. Оба летальных исхода пришлись на II эпидемический подъем, в тот период, когда показатель смертности на территории Краснодарского края не превышал средний показатель по РФ. В последующий периоды эпидемических подъемов ни в одной из наблюдаемых групп летальный исход не регистрировался.

**ГЛАВА 4. ВЛИЯНИЕ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ГРИППА,
ПНЕВМОКОККОВОЙ И КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЙ НА
ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И ТЯЖЕСТЬ ТЕЧЕНИЯ COVID-19 У
МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ
(МАРТ 2020г. – ЯНВАРЬ 2022 г.)**

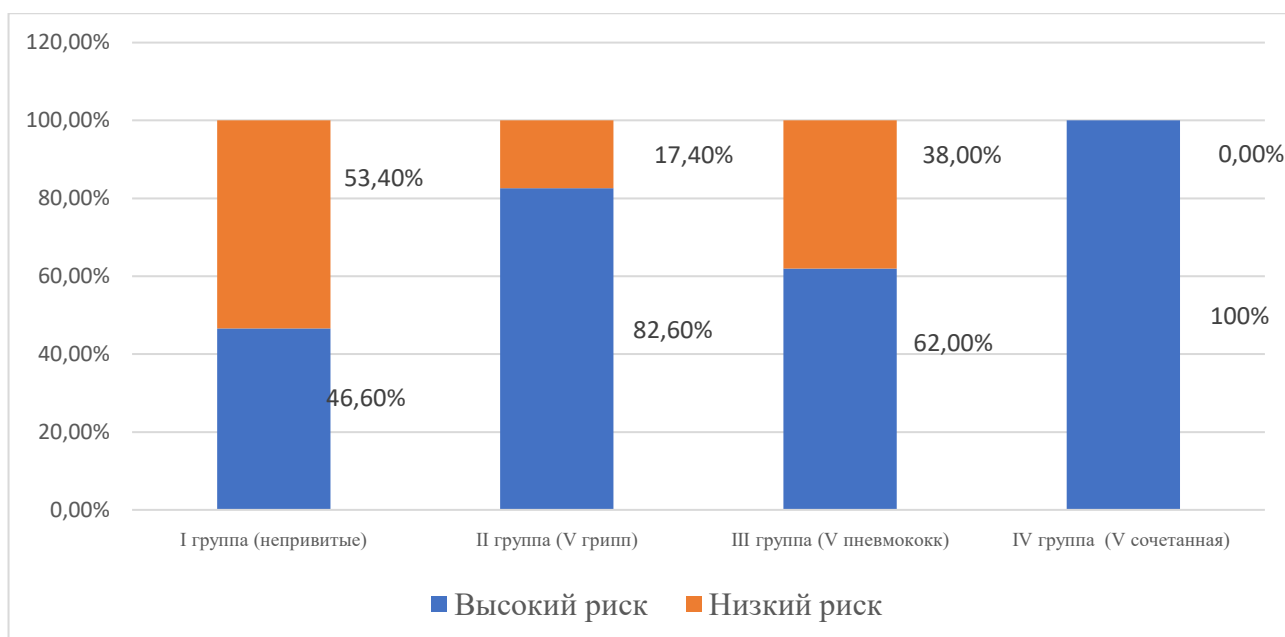
**4.1. Влияние вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции на
заболеваемость коронавирусной инфекцией у медицинских работников в
периоды эпидемических подъемов COVID-19**

Влияние вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции на течение коронавирусной инфекции COVID-19 у медицинских работников изучалось на разных этапах исследования.

Влияние вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции на заболеваемость коронавирусной инфекцией COVID-19 у медицинских работников при отсутствии вакцинации против SARS-COV-2 (II эпидемический подъем).

Медицинские работники, относящиеся к категории высокого риска инфицирования, в которую вошли лица, непосредственно контактирующие с больными COVID-19 (357 из 547), представляли особый интерес. В исследовании сотрудники центра распределились на четыре группы: Гр.Ір. - непривитые ни одним из препаратов (n=131), Гр.ІІр. - вакцинированы против гриппа (n=81), Гр.ІІІр. - вакцинированы против пневмококковой инфекции (n=37), Гр.ІVр. - привиты против гриппа и пневмококковой инфекции (n=108), Рисунок 14.

По возрастному составу и гендерному признаку (большинство участников - лица женского пола: 89,6% (338 из 357)) исследуемые группы статистически не различались (p=0,27 и p=0,98).



Примечание: V – вакцинация; различие между группами - $p(I, II) < 0,001$; $p(I, III) = 0,035$; $p(I, IV) < 0,001$; $p(II, III) = 0,003$; $p(II, IV) < 0,001$; $p(III, IV) < 0,001$

Рисунок 14 – Распределение медицинских работников по степени профессионального риска в зависимости от полученной вакцинации (%)

В группе вакцинированных против гриппа, удельный вес медицинских работников с высоким риском инфицирования выше, чем в группе привитых от пневмококковой инфекции и составил 82,6% (81 из 98) и 62,0% (37 из 60) соответственно ($p=0,003$). В группе медицинских работников, привитых методом сочетанной вакцинации, данный контингент составил 100%, что достоверно выше, чем в группе вакцинированных против гриппа ($p_{(II, IV)} < 0,001$) и пневмококка ($p_{(III, IV)} < 0,001$). Сравнительный анализ показателей на разных этапах исследования позволяет определить критерии оценки влияния вакцинации против гриппа и пневмококка на течение заболеваемости COVID-19.

Результатами проведенного анализа на I этапе исследования (до применения вакцины против коронавирусной инфекции) были определены показатели участников по возрасту, полу, индексу массы тела (ИМТ), наличию сопутствующих заболеваний в каждой из групп исследования (Таблица 20).

Таблица 20 – Характеристика групп исследования с учетом полученной вакцинации

Показатели	Группы исследования				p ¹
	(Гр.I) Невакцинированные	(Гр.II) Грипп	(Гр.III) Пневмококк	(Гр.IV) Грипп+ пневмококк	
Все пациенты					
N	281	98	60	108	-
Возраст	53 [42-62]	52 [43-62]	54 [46-62,5]	52 [41-61,5]	p=0,39
Пол (доля мужчин)	30(11%)	14(14%)	10(17%)	15(14%)	p=0,52
ИМТ	28 [23-32]	27 [22-31]	29,5 [24-32]	27 [23-32]	p=0,65
Сопутствующие заболевания ²	78(28%)	24(24%)	13(22%)	21(19%)	p=0,35
Риск инфицирования высокий ³	131(47%)	81(83%)	37(62%)	108 (100%)	p<0,001
Риск инфицирования: средний	150(53%)	17(17%)	23(38%)	-	
Доля цензурированных	23(8%)	4(4%)	3(5%)	3(3%)	p=0,17
Пациенты с высоким риском инфицирования COVID-19					
Показатели	(Гр.Iр.) Невакцинированные	(Гр.IIр.) Грипп	(Гр.IIIр.) Пневмококк	(Гр.IVр.) Грипп+ пневмококк	p ¹
N	131	81	37	108	-
Возраст	51 [43-64]	51 [45-61]	52 [47-60]	52 [41-61,5]	p=0,27
Пол (доля мужчин)	15(11%)	10(12%)	5(14%)	14(13%)	p=0,98
ИМТ	26 [23-31]	27 [23-31]	27 [23-31]	27 [23-32]	p=0,98
Сопутствующие заболевания ¹	27(21%)	14(17%)	8(22%)	21(19%)	p=0,93
Доля цензурированных	10(8%)	4(5%)	2(5%)	3(3%)	p=0,42
Примечание: Количественные переменные представлены как медиана и интерквартильный размах, категориальные как число случаев и процент от группы					
¹ применялся критерий Краскела-Уоллиса для количественных показателей и критерий χ^2 для категориальных					
² учитывался сахарный диабет, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, ожирение					
³ к группе высокого риска инфицирования были отнесены участники исследования, чья работа связана с взаимодействием непосредственно с пациентами с подтвержденным диагнозом COVID-19; средний риск – все остальные участники исследования					

По возрастному составу исследуемые группы статистически не различались как среди всех сотрудников ($p = 0,39$), так и среди сотрудников с высоким риском инфицирования COVID-19 ($p=0,27$). В медицинской организации, из общего

числа работающих, преобладали лица женского пола - 87,4% (478 из 547) и 89,6% (338 из 377) - среди медицинских работников из группы риска. Соответственно, доля мужчин в группах привитых и непривитых варьировала от 11% до 17% ($p=0,52$) среди всего контингента и от 10% до 14% ($p=0,98$) среди сотрудников из группы риска.

Результатами исследований было установлено, что ИМТ во всех группах привитых и непривитых, а также как среди всего числа работающих, так и в группах профессионального риска, превысил нормативный показатель ($25\text{кг}/\text{м}^2$) и в среднем составил $27\text{кг}/\text{м}^2$ ($p=0,65$).

Характеризуя наличие сопутствующих заболеваний в целом среди сотрудников и отдельно среди лиц, относящихся к группе высокого риска инфицирования, статистически значимых различий между группами сравнения не выявлено ($p=0,35$ и $p=0,93$ соответственно). Однако следует отметить, что наибольший процент медицинских работников, имеющих сопутствующие заболевания, зарегистрирован в группе невакцинированных (28%). У участников из группы высокого риска сопутствующие заболевания преобладали в группе вакцинированных против пневмококковой инфекции (22%).

Нежелательные явления при применении вакцин против гриппа и пневмококковой инфекции. Оценка безопасности применения вакцин у медицинских работников проводилась по частоте возникновения местных и системных реакций. Общее число зарегистрированных нежелательных явлений (НЯ) при вакцинации против гриппа составило 3,4%. После вакцинации против пневмококковой инфекции НЯ регистрировалось значительно больше – 21,4% ($p<0,05$), Рисунок 15.

В течение первых суток после вакцинации против гриппа, у 3,1% (3 из 98) участников Гр. II (вакцинированы только против гриппа) регистрировались следующие реакции: кратковременное повышение температуры до субфебрильного значения 1% (1 из 98) и болезненность в месте инъекции 2% (2 из 98).

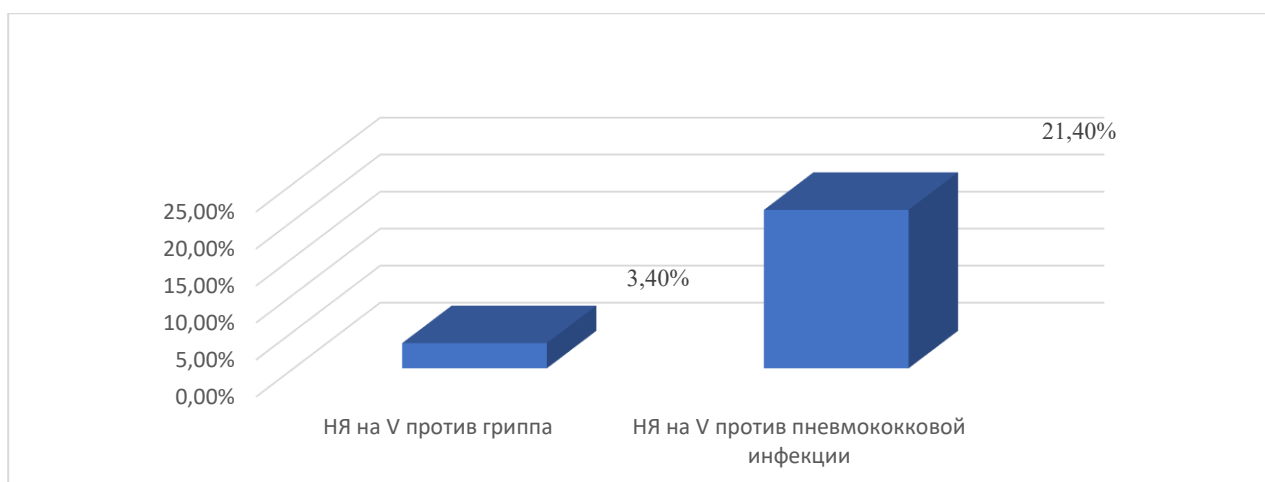


Рисунок 15 – Общее количество зарегистрированных НЯ при вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции

В Гр.IV (сочетанная вакцинация) поствакцинальные реакции на введение гриппозной вакцины в течение первых суток отмечены у 3,7% (4 из 108) привитых, в том числе кратковременное повышение температуры до субфебрильного уровня у 1,8% (2 из 108); болезненность в месте инъекции у 1,8% (2 из 108), Рисунок 16.

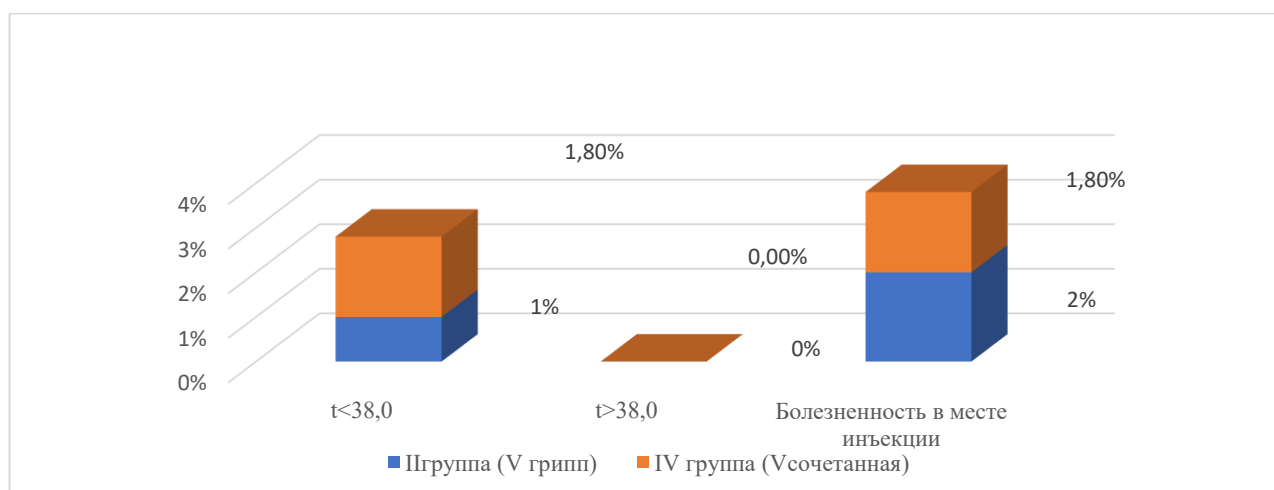


Рисунок 16 – Нежелательные явления после вакцинации против гриппа (Гр.II) и сочетанного введения вакцины (Гр.IV - против гриппа и пневмококковой инфекции, %)

В группе участников, получивших вакцинацию против пневмококковой инфекции (Гр.III), сравнительный анализ выявленных НЯ показал, что

поствакцинальные реакции регистрировались в те же сроки (первые 3 суток), что и при вакцинации против гриппа. Так, у 10% (6 из 60) участников отмечалось кратковременное повышение температуры до субфебрильного значения, у 1,7% (1 из 60) температура относилась к фебрильной. Болезненность в месте инъекции - у 3,4% (2 из 60) привитых в течение первых дней после вакцинации (Рисунок 17).

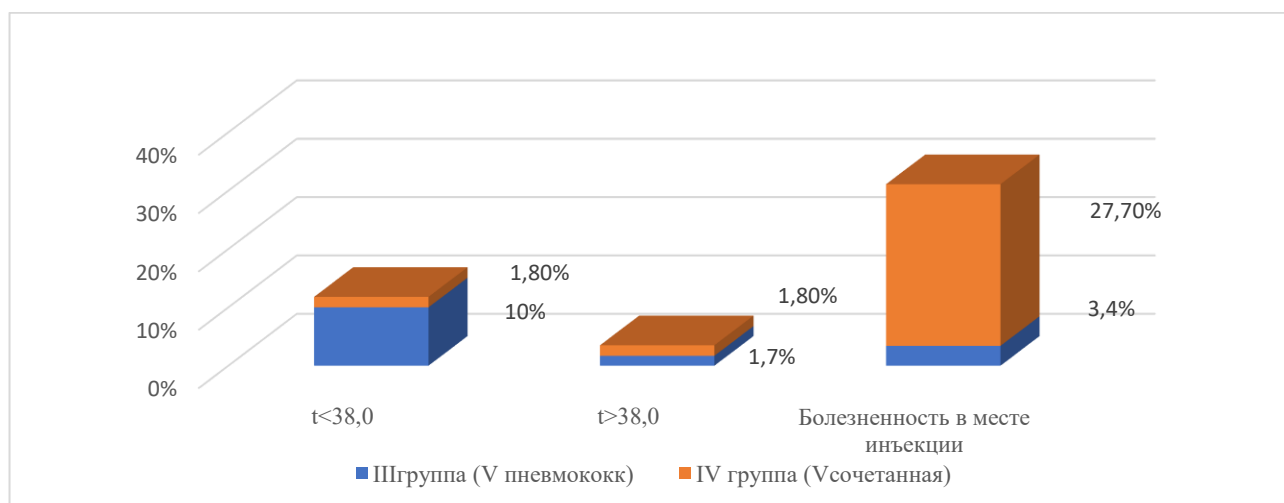


Рисунок 17– Нежелательные явления после вакцинации против пневмококковой инфекции в III (V пневмококковая инфекция) и IV (V сочетанная) группах участников (%)

После введения вакцины против пневмококковой инфекции, число зарегистрированных НЯ в группе получивших сочетанную вакцинацию (Гр.IV), составило 31,5% (34 из 108), в том числе у 3,7% (4 из 108) наблюдались как местные, так и общие реакции. У 3,7% (4 из 108) отмечалось повышение температуры, при этом субфебрильные и фебрильные значения температуры тела были одинаковыми и находились в пределах 1,8% (2 из 108).

Местные реакции в виде болезненности в области инъекции зарегистрированы у 27,7% вакцинированных (30 из 108).

Все зарегистрированные нежелательные явления проявлялись в течение 2-3 дней и имели обратное развитие. Серьезные нежелательные явления (СНЯ) на введение вакцинных препаратов отсутствовали во всех группах исследования.

В период I эпидемического периода заболеваемость среди участников исследования не регистрировалась. Однако, II эпидемический подъем коронавирусной инфекции на территории Краснодарского края (с августа 2020г. по январь 2021г.), характеризовался ростом заболеваемости COVID-19, что отразилось и на показателях заболеваемости медицинских работников (Таблица 21).

Таблица 21 – Показатели заболеваемости COVID-19 у медицинских работников в период с августа 2020г. по январь 2021г. (II эпидемический подъем) в зависимости от групп вакцинации

Заболевшие COVID-19	II подъем	
	период 2020 – 2021гг.	
	абс.ч.	% от 547 участников
Всего медицинских работников	61	11,2
Группы:		
невакцинированных		
I (без V)	31	5,7
вакцинированных	30	5,5
- II (V грипп)	13	2,4
- III (V пневмококк)	8	1,5
- IV (V сочетанная)	9	1,6
Примечание: V – вакцинация; различие между группами -* $p > 0,05$		

Проведенный анализ не выявил статистически значимых различий между группами вакцинированных и группой контроля, показатель достоверности варьировал от $p=0,67$ (привитые от гриппа), $p=0,47$ (привитые против пневмококковой инфекции) до $p=0,14$ (сочетанная вакцинация).

Результатами анализа заболеваемости COVID-19 в группе лиц с высоким риском инфицирования (357) в период II эпидемического подъема установлено, что наименьший процент заболевших среди вакцинированных зарегистрирован в группах, имеющих моно – или сочетанную вакцинацию против пневмококка и гриппа - 0,9% (5) и 1,6 % (9) соответственно (Таблица 22). Вместе с тем, значимые различия выявлены между группой невакцинированных (Гр.Ip.) и группой участников, получивших сочетанную вакцинацию (Гр.IVp.), $p = 0,05$.

Таблица 22 – Показатели заболеваемости COVID-19 у медицинских работников с высоким риском инфицирования в период с августа 2020 г. по январь 2021 г. (II эпидемический подъём)

Заболевшие COVID-19	II подъём	
	период 2020 – 2021гг.	
	абс.ч.	% от 357 участников
Всего медицинских работников	47	13,2
Группы:		
невакцинированных		
Iр. (без V)	21	3,8
вакцинированных	26	4,7
- Iр. (V грипп)	12	2,2
- III р.(V пневмококк)	5	0,9
- IV р.(V сочетанная)	9	1,6*

Примечание: V – вакцинация; различие между группами - * p (I, IV) =0,05

В группах исследования временной интервал был различным (от начала наблюдения до момента положительного теста на COVID-19 (Таблица 23).

Таблица 23 – Временной интервал от начала наблюдения до момента регистрации COVID-19 (дни) по группам участников

Группа исследования	N	Med[Q1-Q3]	N	Med[Q1-Q3]
	Вся выборка		Участники с высоким риском	
Невакцинированные (Гр. I)	31	50[17-89]	21	47[17-75]
Привитые грипп (Гр. II)	13	70[51-89]	12	77[53,5-89,5]
Привитые пневм. (Гр. III)	8	46,5[19-105,5]	5	69[24-102]
Привитые пневм.+ грипп (Гр. IV)	9	106[60-136]	9	106[60-136]
p ²	p=0,10		p=0,05 p ¹⁻² =0,14, p ¹⁻³ =0,59, p ¹⁻⁴ =0,01 p ²⁻³ =0,62, p ²⁻⁴ =0,29, p ³⁻⁴ =0,19	

Примечание: Переменные представлены как медиана и интерквартильный размах - Med[Q1-Q3]
¹Применялся тест Краскела-Уоллиса, попарные сравнения проводились тестом Данна, где сравнивались: p¹⁻² – невакцинированные и привитые от гриппа, p¹⁻³ – невакцинированные и привитые от пневмококковой инфекции, p¹⁻⁴ – невакцинированные и привитые грипп + пневмококковая инфекция, p²⁻³ – привитые от гриппа и привитые от пневмококковой инфекции, p²⁻⁴ – привитые от гриппа и привитые грипп + пневмококковая инфекция, p³⁻⁴ – привитые от пневмококковой инфекции и привитые грипп + пневмококковая инфекция

Анализ заболеваемости COVID-19 лиц с высоким риском инфицирования в период II эпидемического подъема выявил различный временной интервал, от начала наблюдения до момента заболевания, диагностируемого положительным тестом на COVID-19. Установлено, что временной интервал между началом

наблюдения и положительным тестом на COVID-19 был статистически значимо выше в группе участников, привитых одновременно и от гриппа, и от пневмококковой инфекции, и составил 106[60-136] дней по сравнению с группой невакцинированных - 47[17-75] дней ($p < 0,05$), Рисунок 18.

При сравнении временных интервалов в группах, привитых только против гриппа - 77 [53,5 –89,5] дней или только против пневмококковой инфекции 69 [24–102] дней с группой невакцинированных 47 [17–75] дней, статистически значимых различий не выявлено ($p(I-II) = 0,14$, $p(I-III) = 0,59$).

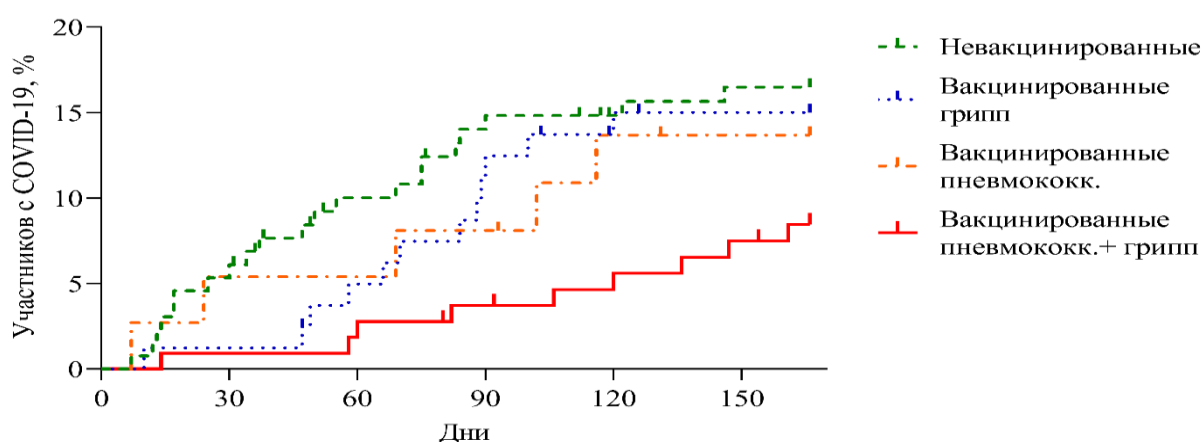


Рисунок 18 – Уровень заболеваемости COVID-19 в зависимости от периода наблюдения в группах исследования (кривые Каплана – Майера)

Доля заболевших COVID-19 в группе невакцинированных через два месяца (60 дней) от начала исследования составила 5% (7 из 131) против 1% (1 из 108) в группе получивших сочетанную вакцинацию против гриппа и пневмококковой инфекции (Гр.IV). Нашими наблюдениями установлено, что доля заболевших в сравниваемых группах (Гр.I и Гр.IV), через четыре месяца (120 дней) наблюдения увеличилась и составила 15% (19 из 131) и 5% (5 из 108) соответственно. Процент заболевших COVID-19 в двух сравниваемых группах на момент окончания наблюдения (через 5 месяцев) оставался практически на ранее зарегистрированном уровне – 16% (21 из 131) и 8% (9 из 108).

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 и от гриппа и от пневмококковой инфекции, риск заболеть COVID-19 был выше в ОР=2,1 раза [95% ДИ 1,0÷4,7].

Влияние вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции на заболеваемость коронавирусной инфекцией COVID-19 у медицинских работников после введения первичного курса вакцин против SARS-COV-2 (III эпидемический подъем).

Четвертый этап исследования (с февраля 2021г. по август 2021г.) характеризовался массовой иммунизацией против коронавирусной инфекции COVID-19 отечественной вакциной – Гам-КОВИД-Вак (Спутник V). Вакцинопрофилактикой против COVID-19 на 93,2%, были также охвачены и медицинские работники, участвующие в настоящем исследовании, как контингент, относящийся к приоритету 1 уровня заражения (Рисунок 19).

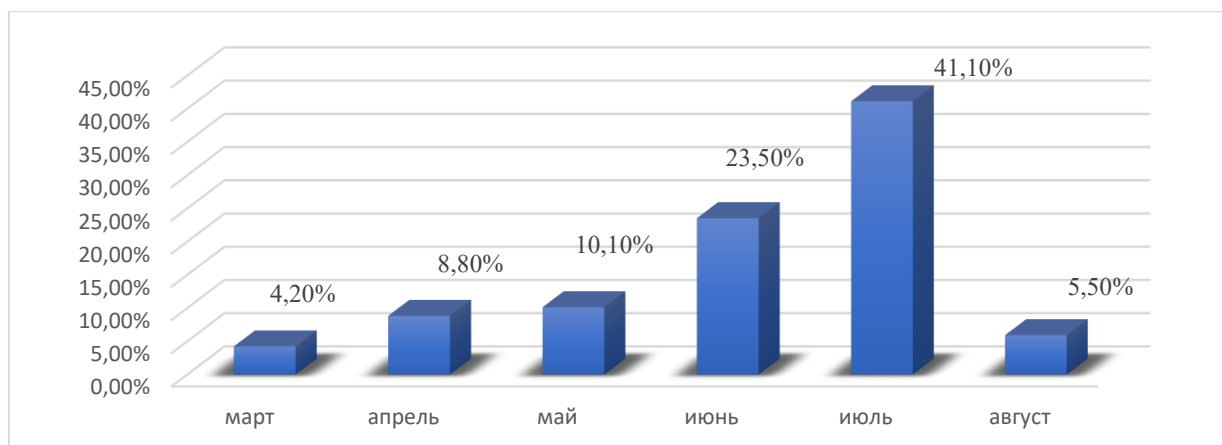


Рисунок 19 – Динамика вакцинации против COVID-19 медицинских работников в предэпидемический период (% вакцинированных)

В представленных данных показано, что динамика вакцинации медицинских работников против коронавирусной инфекции имела тенденцию к увеличению от 4,2% в марте 2021г. к максимальному показателю в июле 2021г. – 41,1%. На протяжении всего периода вакцинации против COVID-19 случаи

заболевания COVID – 19 и внебольничные пневмонии среди медицинских работников не регистрировались.

Нежелательные явления после вакцинации против коронавирусной инфекции зарегистрированы в 3,7% случаев. В течение первых суток регистрировались следующие реакции: кратковременное повышение температуры до субфебрильного значения 3,5% (18 из 510) и болезненность в месте инъекции 1,4% (7 из 510). Все зарегистрированные нежелательные явления проявлялись в течение 2-3 дней и имели обратное развитие. Серьезные нежелательные явления на введение вакцинных препаратов отсутствовали во всех группах исследования.

Пятый этап исследования (с августа 2021 г. по январь 2022 г.) приходился на период III-го эпидемического подъема заболеваемости COVID-19. Сравнительный анализ заболеваемости коронавирусной инфекцией в период двух эпидемических подъемов – до проведения массовой специфической иммунизации (II подъем – 2020-2021гг.) и на фоне проведения иммунопрофилактики против COVID-19 (III подъем – 2021-2022гг.) показал, что у медицинских работников в период III-го подъема заболеваемость COVID-19 регистрировалась на более низком уровне в сравнении с аналогичным показателем во II эпидемическом подъеме – 7129,8 и 11151,7 на 100 тысяч населения соответственно ($p < 0,05$).

Массовое применение вакцинации против вируса SARS-CoV-2 в предшествующий предэпидемический сезон оказало положительное влияние на уровень заболеваемости и тяжесть течения инфекции, что подтверждается показателями. Из общего числа медицинских работников, принимавших участие в исследовании, COVID-19 перенесли 7,1% (39 из 547) сотрудников. Следует отметить, что тяжесть течения заболевания на фоне специфической профилактики снизилась более, чем в 2 раза (с 24,6% до 10,2%) с преобладанием легкой формы заболевания, ($p < 0,05$).

Оценка эпидемиологической эффективности вакцины «Гам- КОВИД-Вак» среди участников исследования. Начатая в марте 2021г. прививочная кампания против коронавирусной инфекции COVID-19 проводилась по август 2021г. Вакцинопрофилактика осуществлялась в соответствии с инструкцией по

применению и с соблюдением условий хранения и сроков введения каждого компонента.

Проведенный анализ заболеваемости COVID-19 показал, что среди привитых против коронавирусной инфекции препаратом «Гам-КОВИД-Вак» показатель заболеваемости был в 3 раза меньше, чем среди непривитых и составил 6274,1 против 18919,0 на 100 тысяч сотрудников ($p < 0,05$), Таблица 24 [41].

Таблица 24 – Эффективность вакцинации против COVID-19 [41]

Эффективность вакцинации	Показатель	Значение
	Всего	547
	Из них привитых против COVID-19 (абс.ч.)	510
	Из них непривитых против COVID-19 (абс.ч.)	37
	Всего случаев заболеваний COVID-19 (абс.ч.)	39
	Из них случаев заболеваний среди привитых	32
	Из них случаев заболеваний среди непривитых	7
	Показатель заболеваемости привитых на 100 тысяч сотрудников	6274,1
	Показатель заболеваемости непривитых на 100 тысяч сотрудников	18919,0
	Индекс эффективности	3,0
	Коэффициент эффективности, %	67,0%

После иммунизации вакциной «Гам-КОВИД-Вак» в срок до 1 месяца заболело 7 (17,9%) сотрудников, 15 (38,5%) медицинских работников заболели в интервале от 1 до 3 месяца, и у 16 (41,0%) человек, перенесших коронавирусную инфекцию, заболевание наступило через 3 - 6 месяцев от вакцинации. Только в 1 (2,6%) случае заболевание наступило спустя 6 месяцев после вакцинации. Таким

образом, значительная часть заболеваний пришлось на первые шесть месяцев (1-6 месяц) после иммунизации против SARS-CoV-2.

Анализ заболеваемости в зависимости от временного интервала после введения вакцины против SARS-CoV-2 до заболевания не выявил статистически значимых различий, как в общей выборке участников (привитых и непривитых против гриппа и пневмококковой инфекции), так и в группах лиц с повышенным риском инфицирования.

4.2. Влияние вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции на тяжесть течения COVID-19 и заболеваемость респираторными инфекциями у медицинских работников в периоды эпидемических подъемов (с августа 2020г. по январь 2022 г.)

В рамках исследования оценивалась тяжесть течения коронавирусной инфекции во II и III периоды эпидемических подъемов COVID-19 у медицинских работников.

II эпидемический подъем COVID-19 в Краснодарском крае (с августа 2020г. по январь 2021 г.). Результаты сравнительного анализа показали, что во II периоде эпидемического подъема COVID-19 легкое течение регистрировалось в среднем в 67,2% случаях, при этом у сотрудников, получивших сочетанную вакцинацию, легкие формы составили 88,9%, что значимо выше, чем в группе непривитых – 51,6% ($p < 0,001$), Таблица 25.

В группах, вакцинированных против гриппа (Гр. II) и пневмококковой инфекции (Гр. III) также преобладали легкие формы заболевания в сравнении с непривитыми 84,6% и 75% соответственно ($p < 0,05$).

Таблица 25– Распределение по тяжести течения заболевших COVID-19 в период II эпидемического подъема в зависимости от вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции (август 2020г. – январь 2021г.)

Группы	Всего	Переболевших	p	Легкое течение		p	Средней тяжести		p
				Абс. ч.	%		Абс. ч.	%	
I (без V)	281	31	(II,III)=0,27 (II,IV)=0,39 (II,I)=0,006 (III,IV)=0,81 (III,I)<0,001 (I,IV)<0,001	16	51,6	(II,III)=0,17 (II,IV)=0,43 (II,I)=0,24 (III,IV)=0,56 (III,I)=0,01 (I,IV)=0,052	10	32,2	(II,III)=0,40 (II,IV)=0,39 (II,I)=0,003 (III,IV)=0,39 (III,I)=0,003 (I,IV)<0,001
II (V грипп)	98	13		11	84,6		2	15,4	
III (V пневмо)	60	8		6	75		2	25	
IV (сочет. V)	108	9		8	88,9		1	11,1	
Итого	547	61	-	41	67,2	-	15	24,6	-

Примечание: В таблицу не вошли 5 случаев бессимптомных форм в группе не вакцинированных

Заболевания COVID-19 средней степени тяжести выявлялись в (Гр. Iр.) – 32,2% случаев, что значительно выше, чем в группах, привитых против: гриппа 15,4% ($p=0,003$); против пневмококковой инфекции 25% ($p=0,003$) и получивших сочетанную вакцинацию против гриппа и пневмококковой инфекции 11,1% ($p<0,001$).

Тяжесть течения коронавирусной инфекцией среди сотрудников категории высокого риска. Аналогичная закономерность прослеживается и в группе медицинских работников из категории повышенного риска заражения COVID – 19. У медицинских работников с повышенным риском с августа 2020г. по январь 2021г. (II эпидемический подъем) случаи заболевания COVID-19 регистрировались в большей степени с легким течением (74,5%). В данной группе участников установлена зависимость тяжести течения заболевания от ранее проведенной вакцинации (Таблица 26).

Таблица 26 – Распределение по тяжести течения заболевших COVID-19, с августа 2020г. по январь 2021г. (II эпидемический подъем), медицинских работников с повышенным риском заболевания в зависимости от вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции

Группы	Всего	Переболевшие	p	Легкое течение		p	Средней тяжести		p
				абс. ч.	%		абс. ч.	%	
Ip. (без V)	131	21	(I,II)=0,052 (I,III)=<0,001 (I,IV)=0,008 (II,III)=0,06 (II,IV)=0,478 (III,IV)=0,247	13	62,0	(I,II)=0,461 (I,III)=0,014 (I,IV)=0,206 (II,III)=0,08 (II,IV)=0,59 (III,IV)=0,21	8	38,0	(I,II)=0,013 (I, III)=0,005 (I,IV)=0,005 (II,III)=0,39 (II,IV)=0,39 (III,IV)=0,52
IIp. (V _{грипп})	81	12		10	83,3		2	16,7	
IIIp. (V _{пневм})	37	5		4	80		1	20	
IVp. (V _{сочет})	108	9		8	88,9		1	11,1	
Итого	357	47	-	35	74,5	-	12	25,5	-

У медицинских работников с повышенным риском инфицирования во II эпидемическом подъеме случаи заболевания COVID-19 с легким течением регистрировались в 74,5% против среднетяжелого течения (25,5%), $p < 0,05$.

Среди вакцинированных против пневмококковой инфекции (Гр. IIIp.) и получивших сочетанную вакцинацию (Гр. IVp.) легкие формы составляли 80,0% и 88,9% соответственно, что значительно выше, чем в группе непривитых – 62,0% ($p < 0,05$). Легкое течение заболевания отмечено в группе привитых против гриппа (Гр. IIp.) в 83,3% случаев, однако, в сравнении с непривитыми (Гр. Ip.), различия статистически значимыми не являются [54].

Средняя степень тяжести COVID-19 в группе привитых против гриппа, в сравнении с непривитыми, регистрировалась в 2,3 раза ниже – 16,7% и 38,0% соответственно ($p = 0,013$). Среди привитых против пневмококковой инфекции в сравнении с непривитыми, доля заболеваний средней тяжести составила 20% и 38,0% соответственно ($p = 0,005$). Наиболее низкий показатель заболеваний COVID-19 средней степени тяжести был зарегистрирован в группе медицинских работников, получивших сочетанную вакцинацию (против гриппа и пневмококка), и составил 11,1 % в сравнении с группой непривитых - 38,0% ($p = 0,005$) [54].

Таким образом, нашими исследованиями показано, что применение вакцин против гриппа и пневмококковой инфекции, снижает тяжесть течения COVID-19 у медицинских работников с повышенным риском инфицирования коронавирусной инфекцией. Предлагаемый подход может быть применим в практическом здравоохранении как метод неспецифической профилактики COVID-19 и других острых вирусных инфекций верхних дыхательных путей.

III эпидемический подъем COVID-19 в Краснодарском крае (пятый этап: август 2021г. по январь 2022г.). У медицинских работников в группах, вакцинированных против гриппа или пневмококковой инфекции, в период III эпидемического подъема COVID-19 легкие формы течения заболевания регистрировались в 100% случаев, в группе непривитых – 88,3 ($p>0,05$). Не было различий между непривитыми и вакцинированными сочетано (80,0%), ($p>0,05$).

COVID-19 средней степени тяжести в III эпидемическом подъеме зарегистрирован в 10,2% случаев, что в 2,4 раза ниже, чем во II подъеме - 24,6%, ($p<0,05$), Рисунок 20.

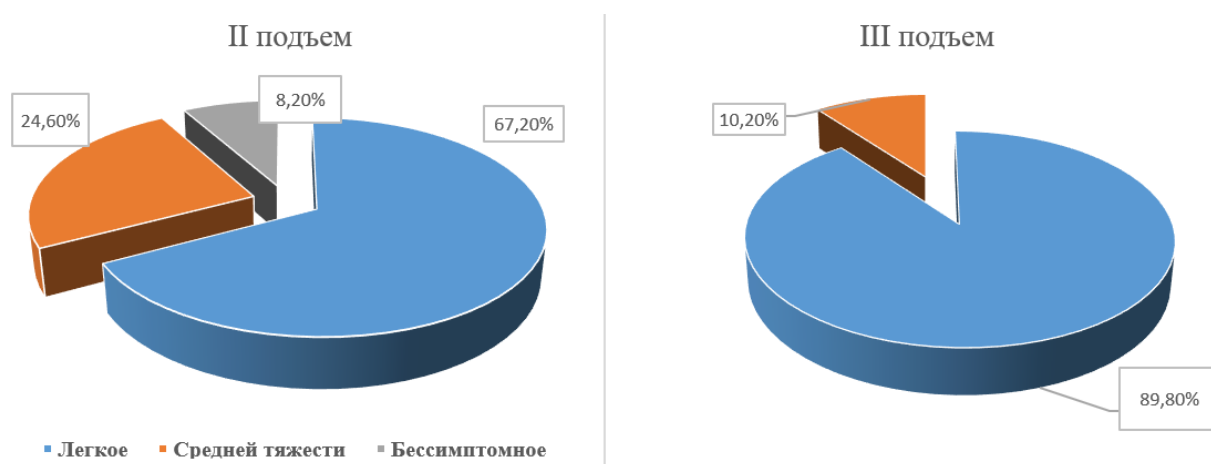


Рисунок 20– Распределение медицинских работников по тяжести течения COVID-19 в периоды II и III эпидемических подъемов

В III эпидемическом подъеме коронавирусной инфекции не выявлено различий между сравниваемыми группами (привитых/непривитых) медицинских работников по тяжести течения заболевания.

Случаи тяжелого течения заболевания COVID-19 в двух сравниваемых периодах не регистрировались ни в одной из выделенных групп (привитых и непривитых).

Таким образом, установлено, что в рассматриваемые периоды подъемов коронавирусной инфекции (II и III) тяжесть течения COVID-19 у медицинских работников в группе невакцинированных во II подъем заболеваемости была значимо выше, чем в каждой из групп вакцинированных (гриппа и/или пневмококковой инфекции). На фоне вакцинации SARS-CoV-2 период III эпидемического подъема тяжесть течения заболевания существенно (в 2,4 раза) снизилась в сравнении со II эпидемическим подъемом ($p < 0,05$).

Тяжесть течения коронавирусной инфекции среди сотрудников категории высокого риска. Проведенными исследованиями установлено, что в период III эпидемического подъема заболеваемости в группах, вакцинированных против гриппа или против пневмококковой инфекции, легкие формы течения заболевания регистрировались в 100% случаев. Среди непривитых легкие формы составили – 91,7%, в группе получивших сочетанную вакцинацию – 80,0%, однако полученные результаты между группами не являются статистически значимыми ($p > 0,05$).

В III эпидемическом подъеме в период массового проведения прививок против COVID-19 доля среднетяжелых форм заболевания у медицинских работников достоверно снижается в 2,7 раз – от 25,5% случаев во II в периоде до 9,4%, ($p < 0,05$). Анализ заболевания средней степени тяжести не выявил значимых различий в группах непривитых и вакцинированных сотрудников медицинского учреждения.

Особенности течения заболеваемости респираторными инфекциями в периоды эпидемических подъемов на фоне вакцинации против гриппа, пневмококковой инфекции и коронавирусной инфекции COVID-19. На фоне распространения коронавирусной инфекции COVID-19 отмечался рост респираторной заболеваемости. В данном аспекте представляет научно-практический интерес оценка динамики заболеваемости острыми

респираторными инфекциями в сравнении с заболеваемостью COVID-19 в разные эпидемические периоды.

В динамике развития внебольничной пневмонии не выявлено статистически значимых различий между группой непривитых и группами вакцинированных. У невакцинированных медицинских работников (Гр. I) и в группе высокого риска инфицирования (Гр. Ip.), частота встречаемости пневмонии в целом составила 5% (14 из 281) и 8,4% (11 из 131). В группах вакцинированных, результаты проведенного сравнительного анализа, достоверных различий не выявили. Так, в группе вакцинированных против гриппа, зарегистрировано 3% (3 из 98) больных с диагнозом пневмония и 2,5% (2 из 81) у пациентов с высоким риском; в группе вакцинированных против пневмококковой инфекции, доля таких больных составила 6,7% (4 из 60) и 8,1% (3 из 37) соответственно; получивших сочетанную вакцинацию с зарегистрированной пневмонией составляло 5% (5 из 108), все заболевшие из этой группы были с высоким риском инфицирования.

Оценивая заболеваемость внебольничной пневмонией выявлены достоверные различия заболевания по степени тяжести, в зависимости от полученной вакцинации (Таблица 27).

Таблица 27 – Распределение медицинских работников по степени тяжести перенесенной пневмонии (не подтвержденный COVID-19) в группах привитых и непривитых

Группы исследования	Все пациенты с пневмонией		Пациенты с пневмонией с высоким риском COVID-19	
	Легкое течение	Среднетяжелое и тяжелое течение	Легкое течение	Среднетяжелое и тяжелое течение
Невакцинированные (Гр. I)	6 (43%)	8 (57%)	4 (36%)	7 (64%)
Привитые грипп (Гр. II)	3 (100%)	0 (0%)	2 (100%)	0 (0%)
Привитые пневм. (Гр. III)	2 (50%)	2 (50%)	2 (67%)	1 (33%)
Привитые пневм.+ грипп (Гр. IV)	5 (100%)	0 (0%)	5 (100%)	0 (0%)

Продолжение Таблицы 27

p^1	$p=0,05$ $p^{1-2}=0,21, p^{1-3}=1,00, p^{1-4}=0,04$ $p^{2-3}=0,42, p^{2-4}=1,00, p^{3-4}=0,17$	$p=0,04$ $p^{1-2}=0,19, p^{1-3}=0,54, p^{1-4}=0,03$ $p^{2-3}=1,00, p^{2-4}=1,00, p^{3-4}=0,38$
Примечание: Переменные представлены как число случаев и процент от группы – n (%) Применялся критерий χ^2 Пирсона, попарные сравнения проводились точным критерием Фишера, где сравниваются: p^{1-2} – невакцинированные / привитые от гриппа, p^{1-3} – невакцинированные / привитые от пневмококковой инфекции, p^{1-4} – невакцинированные / привитые грипп + пневмококковая инфекция, p^{2-3} – привитые от гриппа / привитые от пневмококковой инфекции, p^{2-4} – привитые от гриппа / привитые грипп + пневмококковая инфекция, p^{3-4} – привитые от пневмококковой инфекции / привитые грипп + пневмококковая инфекция		

Тяжесть течения внебольничных пневмоний во II и III периоды эпидемических подъемов COVID-19. В период II эпидемического подъема COVID-19, среди медицинских работников, внебольничные пневмонии легкой степени тяжести, во всех группах привитых, регистрировалась статистически значимо чаще, чем в группе непривитых ($p < 0,05$) [196]. Легкие формы течения среди привитых против гриппа и получивших сочетанную вакцинацию составили 100,0%, в группе привитых от пневмококковой инфекции – 50,0% и группе непривитых – 43,0%.

Внебольничные пневмонии средней степени тяжести и тяжелого течения среди невакцинированных сотрудников (Гр.I) отмечены в 57%, что значимо выше по отношению к группе Гр.IV (V сочетанная, $p=0,04$), и не различалось по сравнению с вакцинированными только против гриппа или моновакцинации против пневмококковой инфекции ($p > 0,05$), Рисунок 21.

Случаи с летальным исходом (2), зарегистрированы среди перенесших внебольничную пневмонию с клиникой COVID-19 средней степени тяжести, в группе непривитых (Гр.I.p. - 18,2%).

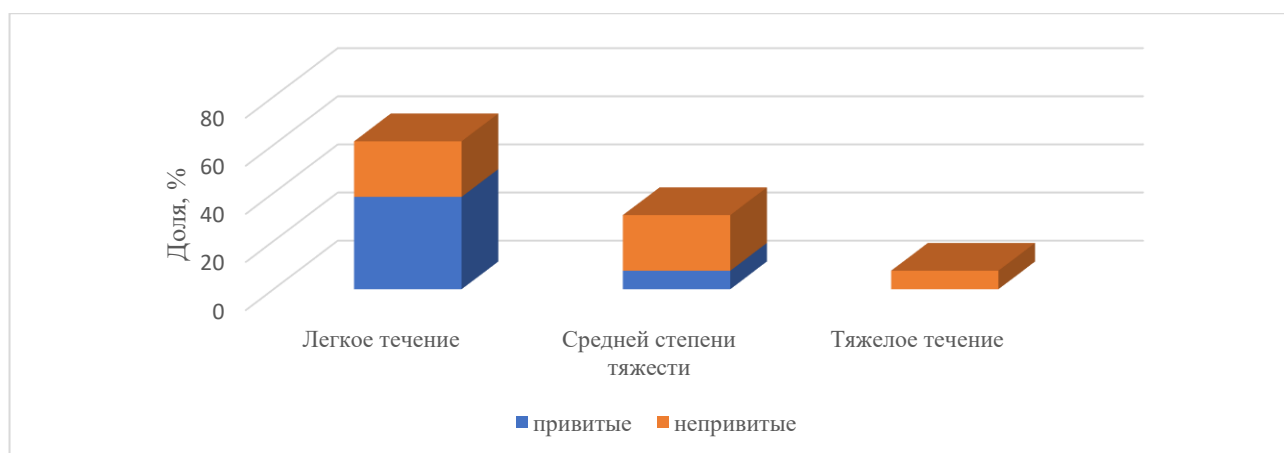


Рисунок 21 – Распределение по тяжести течения внебольничной пневмонии у медицинских работников в период II эпидемического подъема (%), $p < 0,05$

В период III эпидемического подъема внебольничные пневмонии у медицинских работников не регистрировались.

Тяжесть течения внебольничных пневмоний среди сотрудников категории высокого риска. Во II эпидемическом подъеме COVID-19 в группе медицинских работников с высоким риском инфицирования, внебольничные пневмонии легкой степени тяжести регистрировались в 100% случаев в Гр.Пр.(Vгрипп) и Гр.IVр. (V сочетанная), что статистически значимо в сравнении с Гр.Ір. (непривитые), в которой легкие формы течения отмечались в 36,0%. В Гр.Шр. (V пневмококк), где легкие формы заболевания составили 67,0%, не было зарегистрировано статистически значимых различий ($p > 0,05$) в сравнении с другими группами.

В 64% (7 из 11) внебольничная пневмония имела среднетяжелое течение в Гр.Ір. (непривитые), что значимо в сравнении с Гр.IVр. (V сочетанная) ($p = 0,03$). В Гр.Шр. (V пневмококк) пневмония средней степени тяжести регистрировалась в 33% случаев, однако статистически значимых различий между группами не выявлено.

Среди сотрудников категории высокого риска, в период III эпидемического подъема, внебольничные пневмонии не регистрировались.

Таким образом, проведенный анализ заболеваемости респираторными инфекциями у медицинских работников в периоды эпидемических подъемов

COVID-19 на фоне вакцинации против гриппа, пневмококковой и коронавирусной инфекции не выявил статистически значимых различий в зависимости от вакцинации. Однако, выявлены достоверные различия заболеваний по степени тяжести в зависимости от полученной вакцинации ($p < 0,05$). При этом в группе привитых риск заболеть COVID-19 был значимо ниже в сравнении с группой непривитых (OR=2,1 [95% ДИ 1,0÷4,7]).

ГЛАВА 5. УРОВЕНЬ ПОСТВАКЦИНАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА К ВИРУСУ ГРИППА И ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ У МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ, ВАКЦИНИРОВАННЫХ ПОСЛЕ I ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПОДЪЕМА КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 (АВГУСТ – СЕНТЯБРЬ 2020 г.) И ВЛИЯНИЕ НА ПОСТИНФЕКЦИОННЫЕ IgG-АТ К SARS-COV-2

5.1. Уровень IgG-АТ к вирусу гриппа и капсульным полисахаридам пневмококковой инфекции у медицинских работников, вакцинированных после I эпидемического подъема COVID-19

В период распространения заболеваемости коронавирусной инфекции представляет особый интерес изучение влияния вакцинации против гриппа на уровень заболеваемости COVID-19. По данным некоторых исследований установлено, что для вирусов гриппа и COVID-19 характерен феномен интерференции [24, 91]. Выдвигаются предположения, что антитела против разных вирусов могут давать перекрестную защитную реакцию между различными вирусами (кросс-протекцию) [36]. Кроме того, у лиц, вакцинированных от гриппа, риск заболеть COVID-19 уменьшается, а также снижается тяжесть течения заболевания [6, 11], что установлено проведенным нами исследованием. Все это позволяет предположить возможное существование прямой зависимости между напряженностью поствакцинального иммунитета к вирусу гриппа и его неспецифическим эффектом по отношению к вирусу SARS-CoV-2, что на сегодняшний день недостаточно изучено, в том числе и в группе медицинских работников [11, 42, 54, 63, 196].

Оценка уровня IgG-АТ к вирусу гриппа у медицинских работников. Нами проведен сравнительный анализ оценки иммуногенности вакцины по группам участников, с определением уровня серопротекции к трем штаммам вируса гриппа после введения трехвалентной субъединичной вакцины.

После вакцинации против гриппа, все участники исследования были распределены на три группы, в соответствии с полученной схемой иммунизации: I группа – контрольная, не привитые против гриппа и пневмококковой инфекции (141); II группа - привитые только против гриппа (60); IV группа - вакцинированные против гриппа и пневмококковой инфекции (45). Для оценки гуморального иммунитета всего было исследовано 246 образцов сыворотки крови медицинских работников из разных групп [54].

Результаты иммуногенности вакцины оценили в соответствии с критериями, определенными Комитетом по лекарственным средствам для человека Европейского медицинского агентства (COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (CHMP) IS THE EUROPEAN MEDICINES AGENCY'S (EMA)).

Уровни IgG-АТ исследовали однократно через 6 месяцев, в срок, когда они могли быть снижены в связи с истечением времени. Мониторинг поствакцинальных IgG-АТ к вирусу гриппа, в проведенных исследованиях, установило ежемесячное снижение уровня специфических антител после введения вакцины против гриппа на 7% для штамма А/Н3N2 и 6-11% для штамма А/Н3N2 и штаммов линии В [73, 182]. Полученные данные позволяют спрогнозировать дальнейшее снижение уровня IgG-АТ и предположить, что за шесть месяцев, прошедших с момента вакцинации, защитный уровень IgG-АТ может снизиться на 50% для штаммов А/Н1N1 и В, и на 40% для А/Н3N2 [54].

Нами установлено, что через 6 месяцев после вакцинации уровень серопротекции ($\geq 1:40$) у медицинских работников наиболее высок к штамму вируса гриппа А/Н3N2 и регистрировался в 53,2% случаев в группах, получивших вакцинацию против гриппа (Гр.II), привитых сочетано (Гр.IV) в 53,4% и у 49,0% в группе непривитых (Гр.I), ($p > 0,05$), Таблица 28.

Установлено, что в (Гр.I), при отсутствии вакцинации, серопротекция значимо ниже ($p < 0,04$), чем в группе привитых против гриппа (Гр.II), 24,5% и 32,7% соответственно.

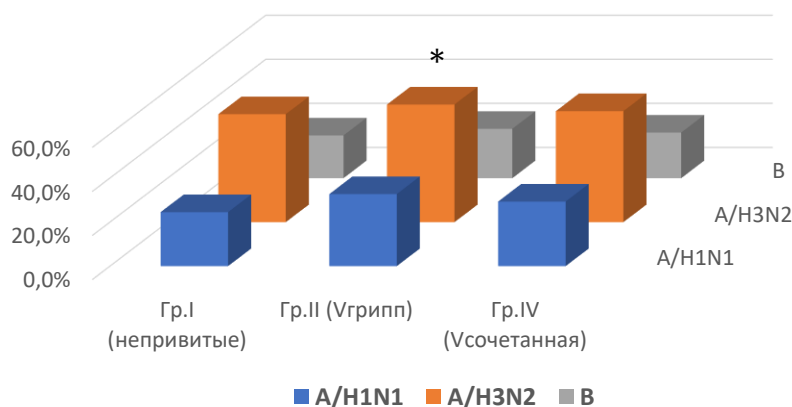
Таблица 28 – Уровень серопротекции к штаммам вируса гриппа через шесть месяцев после вакцинации, по группам участников [54]

Группа	Обследовано (n, чел.)	Серопротекция к штаммам					
		А/Н1N1		А/Н3N2		В	
		(n,чел.)	%	(n,чел.)	%	(n,чел.)	%
Гр. I (непривитые)	141	34	24,5	68	49,0	27	19,4
Гр. II (Vгрипп)	60	19	32,7*	31	53,4	13	22,4
Гр. IV (Vсочетанная)	45	19	40,4	25	53,2	11	23,4
Итого	246	72	29,3	124	50,4	51	20,7

Примечание: показаны результаты с титром $\geq 1:40$; V- вакцинация; статистически значимые различия между показателями штаммов вируса гриппа: * - $p < 0,04$ у штамма А/Н1N1 между Гр. I и Гр. II

Среди участников, получивших сочетанную вакцинацию (Гр. IV), серопротекция составила 40,4%, однако в сравнении с группой непривитых, значимых различий не выявлено.

Через шесть месяцев после вакцинации, к вирусу гриппа штамма В регистрировались минимальные значения IgG-АТ, у всех медицинских работников (Рисунок 22) [54].



Примечания: $p < 0,04$ у штамма А(Н1N1) между I и II группами

Рисунок 22 – Уровень серопротекции (%) к штаммам вируса гриппа, через шесть месяцев после вакцинации по группам исследования [54]

В группе непривитых серопротекция составила - 19,4% случаев; в группе иммунизированных против гриппа - 22,4% (Гр. II) и 23,4% среди вакцинированных сочетано (Гр. IV) [54].

Поскольку в проведенной нами работе, отсутствовали результаты исследования уровней АТ к штаммам вируса гриппа, определяемые через три-четыре недели после вакцинации, была смоделирована таблица показателей исходя из расчетных данных о ежемесячном снижении скорости и степени поствакцинальных IgG-АТ, Таблица 29 [54, 73, 182].

Таблица 29 – Расчётное количество серопротекции к штаммам гриппа через 21 день после вакцинации по группам обследованных

Группы обследованных	Количество обследованных (чел.)	Серопротекция к штаммам					
		А/Н1N1		А/Н3N2		В	
		(n, чел.)	%	(n, чел.)	%	(n, чел.)	%
Гр. I (Непривиты)	141	105	74,5	125	89,0	98	69,4
Гр. II (Vгрипп)	60	50	82,7	56	93,4	43	72,4
Гр. IV (Vсочетаная)	45	41	90,4	42	93,2	33	73,4
Итого	246	196	79,7	223	90,6	174	70,7
Примечание: показаны результаты с титром $\geq 1:40$							

Исходя из анализа моделирования динамики поствакцинальных IgG-АТ можно предположить, что у вакцинированных медицинских работников перед началом сезона распространения гриппа и других респираторных заболеваний, уровень серопротекции был достаточно высоким. По одному из критериев иммуногенности вакцины, она соответствовала указанным Комитетом лекарственных препаратов для использования человеком (СНМР), $>70\%$ [54]. Наиболее высокие уровни (93,4% случаев) были выявлены к штамму вируса гриппа А/Н3N2 в группе вакцинированных от гриппа (Гр. II), у получивших сочетанную вакцинацию (Гр. IV) и, неожиданно, среди непривитых сотрудников учреждения – 93,2% и 89,0% соответственно ($p > 0,05$).

К штамму вируса А/Н1N1 у непривитых выявлено 74,5% случаев, среди вакцинированных против гриппа (Гр. II) - 82,7% и сочетано (Гр. IV) - 90,4% ($p > 0,05$). На нижней границе нормативного уровня определялись IgG-АТ к штамму вируса В, от 69,4% случаев у непривитых и до - 72,4% - 73,4% у

вакцинированных против гриппа и получивших сочетанную вакцинацию ($p>0,05$) [54].

Нельзя исключать вероятность того, что у невакцинированных участников исследования, наличие АТ к штаммам вируса гриппа А/Н3N2 и В, могло быть связано с перенесенной инфекцией в сезон его циркуляции (2019-2020гг.), что способствовало бустер-эффекту, а следовательно, и повышению уровня АТ до защитных значений у этой группы.

Следовательно, через месяц после вакцинации медицинских работников формировались IgG-АТ в защитных значениях ($\geq 1:40$) больше, чем 70% случаев привитых, при этом количество лиц с защитным уровнем антител к штамму гриппа А/Н3N2 было выше, чем к штаммам гриппа А/Н1N1 ($p=0,001$) и В ($p=0,006$) [54].

Использование данной методики позволяет спрогнозировать длительность и напряженность поствакцинального иммунитета по уровню серопротекции к определенным штаммам вируса гриппа в зависимости от схемы иммунизации.

Средние геометрические титры (СГТ) антител. Определение уровней СГТ АТ к штаммам вируса гриппа, является еще одним показателем оценки иммуногенности вакцин против гриппа. В результатах нашего исследования показано, что через шесть месяцев после введения вакцины против гриппа, защитный уровень СГТ АТ к гриппу ($\geq 1:40$) выявлен только к штамму А/Н3N2 среди участников, получивших сочетанную вакцинацию против гриппа и пневмококковой инфекции (Гр.IV), составив 1:42 [54].

Показатель СГТ антител к этому же штамму гриппа в группах, вакцинированных против гриппа (Гр.II) и непривитых (Гр.I), определялся ниже защитного, находясь в пределах 1:27 и 1:29 соответственно (Таблица 30) [54].

Таблица 30 – Значения среднегеометрических титров антител к штаммам вируса гриппа через 6 месяцев после вакцинации по группам участников

Группы обследованных	Из них обследовано (n, чел.)	СГТ антител к штаммам гриппа					
		А/Н1N1		А/Н3N2		В	
		(n, чел.)	%	(n, чел.)	%	(n, чел.)	%
Гр. I (непривитые)	141	34	1:12	68	1:29	27	1:10

Продолжение Таблицы 30

Гр.II (Vгрипп)	60	19	1:17	31	1:27	13	1:13
Гр.IV(Vсочетанная)	45	19	1:19	25	1:42	11	1:14
Итого	246	72	1:16	124	1:33	51	1:12

Уровень СГТ антител к штаммам А/Н1N1 (1:16) и В (1:12) во всех группах исследования через 6 месяцев регистрировали в значениях ниже защитного уровня.

При анализе уровня СГТ АТ спустя шесть месяцев после вакцинации установлено, что выявленные различия в показателях зависят от схемы иммунизации.

В группе вакцинированных против гриппа (Гр.II), большую половину обследованных - 68,4% (41 из 60) составили лица с низким СГТ антител (<1:40) к штамму А/Н1N1 [54]. Только 31,6% (19 их 60) имели защитный уровень IgG-АТ, среди которых - 11,7% сотрудников (7 из 60) имели уровень IgG-АТ 1:40; 6,6% (4 из 60) - уровень IgG-АТ 1:80, Таблица 31.

Таблица 31 – Распределение значений СГТ антител к штаммам вируса гриппа через 6 месяцев в группе лиц, вакцинированных против гриппа (Гр.II) [54]

		Штаммы вируса гриппа					
		А/Н1N1		А/Н3N2		В	
Гр.II (Vгрипп)	Уровни антител	Чел.	%	Чел.	%	Чел.	%
		1:5	23	38,3	14	23,3	28
	1:10	10	16,6	7	11,6	6	10,0
	1:20	8	13,3	8	13,3	13	21,6
	1:40	7	11,6	13	21,6	7	11,6
	1:80	4	6,6	8	13,3	2	3,3
	1:160	6	10,0	7	11,6	0	0
	1:320	2	3,3	0	0	2	3,3
	1:640	0		2	3,3	2	3,3
	1:1280	0		1	1,6	0	
	всего	60		60		60	
	СГТ	1:17		1:27		1:13	
Примечание: V- вакцинация							

Результаты с высокими СГТ антител к штамму гриппа А/Н1N1 (> 1:160) определялись в 13,3% случаев (8 из 60), причем максимальный уровень антител (1:320) к данному штамму гриппа выявлен у 2 обследованных (3,3%) [54].

Защитные IgG-АТ к штамму А/Н3N2 регистрировались у 51,7% (31 из 60), а количество лиц, не имеющих протективных уровней IgG-АТ составило 48,3% (29 из 60). Количество лиц с защитным уровнем антител к штамму гриппа А/Н3N2, в сравнении со значениями к штамму гриппа А/Н1N1 было выше (31 и 19 соответственно), $p=0,0001$. Несколько выше была и доля лиц с высокими значениями IgG-АТ ($\geq 1:160$) к гриппу штамма А/Н3N2, по отношению к гриппу штамма А/Н1N1, составив 16,7% против 13,3%. Отмечается, что у 78,3% обследованных сотрудников (47 из 60), защитные уровни антител к штамму гриппа В не выявлялись и только у 21,7% (13 из 60) они соответствовали протективным значениям [54].

Анализ уровня СГТ антител к гриппу, спустя шесть месяцев после вакцинации, выявил аналогичную тенденцию в группе получивших сочетанную вакцинацию против гриппа и пневмококковой инфекции (Гр.IV), характерную для обследованных в предыдущей группе сравнения (Таблица 32). Так, значения СГТ антител к штамму гриппа А/Н3N2 были выше в сравнении со значениями к штаммам, гриппа А/Н1N1 и В ($p=0,006$) [54].

К штамму гриппа А/Н1N1 определялся достаточно высокий процент лиц (26 из 45, 58,0%), не достигнувших протективного уровня АТ ($\leq 1:40$), в то время как низкий уровень IgG-АТ к штамму гриппа А/Н3N2 зарегистрирован лишь в 44,4% (20 из 45) [54].

Таблица 32 – Распределение значений СГТ антител к штаммам вируса гриппа через шесть месяцев после вакцинации в группе лиц, иммунизированных против гриппа и пневмококковой инфекции (Гр.IV) [54]

		Штаммы вируса гриппа					
		А/Н1N1		А/Н3N2		В	
Гр. IV (V сочетанная)	Уровни антител	Чел.	%	Чел.	%	Чел.	%
	1:5	16	35,5	7	15,5	20	44,4
	1:10	4	8,8	5	11,1	6	13,3
	1:20	6	13,3	8	17,7	8	17,7

Продолжение Таблицы 32

Гр. IV (V сочетанная)	1:40	9	20,0	7	15,5	3	6,6
	1:80	6	13,3	6	13,3	5	11,1
	1:160	2	4,4	4	8,8	2	4,4
	1:320	2	4,4	4	8,8	1	2,2
	1:640	0	0	3	6,6	0	
	1:1280	0	0	1	2,2	0	
	всего	45		45	-	45	
	СГТ	1:19		1:42	-	1:14	

Сравнивая защитный уровень поствакцинальных антител к штаммам вируса гриппа (А/Н1N1 и А/Н3N2) выявлено превалирование показателя к гриппу А/Н3N2, который составил 55,6% (25 из 45) против 42,0% (19 из 45) к штамму гриппа А/Н1N1 ($p < 0,05$). Следует также отметить, что участники с высокими значениями (1:160 и выше) выявлялись к штамму гриппа А/Н3N2 у 18,0% (8 из 45) сотрудников против 8,9% (4 из 45) к штамму гриппа А/Н1N1 [54].

Ниже защитного уровня IgG-АТ, определялись к гриппу штамма В – 75,6% случаев (34 из 45), антитела в протективных значениях обнаруживались только в 24,4% (11 из 45), в том числе высокие уровни ($>1:160$) составили всего 6,7% (3 из 45) [54].

Представляют научно-практический интерес результаты исследований, проведенных среди медицинских работников, не получивших вакцинацию против гриппа и пневмококковой инфекции, являющихся контрольной группой в наших исследованиях (Гр. I), Таблица 33 [54].

Таблица 33 – Распределение значений СГТ антител к штаммам вируса гриппа через шесть месяцев от начала исследования, в группе лиц, не вакцинированных против гриппа и пневмококковой инфекции (Гр.І) [54]

		Штаммы вируса гриппа					
		А/Н1N1		А/Н3N2		В	
Гр.І (непривитые)	Уровни антител	Чел.	%	Чел.	%	Чел.	%
	1:5	77	54,6	32	22,6	92	65,2
	1:10	12	8,5	13	9,2	7	4,9
	1:20	17	12,1	27	19,1	15	10,6
	1:40	17	12,1	25	17,1	8	5,6
	1:80	10	7,1	19	13,4	12	8,5
	1:160	4	2,8	14	9,9	5	3,5
	1:320	1	0,7	8	5,6	2	1,4
	1:640	2	1,4	2	1,4	0	
	1:1280	1	0,7	1	0,7	0	
	всего	141		141		141	
	СГТ	1:12		1:29		1:10	

Наблюдением, проводимым в динамике за сотрудниками, не вакцинированными против гриппа и пневмококковой инфекции (Гр.І), выявлено, что через шесть месяцев от начала исследования защитный уровень АТ в данной группе ко всем изучаемым штаммам гриппа (А/Н1N1, А/Н3N2 и В) определялся в 24,8%, 48,9% и 19,1% соответственно [54].

Значения уровня СГТ антител в среднем во всех анализируемых группах был ниже защитного. Как и в других группах обследованных, наиболее высокий показатель отмечается в группе исследований к штамму гриппа А/Н3N2 – средний показатель СГТ антител составил 1:29 против 1:12 к штамму А/Н1N1 и 1:10 к штамму В.

При анализе по группам вакцинации, наиболее высокий процент лиц, с защитным титром IgG-АТ к гриппу ($\geq 1:40$), через шесть месяцев после проведенной иммунизации, определялся среди привитых против пневмококковой инфекции - 78,6% (Гр.ІІІ), Таблица 34.

Данный показатель регистрировался достоверно ниже – в 61,7% и 68,9% в группах, привитых против гриппа (Гр.II) и получивших сочетанную вакцинацию (Гр.IV), против гриппа и пневмококка ($p_{II,III}<0,001$ и $p_{III,IV}=0,01$, соответственно).

Таблица 34 – Результаты определения уровня IgG-АТ к штаммам вируса гриппа по группам вакцинации

Группы	Обследованные	Выявлено с защитным уровнем АТ ($\geq 1:40$)		p*	Высокий уровень АТ ($\geq 1:160$)		p*
		Абс.ч.	Абс.ч.		%	Абс.ч.	
Гр. I (Непривитые)	141	85	60,3%	(I,II)=0,392 (I,III)=0,120 (I,IV)=0,226	28	19,8	(I,II)= 0,043 (I,III)=0,698 (I,IV)= 0,04
Гр. II (Vгрипп)	60	37	61,7	(II,III)< 0,001 (II,IV)=0,305	19	31,7	(II,III)=0,123 (II,IV)=0,164
Гр. III (Vпневмококк)	14	11	78,6	(III,IV)= 0,01	2	14,3	(III,IV)=0,113
Гр. IV (Vсочетанная)	45	31	68,9		15	33,8	
Примечание: V- вакцинация; p* - статистически значимые различия между показателями							

При этом, высокий уровень IgG-АТ к гриппу определялся в Гр. II (V грипп) - в 31,7% и Гр. IV (V сочетанная) – в 33,8%, что достоверно выше в сравнении с контрольной группой непривитых ($p_{I, II}=0,043$ и $p_{I, IV}=0,04$).

Интересные данные получены в пользу положительного влияния вакцинации на продукцию специфических антител, где показано что высокие уровни IgG-АТ к гриппу (ко всем трем штаммам вируса гриппа) в значениях 1:1280, выявлялись только в группах, привитых от гриппа (Гр. II) и сочетанной вакцинации (Гр. IV) от 6,7% до 16,7% случаев, соответственно. Такие значения показателей подтверждают высокую эффективность проведенной вакцинации.

Следовательно, в нашем исследовании показано, что вакцинация против гриппа медицинских работников, проведенная после I эпидемического подъема

COVID-19 (март-июнь 2020г.) на территории Краснодарского края сопровождается формированием антител до защитных значений ко всем штаммам, а также установлена зависимость сохранения IgG-АТ к гриппу от времени. Вместе с тем, учитывая, что скорость и степень снижения антител могут различаться, эпидемиологическая эффективность в течении шести месяцев с момента вакцинации может находиться на достаточно высоком уровне.

Оценка уровня IgG-АТ к капсульным полисахаридам (КПС) *Str.pneumoniae* у медицинских работников. В период II эпидемического подъема COVID-19 (февраль 2021 г.), до массового применения вакцин против коронавирусной инфекции, изучены некоторые показатели гуморального иммунитета у медицинских работников, вакцинированных против пневмококковой инфекции. С этой целью было обследовано 111 медицинских работников. Все участники, отобранные для обследования, были разделены на 3 группы: непривитые – 48 чел. (группа I, контрольная); привитые против пневмококковой инфекции – 15 чел. (группа III в общем исследовании); привитые против пневмококковой инфекции и гриппа – 48 чел. (группа IV, сочетанная вакцинация в общем исследовании) [54]. Обследование проводилось через 6 месяцев после вакцинации пневмококковой конъюгированной вакциной (ПКВ13) с определением IgG-АТ ко всем 13 серотипам пневмококка, входящих в состав вакцины.

В полученных результатах, у всех обследованных лиц выявлены IgG-АТ ко всем используемым КПС Pn. Однако, средний уровень IgG-АТ к 10 КПС серотипов Pn1, Pn4, Pn6A, Pn6B, Pn7F, Pn14, Pn18C, Pn19A, PnF и Pn23F регистрировался значительно выше в группах, привитых против пневмококковой инфекции (Гр.III) и сочетано против гриппа и пневмококковой инфекции (Гр.IV), в сравнении с непривитыми ($p < 0,05$), Таблица Б1.

Значения уровней IgG-АТ к КПС серотипов Pn3, Pn5, Pn9V между группами привитых и непривитых статистически не различались ($p > 0,05$).

Условное распределение поствакцинальных уровней IgG-АТ к *Str.pneumoniae* на низкие (< 40 у.е.), средние (40–100 у.е.) и высокие (> 100 у.е.),

показало, что доля лиц с высоким (>100 у.е.) уровнем антител к каждому из 8 КПС серотипов пневмококка Pn1, Pn6A, Pn6B, Pn7F, Pn14, Pn18C, Pn19A, PnF и Pn23F статистически значимо выше в группах вакцинированных, по сравнению с контрольной группой непривитых ($p < 0,05$), Таблица 35.

Таблица 35 – Частота встречаемости высоких уровней Ig-G антител (>100у.е.) к КПС различных серотипов пневмококка у медицинских работников через 6 месяцев после вакцинации ПКВ13

Серотипы	Гр.I (n=48)	Гр.III (n=15)	Гр.IV(n=48)	p*
Pn1	8 (16,7%)	15 (100%)	34 (70,8%)	(III,IV)=0,376 (III,I)<0,001 (IV,I)<0,001
Pn3	18 (37,5%)	6 (40%)	19 (39,6%)	(III,IV)=0,185 (III,I)=0,323 (IV,I)=0,001
Pn4	14 (29,2%)	7 (46,7%)	28 (58,3%)	(III,IV)=0,029 (III,I)=0,051 (IV,I)<0,001
Pn5	24 (50%)	8 (53,3%)	25 (52,1%)	(III,IV)=0,125 (III,I)=0,248 (IV,I)<0,001
Pn6A	23 (47,9%)	10 (66,7%)	31 (64,6%)	(III,IV)=0,082 (III,I)=0,044 (IV,I)<0,001
Pn6B	23 (47,9%)	11 (73,3%)	34 (70,8%)	(III,IV)=0,065 (III,I)=0,017 (IV,I)<0,001
Pn7F	22 (45,8%)	12 (80%)	35 (72,9%)	(III,IV)=0,086 (III,I)=0,004 (IV,I)<0,001
Pn9V	20 (41,7%)	7 (46,7%)	25 (52,1%)	(III,IV)=0,069 (III,I)=0,236 (IV,I)<0,001
Pn14	13 (27,1%)	12 (80%)	28 (58,3%)	(III,IV)=0,388 (III,I)<0,001 (IV,I)<0,001
Pn18C	15 (31,3%)	15 (100%)	35 (72,9%)	(III,IV)=0,314 (III,I)<0,001 (IV,I)<0,001
Pn19A	8 (16,7%)	11 (73,3%)	30 (62,5%)	(III,IV)=0,172 (III,I)<0,001 (IV,I)<0,001
Pn19F	4 (8,3%)	2 (13,3%)	10 (20,8%)	(III,IV)=0,153 (III,I)=0,307 (IV,I)<0,001

Продолжение Таблицы 35

Pn23F	18 (37,5%)	14 (93,3%)	37 (77,1%)	(III,IV)=0,140 (III,I)<0,001 (IV,I)<0,001
Примечание: Уровень значимости для критерия хи-квадрат. Гр.I – непривитых, Гр.III – Vпневмококка, Гр.IV – V сочетанной вакцинации (грипп+пневмококк)				

Для КПС серотипов Pn3, Pn4, Pn5, Pn9V, Pn19F высокие (>100 у.е.) значения уровней IgG-АТ в группах, привитых против пневмококка (Гр.III) и непривитых (Гр.I) не различаются ($p>0,05$).

Однако, следует обратить внимание, что у лиц, вакцинированных сочетано (Гр.IV), в сравнении с группой непривитых (Гр.I) высокие (>100 у.е.) уровни антител к КПС серотипов Pn3, Pn4, Pn5, Pn9V, Pn19F существенно различались и были выше ($p<0,001$).

Важно отметить, что доля лиц с высоким уровнем IgG-АТ к КПС всех серотипов пневмококка, также статистически значимо выше в группе получивших вакцинацию против гриппа и пневмококковой инфекции, в сравнении с данным показателем в группе непривитых ($p<0,05$).

Следовательно, в активации молекулярно-клеточных механизмов иммунного ответа и синтеза поствакцинальных антител к пневмококковой инфекции, не исключена роль неспецифического влияния вакцинации против гриппа [33, 91].

5.2. Влияние поствакцинального иммунитета к вирусу гриппа и пневмококковой инфекции у медицинских работников, вакцинированных после I эпидемического подъема коронавирусной инфекции COVID-19 на постинфекционные IgG-АТ к SARS-CoV-2

Уровень антител к SARS-CoV-2 у медицинских работников, в период II эпидемического подъема (до начала вакцинации против COVID-19) определялся дважды. Первое определение IgG-АТ (I – IgG-АТ) в ноябре 2020г. и второе

исследование (II – IgG-AT) в феврале 2021г., по окончании II подъема заболеваемости COVID-19.

Сравнительный анализ наличия I – IgG-AT к SARS-CoV-2 (серопозитивных) между непривитыми и группами привитых против гриппа и пневмококковой инфекции в период II эпидемического подъема с последующей оценкой относительного риска влияния IgG-AT к SARS-CoV-2 на заболеваемость, показал, что среди непривитых против указанных инфекций почти половина от числа обследованных - 49,8% (113 из 227) были с результатами серопревалентности. Количество серопозитивных, в группе вакцинированных против гриппа, достигает 68,5% (63 из 92), против пневмококка - 55,2% (32 из 58), а в группе получивших вакцинацию против гриппа и пневмококковой инфекции – 46,5% (47 из 101), Рисунок 23.

В группе получивших вакцинацию против гриппа и пневмококковой инфекции данный показатель значимо ниже ($p < 0,005$).

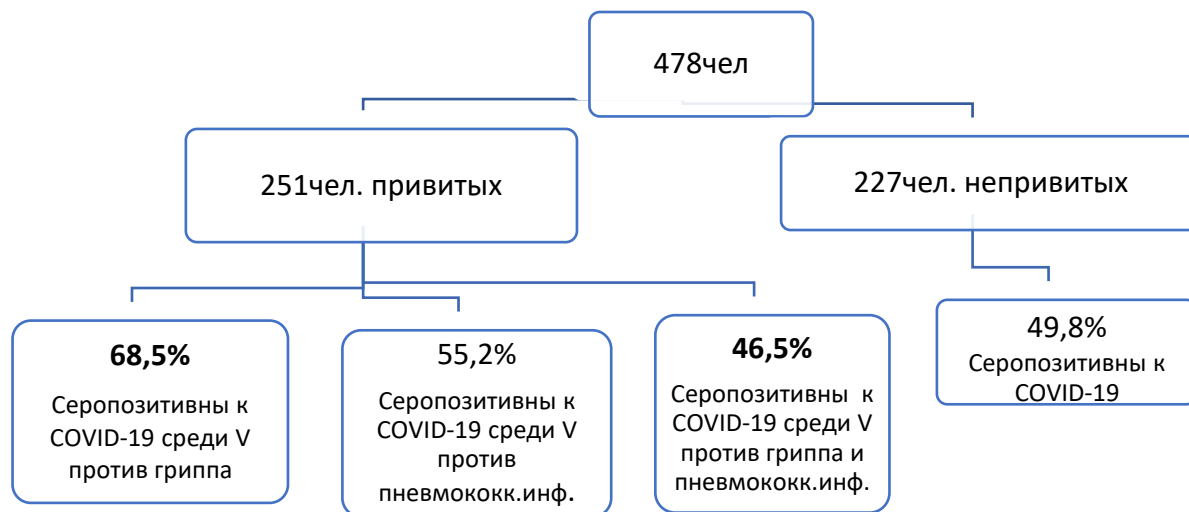


Рисунок 23 – Серопревалентность к SARS-CoV-2 у медицинских работников в соответствии с распределением по группам вакцинации

Результатами многофакторного анализа показано, что одним из факторов, оказывающих наибольшее влияние на относительный риск заболевания, является уровень IgG-AT к SARS-CoV-2, значимо снижая в период III подъема заболеваемость COVID-19 ($p = 0,008$). Влияние на относительный риск

заболевания зависит от наличия у заболевшего COVID-19 вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции (Таблица 36).

Таблица 36 – Влияние факторов на относительный риск заболевания во время III эпидемического подъема COVID-19 по группам исследования

Фактор	Гр.I (непривитые)		Гр.II (Vгрипп)		Гр.III (Vпневмококк)		Гр.IV (Vсочетанная)	
	ОР (ДИ 95%)	p	ОР (ДИ 95%)	p	ОР (ДИ 95%)	p	ОР (ДИ 95%)	p
II-Ig G	0,458 (0,39; 0,53)	0,001	0,60 (0,32; ,82)	0,027	0,554 (0,31; 0,72)	0,006	0,602 (0,48; 0,68)	0,001
Ig G	0,7 (0,64; 0,72)	0,001	0,61 (0,39; 0,81)	0,028	0,73 (0,67; 0,78)	0,001	0,92 (0,72; 1,03)	0,161

Примечание: V- вакцинация; p* - статистически значимые различия между показателями. Приведены результаты только для статистически значимо влияющих факторов на длительность от вакцинации до заболевания. Статистически значимые относительные риски выделены жирным шрифтом. По причине небольшого числа наблюдений в группах оценка выполнена с бутстрапом

При определении I-IgG-AT, не установлено влияния на относительный риск COVID-19. При II-IgG-AT напротив, установлено влияние во всех исследуемых группах, снижающее относительный риск, однако степень влияния варьирует в разных группах. Более выражено относительный риск снижается в группе невакцинированных (Гр.I) составляя 0,5 (95% ДИ: 0,4-0,53), в группе вакцинированных от пневмококка (Гр.III) показатель незначительно отличался - 0,55 (95% ДИ: 0,3 - 0,7); в группе вакцинированных от гриппа (Гр.II) и в группе вакцинированных сочетанной вакциной (Гр.IV) 0,6 (95% ДИ: 0,34 - 0,84 и 0,5 - 0,7 соответственно).

Результатами проведенных лабораторных исследований установлено, что суммарный уровень IgG-AT к SARS-CoV-2 (I-IgG-AT и II-IgG-AT) влияет на риск заболевания COVID-19, снижая его в группах невакцинированных (0,7 при 95% ДИ: 0,64-0,72), вакцинированных от гриппа (0,61; 95% ДИ: 0,39-0,81) и вакцинированных от пневмококка (0,73; 95% ДИ: 0,67-0,78). В группе имеющих сочетанную вакцинацию, относительный риск заболевания с ростом IgG-AT не снижается.

Результатами проведенного исследования показано, что уровень I-IgG-AT к SARS-CoV-2 в группе непривитых (Гр.I) и вакцинированных от гриппа (Гр.II)

статистически значимо ниже, чем в группе вакцинированных от пневмококка (Гр.III), $p(I,III)=0,002$; $p(II,III)=0,013$), Таблица 37.

Вероятно, это связано с тем, что вакцинация против гриппа проводилась через месяц после введения вакцины (исследование проведено в ноябре 2020г.) против пневмококковой инфекции, что могло отрицательно отразиться на формирование иммунного ответа к гриппу.

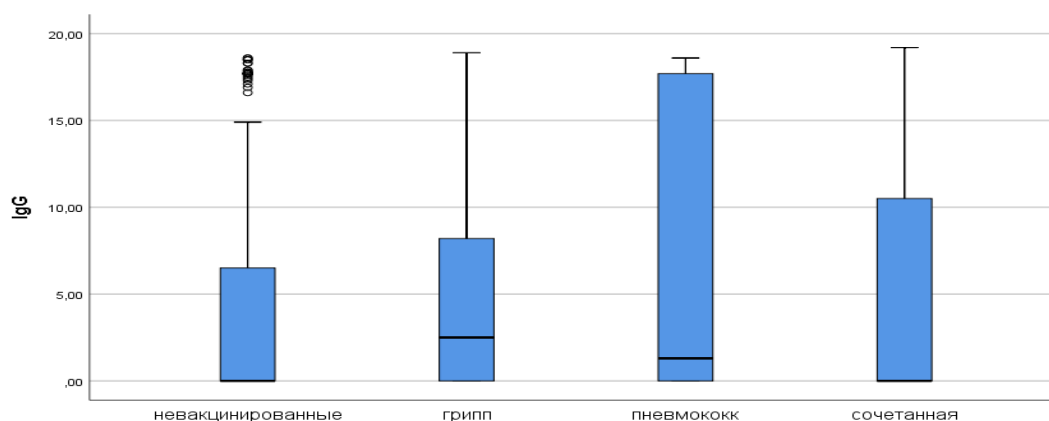
Таблица 37 – Уровень IgG-АТ к SARS-CoV-2 в зависимости от вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции

Показатели	Гр. I (Непривитые)	Гр. II (V грипп)	Гр. III (V пневмококк)	Гр. IV (V сочетанная)	p*
n	281	98	60	108	–
I – IgG-АТ к SARS-CoV-2	17,7[9,35; 7,7]	17,7[6,4;18]	18[17,7; 18,4]	17,7[15,95;18,3]	0,012 p (I,II)=0,564 p (I,III)= 0,002 p (I,IV)=0,092 p (II,III)= 0,013 p (II,IV)=0,315 p (III,IV)=0,307
II – IgG-АТ к SARS-CoV-2	0,0 [0,0; 2,76]	1,9[0,0; 4,6]	0,0 [0,0; 1,3]	0,0 [0,0; 1,53]	<0,001 p (I,II) <0,001 p (I,III)=0,457 p (I,IV)=0,507 p (II,III)= 0,003 p (II,IV)= 0,001 p (III,IV)=0,862
Ig(сум.)G-АТ к SARS-CoV-2	0,0 [0,0; 6,5]	2,5 [0; 8,7]	1,3 [0,0; 17,7]	0,0 [0,0; 10,5]	0,047 p (I,II)= 0,012 p (I,III)=0,064 p (I,IV)=0,710 p (II,III)=0,904 p (II,IV)=0,114 p (III,IV)=0,192
Примечание: Сравнение всех групп по количественным показателям выполнено с помощью критерия Краскелла-Уоллиса, по качественным – хи-квадрат. Попарное сравнение выполнено с помощью критерия Манна-Уитни					

Результатами исследования по определению уровня II-IgG-АТ к SARS-CoV-2, проведенными через три месяца после первого анализа (февраль 2021г.), у медицинских работников (до начала вакцинации против SARS-CoV-2) выявлены

статистически значимые различия в группе вакцинированных от гриппа (Гр.II) по сравнению с другими анализируемыми группами (p (II,III)=0,003 p (II,IV)=0,001).

Размах количественных значений IgG-АТ к SARS-CoV-2 по исследуемым группам медицинских работников существенно различался (Рисунок 24).



Примечание: “усы” — минимальное и максимальное значения, границы “ящика” — Q25-Q75, линия внутри “ящика” — медиана.

Рисунок 24 – Диаграмма размаха количества IgG-АТ к SARS-CoV-2 по исследуемым группам медицинских работников (суммарно I и II исследование)

Выявлено, что у лиц, непривитых против гриппа и пневмококковой инфекции (Гр.I) по сравнению с вакцинированными, определяется минимальный уровень IgG-АТ к SARS-CoV-2. Статистически значимые различия значений уровня IgG-АТ к SARS-CoV-2 установлены в группах, привитых против гриппа (Гр.II) и у лиц, получивших прививки против гриппа и пневмококковой инфекции (Гр.IV) ($p < 0,001$), у которых IgG-АТ к SARS-CoV-2 регистрировались в более высоких значениях.

Таким образом, у лиц с зарегистрированной коронавирусной инфекцией в 16,4% случаев АТ к возбудителю не определялись. Вместе с тем, при обследовании медицинских работников, у которых в анамнезе заболевание COVID-19 не отмечалось, но зарегистрированы ОПИ с характерной клиникой COVID-19, серопозитивные результаты к SARS-CoV-2 определялись в 85,0% случаев.

Из общего числа медицинских работников, участвующих в исследовании, у 76,3% (365 из 478) не были зарегистрированы заболевания COVID-19 и ОРВИ. Однако в этой категории были выявлены лица с наличием антител к SARS-CoV-2 в 32,3% (118 из 365). Полученные результаты могут свидетельствовать о перенесенном заболевании COVID-19 в бессимптомной форме, а также о дефектах в диагностике заболевания.

Результатами проведенных лабораторных исследований выявлен один из факторов, определяющий относительный риск заболевания - уровень IgG-АТ к SARS-CoV-2 ($p=0,008$).

Показатели поствакцинальных IgG-АТ к гриппу и серопревалентность к SARS-CoV-2. На первых этапах пандемии, до начала внедрения на практике вакцинации против COVID-19, на территории Российской Федерации проводились скрининговые исследования для определения иммунной прослойки к SARS-CoV-2 населения. Аналогичные исследования проводили среди медицинского персонала нашего медицинского учреждения и изучали, существует ли какая-либо связь между лицами, вакцинированными против гриппа и пневмококковой инфекции, и серопревалентностью к SARS-CoV-2.

Проведенный анализ показал, что через шесть месяцев после вакцинации против сезонного гриппа, доля серопозитивных лиц к SARS-CoV-2 (свидетельствующая о вероятно перенесенной бессимптомной форме COVID-19) определялась выше у иммунизированных и составляла в Гр. II - 65,4%, до 64,5% в Гр. IV, в сравнении с Гр. I - 48,8% ($p=0,026$; $p=0,04$ соответственно), Таблица 38 [54].

Выявленные достоверные различия свидетельствуют о наличии прямой связи между поствакцинальными IgG-АТ к гриппу и постинфекционным уровнем антител к COVID-19 в группах, привитых против гриппа и получивших сочетанную вакцинацию [54].

Таблица 38 – Показатель серопревалентности к COVID-19 и уровень серопозитивных к гриппу ($\geq 1:10$)

Группы	Всего	Серопозитивные к гриппу ($\geq 1:10$)		Серопревалентные к COVID-19 из числа обследованных		p*
	абс.	абс.	%	абс.	%	
Гр. I (Непривитые)	141	131	92,9	64	48,8	(I,II)=0,026 (I,III)=0,313 (I,IV)=0,04 (II,III)=0,242 (II,IV)=0,187(I II,IV)=0,262
Гр. II (V грипп)	60	52	86,7	34	65,4	
Гр. III (V пневмококк)	14	13	92,8	8	61,5	
Гр. IV (V сочетанная)	45	31	68,9	20	64,5	
Примечание: V - вакцинация; p* - статистически значимые различия между показателями						

Следует отметить, что среди лиц, имеющих защитный титр антител к гриппу ($AT \geq 1:40$) показатель серопревалентности к COVID-19 был максимальным в группе, привитых против гриппа (64,7%), в сравнении с группой непривитых (47,4%), $p > 0,05$ (Таблица 39).

Таблица 39 – Показатель серопревалентности к COVID-19 и уровень серопозитивных с защитным уровнем IgG-AT к гриппу ($\geq 1:40$)

	Обследовано на AT грипп и COVID-19	С защитным уровнем IgG AT к гриппу ($\geq 1:40$)	Серопревалентные к COVID-19 из числа лиц, имеющих защитный уровень IgG AT к гриппу ($\geq 1:40$)		p*
	Абс.	Абс.	Абс.	%	
Гр. I (Непривитые)	131	78	37	47,4	(I,II)=0,057 (I,III)=0,403 (I,IV)=0,186 (II,III)=0,276 (II,IV)=0,210 (III,IV)=0,299
Гр. II (V грипп)	52	34	22	64,7	
Гр. III (V пневмококк)	13	10	6	60,0	
Гр. IV (V сочетанная)	31	23	14	60,9	
Примечание: V - вакцинация; p* < 0,05 – статистически значимые различия между показателями					

Приведенные данные подтверждают влияние уровней серопозитивных значений AT к гриппу ($\geq 1:10$) на показатель серопревалентности к COVID-19.

Уровень поствакцинальных IgG-АТ к КПС *Str.pneumoniae* и его влияние на заболеваемость коронавирусной инфекцией. Взаимосвязь между уровнем IgG-АТ к КПС *Str.pneumoniae*, входящих в состав ПКВ13 и заболеваемостью коронавирусной инфекцией установлена во время II и III подъемов заболевания у медицинских работников.

Были проанализированы уровни IgG-АТ к КПС пневмококка в группах, переболевших и не болевших коронавирусной инфекцией во время второго и третьего подъемов заболевания, Таблица 40.

Таблица 40 – Количество заболевших и относительный риск заболеваемости COVID-19 у медицинских работников с высоким уровнем IgG антител к КПС пневмококка

КПС в составе иммуно сорбента	Заболели во время II подъема	Относительный риск (95% ДИ)	p*	Заболели во время III подъема	Относительный риск (95% ДИ)	p*
Pn1	16 (28,1%)	0,334 (0,203-0,55)	<0,001	8 (14,0%)	0,407 (0,195-0,85)	0,016
Pn3	11 (25,6%)	0,396 (0,223-0,701)	0,002	3 (7,0%)	0,938 (0,3-2,9)	0,913
Pn4	14 (28,6%)	0,337 (0,201-0,566)	<0,001	5 (10,2%)	0,61 (0,25-1,5)	0,284
Pn5	16 (28,1%)	0,334 (0,203-0,55)	<0,001	4 (7,0%)	0,931 (0,341-2,5)	0,888
Pn6A	19 (29,7%)	0,3 (0,187-0,481)	<0,001	7 (10,9%)	0,549 (0,251-1,2)	0,135
Pn6B	19 (27,9%)	0,321 (0,2-0,517)	<0,001	6 (8,8%)	0,71 (0,31-1,6)	0,426
Pn7F	16 (23,2%)	0,415 (0,249-0,691)	0,001	9 (13,0%)	0,433 (0,213-0,882)	0,021
Pn9V	15 (28,8%)	0,329 (0,198-0,546)	<0,001	6 (11,5%)	0,525 (0,229-1,2)	0,130
Pn14	14 (26,4%)	0,368 (0,218-0,621)	<0,001	7 (13,2%)	0,444 (0,205-0,965)	0,041
Pn18C	17 (26,2%)	0,357 (0,218-0,585)	<0,001	8 (12,3%)	0,472 (0,225-0,991)	0,047
Pn19A	13 (26,5%)	0,371 (0,217-0,634)	<0,001	7 (14,3%)	0,408 (0,188-0,882)	0,023
Pn19F	3 (18,8%)	0,593 (0,208-1,69)	0,342	2 (12,5%)	0,512 (0,135-1,95)	0,333
Pn23F	18 (26,1%)	0,353 (0,217-0,574)	<0,001	11 (15,9%)	0,328 (0,169-0,636)	0,001

Примечание: Уровень значимости для критерия хи-квадрат. Проценты рассчитаны от числа имеющих высокий уровень антител в группе

Результатами сравнительного анализа показано, что в течение II подъема заболеваемости COVID-19 наличие высоких (>100у.е.) уровней IgG-АТ к 12 КПС пневмококка, кроме Pn19F, статистически значимо снижало риск заболевания у медицинских работников ($p<0,001$). Во время III подъема коронавирусной инфекции такой эффект был продемонстрирован в отношении 6 серотиповых КПС - Pn1, Pn7F, Pn14, Pn18C, Pn19A и Pn23F ($p<0,05$).

Выявленная взаимосвязь высоких уровней IgG-АТ к КПС *Str.pneumoniae* с низким риском заболевания COVID-19 во II эпидемическом подъеме, подтверждает гипотезу о том, что вакцинация ПВК13 способствует активации неспецифических факторов иммунного ответа, которые оказывают положительное влияние на течение инфекционного процесса у заболевшего, также доказанное выше в проведенными нами исследования.

Относительный риск заболевания коронавирусной инфекцией медицинских работников, в разные периоды подъема заболеваемости COVID-19, зависел от схемы вакцинации против пневмококковой инфекции, Таблица 41 [196].

Таблица 41 – Связь между заболеванием COVID-19 и высоким уровнем IgG антител к серотиповым КПС у медицинских работников, вакцинированных Гр. III (Vпневмококк)

КПС в составе иммуно сорбента	Заболели во время II подъема	Относительный риск (95% ДИ)	p*	Заболели во время III подъема	Относительный риск (95% ДИ)	p*
Pn1	6 (40,0%)	0,111 (0,025-0,493)	<0,001	2 (13,3%)	0,333 (0,051-2,165)	0,232
Pn3	3 (50,0%)	0,185 (0,058-0,589)	0,005	0 (0,0%)	-	0,490
Pn4	4 (57,1%)	0,132 (0,042-0,413)	<0,001	0 (0,0%)	-	0,452
Pn5	3 (37,5%)	0,256 (0,076-0,871)	0,031	2 (25,0%)	0,154 (0,025-0,943)	0,026
Pn6A	4 (40,0%)	0,2 (0,06-0,669)	0,007	1 (10,0%)	0,6 (0,069-5,2)	0,634
Pn6B	5 (45,5%)	0,135 (0,038-0,481)	0,001	1 (9,1%)	0,673 (0,077-5,88)	0,721
Pn7F	5 (41,5%)	0,159 (0,042-0,542)	0,001	2 (16,7%)	0,25 (0,039-1,6)	0,121
Pn9V	4 (57,1%)	0,132 (0,042-0,413)	<0,001	1 (14,3%)	0,396 (0,047-3,3)	0,39

Продолжение Таблицы 41

Pn14	5 (41,7%)	0,150 (0,042-0,542)	0,001	2 (16,7%)	0,25 (0,039-1,6)	0,121
Pn18C	6 (40,0%)	0,111 (0,025-0,493)	<0,001	2 (13,3%)	0,333 (0,051-2,165)	0,232
Pn19A	4 (36,4%)	0,224 (0,066-0,762)	0,013	1 (9,1%)	0,673 (0,077-5,88)	0,721
Pn19F	1 (50,0%)	0,241 (0,051-1,14)	0,121	0 (0,0%)	-	0,701
Pn23F	6 (42,9%)	0,101 (0,023-0,448)	<0,001	2 (14,3%)	0,304 (0,047-1,968)	0,192
Примечание: Гр.III (Vпневмококк) – V ПКВ13; Гр.IV (Vсочетанная) – V ПКВ13+грипп - уровень значимости для критерия хи-квадрат. Проценты рассчитаны от числа имеющих высокий уровень антител в группе						

Наличие высоких уровней IgG-АТ к двенадцати серотипам КПС пневмококка (за исключением Pn19F) отмечалось только среди вакцинированных ПКВ13 (Гр.III) сотрудников в период II подъема заболеваемости коронавирусной инфекции и значимо снижало ($p < 0,001$) относительный риск заболевания COVID-19.

В группе вакцинированных - Гр.IV (Vсочетанная), во время II подъема заболеваемости, риски заболеть COVID-19 значимо снижались при наличии высоких уровней IgG-АТ к 9 серотиповым КПС пневмококка, (кроме КПС Pn1, Pn3, Pn19F серотипов), $p < 0,001$ (Таблица 42) [196].

Таблица 42 – Связь между заболеванием COVID-19 и высоким уровнем IgG-АТ к серотиповым КПС у медицинских работников, вакцинированных Гр.IV (сочетанная)

КПС в составе иммуно сорбента	Заболели во время II подъема	Относительный риск (95% ДИ)	p*	Заболели во время III подъема	Относительный риск (95% ДИ)	p*
Pn1	9 (26,5%)	-	<0,001	5 (14,7%)	0,551 (0,181-1,68)	0,292
Pn3	3 (15,8%)	0,427 (0,117-1,558)	0,195	2 (10,5%)	0,961 (0,225-4,1)	0,957
Pn4	7 (25,0%)	0,1 (0,022-0,453)	<0,001	4 (14,3%)	0,613 (0,194-1,936)	0,405
Pn5	7 (28,0%)	0,086 (0,019-0,388)	<0,001	2 (8,0%)	1,355 (0,313-5,87)	0,68

Продолжение Таблицы 42

Pn6A	8 (25,8%)	0,05 (0,007-0,386)	<0,001	5 (16,1%)	0,483 (0,159-1,468)	0,195
Pn6B	7 (20,6%)	0,131 (0,029-0,599)	0,002	4 (11,8%)	0,804 (0,252-2,563)	0,713
Pn7F	6 (17,1%)	0,24 (0,064-0,903)	0,022	4 (11,4%)	0,839 (0,263-2,678)	0,767
Pn9V	5 (20,0%)	0,241 (0,07-0,83)	0,016	3 (12,0%)	0,803 (0,23-2,8)	0,732
Pn14	5 (17,9%)	0,28 (0,081-0,97)	0,034	4 (14,3%)	0,613 (0,194-1,936)	0,405
Pn18C	8 (22,9%)	0,06 (0,008-0,461)	<0,001	5 (14,3%)	0,575 (0,188-1,757)	0,329
Pn19A	7 (23,3%)	0,11 (0,024-0,499)	<0,001	6 (20,0%)	0,321 (0,106-0,972)	0,036
Pn19F	1 (10,0%)	0,816 (0,113-5,88)	0,841	2 (20,0%)	0,459 (0,115-1,84)	0,281
Pn23F	8 (21,6%)	0,065 (0,008-0,501)	<0,001	6 (16,2%)	0,434 (0,142-1,329)	0,135
Примечание: Гр.ІІІ (Vпневмококк) – V ПВК13; Гр.ІV (Vсочетанная) – V ПВК13+грипп - уровень значимости для критерия хи-квадрат. Проценты рассчитаны от числа имеющих высокий уровень антител в группе						

В группе невакцинированных (Гр.І) влияние высоких уровней IgG-АТ к серотиповым КПС *Str.pneumoniae*, косвенно отражающие перенесенную неинвазивную форму пневмококковой инфекции, на заболеваемость коронавирусной инфекцией менее выражено. Риски заболевания во время ІІ подъема снижаются только при наличии высоких уровней IgG-АТ к 6 серотиповым КПС пневмококка - Pn3, Pn5, Pn6A, Pn6B, Pn9V, Pn14 ($p<0,05$), Таблица 43.

Таблица 43 – Связь между заболеванием COVID-19 и высоким уровнем IgG антител к серотиповым КПС у невакцинированных медицинских работников, (Гр.І)

КПС в составе иммуно сорбента	Заболели во время ІІ подъема	Относительный риск (95% ДИ)	p*	Заболели во время ІІІ подъема	Относительный риск (95% ДИ)	p*
Pn1	1 (12,5%)	0,908 (0,141-5,85)	0,920	1 (12,5%)	0,352 (0,052-2,387)	0,282
Pn3	5 (27,8%)	0,37 (0,162-0,844)	0,024	1 (5,6%)	0,821 (0,113-5,97)	0,846

Продолжение Таблицы 43

Pn4	3 (21,4%)	0,597 (0,176-1,463)	0,225	1 (7,1%)	0,629 (0,088-4,5)	0,646
Pn5	6 (25,0%)	0,405 (0,185-0,885)	0,028	0 (0,0%)	-	0,259
Pn6A	7 (30,4%)	0,318 (0,155-0,655)	0,003	1 (4,3%)	1,07 (0,146-7,86)	0,947
Pn6B	7 (30,4%)	0,318 (0,155-0,655)	0,003	1 (4,3%)	1,07 (0,146-7,86)	0,947
Pn7F	5 (22,7%)	0,459 (0,196-1,072)	0,081	3 (13,6%)	0,283 (0,084-0,954)	0,036
Pn9V	6 (30,0%)	0,332 (0,155-0,712)	0,007	2 (10,0%)	0,421 (0,1-1,77)	0,235
Pn14	4 (30,8%)	0,34 (0,140-0,825)	0,024	1 (7,7%)	0,582 (0,082-4,143)	0,59
Pn18C	3 (20,0%)	0,545 (0,187-1,587)	0,281	1 (6,7%)	0,677 (0,094-4,865)	0,699
Pn19A	2 (25,0%)	0,44 (0,126-1,529)	0,219	0 (0,0%)	-	0,527
Pn19F	1 (25,0%)	0,448 (0,079-2,524)	0,388	0 (0,0%)	-	0,657
Pn23F	4 (22,2%)	0,479 (0,189-1,217)	0,135	3 (16,7%)	0,228 (0,069-0,756)	0,012
Примечание: Гр.ІІІ (Vпневмококк) – V ПВК13; Гр.ІV (Vсочетанная) – V ПВК13+грипп; - уровень значимости для критерия хи-квадрат. Проценты рассчитаны от числа имеющих высокий уровень антител в группе						

Были проанализированы сыворотки медицинских сотрудников, которые не были вакцинированы против пневмококка осенью 2020 г., (перед II эпидемическим подъемом COVID-19). Проведенный анализ выявил значимую связь между наличием высоких уровней IgG-АТ к КПС пневмококка (Pn3, Pn5, Pn6A, Pn6B, Pn9V и Pn18C) и тяжестью течения заболевания (Таблица 44).

Таблица 44 – Тяжесть течения заболевания COVID-19 у непривитых медицинских работников с высоким уровнем IgG–АТ к серотиповым КПС пневмококка

КПС в составе иммуносорбента	Тяжесть течения COVID-19			p*
	Бессимптомное течение	Легкое течение	Средней тяжести	
Pn1	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0,075
Pn3	3 (60%)	2 (40%)	0 (0%)	0,012

Продолжение Таблицы 44

Pn4	1 (33,3%)	2 (66,7%)	0 (0%)	0,396
Pn5	3 50%)	3 (50%)	0 (0%)	0,024
Pn6A	3 (42,9%)	4 (57,1%)	0 (0%)	0,032
Pn6B	3 (42,9%)	4 (57,1%)	0 (0%)	0,032
Pn7F	2 (40%)	3 (60%)	0 (0%)	0,130
Pn9V	3 (50%)	3 (50%)	0 (0%)	0,024
Pn14	2 (50%)	2 (50%)	0 (0%)	0,099
Pn18C	2 (66,7%)	1 (33,3%)	0 (0%)	0,043
Pn19A	1 (50%)	1 (50%)	0 (0%)	0,343
Pn19F	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0,075
Pn23F	2 (50%)	2 (50%)	0 (0%)	0,099
Примечание: Гр.III (Vпневмококк) – V ПВК13; Гр.IV (Vсочетанная) – V ПВК13+грипп; - уровень значимости для критерия хи-квадрат. Проценты рассчитаны от числа имеющих высокий уровень антител в группе				

Приведенными данными показано, что при наличии высоких уровней IgG-АТ к КПС пневмококка, заболевание COVID-19 регистрировалось в бессимптомной или легкой форме, случаи течения заболевания средней тяжести не наблюдались. Полученные результаты подтверждают гипотезу о том, что у этих сотрудников, сохранялись длительный срок антитела против пневмококка, что позволило избежать тяжелого течения коронавирусной инфекции, связанной с развитием бактериальных осложнений [34].

Проведенные нами исследования направлены на определение взаимосвязи (у наблюдаемых медицинских работников) между высокими IgG-АТ к штаммам вируса гриппа и серотипам пневмококка (Таблица 45).

Таблица 45 – Связь высоких уровней IgG-АТ штаммов вируса гриппа и серотипов пневмококка у медицинских работников

КПС в составе иммуно сорбента	Штамм вируса гриппа А/Н1N1	p*	Штамм вируса гриппа А/Н3N2	p*
Pn1	6 (10,5%)	0,005	16 (28,1%)	<0,001
Pn3	3 (7%)	0,265	12 (27,9%)	<0,001
Pn4	3 (6,1%)	0,383	9 (18,4%)	0,016
Pn5	6 (10,5%)	0,005	16 (28,1%)	<0,001
Pn6A	5 (7,8%)	0,078	17 (26,6%)	<0,001
Pn6B	5 (7,4%)	0,107	17 (25%)	<0,001
Pn7F	5 (7,2%)	0,115	16 (23,2%)	<0,001
Pn9V	3 (5,8%)	0,446	12 (23,1%)	<0,001
Pn14	4 (7,5%)	0,139	14 (26,4%)	<0,001
Pn18C	6 (9,2%)	0,016	14 (21,5%)	<0,001
Pn19A	5 (10,2%)	0,015	11 (22,4%)	0,001
Pn19F	0 (0%)	0,417	6 (37,5%)	<0,001
Pn23F	5 (7,2%)	0,115	14 (20,3%)	<0,001

Примечание: Уровень значимости для критерия хи-квадрат. Статистически значимые различия и относительные риски выделены жирным шрифтом. Проценты рассчитаны от числа имеющих высокий уровень антител в группе

Показано, что существует статистически значимая связь между показателями с высоким уровнем IgG-АТ к штамму гриппа А/Н1N1 и к КПС 4 серотипов пневмококка- Pn1, Pn5, Pn18C и Pn19A. В то время как, значения высоких уровней IgG-АТ к гриппу штамма А/Н3N2 достоверно связаны со всеми 13 серотипами пневмококка. Определяемый, к штамму В вируса гриппа уровень IgG-АТ не достигал высоких значений.

Поствакцинальные IgG-АТ к пневмококку, гриппу и их взаимосвязь с уровнем постинфекционных IgG-АТ к SARS-CoV-2. Анализ выявления связи

поствакцинальных специфических антител к гриппу, пневмококку и коронавирусной инфекцией выявил высокие уровни IgG-АТ к COVID-19 в сравнении с высокими уровнями IgG-АТ к пневмококку и гриппу (Таблица 46).

Таблица 46 – Связь между наличием высоких поствакцинальных уровней IgG-АТ к КПС пневмококка, гриппу и COVID-19 у медицинских работников

КПС в составе Иммуносорбента/ Штамм	COVID-19	p*
Пневмококк		
Pn1	3 (12,0%)	0,043
Pn3	3 (17,6%)	0,268
Pn4	3 (15,8%)	0,173
Pn5	3 (11,8%)	0,034
Pn6A	3 (10,0%)	0,012
Pn6B	3 (9,4%)	0,007
Pn7F	3 (10,0%)	0,012
Pn9V	3 (13,0%)	0,069
Pn14	3 (12,5%)	0,055
Pn18C	3 (10,0%)	0,012
Pn19A	2 (8,0%)	0,013
Pn19F	2 (25,0%)	0,778
Pn23F	3 (10,3%)	0,016
Грипп		
A/H1N1	0 (0,0%)	0,063
A/H3N2	1 (4,3%)	0,005
Примечание: Уровень значимости для критерия хи-квадрат. Проценты рассчитаны от числа имеющих высокий уровень антител в группе		

Как видно из приведенных данных, одновременное наличие высоких уровней IgG-АТ к пневмококку и COVID-19 встречается нечасто, процент

колеблется от 8,0% до 25,0%, при этом различия статистически значимы для 7 серотипов пневмококка (Pn1, Pn5, Pn6A, Pn6B, Pn7F, Pn18C, Pn19A). В отношении одновременного присутствия высоких уровней IgG-АТ к гриппу и COVID-19, то это значение еще ниже и составляет 4,3% к штамму вируса гриппа А/Н3N2.

Таким образом, принимая во внимание результаты исследования по оценке поствакцинального иммунитета после вакцинации против гриппа, выявлена зависимость его сохранения от времени. Установлено, что уровень специфических антител после введения вакцины против гриппа ежемесячно снижается в среднем на 7% для штамма А/Н3N2 и штаммов линии В и на 6-11% для штаммов А/Н1N1 [73, 182]. На основании полученных данных можно спрогнозировать дальнейшее снижение уровня протективных IgG-АТ и предположить, что за 6 месяцев, прошедших с момента вакцинации, защитный уровень IgG-АТ для штаммов А/Н1N1 и В снизится на 50%, а для А/Н3N2 на 40%. Вместе с тем, учитывая, что скорость и степень снижения антител могут различаться, эпидемиологическая эффективность на протяжении одного года с момента вакцинации может находиться на достаточно хорошем уровне [54].

Результатами проведенных исследований показано, что через 6 месяцев после иммунизации против гриппа наиболее высокие уровни IgG-АТ определяются к штамму А/Н3N2 во всех группах привитых сотрудников, при этом наибольшее количество среди лиц, получивших сочетанную вакцинацию (26,7%) [54]. При этом, высокие уровни IgG-АТ к гриппу в значениях 1:1280, выявлялись в группе привитых от гриппа и в группе сочетанной вакцинации ко всем трем штаммам от 6,7% до 16,7%, соответственно. Такие значения показателей подтверждают высокую эффективность проведенной вакцинации.

Полученные данные демонстрируют взаимосвязь вакцинации против гриппа с тяжестью течения пневмоний у пациентов с клиническими симптомами COVID-19 в период отсутствия специфической профилактики против вируса SARS-CoV-2. Было установлено, что вне зависимости от схемы вакцинации против гриппа или ее сочетания с пневмококковой инфекцией у пациентов с

пневмонией регистрировались только легкие формы заболевания, в то время как среди непривитых медицинских сотрудников, заболевших COVID-19 с развитием пневмоний в 64,0% (7 из 11) случаев, наблюдалось среднетяжелое течение заболевания, из которых 18,2% (2 из 11) закончились летальным исходом [54].

Выявленная зависимость проявления клинических форм заболевания от привитости пациентов против гриппа и пневмококковой инфекции может быть объяснима дополнительной стимуляцией синтеза вакцинальных антител, которая способствует неспецифической защите от COVID-19. При этом, установленная среди непривитых вариабельность значений IgG-АТ от минимальных до максимальных свидетельствует о наличии поствакцинальных АТ после предыдущей сезонной иммунизации и о циркуляции штаммов вируса гриппа на данной территории [54].

Показано значение адъювантной противогриппозной вакцины, которая способствует не только формированию гуморального иммунитета, но оказывает и иммуномодулирующее действие путем активации функции клеток врожденного и адаптивного иммунитета [54].

Ежегодная вакцинация способствует обновлению IgG-АТ к циркулирующим в данном сезоне штаммам гриппа и поддерживает СГТ антител на защитных уровнях у привитых [54]. Полученные данные свидетельствуют, что вакцинация против гриппа выступает в роли индуктора гуморального иммунитета не только к вирусу гриппа, но и постинфекционных АТ к недавно перенесенной инфекции SARS-CoV-2, и дополняют ранее указанные клинические эффекты иммунизации по снижению тяжести течения COVID-19.

ГЛАВА 6. ОПТИМИЗАЦИЯ СИСТЕМЫ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА ЗА ИНФЕКЦИЯМИ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ (НА ПРИМЕРЕ COVID-19) СРЕДИ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ, КАК ГРУППЫ РИСКА ПО ИНФИЦИРОВАНИЮ SARS-COV-2

Сегодня, эпидемиологический надзор (ЭН), является одной из основных форм управленческой деятельности санитарно-эпидемиологической службы, который достаточно широко внедрен в практическое здравоохранение.

Одним из основных принципов ЭН является непрерывность его осуществления и оперативность в принятии решений с целью снижения заболеваемости инфекционных заболеваний

Несмотря на то, что существует отработанный алгоритм ЭН, пандемия COVID-19 показала необходимость оптимизации системы в целом, так и в отношении респираторных инфекций, в частности.

Особую значимость в период пандемии коронавирусной инфекции представляли медицинские работники, как группа с высоким риском инфицирования, а также являясь при этом участниками эпидемического процесса, как источники инфекции.

Учитывая, что в структуре санитарно-эпидемиологического надзора выделяют три основных, взаимосвязанных между собой, подсистемы: информационную, диагностическую и управленческую, считаем целесообразным оптимизировать информационную и управленческую системы в следующих направлениях.

Поскольку первое место среди профессиональных заболеваний у медицинских работников стабильно занимают инфекционные заболевания [134], а в статистических отчетных формах их заболеваемость отдельно не учитывается, то первым направлением оптимизации системы ЭН необходимо рассматривать изменения в информационной подсистеме. Предлагается внести дополнительную графу в форму №2 федерального статистического наблюдения «Сведения об

инфекционных и паразитарных заболеваниях», учитывающую заболеваемость медицинских работников по всем нозологическим формам.

Для оценки интенсивности эпидемического процесса традиционно используется показатель заболеваемости. Вместе с тем, смертность является наиболее объективным показателем, характеризующим качество медицинского обслуживания, а также эпидемическую обстановку, в особенности состояние инфекционной заболеваемости. Именно анализом показателей смертности определяется значимость отдельных нозологий, а также эффективность проводимых противоэпидемических мероприятий.

На сегодняшний день, официальной статистики смертности медицинского персонала ни в целом от инфекционной заболеваемости, ни от коронавирусной инфекции, в частности, в РФ не существует. Следовательно, в форму №2 федерального статистического наблюдения необходимо добавить и позицию по учету смертности (Рисунок 25).

Раздел 1. Инфекционные заболевания

		Код по ОКЕИ: человек - 792													
		Зарегистрировано заболеваний													
Наименование заболеваний	N строки	Шифр по МКБ X пересмотра	Всего	из общего числа зарегистрированных заболеваний, детей в возрасте: 0-17 лет (включительно)	из них в возрасте (из графы 6)						из них у жителей сельских поселений		Зарегистрировано смертей	из них (п.14) среди медицинских работников	из них (п.14) среди медицинских работников
					0-14 лет (включ-но)	до 1 года	1-2 года (включ-но)	3-6 лет (включительно)		всего	из них у детей в возрасте 0-17 лет (включительно)				
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Брюшной тиф	01	A01.0													
Паратифы А, В, С и неуточненный	02	A01.1, 2, 3, 4													
Бактерионосители и брюшного тифа, паратифов	03	Z22.0, Z22.1					X	X	X	X			X	X	X
Холера	04	A00													
Вибрионосители холеры	05	Z22.1											X	X	X

Рисунок 25 – Предлагаемый вариант изменения формы №2 федерального статистического наблюдения «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» с учетом регистрации заболеваемости и смертности медицинских работников

Полученные данные позволят отдельно проанализировать заболеваемость и смертность медицинских работников, учесть полученные результаты в разработке профилактических мероприятий в том числе и профилактике инфекций,

связанных с оказанием медицинской помощи, что позволит снизить формирование внутрибольничных очагов инфекций [41].

В период стремительного распространения коронавирусной инфекции, особенно остро встала проблема защиты МР. Недостаток информации о новом патогене и его характеристиках существенно ограничивал возможности медицинских служб и органов здравоохранения в оперативном и полноценном принятии решений. Большинство мер сводилось к изоляции, социальному дистанцированию и использованию средств индивидуальной защиты (СИЗ). Однако, для сферы здравоохранения, в силу профессиональных особенностей, единственной мерой защиты оставалась только использование СИЗ. При этом, вакцинация, как самый надежный способ повлиять на заболеваемость, на первых этапах пандемии, отсутствовала.

Нашим исследованием было показано, что проведение специфической вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции снижает риск заболеваемости COVID-19 и увеличивает временной интервал между началом наблюдения и положительным результатом тестирования на определение возбудителя SARS-CoV-2. (см. глава 4.2.).

Вместе с тем, показано, что введение вакцины против пневмококковой инфекции и гриппа помимо формирования специфического иммунитета оказывает иммуномодулирующее действие [2, 65, 98, 157]. Использование полученных знаний может иметь практическое значение путем включения в звено управленческой подсистемы в виде разработки конкретного плана мероприятий (приказа, информационного письма), а также методических рекомендаций по борьбе с респираторными инфекциями, в том числе для заболеваний, не имеющих специфической профилактики.

С этой целью предлагается разработанный нами алгоритм вакцинации медицинских работников против респираторных инфекций, включая инфекции, для профилактики против которых нет специфических иммунобиологических препаратов (Рисунок 26).



Рисунок 26 – Алгоритм вакцинации против респираторных инфекций у медицинских работников

Полученные результаты сравнительного эпидемиологического анализа выявили различия в проявлениях эпидемического процесса на территории Краснодарского края и РФ по количеству периодов подъема COVID-19 и их продолжительности. Учитывая данные проведенных исследований о длительности специфического иммунного ответа после вакцинации против гриппа, уровень специфических антител после вакцинации против гриппа ежемесячно снижается для разных штаммов на 7-11% - [73, 182], считаем целесообразным в регионах с умеренно теплыми и субтропическими климатическими условиями сдвинуть сроки начала сезонной вакцинации против гриппа на октябрь месяц. Предложенный подход к вакцинопрофилактике против гриппа позволит улучшить состояние иммунитета, максимально захватив период «пикового» значения специфических поствакцинальных АТ.

Таким образом, проведенное исследование выявило потребность в учете заболеваемости и смертности медицинских работников, как группы риска, не только коронавирусной инфекции COVID-19, но и заболеваемости верхних

дыхательных путей в целом. На основании полученных в ходе исследования результатов, в систему эпидемиологического надзора за инфекционной заболеваемостью у медицинских работников предложено внести дополнительные позиции:

- в блок информационной подсистемы, в виде дополнительного учета инфекционной заболеваемости и смертности медицинских работников;
- в блок подсистемы управления, в виде алгоритма вакцинации медицинских работников против респираторных инфекций.

Внесение указанных предложений позволит: полноценно анализировать заболеваемость среди этого контингента; планировать комплекс профилактических и противоэпидемических мероприятий, а также осуществлять их реализацию среди группы повышенного риска (медицинских работников).

Изменения будут способствовать активизации работы практического здравоохранения по упреждению инфекций верхних дыхательных путей в медицинских учреждениях, что будет способствовать значительному снижению внутрибольничных инфекций с аэрозольным механизмом передачи.

Предложенный алгоритм вакцинации будет способствовать специфической и неспецифической защите медицинских работников от инфекций верхних дыхательных путей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Появление нового коронавируса SARS-CoV-2 в конце 2019 года в Китае привело к его пандемическому распространению с охватом практически всех стран мира, что явилось собой значительную угрозу для глобального здравоохранения.

На территории Российской Федерации показатели заболеваемости в первые периоды подъема имели тенденцию к росту из-за отсутствия эффективных средств лечения и профилактики. По данным отечественных ученых, Россия занимала одно из ведущих мест среди стран мира по числу заболевших и умерших от COVID-19. Возникшая ситуация потребовала острой необходимости разработки мероприятий с целью снижения показателей заболеваемости и летальности. Пандемия COVID-19 оказала существенное влияние на циркуляцию существующих респираторных вирусов, а также общее бремя вирусных респираторных заболеваний, что потребовало изучения эпидемиологических характеристик проявлений вирус-ассоциированных заболеваний.

Интенсивность развития эпидемического процесса на территории Краснодарского края подтверждается показателями заболеваемости и смертности. Первые эпидемические подъёмы заболеваемости COVID-19 на территории Краснодарского края по временным периодам отличались сдвигами границ подъемов заболеваемости COVID-19 от наблюдающихся в целом на территории Российской Федерации. Так, III подъем заболеваемости на территории Краснодарского края приходился на период с июля 2021г. по январь 2022г., со среднесуточным показателем «пика» 15,5 на 100 тысяч населения, что ниже в сравнении с показателями в РФ (27,3) [41].

На протяжении всего периода наблюдения, в крае также отмечался рост смертности от коронавирусной инфекции (с 0,9 в июне 2020г. до 30,9 на 100 тысяч населения в ноябре 2021г.), а начиная с III эпидемического подъема показатели значительно превышали средние значения по РФ (в 1,8 раз, $p < 0,05$). За

рассматривая период в 7,6 раз вырос и коэффициент летальности, составив 11,5% против 3,4% среднего по РФ ($p < 0,05$).

Отмеченные показатели заболеваемости COVID-19 и смертности в Краснодарском крае в большей степени зависели от удаленности районов по отношению к крупным муниципальным образованиям (г.Краснодар, г.Новороссийск, г.Сочи и др.), в которых наблюдается большая плотность населения, что увеличивает эпидемиологический риск заболевания за счет активизации источников инфекции. Не исключается также фактор активности миграционных процессов, особенности демографической структуры края и распространение новых, более агрессивных штаммов вируса, что способствует поддержанию эпидемического процесса и росту заболеваемости путем завоза из смежных с краем территорий.

В диссертационной работе особое внимание было уделено группам риска заражения, к которым относятся медицинские работники, представляющие наиболее уязвимую группу населения, имеющие наибольшую значимость в отношении потенциальных источников инфекции при распространении новой коронавирусной инфекции. По данным зарубежных авторов COVID-19 был признан во всем мире профессиональным заболеванием, представляя высокую опасность в первую очередь для медицинских работников [115, 184, 192, 204, 211].

В структуре медицинских работников учреждений здравоохранения ФМБА России за 2020г. с диагнозом профессиональной коронавирусной инфекции COVID-19 на долю врачей приходилось 35,7%, среднего и младшего медицинского персонала - 35,7% и 28,6% соответственно [13].

Результатами эпидемиологического анализа показано, что в период пандемического распространения COVID-19 заболеваемость ОРВИ среди медицинских работников увеличилась. Начало распространения заболеваемости коронавирусной инфекцией среди медицинских работников центра приходилось на период второго эпидемического подъема (сентябрь 2020г. - январь 2021г.). В данный период было выявлено 11,2% заболевших коронавирусной инфекцией,

причем значительная интенсивность распространения инфекции наблюдалась в условиях поликлиники в сравнении со стационаром, что подтверждается показателем инцидентности -158,3‰ и 98,4‰ соответственно ($p=0,04$).

В проведенном исследовании показано, что наибольший показатель заболеваемости COVID-19 регистрировался среди врачей (193,4‰). Данная категория медицинских работников вовлекалась в эпидемический процесс более активно в сравнении со средним и младшим медицинским персоналом, которые подвергались инфицированию реже (151,4‰ и 38,9‰ соответственно). Среди заболевших выделяются медицинские работники стационара и поликлиники, не привитые против гриппа и пневмококковой инфекции.

До массового применения вакцин против коронавирусной инфекции, в период II эпидемического подъема COVID-19 (февраль 2021г.), изучены показатели гуморального иммунитета у медицинских работников, вакцинированных против гриппа и пневмококковой инфекции.

В полученных результатах у всех обследованных выявлены IgG-АТ ко всем используемым капсульным полисахаридам пневмококка (КПС Pn). Средний уровень IgG-АТ к 10 КПС серотипов Pn1, Pn4, Pn6A, Pn6B, Pn7F, Pn14, Pn18C, Pn19A, Pn F и Pn23F достоверно выше в группах привитых (группа III и группа IV) в сравнении с непривитыми. Значения уровней IgG-АТ к КПС серотипов Pn3, Pn5, Pn9V между группами привитых и непривитых статистически не различаются. Наиболее высокие уровни IgG-АТ к серотиповым КПС пневмококка наблюдались у лиц, вакцинированных против пневмококка и гриппа, что может быть связано со способностью противогриппозной вакцины активизировать молекулярно-клеточные механизмы иммунного ответа [1, 12, 67, 71, 76, 146].

Результатами сравнительного анализа показано, что высокие уровни IgG-АТ к 12 КПС пневмококка (кроме Pn19F), в течение II подъема заболеваемости COVID-19, статистически значимо снижало риск заболевания ($p<0,001$). Во время III подъема коронавирусной инфекции такой эффект был продемонстрирован в отношении 6 серотипов КПС - Pn1, Pn7F, Pn14, Pn18C, Pn19A и Pn23F.

Выявленная взаимосвязь высоких уровней IgG-АТ к КПС пневмококка с низким риском заболевания COVID-19 подтверждает гипотезу о том, что вакцинация ПВК13 способствует активации неспецифических факторов иммунного ответа, которые оказывают положительное влияние на течение инфекционного процесса у заболевшего COVID-19, уменьшая относительный риск возникновения заболевания COVID-19 и частоту среднетяжёлых и тяжелых форм заболевания [16, 27, 31, 49, 50, 51, 65, 183, 196, 200]. При наличии высоких уровней IgG-АТ к КПС пневмококка заболевание COVID-19 регистрировалось в бессимптомной или легкой форме, случаи течения заболевания средней тяжести не наблюдались. Полученные данные подтверждают значимость проведенной вакцинации против пневмококковой инфекции, что позволило избежать тяжелого течения коронавирусной инфекции [6, 7, 22]. В группе невакцинированных (Гр. I) влияние высоких уровней IgG-АТ к серотиповым КПС пневмококка на заболеваемость коронавирусной инфекцией менее выражено. Риски заболевания во время II подъема снижаются только при наличии высоких уровней IgG-АТ к 6 серотиповым КПС пневмококка - Pn3, Pn5, Pn6A, Pn6B, Pn9V, Pn14, а во время III подъема к 2 КПС - серотипов Pn7F и Pn23F.

Проведенными исследованиями выявлена статистически значимая связь между наличием высоких уровней IgG-АТ к гриппу А/Н1N1 и к КПС 4 серотипов пневмококка - Pn1, Pn5, Pn18C и Pn19A, в то время как между значениями высоких уровней IgG-АТ к гриппу штамма А/Н3N2 определена достоверная связь со всеми 13 серотипами пневмококка. Выявленная взаимосвязь может считаться предиктором высокого уровня защищенности от заболевания, что имеет практическое значение при проведении профилактических мероприятий.

В период распространения заболеваемости новой коронавирусной инфекции особое значение имеет влияние вакцинации против гриппа на уровень заболеваемости COVID-19. По данным проведенных исследований подтверждено существование прямой зависимости между напряженностью поствакцинального иммунитета к вирусу гриппа и его неспецифическим эффектом по отношению к вирусу SARS-CoV-2. Установлено, что уменьшается риск заболеть COVID-19, а

также снижается и тяжесть течения заболевания в группе лиц, вакцинированных против гриппа [54].

Принимая во внимание результаты исследования по оценке поствакцинального иммунитета после вакцинации против гриппа выявлена зависимость его продолжительности от времени, прошедшего с момента вакцинации. На основании полученных данных можно спрогнозировать дальнейшее снижение уровня протективных антител и предположить, что за 6 месяцев, прошедших с момента вакцинации, защитный уровень антител для штаммов А/Н1N1 и В снизится на 50%, а для А/Н3N2 - на 40%. Вместе с тем, учитывая, что скорость и степень снижения антител могут различаться, эпидемиологическая эффективность на протяжении одного года с момента вакцинации может находиться достаточно хорошем уровне [54].

Полученные данные демонстрируют взаимосвязь вакцинации против гриппа с тяжестью течения пневмоний у пациентов с клиническими симптомами COVID-19 в период отсутствия специфической профилактики против вируса SARS-CoV-2 [59]. Было установлено, что вне зависимости от схемы вакцинации против гриппа или ее сочетания с пневмококковой инфекцией у пациентов с пневмонией регистрировались только легкие формы заболевания. В то время как среди непривитых медицинских сотрудников (Гр.Ир.), при развитии пневмонии, в 64,0% (7 из 11) случаев наблюдалось среднетяжёлое течение заболевания, из которых 18,2% (2 из 11) закончились летальными исходами [54].

Выявленная зависимость проявления клинических форм заболевания от привитости пациентов против гриппа и пневмококковой инфекции может быть объяснима дополнительной стимуляцией синтеза вакцинальных антител, которая способствует неспецифической защите от COVID-19. При этом установленная среди непривитых вариабельность значений антител от минимальных до максимальных свидетельствует о наличии поствакцинальных антител после предыдущей сезонной иммунизации и о циркуляции штаммов вируса гриппа на данной территории [54].

Приведенные данные подтверждают влияние противогриппозного иммунитета на показатель серопревалентности к COVID-19.

Показано значение адъювантной противогриппозной вакцины, которая способствует не только формированию гуморального иммунитета, но оказывает и иммуномодулирующее действие путем активации функции клеток врожденного и адаптивного иммунитета [54].

Ежегодная вакцинация способствует обновлению антител к циркулирующим в данном сезоне штаммам гриппа и поддерживает СГТ антител на защитных уровнях у исходно серонегативных лиц [54].

Исследованиями по изучению влияния вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции на заболеваемость COVID-19 выявлены факторы, определяющие относительный риск заболевания, к которым, в том числе, относятся и уровень IgG-АТ к SARS-CoV-2 ($p=0,008$).

Влияние указанных факторов на относительный риск заболевания зависит от наличия у заболевшего COVID-19 вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции. При этом выявлено, что возраст оказывает статистически значимое влияние в группе невакцинированных (относительный риск 0,96 при доверительном интервале от 0,91 до 1,0) и в группе вакцинированных от гриппа (относительный риск 0,95 при доверительном интервале от 0,90 до 0,98).

Другим фактором, влияющим на относительный риск возникновения заболевания COVID-19, является уровень IgG-АТ к SARS-CoV-2. Результатами проведенных лабораторных исследований показано, что уровень IgG-АТ к SARS-CoV-2 влияет на риск заболевания COVID-19, снижая его в группах невакцинированных (0,7 при доверительном интервале от 0,64 до 0,72), вакцинированных от гриппа (0,61 при доверительном интервале от 0,39 до 0,81) и вакцинированных от пневмококка (0,73 при доверительном интервале от 0,67 до 0,78).

Выявлено, что у лиц, непривитых против гриппа и пневмококковой инфекции (Гр.І) по сравнению с вакцинированными определяется минимальный уровень антител к SARS-CoV-2.

Таким образом, у лиц с зарегистрированной коронавирусной инфекцией в 16,4% случаев антитела к возбудителю не определялись. Вместе с тем при обследовании медицинских работников, у которых в анамнезе заболевание COVID-19 не отмечалось, но были зарегистрированы ОРВИ с характерной клиникой COVID-19, серопозитивные результаты к SARS-CoV-2 выявлялись в 85,0% случаев.

Из общего числа медицинских работников, участвующих в исследовании, у 76,3% не были зарегистрированы заболевания COVID-19 и ОРВИ. Однако в этой категории были выявлены лица с наличием антител к SARS-CoV-2 32,3%. Полученные результаты могут свидетельствовать о перенесенном заболевании COVID-19 в бессимптомной форме, а также о возможных дефектах в диагностике заболевания.

Диссертационным исследованием показана высокая эффективность проведения вакцинации среди группы риска (медицинских работников). Продемонстрировано, что на уровень заболеваемости COVID-19 влияет проведенная вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции. Значимые различия были выявлены между группой невакцинированных и группой участников, получивших сочетанную вакцинацию ($p=0,05$). Статистически было доказано, что риск заболеть COVID-19 был в 2,1 раза выше, среди медицинских работников, входящих в группу высокого риска инфицирования, не привитых против гриппа и пневмококковой инфекции, в сравнении с группой участников, привитых сочетано вакцинами, против гриппа и пневмококковой инфекции [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 ($p=0,01$).

Также, у медицинских работников из группы повышенного риска, случаи заболевания COVID-19 регистрировались, в большинстве случаев, с легким течением (74,5%). Выявлено, что уровень заболеваемости COVID-19 средней степени тяжести у данного контингента зависел от наличия вакцинации от гриппа и пневмококковой инфекции [54]. У привитых против гриппа заболевания COVID-19 средней степени тяжести регистрировались в 2,3 раза ниже, чем в группе непривитых - 16,7% и 38,0%, соответственно ($p=0,013$). Аналогичная тенденция прослеживается и в группе медицинских работников, привитых против пневмококковой инфекции в сравнении с непривитыми, доля заболеваний средней тяжести составила 20% и 38,0% соответственно ($p=0,005$). Наиболее низкий показатель заболеваний COVID-19 средней степени тяжести был зарегистрирован в группе медицинских работников с повышенным риском заболевания, получивших сочетанную вакцинацию (против гриппа и пневмококка), и составил 11,1 % в сравнении с группой непривитых (38,0%), $p=0,005$. Вероятно, применение вакцин против гриппа и пневмококковой инфекции способствует активизации неспецифического механизма иммуногенеза, что положительно влияет на защищенность от вируса SARS-CoV-2.

Таким образом, полученные результаты позволяют рассматривать применение вакцин против гриппа и пневмококковой инфекции как метод неспецифической профилактики COVID-19 и других острых респираторных вирусных инфекций, снижая при этом уровень заболеваемости и тяжесть течения COVID-19.

Вместе с тем, совокупность данных указывает на необходимость вакцинации против вируса SARS-CoV-2, что с применением вакцин против гриппа и пневмококковой инфекции существенно снижает уровень заболеваемости COVID-19. Так, в период проведения комплексной вакцинации медицинских работников, заболеваемость COVID-19 снизилась на 36,1% в сравнении с данным показателем в период отсутствия вакцинации против вируса SARS-CoV-2 - 11151,7 и 7129,8 на 100 тысяч сотрудников, соответственно II и III эпидемические подъемы заболеваемости ($p < 0,05$). Также массовое применение

вакцинации против вируса SARS-CoV-2 оказало положительное влияние не только на уровень заболеваемости, но и на тяжесть течения инфекции. Результаты оценки эффективности вакцинации указывают, что тяжесть течения заболевания на фоне специфической профилактики у всех медицинских работников, в том числе и в группе высокого риска инфицирования, достоверно снизилась более чем в 2 раза, с 24,6% до 10,2%, с преобладанием легких форм течения ($p < 0,05$).

Таким образом, проведенные исследования, подтверждают необходимость комплексного подхода к проведению иммунизации - как против вирусов SARS-CoV-2, так и против гриппа и пневмококковой инфекции. Данный подход к вакцинации способствует не только формированию специфической защиты от прививаемых инфекций, но и активизирует неспецифические факторы защиты, что повышает уровень напряженности иммунитета к вирусу SARS-CoV-2. Эффективность такой сочетанной вакцинации снижает тяжесть течения заболевания, предотвращает летальные случаи, тем самым улучшает эпидемическую ситуацию по данным инфекциям.

Полученные данные могут послужить основой для формирования рекомендаций по совершенствованию мероприятий по профилактике новой коронавирусной инфекции.

ВЫВОДЫ

1. Выявлены различия в проявлениях эпидемического процесса COVID-19 в Краснодарском крае и в России: средний показатель заболеваемости COVID-19 был в 2,8 раз ниже в (6,2 и 17,7 на 100 тысяч населения соответственно). На протяжении всего периода наблюдения отмечался рост смертности на территории края (от 0,9 в июне 2020г. до 30,9 на 100 тысяч населения в ноябре 2021г.), до показателей в 1,8 раз превышающих средние по РФ ($p < 0,05$); в 7,6 раз за рассматриваемый период вырос коэффициент летальности, превысив в III эпидемическом подъеме средний по РФ (11,5% против 3,4%, $p < 0,05$); отмечены 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.

2. Определено, что в структуре заболеваемости медицинских работников с сентября 2020г. по январь 2021г. наибольший удельный вес приходился на средний медицинский персонал (54,1%), однако наиболее высокие показатели инцидентности (193,8‰) регистрировались среди врачей, в сравнении со средним и младшим медицинским персоналом – в 1,3 и 4,9 раза (151,4‰ и 38,9‰ соответственно), что свидетельствует о более активном распространении инфекции среди врачебного персонала.

3. На начальных этапах разработки вакцин против коронавирусной инфекции вакцинопрофилактика гриппа и пневмококковой инфекции у медицинских работников способствовала снижению риска заболеваемости COVID-19 в 2,1 раза в сравнении с группой непривитых против указанных инфекций [95% ДИ 1,0÷4,7], при этом увеличивался временной интервал инфицирования SARS-CoV-2 до 106[60-136] дней против 47[17-75] дней ($p < 0,05$).

4. У вакцинированных медицинских работников в начале пандемии против гриппа или в сочетании с вакцинацией против пневмококковой инфекции преобладали легкие формы внебольничной пневмонии, тогда как у непривитых

заболевания регистрировались в 43% случаев; среднетяжелое и тяжелое течение имели 57% заболевших ($p=0,04$).

5. Вакцинация против коронавирусной инфекции медицинских работников, способствовала снижению тяжести течения заболевания COVID-19 в 2,4 раза (с 24,6% до 10,2%) в основном за счет лиц, имеющих в анамнезе иммунизации против гриппа и пневмококковой инфекции ($p < 0,05$).

6. Установлена взаимосвязь между наличием высоких уровней IgG-АТ к вирусу гриппа (штаммов А/Н1N1, А/Н3N2) и 13 серотипам капсульных полисахаридов пневмококка, что подтверждает полноценное формирование поствакцинального иммунного ответа к данным инфекциям в начале пандемии COVID-19 при последовательной иммунизации медицинских работников конъюгированной пневмококковой вакциной и отечественной субъединичной адъювантной вакциной против гриппа.

7. Показано, что применение вакцин против гриппа или их сочетание с вакцинацией против пневмококковой инфекции способствует повышению уровня постинфекционных антител к SARS-CoV-2 в 65,4% ($p=0,026$) и 64,5% ($p=0,04$) случаев, соответственно, по сравнению с непривитыми медицинскими работниками.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Результаты диссертационного исследования научно обосновали эффективность вакцинации против гриппа, пневмококковой и коронавирусной инфекции в период пандемии COVID-19 в группе риска – медицинских работников.

1. Учитывая различия в интенсивности эпидемического процесса заболеваемости COVID-19 и особенности границ эпидемических периодов на территории РФ, полученные результаты можно учесть при планировании вакцинации в определенных регионах. Рекомендуется сдвинуть сроки вакцинации населения против гриппа в регионах с умеренно теплыми и субтропическими климатическими условиями на октябрь месяц, учитывая длительность напряженности иммунитета.

2. Для медицинского персонала независимо от должности целесообразно проводить моно или сочетанную вакцинацию против гриппа, пневмококковой инфекции, которые способствуют неспецифической профилактике респираторных заболеваний и повышают эффективность вакцины против коронавирусной инфекции.

3. Полученные результаты могут быть предложены к использованию для других групп риска, что позволит предотвратить тяжелые осложнения у данного контингента, в том числе в работу «школ здоровья пациентов» на базе медицинских организаций.

4. Комплексный подход к иммунизации против респираторных инфекций с использованием вакцин против гриппа и пневмококковой инфекции может быть внедрен в практику здравоохранения для составления рекомендаций по вакцинопрофилактике медицинских работников против других пандемических (эпидемических) инфекций, имеющих массовое распространение.

5. Включение результатов в обучающие модули и в практическую деятельность медицинских работников позволит увеличить приверженность к вакцинопрофилактике персонала медицинской организации.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Для подтверждения перехода COVID-19 в разряд всесезонных респираторных инфекций и изучения изменений характеристик эпидемического процесса в популяции необходимо:

- продолжить динамическое наблюдение за длительностью и напряженностью иммунитета к SARS-CoV-2;
- анализировать заболеваемость COVID-19 в целом и отдельно по группам риска, в частности среди медицинских работников;
- изучать частоту рецидивов коморбидных состояний и вновь возникающих сопутствующих заболеваний;
- провести сравнительные исследования по изучению иммуногенности вакцин против гриппа и пневмококковой инфекции в период пандемии и постпандемический период;
- оценить роль вакцинации в активации врождённых и адаптивных механизмов иммунного ответа.

Учитывая проведенные исследования и общие закономерности инфекционного процесса, полученные выводы можно использовать для изучения других инфекционных заболеваний, относящихся к управляемым вакцинными препаратами, имеющих воздушно-капельный механизм передачи инфекции (корь, коклюш и др.) среди медицинского персонала.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- РФ – Российская Федерация
- ФО – Федеральный округ
- ЮФО – Южный федеральный округ
- ИФА – иммуноферментный анализ
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- ПИ – пневмококковая инфекция
- ОРИ – острые респираторные инфекции
- ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции
- ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
- COVID-19 – инфекция, вызванная новым коронавирусом SARS-CoV-2
- SARS-CoV-2 – новый коронавирус, вызвавший пандемию COVID-19
- IgM – иммуноглобулины класса М
- IgG – иммуноглобулины класса G
- АТ – антитела
- АГ – антигены
- МО – медицинская организация
- МР – медицинские работники
- КПС – капсульные полисахариды пневмококка
- НЯ – нежелательные явления
- ПКВ13 – пневмококковая конъюгированная вакцина тринадцативалентная
- ППСВ23 – пневмококковая полисахаридная поливалентная вакцина
- РВС - респираторно-синцитиальный вирус
- КП - коэффициент позитивности

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Активация Толл-подобных рецепторов вакцинами против гриппа (in vitro) / Е.А. Хромова, С.А. Сходова, В.Н. Столпникова [и др.] // Медицинская иммунология. Специальный выпуск. Материалы XVI Всероссийского научного форума с международным участием имени академика В.И. Иоффе «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге». – 2017. – № 19. – С. 71-72.
2. Актуальные вопросы вакцинопрофилактики гриппа / Ф.Ч. Шахтактинская, Л.С. Намазова-Баранова, М.В. Федосеенко, Т.А. Калюжная // Вопросы современной педиатрии. – 2021. – № 20 (4). – С. 333-337.
3. Брико, Н.И. Оценка качества и эффективности иммунопрофилактики / Н.И. Брико // Лечащий врач. – 2012. – № 10. – С. 57-63.
4. Брико, Н.И. Пневмококковая инфекция в Российской Федерации: состояние проблемы / Н.И. Брико, В.А. Коршунов, К.С. Ломоносов // Вестник РАМН. – 2021. – № 76 (1). – С. 28-42.
5. Вакцина против гриппа способна индуцировать постинфекционные антитела к SARS-CoV-2 у медицинского персонала / М.П. Костинов, Н.Ю. Настаева, Н.Ф. Никитюк, Н.К. Ахматова, М.И. Албаханса, С.В. Юшкова, Н.П. Андреева, А.М. Костинова, А.В. Линок, М.Н. Локтионова, И.А. Храпунова // Медицинская иммунология. – 2025. – № 27(1). – С. 169-178.
6. Вакцинация медицинских работников против гриппа и пневмококковой инфекции в период пандемии снижает риск и тяжесть COVID-19 у привитых / М.П. Костинов, Н.Ю. Настаева, А.Е. Власенко, А.М. Костинова, К.В. Машилов, Е.Г. Симонова // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2023. – № 22 (4). – С. 56-66.
7. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у детей и взрослых. Методические рекомендации / С.Н. Авдеев, М.Х. Алыева, А.А. Баранов [и др.] // Профилактическая медицина. – 2023. – № 26(9-2). – С. 3-23.

8. Вакцинопрофилактика работающего населения: руководство для врачей / под ред. И.В. Бухтиярова, Н.И. Брико. – Москва: Медицинское информационное агентство, 2019. – 192 с.
9. Влияние вакцинации на течение заболевания и его исход у реанимационных пациентов с COVID-19 / Б.Л. Курилин, В.Я. Киселевская-Бабинина, Я.В. Кузьмичева, А.В. Шаповал, Н.Е. Дроздова, К.А. Попугаев // Журнал им. Н.В. Склифосовского. Неотложная медицинская помощь. – 2022. – № 11(4). – С. 610-623.
10. Влияние вакцинации против гриппа на уровень специфического гуморального иммунитета здоровых лиц / В.З. Кривицкая, Е.В. Кузнецова, В.Г. Майорова, Е.Р. Петрова, А.А. Соминина, Д.М. Даниленко // Инфекция и иммунитет. – 2022. – Т. 12. – № 1. – С. 127-141.
11. Влияние вакцинации против гриппа, пневмококковой инфекции и SARS-CoV-2 на заболеваемость и тяжесть течения COVID-19 у медицинских работников отдельного учреждения (эпидемиологические исследования) / М.П. Костинов, Н.Ю. Настаева, Н.Ф. Никитюк [и др.] // Инфекционные болезни. – 2024. – Т. 22. – № 2. – С. 40-51.
12. Влияние иммуноадьювантной и безадьювантных вакцин против гриппа на иммунофенотип лимфоцитов *invitro* / Е.А. Хромова, Н.К. Ахматова, М.П. Костинов [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2023. – Т. 13. – № 3. – С. 430-438.
13. Волова, Л.Ю. Заболеваемость новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) среди медицинских работников Ямало-Ненецкого автономного округа / Л.Ю. Волова, К.В. Фролова, М.А. Курнышов // Сборник тезисов VIII Конгресса с международным участием. – Москва, 2020. – С. 22-23.
14. Всемирная организация здравоохранения: официальный сайт. Заявление о сублинии BA.2 варианта «омикрон». – URL:<https://www.who.int/ru/news/item/22-02-2022-statement-on-omicron-sublineage-ba.2> – Дата публикации: 22 февраля 2022.
15. Вспышка нового инфекционного заболевания COVID-19: β -коронавирусы как угроза глобальному здравоохранению / Д.В. Горенков, Л.М. Хантимирова,

В.А. Шевцов [и др.] // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2020. – № 20 (1). – С. 6-20.

16. Выбор оптимальной тактики вакцинации против пневмококковой инфекции с иммунологических и клинических позиций у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / А.Д. Протасов, М.П. Костинов, А.В. Жестков [и др.] // Терапевтический архив. – 2016. – № 5 (88). – С. 62-69.

17. Еженедельный национальный бюллетень по гриппу и ОРВИ за 2 неделю 2022 года (10.01.22–16.01.22). Ситуация в России. Резюме. – URL: <https://gripp.spb.ru/surveillance/flu-bulletin/?year=2022&week=02> (дата обращения: 28.05.2023).

18. Еженедельный национальный бюллетень по гриппу и ОРВИ за 22 неделю 2020 года (25.05.20–31.05.20). Ситуация в России. Резюме. – URL: <https://gripp.spb.ru/surveillance/flu-bulletin/?year=2020&week=22> (дата обращения: 14.07.2022).

19. Заболеваемость COVID-19 медицинских работников. Вопросы биобезопасности и факторы профессионального риска / Т.А. Платонова, А.А. Голубкова, А.В. Тутельян, С.С. Смирнова // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2021. – Т. 20. – № 2. – С. 4-11.

20. Заболеваемость медицинских работников инфекционными болезнями, связано ли это с профессиональной деятельностью / И.В. Сергеева, Е.П. Тихонова, Н.В. Андропова, Т.Ю. Кузьмина, Г.П. Зотина // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=22914> (дата обращения: 04.10.2024).

21. Зайцева, Н.В. Пространственно-динамическая неоднородность течения эпидемического процесса COVID-19 в субъектах Российской Федерации (2020–2023 гг.) / Н.В. Зайцева, С.В. Клейн, М.В. Глухих // Анализ риска здоровью. – 2023. – № 2. – С. 4–16.

22. Значение вакцинации против пневмококковой инфекции в период пандемии COVID-19 / Н.Ф. Никитюк, Н.Ю. Настаева, И.А. Храпунова, М.П. Костинов, А.А. Ивличева // Медицинский альманах. – 2023. – № 3 (76). – С. 70-78.

23. Изучение особенностей гуморального иммунного ответа к новой коронавирусной инфекции COVID-19 среди медицинских работников / И.Д. Решетникова, Ю.А. Тюрин, Е.В. Агафонова [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2021. – Т. 11. – № 5. – С. 934-942.
24. Интерференция SARS-CoV-2 с другими возбудителями респираторных вирусных инфекций в период пандемии / А.А. Соминина, Д.М. Даниленко, К.А. Столяров, Л.С. Карпова, М.И. Бакаев, Т.П. Леванюк [и др.] // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2021. – № 20 (4). – С. 28-39.
25. Кайдар, Э.К. Обзор основных клинико-эпидемиологических характеристик COVID-19 / Э.К. Кайдар, М.А. Даулетьярова // Наука и Здоровоохранение. – 2021. – Т. 23. – № 6. – С. 26-37.
26. Калюжин, О.В. БЦЖ, мурамилпептиды, тренированный иммунитет (часть I): взаимосвязи в свете пандемии COVID-19 / О.В. Калюжин, Т.М. Андропова, А.В. Караулов // Терапевтический архив. – Т. 92. – № 12. – С. 195-200.
27. Клинико-иммунологическая эффективность вакцинации конъюгированной пневмококковой вакциной у детей с компенсированным хроническим тонзиллитом / И.И. Абабий, Л.А. Данилов, С.С. Гинда, М.К. Манюк, А.И. Абабий, М.П. Костинов // Педиатрия. – 2018. – № 97(2). – С. 134-139.
28. Клинико-эпидемиологические особенности пациентов, госпитализированных с COVID-19 в различные периоды пандемии в Москве / Н.И. Брико, В.А. Коршунов, С.В. Краснова [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2022. – № 99(3). – С. 287-299.
29. Ковтун, О.П. Эффективность пневмококковых конъюгированных вакцин следующего поколения в разных регионах мира / О.П. Ковтун, В.В. Романенко // Вопросы современной педиатрии. – 2014. – № 13 (1). – С. 18-25.
30. Комментарий к Федеральному закону от 17 сентября 1998 г. N 157-ФЗ "Об иммунопрофилактике инфекционных заболеваний" (постатейный) / Л.А. Дыкман, Г.Р. Колоколов, Е.Ю. Бобылева, Н.В. Богатырева. – 2014. – URL: <https://ivo.garant.ru/#/document/57623408>.

31. Костинов, М.П. Вакцинация пациентов с коморбидными состояниями против пневмококковой, менингококковой инфекций и гриппа и в условиях пандемии COVID-19 – новые аспекты / М.П. Костинов, К.В. Машилов, Т.А. Костинова // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2023. – № 22 (5). – С. 89-95.
32. Костинов, А.М. Восприимчивость к SARS-CoV-2 привитых против *S. pneumoniae* – механизмы неспецифического действия пневмококковой вакцины / А.М. Костинов, М.П. Костинов // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2020. – № 99 (6). – С. 183-189.
33. Костинов, М.П. Может ли вакцинация против гриппа быть неспецифической профилактикой SARS-COV-2 и других респираторных инфекций? / М.П. Костинов, Е.А. Хромова, А.М. Костинова // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 9. – № 3. – С. 36-40.
34. Костинов, А.М. Пневмококковые вакцины и COVID-19 – антагонизм / А.М. Костинов, М.П. Костинов, К.В. Машилов // Медицинский совет. – 2020. – № 17. – С. 66-73.
35. Кривошеев, В.В. Влияние относительной влажности воздуха на заболеваемость коронавирусом COVID-19 / В.В. Кривошеев, А.И. Столяров // Здоровье населения и среда обитания – ЗНиСО. – 2021. – № 2. – С. 61-69.
36. Лазарева, И.А. Влияние вакцинации против гриппа на заболеваемость, смертность и тяжесть течения новой коронавирусной инфекции / И.А. Лазарева, С.Н. Орлова, О.В. Дудник // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2022. – Т. 27. – № 1. – С. 47-50.
37. Масленникова, Н. П. Оптимизация организационно-методических основ иммунопрофилактики в Российской Федерации : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.02.02 / Масленникова Наталья Павловна; Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). – Москва, 2021. – 186 с.

38. Меры противодействия заносу и распространению коронавирусной инфекции COVID-19 в медицинских организациях / В.В. Никифоров, Т.Г. Суранова, В.Н. Комаревцев [и др.] // Медицина экстремальных ситуаций. – 2020. – № 3. – С. 77-82.
39. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Информационные ресурсы Министерства здравоохранения Российской Федерации для мониторинга эпидемиологической обстановки по COVID-19. – URL: <https://covid19.egisz.rosminzdrav.ru> (дата обращения: 11.04.2024).
40. Министерство здравоохранения Российской Федерации: официальный сайт. Информационные ресурс. – URL: vaccine.egisz.rosminzdrav.ru (дата обращения: 15.04.2024).
41. Мурзина, А. А. Оценка иммунологической и эпидемиологической эффективности вакцины «Гам-КОВИД-Вак» у сотрудников медицинских организаций Московской области : психиатрического стационара закрытого типа и областной больницы : диссертация ... кандидата медицинских наук : 3.2.7. ; 3.2.2. / Мурзина Алёна Андреевна; ФГАОУ ВО Первый МГМУ им.И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2023. – 175 с.
42. Неспецифическая профилактика респираторных инфекций в период вакцинации против COVID-19 / А.А. Хасанова, И.Л. Соловьева, М.П. Костинов, Н.Ю. Настаева [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2023. – Т. 20. – № 1. – С. 67-76.
43. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: профессиональные аспекты сохранения здоровья и безопасности медицинских работников: методические рекомендации / под редакцией И.В. Бухтиярова, Ю.Ю. Горблянского. – Москва: АМТ, ФГБНУ «НИИ МТ», 2021. – 132 с. – ISBN 987-5- 6042929-7-6.
44. Новая коронавирусная инфекция как профессиональное заболевание: сложные экспертные случаи / Р.В. Гарипова, Л.А. Стрижаков, Ю.Ю. Горблянский [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2021. – № 61 (11). – С. 720-725.
45. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: Государственный доклад. – Москва:

Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022. – 340 с.

46. Обзор мирового опыта применения зарегистрированных вакцин и разработки новых вакцин для профилактики пневмококковой инфекции / М.В. Савкина, М.А. Кривых, Н.А. Гаврилова, Л.В. Саяпина, Ю.И. Обухов, В.А. Меркулов, В.П. Бондарев // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2021. – № 21 (4). – С. 234-243.

47. Ожидаемые эпидемиологический и клинический эффекты вакцинации против пневмококковой инфекции в России / М.П. Костинов, Т.Н. Елагина, Н.Н. Филатов, А.М. Костинова // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2018. – Т. 7. – № 2. – С. 107-114.

48. Особенности эпидемического процесса COVID19 в каждую из пяти волн заболеваемости в России / Л.С. Карпова, А.Б. Комиссаров, К.А. Столяров [и др.] // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2023. – № 22 (2). – С. 23-36.

49. Патент № 2544168 Российская Федерация, МПК А61К 39/00 (2006.01). Способ формирования иммунологической памяти к антигенам Streptococcus pneumoniae у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. : № 2014101476/15 : заявл. 17.01.2014 : опубл. 10.03.2015 / Протасов А.Д., Жестков А.В., Костинов М.П., Золотарев П.Н., Тезиков Ю.В. – 6 с.

50. Патент № 2591809 Российская Федерация, МПК А61К 39/00 (2006.01), А61Р 11/06 (2006.01), А61Р 11/08 (2006.01). Способ активации факторов противовирусной защиты у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких : № 2015130144/15 : заявл. 21.07.2015 : опубл. 20.07.2016 / А.Д. Протасов, М.П. Костинов. – 8 с.

51. Патент № 2600838 Российская Федерация, МПК А61К 39/02 (2006.01), А61Р 37/04 (2006.01). Способ усиления активности факторов неспецифической защиты у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: № 2015121854/15 : заявл. 08.06.2015 : опубл. 27.10.2016 / А.Д. Протасов А.Д., М.П. Костинов. – 8 с.

52. Перспективные иммуномодулирующие эффекты бактериальных лизатов в профилактике и лечении острых и рекуррентных респираторных инфекций у детей / А.Л. Заплатников, Е.В. Каннер, И.Д. Каннер, А.А. Гирина, И.М. Фарбер, М.Л. Максимов // РМЖ. Мать и дитя. – 2023. – № 6(3). – С. 290-297.
53. Петрухина, М.И. Статистические методы в эпидемиологическом анализе: учебное пособие / М.И. Петрухина, Н.В. Старостина. – Москва, 2006. – 99 с. – ISBN 5-89004-075-3.
54. Поствакцинальный иммунитет и частота пневмоний у медицинских работников после применения различных схем вакцинации против гриппа между 1 и 2 пиками заболеваемости COVID-19 / М. П. Костинов, Н. Ю. Настаева, Н. Ф. Никитюк [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2024. – Т. 14, № 4. – С. 769-780. – DOI 10.15789/2220-7619-PIA-17621.
55. Приоритетная вакцинация респираторных инфекций в период пандемии SARS-CoV-2 и после ее завершения: пособие для врачей / под ред. М.П. Костинова, А.Г. Чучалина. — Москва : Группа МДВ, 2020. – 32 с.
56. Прогностическая значимость лабораторных показателей в определении тяжести течения и исхода новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / Н.В. Дрягина, Н.А. Лестева, А.А. Денисова, Е.А. Кондратьева, М.Ю. Шабунина, А.Н. Кондратьев // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 2. – С. 54-65.
57. Профессиональная заболеваемость коронавирусной инфекцией COVID-19 среди медицинских работников учреждений здравоохранения ФМБА России / А.Р. Туков, А.С. Кретов, А.А. Вьюнова, И.В. Власова // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2023. – Т. 12. – № 2. – С. 23-28.
58. Профессиональная патология в Республике Башкортостан в период коронавирусной пандемии / Э.Р. Шайхлисламова, Э.Т. Валеева, В.Т. Ахметшина, А.И. Маликова, Р.Ф. Сагадиева // Материалы XI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Пермь, 2021. – Т. 1. – С. 124-127.

59. Профилактическая эффективность отечественных вакцин против новой коронавирусной инфекции при иммунизации сотрудников медицинских организаций / И.В. Фельдблюм, Т.М. Репин, М.Ю. Девятков [и др.] // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. – 2023. – Т. 22. – № 1. – С.22-27.
60. Проявления эпидемического процесса и клинико-эпидемиологические характеристики пациентов в раннем периоде эпидемии COVID-19 в России / А.А. Фомичева, Н.Н. Пименов, С.В. Комарова [и др.] // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. – 2024. – Т. 29. – № 2. – С. 92-107.
61. Реальность и перспективы пневмококковой вакцинации в условиях пандемии COVID-19 пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких / Е.А. Орлова, И.П. Дорфман, О.В. Шаталова [и др.] // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. – 2022. – Т. 2. – № 5. – С. 89-97.
62. Результаты многолетнего изучения популяционного иммунитета к вирусам гриппа А(Н1N1) pdm09, А(Н3N2) и Ву взрослого населения России / О.С. Коншина, А.А. Соминина, Е.А. Смородинцева [и др.] // *Инфекция и иммунитет*. – 2017. – Т. 7. – № 1. – С. 27-33.
63. Роль вакцинации против гриппа в период пандемии COVID-19 / Н.Ф. Никитюк, Н.Ю. Настаева, И.А. Храпунова, М.П. Костинов // *Инфекционные болезни*. – 2024. – № 22 (3). – С. 76-82.
64. Российская Федерация. Роспотребнадзор: официальный сайт. О совершенствовании системы эпидемиологического надзора и контроля за гриппом и острыми респираторными вирусными инфекциями: приказ Роспотребнадзора от 31.03.2005 г. № 373. – URL: <https://24.rospotrebнадzor.ru>.
65. Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине / В.В. Зверев, М.П. Костинов, О.О. Магаршак [и др.]; под ред. М.П. Костинова, А.Г. Чучалина. - 2-е изд., доп. – Москва: Группа МДВ, 2018. – 303 с.
66. Самитова, Э. Р. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) у детей : эпидемиологические, клинико-патогенетические особенности, тактика диагностики и лечения : диссертация ... доктора медицинских наук : 3.1.22. ;

- 3.2.2. / Самитова Эльмира Растямовна; ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. – Москва, 2024. – 336 с.
67. Соколова, Т.М. Вакцины «Гриппол» и «Ваксигрип» – активаторы экспрессии генов системы врожденного иммунитета в клетках острой моноцитарной лейкемии THP1 / Т.М. Соколова, В.В. Полосков, А.Н. Шувалов // Евразийский Союз Ученых. – 2016. – № 5-4 (26). – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vaktsiny-grippol-i-vaksigrip-aktivatory-ekspressii-genov-sistemy-vrozhdennogo-immuniteta-v-kletkah-ostroy-monotsitarnoy-leykemii-thp1> (дата обращения: 21.02.2024).
68. Сопоставление гуморального и клеточного иммунитета у переболевших COVID-19 / А.П. Топтыгина, Е.Л. Семикина, Р.Ш. Закиров, З.Э. Афридонова // Инфекция и иммунитет. – 2022. – Т. 12. – № 3. – С. 495-504.
69. Состояние гуморального иммунитета у пожилых, привитых против гриппа накануне отмены статуса пандемии COVID-19 / С. В. Юшкова, М. П. Костинов, Л. С. Гладкова, Н. Ю. Настаева [и др.] // Медицинская иммунология. – 2025. – Т. 27. – № 2. – С. 395-406. – DOI: 10.15789/1563-0625-НИИ-3065.
70. Сравнение первых трех волн пандемии COVID-19 в России (2020–2021 гг.) / Л.С. Карпова, К.А. Столяров, Н.М. Поповцева [и др.] // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2022. – № 21 (2). – С. 4-16.
71. Сравнительная активность вакцин против гриппа: влияние на субпопуляционную структуру лимфоцитов / Е.Е. Хромова, И.А. Семочкин, Э.А. Ахматова [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2016. – № 6. – С. 61-65.
72. Суцевич, В.В. Расчет и определение репрезентативности показателей заболеваемости: учебно-методическое пособие к практическим занятиям по курсу «Анализ динамических рядов» / В.В. Суцевич. – Минск.: МГЭУ им. А. Д. Сахарова, 2004. – 56 с.
73. Уровень антител к штаммам вируса гриппа у здоровых вакцинированных на этапе завершения пандемии COVID-19 / С.В. Юшкова, М.П. Костинов, Л.С.

- Гладкова, Н. Ю. Настаева [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2024. – Т. 14. – № 1. – С. 57-65.
74. Федеральная служба государственной статистики: официальный сайт. – URL: <https://rosstat.gov.ru/> (дата обращения: 07.04.2023).
75. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека: официальный сайт. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 г.: государственный доклад //– URL: <https://www.rospotrebnadzor.ru> (дата обращения: 07.12.2021).
76. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / под ред. А.Г. Чучалина, В.В. Яснецова. – Вып. XVI. Видокс. – Москва, 2015. – 1016 с.
77. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых / А.Г. Чучалин, Н.И. Брико, С.Н. Авдеев, А.С. Белевский, Т.Н. Биличенко, И.В. Демко [и др.] / Пульмонология. – 2019. – № 29 (1). – С. 19-34. – DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-19-34.
78. Характеристика эпидемиологической ситуации по COVID-19 в Российской Федерации в 2020 г. / В.Г. Акимкин, С.Н. Кузин, Т.А. Семеновко [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2021. – Т. 76. – № 4. – С. 412-422.
79. Харченко, Е.П. Вакцины против Covid-19: сравнения, ограничения, спад пандемии и перспектива ОРВИ / Е.П. Харченко // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2020. – № 20 (1). – С. 4-19.
80. Харченко, Е.П. Коронавирус SARS-Cov-2: особенности структурных белков, контагиозность и возможные иммунные коллизии / Е.П. Харченко // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2020. – № 19 (2). – С. 13-30.
81. Харченко, Е.П. Коронавирус SARS-Cov-2: сложности патогенеза, поиски вакцин и будущие пандемии / Е.П. Харченко // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2020. – № 19 (3). – С. 4.

82. Харченко, Е.П. Распространенность генетической рекомбинации между вирусами и человеком, возможное ее влияние на вакцинацию / Е.П. Харченко // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2019. – № 18 (5). – С. 4-14.
83. Храмова, Е.Б. Современная стратегия профилактики пневмококковой инфекции у детей и взрослых / Е.Б. Храмова // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения; под ред. Ю.Л. Мизерницкого. – Москва: Медпрактика-М, 2014. – С. 215-219.
84. Чебыкина, Т. В. Проявления эпидемического процесса гриппа и ОРВИ среди детского населения в возрасте до двух лет и лиц 60 лет и старше. Совершенствование тактики вакцинопрофилактики гриппа в данных группах риска : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.02.02 / Чебыкина Татьяна Валерьевна; Федеральный научный центр медико-профилактический технологий управления рисками здоровью населения. – Пермь, 2018. – 157 с.
85. Чжан, Ч. Эпидемиологические аспекты заболеваемости коронавирусной инфекцией (COVID -19) у привитых : диссертация ... кандидата медицинских наук : 3.2.2. / Чжан Чэнь; ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). – Москва, 2024. – 25 с.
86. Эпидемиологическая ситуация по новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в Ростовской области: анализ и прогноз / Е. В. Ковалев, Т. И. Твердохлебова, Г. В. Карпущенко [и др.] // Медицинский вестник Юга России. – 2020. – Т. 11, № 3. – С. 69-78. – DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-3-69-78.
87. Эпидемиологические особенности вспышек новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в медицинских организациях / Е.И. Сисин, А.А. Голубкова, И.И. Козлова, Н.А. Остапенко // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2021. – Т. 20. – № 5. – С. 89-97.
88. Эпидемиологические особенности заболеваемости и течения новой коронавирусной инфекции Covid-19 у медицинских работников (на основе анализа данных пациентов, пролеченных в перепрофилированном инфекционном госпитале) / С.А. Кузьменко, М.И. Ликстанов, А.М. Ошлыкова, О.С. Казакова,

- Т.Н. Горяинова, В.Г. Мозес, С.И. Елгина, Е.В. Рудаева // Медицина в Кузбассе. – 2020. – № 4. – С. 21-24.
89. Эпидемический процесс COVID-19 в Российской Федерации: детерминанты и проявления / Т.А. Платонова, А.А. Голубкова, С.С. Смирнова [и др.] // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2023. – Т. 12. – № 3. – С. 8-17.
90. Эффективность вакцинации от гриппа в снижении частоты госпитализаций, оцененная на разных стадиях эпидемического цикла / Д. М. Даниленко, А. А. Соминина, А. Б. Комиссаров [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2019. – Т. 18. – № 5. – С. 63-69.
91. Эффективность вакцинации против гриппа в условиях пандемии COVID-19 (материал для подготовки лекции) / М.П. Костинов, С.Ю. Тюкавкина, Г.Г. Харсеева, Н.Ю. Настаева // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2023. – Т. 12. – № 4. – С. 90-99.
92. Эффективность пневмококковой полисахаридной конъюгированной 13-валентной вакцины у медицинских работников / Л.А. Шпагина, О.С. Котова, И.С. Шпагин, Е.М. Локтин, А.А. Рукавицына, Г.В. Кузнецова [и др.] // Терапевтический архив. – 2018. – Т. 90. – № 11. – С. 55-61.
93. COVID-19 в России. Весенне-летний период пандемии 2020 года / Л.С. Карпова, Д.А. Лиознов, К.А. Столяров [и др.] // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2020. – № 19 (6). – С. 8-17.
94. COVID-19 в России: эволюция взглядов на пандемию (часть 1) / В.И. Стародубов, В.В. Береговых, В.Г. Акимкин [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2022. – Т. 77. – № 3. – С. 199-207.
95. COVID-19 в России: эпидемиология и молекулярно-генетический мониторинг / В.Г. Акимкин, Т.А. Семеновко, С.В. Углева [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2022. – Т. 77. – № 4. – С. 254-260.
96. COVID-19: эволюция пандемии в России. Сообщение I: проявления эпидемического процесса COVID-19 / В.Г. Акимкин, А.Ю. Попова, А.А.

Плоскирева [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2022. – № 99 (3). – С. 269-286.

97. N-ацетилцистеин в комплексном лечении COVID-ассоциированной пневмонии / С.Н. Авдеев, В.В. Гайнитдинова, З.М. Мержоева [и др.] // РМЖ. – 2021. – № 3. – С. 13-18.

98. A cohort study of bacteremic pneumonia: The importance of antibiotic resistance and appropriate initial therapy? / C.V. Guillamet, R. Vazquez, J. Noe, S.T. Micek, M.H. Kollef // *Medicine (Baltimore)*. – 2016. – № 95(35). – e4708.

99. A multimechanistic antibody targeting the receptor binding site potently cross-protects against influenza B viruses / C. Shen, J. Chen, R. Li, M. Zhang, G. Wang, S. Stegalkina [et al.] // *Sci Transl Med*. – 2017. – Vol. 9. – № 412. – eaam5752.

100. A perfect storm: impact of genomic variation and serial vaccination on low influenza vaccine effectiveness during the 2014-2015 season / D.M. Skowronski, C. Chambers, S. Sabaiduc, G. De Serres, A.L. Winter, J.A. Dickinson [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 63. – № 1. – P. 21–32.

101. Aitken, C. Nosocomial spread of viral disease / C. Aitken, D.J. Jeffries // *Clin Microbiol Rev.* – 2001. – № 14 (3). – P. 528-546.

102. Akande, O.W. COVID-19 pandemic: A global health burden / O.W. Akande, T.M. Akande // *Niger Postgrad Med J.* – 2020. – № 27 (3). – P. 147-155.

103. Arokiaraj, M.C. Correlation of Influenza Vaccination and Influenza Incidence on COVID-19 Severity and Other Perspectives (April 10, 2020) / M.C. Arokiaraj. – URL: <https://ssrn.com/abstract=3572814> (date of request: 18.09.2023).

104. Association Between Hypoxemia and Mortality in Patients With COVID-19 / J. Xie, N. Covassin, Z. Fan [et al.] // *Mayo Clin Proc.* – 2020. – № 95 (6). – P. 1138-1147.

105. Association between seasonal flu vaccination and COVID-19 among healthcare workers / M. Belingheri, M.E. Paladino, R. Latocca, G.D. Vito, M.A. Riva // *Occup Med.* – 2020. – № 70. – P. 665-671.

106. Association of Early Inflammation with Age and Asymptomatic Disease in COVID-19 / C. Xie, Q. Li, L. Li, X. Peng, Z. Ling, B. Xiao [et al.] // *J Inflamm Res.* – 2021. – №14. – P. 1207-1216.

107. Australian Influenza Surveillance Report - No 07 - fortnight ending 03 July 2022. – Canberra: Department of Health and Aged Care, Australian Government, 2022. – URL: <https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/ozflu-surveil-no07-22.htm> (date of request: 30.07.2022).
108. Belongia, E.A. Influenza vaccine effectiveness: defining the H3N2 problem / E.A. Belongia, H.Q. McLean // *Clin. Infect. Dis.* – 2019. – Vol. 69. – № 10. – P. 1817-1823.
109. Black, Asian and Minority Ethnic groups in England are at increased risk of death from COVID-19: indirect standardisation of NHS mortality data / R.W. Aldridge, D. Lewer, S.V. Katikireddi [et al.] // *Wellcome Open Res.* – 2020. – № 5. – P. 88.
110. Can we predict the severe course of COVID-19 - a systematic review and meta-analysis of indicators of clinical outcome? / S. Katzenschlager, A.J. Zimmer, C. Gottschalk [et al.] // *PLoS One.* – 2021. – № 16(7). – e0255154.
111. Castrucci, M.R. Factors affecting immune responses to the influenza vaccine / M.R. Castrucci // *Hum Vaccin Immunother.* – 2018. – Vol. 14. – № 3. – P. 637–646.
112. Centers for Disease Control and Prevention. Vaccines and Preventable Diseases. Pneumococcal vaccination. – URL: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/pneumo/hcp/index.html> (date of request: 14.07.2020).
113. Changing epidemiology of pneumococcal meningitis after the introduction of pneumococcal conjugate vaccine in the United States / C.J. Tsai, M.R. Griffin, J.P. Nuorti, C.G. Grijalva // *Clin Infect Dis.* – 2008. – № 46 (11). – P. 1664-1672.
114. Channel News Asia. China Says 6 Health Workers Died from Coronavirus, 1,716 Infected. – URL: <https://www.channelnewsasia.com/news/asia/china-health-workers-died-from-coronavirusthousands-infected-12435468> (date of request: 14.02.2020).
115. Characteristics of doctors' fatality due to COVID-19 in Western Europe and Asia-Pacific countries / I. Yoshida, T. Tanimoto, N. Schiever [et al.] // *QJM.* – 2020. – № 113 (10). – P. 713-714.
116. Clinical and economic burden of invasive pneumococcal disease in adults: a multicenter hospital-based study / J.Y. Song, J.Y. Choi, J.S. Lee, I.G. Bae, Y.K. Kim, J.W. Sohn [et al.] // *BMC Infect Dis.* – 2013. – № 13. – P. 202.

117. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City / P. Goyal, J.J. Choi, L.C. Pinheiro [et al.] // *N Engl J Med.* – 2020. – № 382. – P. 2372-2374.
118. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li [et al.] // *Lancet.* – 2020. – № 395. – P. 497-506.
119. Comparing influenza vaccine efficacy against mismatched and matched strains: a systematic review and meta-analysis / A.C. Tricco, A. Chit, C. Soobiah, D. Hallett, G. Meier, M.H. Chen [et al.] // *BMC Med.* – 2013. – Vol. 11. – P. 153.
120. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation Report–82. – Geneva: World Health Organization, 2020. – URL: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situationreports/20200411-sitrep-82-covid19.pdf?sfvrsn=74a5d15_2 (date of request: 25.05.2020).
121. COVID-19 cumulative mortality rates for frontline healthcare staff in England / L.S. Levene, B. Coles, M.J. Davies, W. Hanif, F. Zaccardi, K. Khunti // *Br J Gen Pract.* – 2020. – № 70 (696). – P. 327-328.
122. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). – URL: <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6> (date of request: 28.03.2025).
123. COVID-19, frailty and long-term care: Implications for policy and practice / M. Andrew, S.D. Searle, J.E. McElhaney [et al.] // *J InfectDevCtries.* – 2020. – № 14 (5). – P. 428-432.
124. COVID-19 in health care workers - A systematic review and meta-analysis / A.K. Sahu, V.T. Amrithanand, R. Mathew, P. Aggarwal, J. Nayer, S. Bhoi // *Am J Emerg Med.* – 2020. – Vol. 38. – № 9. – P. 1727-1731.
125. COVID-19 Risk Factors Among Health Workers: A Rapid Review / M. Mhango, M. Dzobo, I. Chitungo, T. Dzinamarira // *Saf Health Work.* –2020. – № 11 (3). – P. 262-265.
126. Cross-lineage influenza B and heterologous influenza A antibody responses in vaccinated mice: immunologic interactions and B/Yamagata dominance / D.M.

Skowronski, M.E. Hamelin, N.Z. Janjua, G. De Serres, J.L. Gardy, C. Rhéaume [et al.] // PLoS One. – 2012. – Vol. 7. – № 6. – e38929.

127. Cross-lineage protection by human antibodies binding the influenza B hemagglutinin / Y. Liu, H.X. Tan, M. Koutsakos, S. Jegaskanda, R. Esterbauer, D. Tilmanis [et al.] // Nat Commun. – 2019. – Vol. 10. – № 1. – P. 324.

128. Decreased influenza activity during the COVID-19 pandemic-United States, Australia, Chile, and South Africa, 2020 / S.J. Olsen, E. Azziz-Baumgartner, A.P. Budd, L. Brammer, S. Sullivan, R.F. Pineda, C. Cohen, A.M. Fry // Am J Transplant. – 2020. – № 20 (12). – P. 3681-3685.

129. Defining trained immunity and its role in health and disease / M.G. Netea, J. Domínguez-Andrés, L.B. Barreiro, T. Chavakis, M. Divangahi, E. Fuchs // Nat Rev Immunol. – 2020. – № 20 (6). – P. 375-388.

130. Dessie, Z.G. Mortality-related risk factors of COVID-19 / Z.G. Dessie, T. Zewotir // BMC infectious diseases. – 2021. – Vol. 21. – №1. – P. 855.

131. Direct and indirect effects of influenza vaccination / M. Eichner, M. Schwehm, L. Eichner, L. Gerlier // BMC Infect Dis. – 2017. – Vol. 17. – № 1. – P. 308.

132. Early Anakinra Treatment for COVID-19 Guided by Urokinase Plasminogen Receptor. Preprint / E. Kyriazopoulou, G. Poulakou, H. Millionis, S. Metallidis, G. Adamis, K. Tsiakos [et al.]. – DOI:10.1101/2021.05.16.21257283.

133. Early view correspondence cCurrent smoking is not associated with COVID-19 / M. Rossato, L. Russo, S. Mazzocut, A. Di Vincenzo, P. Fioretto, R. Vettor // Eur Respir J. – 2020. – № 55(6). – 2001290.

134. ECDC 2022. Situation updates on COVID-19. Variants of concern. – URL: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concern> (date of request: 22.08.2022).

135. Edwards, K.M. The Impact of Social Distancing for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 on Respiratory Syncytial Virus and Influenza Burden / K.M. Edwards // Clin Infect Dis. – 2021. – № 72 (12). – P. 2076-2078.

136. Effectiveness of inactivated influenza vaccine in children by vaccine dose, 2013–18 / M. Shinjoh, N. Sugaya, M. Furuichi, E. Araki, N. Maeda, K. Isshiki [et al.] // Vaccine. – 2019. – Vol. 37. – № 30. – P. 4047-4054.

137. Effects of pneumococcal conjugate vaccines on reducing the risk of respiratory disease associated with coronavirus infection / E.M. Dunne, M.C. Nunes, M.P.E. Slack [et al.] // *Pneumonia (Nathan)*. – 2023. – № 15(1) – P. 10.
138. Efficacy of a test–retest strategy in residents and health care personnel of a nursing home facing a COVID-19 outbreak / H. Blain, Y. Rolland, E. Tuaille [et al.] // *J Am Med Dir Assoc*. – 2020. – № 21. – P. 933-936.
139. Emergence and rapid spread of a new severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) lineage with multiple spike mutations in South Africa. Preprint / H. Tegally, E. Wilkinson, M. Giovanetti, A. Iranzadeh [et al.] // *medRxiv*. – Post. 2020, December 22. – DOI: 10.1101/2020.12.21.20248640.
140. Epicentro. Epidemia COVID-19 Aggiornamentonazionale 29 dicembre 2020 // *Prodottodall’IstitutoSuperiore di Sanità (ISS)*. – Roma, 2020. – URL: https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Bollettino-sorveglianzaintegrata-COVID-19_29-dicembre-2020.pdf (датаобращения24.03.2021).
141. Epidemiology of invasive pneumococcal infections: manifestations, incidence and case fatality rate correlated to age, gender and risk factors / E. Backhaus, S. Berg, R. Andersson, G. Ockborn, P. Malmström, M. Dahl, S. Nasic, B. Trollfors // *BMC Infect Dis*. – 2016. – № 16. – P. 367.
142. Estimating direct and indirect protective effect of influenza vaccination in the United States / N. Arinaminpathy, I.K. Kim, P. Gargiullo, M. Haber, I.M. Foppa, M. Gambhir, J. Bresee // *Am. J. Epidemiol*. – 2017. – Vol. 186. – № 1. – P. 92-100.
143. Estimating R0 of SARS-CoV-2 in healthcare settings. Preprint / L. Temime, M.-P. Gustin, A. Duval [et al.] // *medRxiv*. – Post. 2020, April 04. – DOI: 10.1101/2020.04.20.20072462.
144. Ethnicity and covid-19 / P. Patel, L. Hiam, A. Sowemimo, D. Devakumar, M. McKee // *BMJ*. – 2020. – № 369. –m2282.
145. Exploratory efficacy endpoints in the Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults (CAPIITA) / C. Webber, M. Patton, S. Patterson, B. Schmoele-Thoma, S.M. Huijts, M.J. Bonten // *Vaccine*. – 2017. – № 35 (9). – P. 1266-1272.

146. Expression of Tolllike Receptors on the Immune Cells in Patients with Common Variable Immune Deficiency after Different Schemes of Influenza Vaccination / A.M. Kostinova, E.A. Latysheva, N.K. Akhmatova [et al.] // *Viruses*. – 2023. – № 15. – P. 2091.
147. Flu News Europe: Joint ECDC-WHO Europe weekly influenza update. – Copenhagen: WHO regional office for Europe, 2022. – URL: <https://flunewseurope.org/SeasonOverview> (date of request: 30.07.2022).
148. Gomez, G.B. Uncertain effects of the pandemic on respiratory viruses / G.B. Gomez, C. Mahé, S.S. Chaves // *Science*. – 2021. – № 372 (6546). – P. 1043-1044.
149. High Seroprevalence of SARS-CoV-2 among Healthcare Workers in a North Italy Hospital / C. Airoidi, F. Patrucco, F. Milano [et al.] // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2021. – Vol. 18. – № 7. – P. 3343.
150. Horns, F. Memory B cell activation, broad anti-influenza antibodies, and bystander activation revealed by single-cell transcriptomics / F. Horns, C.L. Dekker, S.R. Quake // *Cell Rep*. – 2020. – Vol. 30. – № 3. – P. 905-913.
151. Hospital-Wide SARS-CoV-2 Antibody Screening in 3056 Staff in a Tertiary Center in Belgium / D. Steensels, E. Oris, L. Coninx [et al.] // *J Am Med Assoc*. – 2020. – Vol. 324. – № 2. – P. 195–197. – DOI: 10.1001/jama.2020.11160.
152. How COVID-19 induces cytokine storm with high mortality / S. Hojyo, M. Uchida, K. Tanaka, R. Hasebe, Y. Tanaka, M. Murakami [et al.] // *Inflamm Regen*. – 2020. – № 40. – P. 37.
153. Huang, I. Lymphopenia in severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): systematic review and meta-analysis / I. Huang, R. Pranata // *J Intensive Care*. – 2020. – № 8. – P. 36.
154. Human respiratory syncytial virus and influenza seasonality patterns – Early findings from the WHO global respiratory syncytial virus surveillance / M. Chadka, S. Hirve, C. Bancej [et al.] // *Influenza Other Respi Viruses*. – 2020. – № 14 (6). – P. 638-646.
155. Immunodominant T-cell epitopes from the SARS-CoV-2 spike antigen reveal robust pre-existing T-cell immunity in unexposed individuals. Preprint / S. Mahajan, V.

Kode, K. Bhojak, C.M. Magdalene [et al.] // bioRxiv. – Post. 2020 November 05. – DOI:10.1101/2020.11.03.367375.

156. Immunogenicity and safety of two quadrivalent influenza vaccines in healthy adult and elderly participants in India - A phase III, active-controlled, randomized clinical study / I. Basu, M. Agarwal, V. Shah, V. Shukla, S. Naik, P.D. Supe [et al.] // Hum Vaccin Immunother. – 2022. – № 18 (1). – P. 1-10.

157. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) on invasive pneumococcal disease (IPD), US, 2010–2011 / M. Moore, R. Link-Gelles, M. Farley [et al.] // International symposium on pneumococci and pneumococcal diseases. ISPPD-8, 2011 Mar 11–15, Iguacu Falls, Brazil. – 2012. – Poster 179.

158. Inactivated trivalent influenza vaccination is associated with lower mortality among patients with COVID-19 in Brazil / G. Fink, N. Orlova-Fink, T. Schindler [et al.] // BMJ Evid Based Med. – Publ. online 2020 December 11. – DOI:10.1136/bmjebm-2020-111549.

159. Increase in circulation of non-SARS-CoV-2 respiratory viruses following easing of social distancing is associated with increasing hospital attendance / A.R. Tanner, N.J. Brendish, S. Poole, J. Pregon, T.W. Clark // J Infect. – 2021. – № 83 (4). – P. 496-522.

160. Individualizing Risk Prediction for Positive Coronavirus Disease 2019 Testing: Results From 11,672 Patients / L. Jehi, X. Ji, A. Milinovich, S. Erzurum, B.P. Rubin, S. Gordon [et al.] // Chest. – 2020. – № 158(4). – P. 1364-1375.

161. Induction of trained immunity by influenza vaccination - impact on COVID-19 / P.A. Debisarun, K.L. Gössling, O. Bulut, G. Kilic, M. Zoodsma, Z. Liu [et al.] // PLoS Pathog. – 2021. – № 17 (10). – e1009928.

162. Infection and mortality of healthcare workers worldwide from COVID-19: A systematic review / S. Bandyopadhyay, R.E. Baticulon, M. Kadhum, M. Alser, D.K. Ojuka, Y. Badereddin [et al.] // BMJ Glob Health. – 2020. – Vol. 5. – № 12. – e003097.

163. Influence of prior influenza vaccination on antibody and B-cell responses / S. Sasaki, X.S. He, T.H. Holmes, C.L. Dekker, G.W. Kemble, A.M. Arvin, H.B. Greenberg // PLoS One. – 2008. – Vol. 3. – № 8. – e2975.

164. Influenza and pneumococcal vaccinations are not associated to COVID-19 outcomes among patients admitted to a university hospital / R. Pastorino, L. Villani, D.I. La Milia [et al.] // *Vaccine*. – 2021. – Vol. 39. – №26. – P. 3493-3497.
165. Influenza Vaccination and COVID19 Mortality in the USA / C. Zanettini, M. Omar, W. Dinalankara, E.L. Imada, E. Colantuoni, G. Parmigiani [et al.] // *medRxiv*. – 2020. – pmid:32607525.
166. Influenza Vaccination and Health Outcomes in COVID-19 Patients: A Retrospective Cohort Study / P.D. Pedote, S. Termite, A. Gigliobianco [et al.] // *Vaccines*. – 2021. – Vol. 9, №4. – P. 358.
167. Influenza Vaccination and Hospitalizations Among COVID-19 Infected Adults / M.J. Yang, B.J. Rooks, T.T. Le, I.O. Santiago 3rd, J. Diamond, N.L. Dorsey [et al.] // *J Am Board Fam Med*. – 2021. – № 34(Suppl). – P. S179-S82.
168. Interim estimates of 2018–19 seasonal influenza vaccine effectiveness – United States, February 2019 / J.D. Doyle, J.R. Chung, S.S. Kim, M. Gaglani, C. Raiyani, R.K. Zimmerman [et al.] // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. – 2019. – Vol. 68. – № 6. – P. 135-139.
169. Jang, H. Preexisting influenza specific immunity and vaccine effectiveness / H. Jang, T.M. Ross // *Expert Rev Vaccines*. – 2019. – Vol. 18. – № 10. – P. 1043-1051.
170. Jenkins, C. Social distancing as a strategy to prevent respiratory virus infections / C. Jenkins, A. Sunjaya // *Respirology*. – 2021. – № 26 (2). – P. 143-144.
171. Joint ECDC-WHO Regional Office for Europe Weekly COVID-19 Surveillance Bulletin. – Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2022. – URL: (<https://worldhealthorg.shinyapps.io/eurocovid19/> (date of request: 30.07.2022)).
172. Jones, R.M. Annual Burden of Occupationally-Acquired Influenza Infections in Hospitals and Emergency Departments in the United States / R.M. Jones, Y. Xia // *Risk Anal*. – 2018. – № 38 (3). – P. 442-453.
173. Jordan, R.E. Covid-19: risk factors for severe disease and death / R.E. Jordan, P. Adata, K.K. Cheng // *BMJ*. – 2020. – № 368. – m1198.
174. Low seroprevalence of SARS-CoV-2 infection among healthcare workers of the largest children hospital in Milan during the pandemic wave / A. Amendola, E. Tanzi,

- L. Folgori [et al.] // *Infect Control Hosp Epidemiol.* – 2020. – № 41 (12). – P. 1468-1469.
175. Marín-Hernández, D. Epidemiological evidence for association between higher influenza vaccine uptake in the elderly and lower COVID-19 deaths in Italy / D. Marín-Hernández, R.E. Schwartz, D.F. Nixon // *J Med Virol.* – 2021. № 93 (1). – P. 64-65.
176. McCauley, J. Report prepared for the WHO annual consultation on the composition of influenza vaccine for the Northern Hemisphere 2021-2022 / J. McCauley, R. Daniels, R. Harvey [et.al.] // WIC, WHO CC for Reference & Research on Influenza. – URL: <https://www.crick.ac.uk/partnerships/worldwide-influenza-centre/annual-and-interim-reports> (date of request: 01.04.2021).
177. Morens, D.M. Emerging Pandemic Diseases: How We Got to COVID-19 / D.M. Morens, A.S. Fauci // *Cell.* – 2020. – Vol. 182, № 5. – P. 1077-1092.
178. Native human monoclonal antibodies with potent cross-lineage neutralization of influenza B viruses / A. Vigil, A. Estéllés, L.M. Kauvar, S.K. Johnson, R.A. Tripp, M. Wittekind // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2018. – Vol. 62. – № 5. – e02269-17.
179. Number of Patients with Influenza and COVID-19 Coinfection in a Single Japanese Hospital during the First Wave / S. Kawai, K. Fukushima, M. Yomota [et al.] // *Jpn J Infect Dis.* – 2021. – № 74 (6). – P. 570-572.
180. Pneumococcal coinfection in COVID-19 patients / J.M. Toombs, K. van den Abbeele, J. Democratis, A.K.J. Mandal, C.G. Missouri // *J Med Virol.* – 2021. – № 93(1). – P. 177-179.
181. Poole, S. SARS-CoV-2 has displaced other seasonal respiratory viruses: Results from a prospective cohort study / S. Poole, N.J. Brendish, T.W. Clark // *J Infect.* – 2020. – № 81(6). – P. 966-972.
182. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2017-18 Influenza Season / L.A. Grohskopf, L.Z. Sokolow, K.R. Broder [et al.] // *MMWR Recomm Rep.* – 2017. – № 66 (2). – P. 1-20.
183. Protasov, A. Expression of CD45+ receptors in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) after pneumococcal vaccination / A. Protasov, A. Zhestkov,

M. Kostinov // 10th International Symposium On Pneumococci and Pneumococcal Diseases, June 26–30, 2016, Glasgow, UK.

184. Protecting the front line: a cross-sectional survey analysis of the occupational factors contributing to healthcare workers' infection and psychological distress during the COVID-19 pandemic in the USA / T. Firew, E.D. Sano, J.W. Lee [et al.] // *BMJ Open*. – 2020. – № 10(10). – e042752.

185. Ran, L. Risk factors of healthcare workers with corona virus disease 2019: A retrospective cohort study in a designated hospital of Wuhan in China / L. Ran, X. Chen, Y. Wang // *Clinical Infectious Diseases*. – 2020. – № 71(16). – P. 2218-2221.

186. Relationship between Influenza Vaccination Coverage Rate and COVID-19 Outbreak: An Italian Ecological Study / M. Amato, J.P. Werba, B. Frigerio, D. Coggi, D. Sansaro, A. Ravani [et al.] // *Vaccines (Basel)*. – 2020. – № 8 (3). – P. 535.

187. Relative and absolute effectiveness of high-dose and standard-dose influenza vaccine against influenza-related hospitalization among older adults – United States, 2015–2017 / J.D. Doyle, L. Beacham, E.T. Martin, H.K. Talbot, A. Monto, M. Gaglani [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2021. – Vol. 72. – № 6. – P. 995-1003.

188. Repeat vaccination reduces antibody affinity maturation across different influenza vaccine platforms in humans / S. Khurana, M. Hahn, E.M. Coyle, L.R. King, T.L. Lin, J. Treanor [et al.] // *Nat Commun.* – 2019. – Vol. 10. – № 1. – P. 3338.

189. Repeated annual influenza vaccination and vaccine effectiveness: review of evidence / E.A. Belongia, D.M. Skowronski, H.Q. McLean, C. Chambers, M.E. Sundaram, G. De Serres // *Expert. Rev. Vaccines*. – 2017. – Vol. 16. – № 7. – P. 723-736.

190. Risk Factors Associated With SARS-CoV-2 Seropositivity Among US Health Care Personnel / J.T. Jacob, J.M. Baker, S.K. Fridkin [et al.] // *Journal of the American Medical Association network open*. – 2021. – Vol. 4. – № 3. – e211283.

191. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: a systematic literature review and meta-analysis / Z. Zheng, F. Peng, B. Xu [et al.] // *J Infect.* – 2020. – № 81. – e16-25.

192. Risk for dental healthcare professionals during the COVID-19 global pandemic: An evidence-based assessment / Y. Ren, C. Feng, L. Rasubala [et al.] // *Dent.* – 2020. – № 101. – P. 103434.
193. Risk of COVID-19 among front-line health-care workers and the general community: a prospective cohort study / L.H. Nguyen, D.A. Drew, M.S. Graham [et al.] // *Lancet Public Health.* – 2020. – № 5 (9). – e475-e483.
194. Risk of SARS-CoV-2 exposure among hospital healthcare workers in relation to patient contact and type of care / S. Klevebro, F. Bahram, K. M. Elfström [et al.] // *Scandinavian Journal of Public Health.* – 2021. – Vol. 49. – № 7. – P. 707-712.
195. Root-Bernstein, R. Possible cross-reactivity between SARSCoV-2 proteins, CRM197 and proteins in pneumococcal vaccines may protect against symptomatic SARS-CoV-2 disease and death / R. Root-Bernstein // *Vaccines.* – 2020. – № 8 (4). – P. 559.
196. Rostovskaya, T. K. Problems and Prospects of the Online Model for Exporting Russian Education in the Context of Digital Inequality / T. K. Rostovskaya, V. I. Skorobogatova, V. N. Kholina // *Changing Societies & Personalities.* – 2023. Vol. 7.– № 3. – P. 65-81.
197. SARS-CoV-2 co-infection with influenza viruses, respiratory syncytial virus, or adenoviruses / M.C. Swets, C.D. Russell, E.M. Harrison [et al.] // *Lancet.* – 2022. – № 399 (10334). – P. 1463-1464.
198. SARS-CoV-2 escape in vitro from a highly neutralizing COVID-19 convalescent plasma. Preprint / E. Andreano, G. Piccini, D. Licastro, L. Casalino [et al.] // *bioRxiv.* – Publ. 2020 Dec 28. – DOI:10.1101/2020.12.28.424451.
199. SARS-CoV-2-specific antibody detection in healthcare workers in Germany with direct contact to COVID-19 patients / J. Korth, B. Wilde, S. Dolff [et al.] // *J Clin Virol.* – 2020. – Vol. 128. – P. 104437.
200. SARS-CoV-2 Variant Delta Rapidly Displaced Variant Alpha in the United States and Led to Higher Viral Loads / A. Bolze, Sh. Luo, S. White [et al.] // *Cell Rep Med.* – 2022. – № 3 (3). – 100564.

201. Schwartz, J. Protecting healthcare workers during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak: lessons from Taiwan's severe acute respiratory syndrome response / J. Schwartz, C-C. King, M-Y. Yen // *Clinical Infectious Diseases*. – 2020. – № 71 (15). – P. 858-860.
202. Seroprotection rate, mean fold increase, seroconversion rate: which parameter adequately expresses seroresponse to influenza vaccination? / W.E. Beyer, A.M. Palache, G. Lüchters, J. Nauta, A.D. Osterhaus // *Virus Res*. – 2004. – Vol. 103. – № 1-2. – P. 125-132.
203. Social Distancing Alters the Clinical Course of COVID-19 in Young Adults: A Comparative Cohort Study / M. Bielecki, R. Züst, D. Siegrist, D. Meyerhofer, G.A.G. Cramer, Z. Stanga, A. Stettbacher, T.W. Buehrer, J.W. Deuel // *Clin Infect Dis*. – 2021. – № 72 (4). – P. 598-603.
204. Spinazzè, A. COVID-19 Outbreak in Italy: Protecting Worker Health and the Response of the Italian Industrial Hygienists Association / A. Spinazzè, A. Cattaneo, D.M. Cavallo // *Ann Work Expo Health*. – 2020. – № 64 (6). – P. 559-564.
205. Strategic preparedness, readiness and response plan to end the global COVID-19 emergency in 2022. – Geneva: World Health Organization, 2022. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-WHE-SPP-2022.1> (date of request: 30.07.2022).
206. Streptococcus pneumoniae and Haemophilus species colonization in health care workers: the launch of invasive infections? / S. Hosuru Subramanya, S. Thapa, S.K. Dwedi, S. Gokhale, B. Sathian, N. Nayak, I. Bairy // *BMC Res Notes*. – 2016. – № 9. – P. 66.
207. The Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic / S. Baloch, M.A. Baloch, T. Zheng, X. Pei // *Tohoku J Exp Med*. – 2020. – № 250 (4). – P. 271-278.
208. The effect of influenza vaccination on trained immunity: impact on COVID-19 / P.A. Debisarun, P. Struycken, J. Dominguez-Andres [et al.]. – URL: https://www.researchgate.net/publication/346248237_The_effect_of_influenza_vaccination_on_trained_immunity_Impact_on_COVID-19 (date of request: 24.12.2024).

209. The role of the interleukin-1 family in trained immunity / S. Moorlag, R.J. Roring, L.A.B. Joosten, M.G. Netea // *Immunol Rev.* – 2018. – № 281(1). – P. 28-39.
210. Three types of broadly reacting antibodies against influenza B viruses induced by vaccination with seasonal influenza viruses / D. Hirano, N. Ohshima, R. Kubota-Koketsu [et al.] // *J Immunol Res.* – 2018. – № 2018. – 7251793.
211. Transmission Dynamics of the COVID-19 Epidemic at the District Level in India: Prospective Observational Study / S. Saurabh, M.K. Verma, V. Gautam [et al.] // *JMIR Public Health Surveill.* – 2020. – № 6 (4). – e22678.
212. Wang, J. Reasons for healthcare workers becoming infected with novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China / J. Wang, M. Zhou, F. Liu // *The Journal of Hospital Infection.* – 2020. – № 105 (1). – P. 100-101.
213. World Health Organization. Interpreting influenza surveillance data in the context of the COVID-19 pandemic // *Weekly epidemiological record.* – 2020. – Vol. 95. – № 35. – P. 409-416.
214. Wu, A. Interference between rhinovirus and influenza A virus: a clinical data analysis and experimental infection study / A. Wu, V.T. Mihaylova, E.F. Foxman // *Lancet Microbe.* – 2020. – № 1. – P. 254-262.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Анкета участника

ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ ОБ УЧАСТНИКЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Дата получения информированного согласия _____
2. Код _____
3. ФИО (инициалы) _____
4. Дата рождения _____
5. Место работы (отделение, должность) _____
6. Количество лиц, находящихся в тесном контакте с участником исследования (совместное проживание и коллеги, находящиеся в одном помещении)
7. Место рождения (по паспорту) _____
8. Адрес проживания _____
9. Пол (мужской женский)
10. Лекарственные препараты, принимаемые участником исследования постоянно (например, глюкофаж и т. п.) _____
11. Хронические инфекционные и неинфекционные заболевания, включая наследственные (хромосомные аномалии, моногенные) (по МКБ-10) _____
12. Посещение зарубежных стран в течение 21 дня (Да/ Нет)
13. Идентификаторы больных, с которыми был контакт (код участника) _____
14. Дата последнего контакта с больным COVID-19 _____
15. Регулярность контактов с больным COVID-19 _____
17. Контакт с лицом, имеющим признаки ОРВИ в течение 21 дня до текущего момента (Да/Нет)
18. Вакцинация против: гриппа (Да/Нет); пневмококковой инфекции (Да/Нет)
- пневмококковая инфекция – Да/Нет;
- сочетанная вакцинация (грипп+пневмококковая инфекция) – Да/Нет

II. Нежелательные явления после вакцинации – Да/Нет

Степень выраженности местных поствакцинальных реакций

Признак	Объективные признаки (гиперемия, отек) в диаметре	Субъективные признаки (боль, жжение, дискомфорт)	Продолжительность местной реакции
Степень			
Слабая	<2 см	незначительные	< 2 суток
Умеренная	2 - 8 см	умеренные	2 – 3 суток
Сильная	> 8 см	значительные	> 3 суток

Степень выраженности общих поствакцинальных реакций

Признаки	Головная боль	Слабость, недомогание	Температура тела	Длительность общей реакции
Степень				
Легкая	Незначительная	Незначительные	< 38,0 ⁰ С	В день вакцинации
Умеренная	Умеренная	Умеренные	38,1 – 39,0 ⁰ С	< 2 суток
Значительная	Сильная	Выраженные	>39,1 ⁰ С	> 2 суток

Подпись участника _____

(подпись)

(ФИО)

Медицинский работник _____

(подпись)

(ФИО)

(Дата)

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Таблица Б.1 – Уровень IgG-АТ к отдельным капсульным полисахаридам *Str.pneumoniae*, входящих в состав ПКВ13, у медицинских работников через 6 месяцев после вакцинации

КПС в составе иммуно сорбента	Группа III (Vпневмококк) (n=15) 1		Группа IV (Vсочетанная) (n=48) 2		Группа I (непривитые) (n=48) 3		p*
	Среднее значение СГТ АТ	Стандартное отклонение	Среднее значение СГТ АТ	Стандартное отклонение	Среднее значение СГТ АТ	Стандартное отклонение	
Pn1	182,44	27,77	130,30	48,70	79,86	28,44	(1,2)<0,001 (1,3)<0,001 (2,3)<0,001
Pn3	104,88	44,92	96,04	49,28	96,48	43,81	(1,2)=0,522 (1,3)=0,531 (2,3)=0,964
Pn4	121,66	49,36	133,38	77,76	84,28	47,74	(1,2)=0,494 (1,3)=0,017 (2,3)<0,001
Pn5	133,47	68,67	104,91	57,42	104,57	52,45	(1,2)=0,160 (1,3)=0,150 (2,3)=0,976
Pn6A	176,24	102,27	150,76	94,16	113,33	66,96	(1,2)=0,400 (1,3)=0,038 (2,3)=0,027
Pn6B	183,98	90,69	184,83	97,18	111,29	51,96	(1,2)=0,975 (1,3)=0,009 (2,3)<0,001

Продолжение Таблицы Б.1

Pn7F	170,42	58,04	161,71	70,81	97,43	56,64	(1,2)=0,635 (1,3)<0,001 (2,3)<0,001
Pn9V	144,55	80,98	132,01	78,35	102,83	68,16	(1,2)=0,603 (1,3)=0,086 (2,3)=0,055
Pn14	111,75	31,13	108,32	40,27	79,80	32,60	(1,2)=0,732 (1,3)=0,002 (2,3)<0,001
Pn18C	214,52	42,22	165,42	80,48	80,96	52,13	(1,2)=0,003 (1,3)<0,001 (2,3)<0,001
Pn19A	160,08	59,40	128,78	61,01	72,15	39,24	(1,2)=0,089 (1,3)<0,001 (2,3)<0,001
Pn19F	76,79	19,41	75,02	25,90	61,17	26,31	(1,2)=0,780 (1,3)=0,019 (2,3)=0,011
Pn23F	233,05	87,02	214,92	117,35	103,40	55,59	(1,2)=0,524 (1,3)<0,001 (2,3)<0,001

Приложение: Гр.III (Vпневмококк) – V ПВК13; Гр.IV (Vсочетанная) – V ПВК13+грипп

- уровень значимости для критерия равенства средних значений Стьюдента для независимых выборок. Статистически значимые различия выделены жирным шрифтом