

*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

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно - исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова» и федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, профессор  
член-корреспондент РАН

**Костинов Михаил Петрович**

доктор медицинских наук, профессор

**Никитюк Надежда Федоровна**

**Официальные оппоненты:**

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

**Зурочка Александр Владимирович** – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук», лаборатория иммунопатофизиологии, ведущий научный сотрудник

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится « 28 » октября 2025 г. в 10:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.18 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, д.2, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, Москва, Zubovskiy bulvar, d. 37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>  
Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2025 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета ДСУ 208.001.18  
кандидат медицинских наук, доцент



**Полибин Роман Владимирович**

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы исследования**

Болезнь, связанная с появлением и активным распространением SARS-CoV-2, за несколько месяцев охватила все страны и континенты. Распространение пандемии коронавирусной инфекции (SARS-CoV-2) в мировом масштабе явилось причиной значительной угрозы для глобального здравоохранения (Morens D.M., Fauci A.S., 2020). Значимость COVID-19 определяется высокой интенсивностью эпидемического процесса, повсеместным распространением, контагиозностью, летальностью и разнообразием клинических форм (Акимкин В.Г. и др., 2020, 2022). Возникшая ситуация потребовала разработки мероприятий с целью снижения показателей заболеваемости и летальности, а также изучения эпидемиологических характеристик проявлений вирус-ассоциированных заболеваний (Брико Н.И. и др., 2022; А.А. Фомичева и др., 2024; Авдеев С.Н. и др., 2021). На территории Российской Федерации (РФ) стоит отметить наличие отличий в динамике заболеваемости и смертности в субъектах федеральных округов (ФО), следовательно 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 (МО) 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 (Бухтиярова И.В. и др., 2021; Акимкин В.Г. и др., 2020). 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 (ПИ), как неспецифические меры профилактики (E.M. Dunne, et al., 2023). Изучалось их положительное влияние на риск заболевания COVID-19, а также тяжесть течения и исходы новой коронавирусной инфекции (Курилин В.Л. и др., 2022; Дрягина Н.В. и др., 2023; Орлова Е.В. и др., 2022). Механизмы влияния вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции на развитие эпидемического процесса COVID-19 у МР на сегодняшний день недостаточно изучены. Не дана оценка комплексного влияния различных схем вакцинации против гриппа и ПИ на подъемы заболеваемости COVID-19 среди населения в целом и среди отдельных групп риска, к которым относятся МР. Не изучена взаимосвязь показателей поствакцинального иммунитета к гриппу и ПИ с формированием антител к SARS-CoV-2 у пациентов с бессимптомным течением COVID-19 до применения вакцин против SARS-CoV-2.

### **Степень разработанности темы исследования**

За период пандемии накоплен большой объем данных об особенностях эпидемического процесса в мире и в РФ (Туков А.Р. и др., 2023; Акимкин В.Г. и др., 2021). Эпидемиологические

характеристики COVID-19 на территории РФ, связаны с волнообразным течением периодов подъема и снижения заболеваемости (Брико Н.И. и др., 2022; Карпова Л.С. и др., 2022; Платонова Т.А. и др., 2023). Несмотря на схожесть динамики установлено, что проявления эпидемического процесса COVID-19 отличаются не только в разных ФО, но и в субъектах РФ (Зайцева Н.В. и др., 2023; Карпова Л.С. и др., 2022), 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 (Волова Л.Ю. и др., 2020; Зайцева Н.В. и др., 2023; Брико Н.И. и др., 2022), в доступной нам литературе отсутствует информация по сравнительной характеристике заболеваемости COVID-19 в субъектах с умеренно теплыми и субтропическими климатическими условиями. Одним из неблагоприятных факторов, определяющих клинико-эпидемиологические особенности заболевания COVID-19, являются респираторные инфекции (Кайдар Э. К. и др., 2021). В этой связи вакцинопрофилактика гриппа и ПИ до появления вакцины против вируса SARS-CoV-2 имела весомое значение как метод неспецифической профилактики COVID-19 (Костинов М.П. и др., 2020). Разработка оптимальных схем иммунизации против коронавирусной инфекции в комплексе с применением вакцин против гриппа и ПИ является приоритетным направлением, что положительно сказывается на эффективности борьбы с COVID-19. В работе представлен алгоритм вакцинации МР, направленный на дополнительную защиту этой группы риска. 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 коронавирусной инфекцией 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 и сокращение количества периодов до трех против четырех на территории РФ. В профессиональной структуре заболевших COVID-19 МР 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 ПИ в период пандемии МР 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 ПИ способствует снижению тяжести течения COVID-19 в группе МР: в 2,3 раза у привитых против гриппа и в 1,9 раз у привитых против ПИ. 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 ПИ ( $p <0,05$ ). 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 сравниваемых территориях, а также в группе МР.

Впервые изучено формирование иммунного ответа у МР при использовании вакцин против гриппа, пневмококковой и коронавирусной инфекции в период пандемии COVID-19. Предлагаемая тактика вакцинопрофилактики гриппа и ПИ в период пандемии позволяет уменьшить число восприимчивых к COVID-19 среди привитых, снизить тяжесть течения заболевания, тем самым существенно сократить число летальных исходов у МР. Показано, что через шесть месяцев после вакцинации против гриппа и ПИ 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 ПИ в активации врожденного иммунитета, необходимого для неспецифической и специфической профилактики респираторных инфекций. Предложено внести соответствующие изменения в систему эпидемиологического надзора за респираторными инфекциями среди МР (в блок информационной подсистемы, в виде дополнительного учета инфекционной заболеваемости и смертности МР; в блок подсистемы управления, в виде алгоритма вакцинации МР 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 2020г. по 2022г., 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 А/Н3N2 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 соответствием 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 октября 2024 г.).

### **Личный вклад автора**

Автором проведен эпидемиологический анализ статистических отчетных форм по заболеваемости гриппом, ВП, 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 МР, 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 МР; 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 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.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Проведенное исследование носило комплексный многоэтапный характер с анализом нормативно-правовой и отчетной документации, использованием описательных и аналитических эпидемиологических приемов. В исследовании приняли участие 547 из 565

сотрудников в возрасте старше 18 лет, разделенные на четыре группы в зависимости от иммунизации: Гр. I – не имеющие в анамнезе вакцинаций против гриппа в сезоне 2020г. - 2021г. и против ПИ (n=281); Гр. II – вакцинированы против гриппа (n=98); Гр. III – вакцинированы против ПИ (n=60); Гр. IV- получили сочетанную вакцинацию против гриппа и ПИ (n=108). К участию в исследовании допускались лица после получения письменного информированного согласия, с учетом критериев включения и критериев исключения.

Выделено 5 этапов исследования: **I этап** – август- сентябрь 2020г. Вакцинация медицинских работников (грипп, ПИ); **II этап** – сентябрь 2020г. – январь 2021г. Мониторинг заболеваемости COVID-19 и респираторными инфекциями у МР; **III этап** – февраль 2021г. Определение уровня АТ у не болевших COVID-19 сотрудников, к коронавирусной инфекции, ПИ 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 МР. Для эпидемиологического анализа использована информация о заболеваемости с 2020 по 2022 гг., которая включала данные официальной статистики регистрации случаев COVID-19, гриппа, ВП по РФ и Краснодарскому краю, в том числе по г. Новороссийску. Материалами для исследования иммуногенности вакцин являлись сыворотки крови полученные от участников исследования. Обследование на инфицирование SARS-CoV-2 проводилось методом ПЦР с помощью тест-систем «РеалБест РНК SARS-CoV-2» (ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», Россия). Для определения уровня IgG-АТ к SARS-CoV-2 использовали тест системы SARS-CoV-2 IgG - ИФА-БЕСТ (АО «Вектор-Бест», Россия), согласно прилагаемой инструкции по применению. Обследование проводили в ЦКДЛ ФГБУЗ НКЦ ФМБА России. Уровень антигемагглютинирующих антител к вакцинным штаммам вируса гриппа в сыворотках крови определяли в РТГА по стандартной методике. Сыворотки использовали с диагностикумом, приготовленным на основе антигенов эпидемических штаммов вируса гриппа: А/Н1N1/pdm09 Гуандонг-Маонань/SWL1536/19; А/Н3N2/Гонконг/2671/19; В/Вашингтон/02/19. Обработка сывороток - RDE (реактив Receptor Destroying Enzyme, Denka Seiken, Япония). Иммуногенность оценивали в соответствии с требованиями Европейского комитета к противогриппозным вакцинам (CPMP/BWP/214/96). Для определения IgG-АТ к 13 капсульным полисахаридам пневмококка использован метод твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). Планшеты разборные для ИФА, производства «Greiner» (Германия). Материалами исследования эпидемического процесса COVID-19 являлись официальные формы статистического учета и отчётности по инфекционной заболеваемости среди сотрудников МО за 2020-2022 гг.: форма 058/у, 060/у, 036/у, 064/у, данные федеральных регистров лиц больных и вакцинированных против коронавирусной инфекции COVID-19 (Информационный ресурс Министерства здравоохранения РФ. - URL:

COVID-19.egisz.rosminzdrav.ru; vaccine.egisz.rosminzdrav.ru). Статистическую обработку полученных данных проводили 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). Проверка нормальности распределения признаков проводилась тестом Шапиро-Уилка (Shapiro-Wilk normality test). Учитывая, что большинство выборок не подчинялось закону нормального распределения, статистический анализ проводился с использованием непараметрических критериев (Краскелла-Уоллиса и Манна-Уитни). Описательная статистика количественных признаков представлена медианой и интерквартильным размахом – Med (Q1-Q3). Сравнение 4 групп между собой по количественному признаку проводилось с помощью критерия Краскелла-Уоллиса, попарные сравнения проводились критерием Данна. Сравнения двух групп по качественным номинальным показателям проводили в ходе анализа таблиц сопряженности критерием  $\chi^2$  Пирсона, попарные сравнения проводились точным критерием Фишера. Оценку различий в заболеваемости участников групп исследования проводили с использованием техники Каплана – Мейера и критерия Мантеля – Кокса (Logrank test). В случае статистической значимости критерия Мантеля – Кокса строилась регрессия пропорциональных рисков Кокса с вычислением относительного риска и его 95% доверительного интервала – HR [95%CI]. Для оценки связи между определенным исходом и фактором риска использован статистический показатель – отношения шансов с 95% доверительным интервалом. Для изменения какого-либо явления на протяжении определенного промежутка времени проведен анализ динамического ряда, расчет степени достоверности тенденции. Для оценки степени достоверности тенденции применялось значение коэффициента корреляции R – квадрат ( $R^2$ ). Различия считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

## **РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

### **Сравнительная эпидемиологическая характеристика коронавирусной инфекции COVID-19 на территории РФ и Краснодарского края и проявления эпидемического процесса у медицинских работников в период пандемии (март 2020 – январь 2022гг.)**

Результаты эпидемиологического анализа: уровень заболеваемости коронавирусной инфекции COVID-19 в Краснодарском крае (март 2020 г. - январь 2022 г.) регистрировался на значительно 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 заболеваемость в данный период, напротив, характеризовалась значительными колебаниями

(от 2,4 в апреле 2020г. до 27,6 на 100 тысяч населения в ноябре 2021г.), превосходя таковую в Краснодарском крае (Рисунок 1).



Рисунок 1 - Динамика заболеваемости COVID-19 в России и Краснодарском крае в период с марта 2020 г. по март 2022г. (на 100 тысяч населения)

Установлено, что коэффициент распространения инфекции ( $R_t$ ) в период I эпидемического подъема в Краснодарском крае, был более чем в 2 раза ниже данного значения по РФ (0,97 и 2,18, соответственно). Суточный показатель заболеваемости 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,  $p < 0,005$ ) в целом по РФ (7,9). Период II эпидемического подъема в РФ продолжался с сентября 2020 г. по май 2021 г. (9 месяцев) 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. 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 (Краснодарский край вошел в число пяти субъектов РФ с самым низким уровнем заболеваемости COVID-19). Ситуация по заболеваемости характеризовалась стабилизацией показателей до начала III эпидемического подъема (июнь 2021 г.).

Начавшийся на территории РФ новый подъем заболеваемости COVID-19 (III эпидемический подъем) охватил период июнь - сентябрь 2021 г. (4 месяца). Рост числа заболевших COVID-19 на территории края отмечался в последней декаде июля 2021г. – средний суточный показатель 3,2 на 100 тысяч населения. Окончание III эпидемического подъема на территории 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 2021 г. по январь 2022 г. (4 месяца). Однако для Краснодарского края период июль 2021г. – январь 2022г. рассматривается как единый III эпидемический подъем, связанный с циркуляцией Дельта варианта. Таким образом, на всем протяжении анализируемого периода (март 2020г. – январь 2022г.) на территории Краснодарского края установлены

временные сдвиги границ эпидемических подъемов заболеваемости COVID-19 в сравнении с периодами, выявленными на территории РФ, что определило три эпидемических подъема заболеваемости, вместо четырех, зарегистрированных в целом по РФ.

Динамика смертности в период пандемии в РФ также характеризовалась несколькими периодами подъема и снижения (Рисунок 2). Уровень смертности в каждом из рассматриваемых эпидемических подъемов характеризовался существенным увеличением данного показателя как в РФ, так и на территории Краснодарского края.

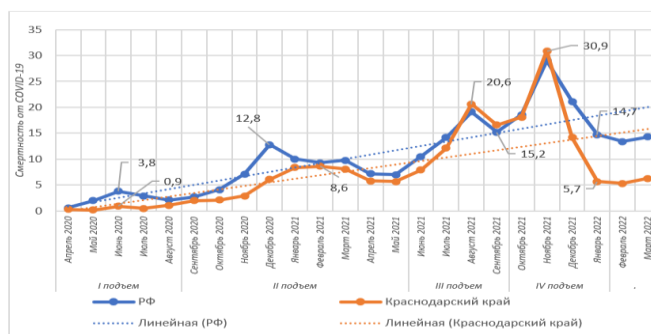


Рисунок 2 – Динамика смертности от коронавирусной инфекции в различные периоды пандемии в Краснодарском крае и РФ (на 100 тысяч населения)

В первые месяцы пандемии (март – апрель 2020г.) на территории Краснодарского края летальных случаев от COVID-19 не зарегистрировано. Выраженная тенденция роста данного показателя отмечалась с июня 2020г. (от 0,9 в июне 2020г. до 30,9 на 100 тысяч населения в ноябре 2021г.). 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 тысяч населения),  $p < 0,05$ . В III эпидемический подъем показатель смертности в Краснодарском крае превысил максимальное значение предыдущего в 2,4 раза (от 8,6 до 20,6 на 100 тысяч населения), что значимо выше ( $p < 0,05$ ) данного показателя в РФ и ЮФО (15,23). С началом IV эпидемического подъема тенденция роста смертности от COVID-19 на территории Краснодарского края сохранилась. Показатель от 20,6 (в период III подъема) вырос до 30,9 на 100 тысяч населения (50,0%), что сопоставимо с показателем по РФ. За рассматриваемый период в Краснодарском крае в 7,6 раз 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 ОРВИ), а также особенностями демографической структуры Краснодарского края и статусом «курортной территории».

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

После I эпидемического подъема, на первом этапе нашего исследования (август - сентябрь 2020г.) все МР (547) были распределены на четыре группы в зависимости от наличия или отсутствия вакцинации против респираторных инфекций (Рисунок 3).

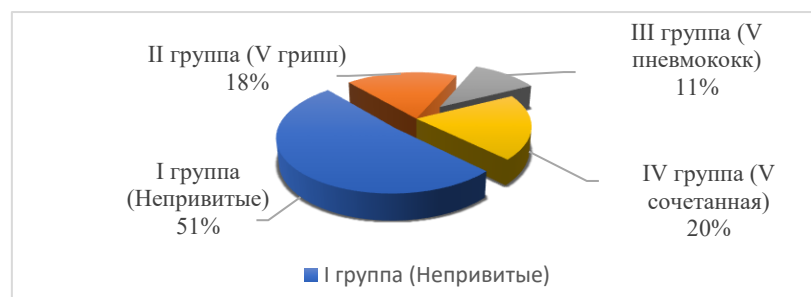


Рисунок 3 – Распределение медицинских работников в соответствии с охватом вакцинацией против гриппа и пневмококковой инфекции

***II эпидемический подъем COVID-19 в Краснодарском крае (второй этап исследования: сентябрь 2020г. по январь 2021г.)***. Анализ заболеваемости COVID-19 среди МР центра (n=547), в период II эпидемического подъема выявил 11,2% (n=61) заболевших коронавирусной инфекцией. Среди них непривитые сотрудники составили 50,8% (31 из 61) и 49,2% (30 из 61) вакцинированные против гриппа и/или ПИ ( $p>0,05$ ). **Заболеваемость коронавирусной инфекцией среди профессиональных групп МР поликлиники и стационара.** Число случаев COVID-19 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‰ [74,3-131,5] в стационаре против 158,3‰ [107,0-241,5] в поликлинике ( $p=0,04$ ), что подтверждает значительную интенсивность распространения инфекции в амбулаторно-поликлинических условиях. Наибольшее количество COVID-19 отмечено в возрастной группе 50–59 лет – 29,5% (18 из 61), при этом заболеваемость МР поликлиники в этой возрастной группе была выше, чем в стационаре - 26,2% (11 из 42) против 36,8% (7 из 19) поликлиники ( $p=0,007$ ). В гендерной структуре заболевших COVID-19 во II эпидемический подъем преобладали женщины – 11,6% (56 из 482) по сравнению с мужчинами 7,7% (5 из 65),  $p>0,05$ . Однако, в поликлинике доля заболевших женщин была выше, чем в стационаре – 17,9% и 9,8%, соответственно ( $p=0,013$ ). Следует отметить, что заболевшие мужчины относились к сотрудникам стационара. Среди МР стационара выделялся средний медицинский персонал, на долю которого приходилось 52,4% заболевших COVID-19 (22 из 42). Однако наиболее высокий показатель инцидентности зарегистрирован среди врачей – 183,3‰ [112,1-317,7], что достоверно выше, чем среди среднего - 145,7‰ [100,7-216,0] и младшего медицинского персонала 41,7‰ [22,5-78,6], ( $p<0,05$ ). Не выявлено достоверных различий в заболеваемости в профессиональных группах работников поликлинического звена.

Анализ заболеваемости COVID-19 МР с учётом прививочного анамнеза против респираторных инфекций в период II эпидемического подъема в зависимости от их принадлежности к подразделению выявил, что у сотрудников поликлиники, не получивших прививки (Гр. I), данный показатель был максимальным и составил 84,2% (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 среднего медицинского персонала – 57,9% (11 из 19) в поликлинике и 14,3% (6 из 42 чел.) в стационаре, при этом доля заболевших в поликлинике выше, чем в стационаре ( $p < 0,05$ ). **III эпидемический подъем COVID-19 в Краснодарском крае (пятый этап исследования: август 2021г. по январь 2022г.).** В период III эпидемического подъема коронавирусной инфекции отмечается снижение заболеваемости COVID-19 среди МР в сравнении со II эпидемическим подъемом на 36,1%, ( $p = 0,021$ ). Доля заболевших МР 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 ‰ [24,9; 119,2] в поликлинике, против 74,9‰ [54,1; 104,8] в стационаре. **Заболеваемость коронавирусной инфекцией среди профессиональных групп МР поликлиники и стационара.** В период III эпидемического подъема среди МР стационара произошло снижение заболеваемости на 2,3%; наибольший удельный вес заболевших пришелся на средний медицинский персонал 43,7% (14 из 32), наименьший – на врачей 21,8% (7 из 32),  $p > 0,05$ . Сравнительный анализ заболеваемости COVID-19 во II и III подъемах среди МР стационара в разрезе профессиональных групп достоверных различий не выявил. В III эпидемическом подъеме отмечалось снижение заболеваемости среди сотрудников поликлиники – на 10,0% (с 15,8% до 5,8%),  $p < 0,05$ .

Распределение МР в зависимости от прививочного анамнеза по профилактике против гриппа и ПИ в период III подъема коронавирусной инфекции не выявило достоверных различий между заболеваемостью сотрудников стационара и поликлиники. Не наблюдалось различий по частоте заболеваемости COVID-19 в III подъеме по сравнению с II подъемом коронавирусной инфекции среди групп непривитых и вакцинированных против гриппа и ПИ МР. **Заболеваемость коронавирусной инфекцией среди сотрудников категории высокого риска.** Особый интерес представляют МР, относящиеся к категории высокого риска инфицирования, в которую вошли лица непосредственно контактирующие с больными COVID-19 (357 из 547). Сотрудники центра по прививочному анамнезу были распределены на четыре группы: Гр. Iр. - непривитые ни одним из препаратов ( $n = 131$ ), Гр. IIр. - вакцинированы против гриппа ( $n = 81$ ), Гр. IIIр. вакцинированы против ПИ ( $n = 37$ ), Гр. IVр. - привиты против гриппа и ПИ ( $n = 108$ ). 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  $p = 0,98$ ).

При анализе заболеваемости COVID-19 среди лиц с высоким риском инфицирования в период II эпидемического подъема значимые различия выявлены между группой невакцинированных (Гр.Ір.) и группой участников, получивших сочетанную вакцинацию (Гр.ІVр.),  $p = 0,05$ . Нами установлен различный временной интервал, от начала наблюдения до момента заболевания, диагностируемого положительным тестом на COVID-19, который был статистически значимо выше в группе участников, привитых одновременно и от гриппа, и от ПИ и составил 106[60-136] дней по сравнению с группой невакцинированных - 47[17-75] дней ( $p < 0,05$ ), Рисунок 4.

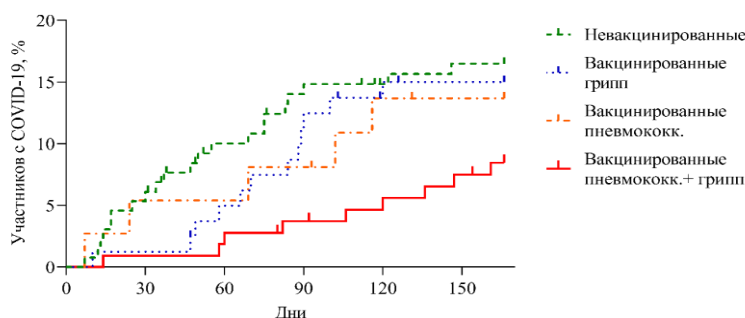


Рисунок 4 - Уровень заболеваемости COVID-19 в группах исследования в зависимости от периода наблюдения (кривые Каплана-Майера)

С помощью модели однофакторной регрессии пропорциональных рисков Кокса было выявлено, что при отсутствии вакцинации против гриппа и ПИ у МР, непосредственно контактирующих с больными COVID-19, по сравнению с группой участников исследования, привитых одновременно и от гриппа и от ПИ, 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 тяжесть течения COVID-19 и заболеваемость респираторными инфекциями у медицинских работников в периоды эпидемических подъемов (с августа 2020г. по январь 2022 г.)***

В рамках проведенных исследований оценивалась тяжесть течения коронавирусной инфекции во II и III периоды эпидемических подъемов COVID-19 у МР. ***II эпидемический подъем COVID-19 в Краснодарском крае (август 2020г. по январь 2021г.)***. 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% ( $p < 0,001$ ). В группах, вакцинированных против гриппа (Гр.ІІ) и ПИ (Гр.ІІІ) также преобладали легкие формы заболевания в сравнении с непривитыми 84,6% и 75% соответственно ( $p < 0,05$ ). Заболевания COVID-19 средней степени тяжести чаще выявлялись в Гр.І – 32,2% случаев, что значимо выше, чем в группах, привитых против гриппа (Гр.ІІ) - 15,4% ( $p = 0,003$ ), ПИ (Гр.ІІІ) - 25% ( $p = 0,003$ ) и получивших сочетанную вакцинацию против гриппа и ПИ (Гр.ІV) 11,1% ( $p < 0,001$ ). ***Тяжесть течения коронавирусной инфекцией среди сотрудников категории высокого риска.*** У МР с повышенным риском инфицирования во II

эпидемическом подъеме случаи заболевания COVID-19 с легким течением регистрировались, в 74,5%, против среднетяжелого течения (25,5%),  $p < 0,05$ . В данной группе участников установлена зависимость тяжести течения заболевания от ранее проведенной вакцинации. Среди вакцинированных против ПИ (Гр.Шр.) и получивших сочетанную вакцинацию (Гр.IVр.) легкие формы составляли 80,0% и 88,9% соответственно, что значимо выше, чем в группе непривитых (Гр.Ір.) – 62,0% ( $p < 0,05$ ). В группе привитых против гриппа (Гр.Пр.), легкое течение отмечено у 83,3%, однако в сравнении с непривитыми (Гр.Ір.) различия не являются статистически значимыми. Средняя степень тяжести COVID-19 в двух сравниваемых группах (Гр.Пр. и Гр.Ір.) регистрировалась в 2,3 раза реже – 16,7% и 38,0%, соответственно ( $p = 0,013$ ). Среди привитых против ПИ 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 МР, получивших сочетанную вакцинацию (Гр.IVр.), и составил 11,1 % в сравнении с группой непривитых (38,0%),  $p = 0,005$ .

**III эпидемический подъем COVID-19 в Краснодарском крае (пятый этап исследования: август 2021г. по январь 2022г.).** В период III эпидемического подъема COVID-19 у МР в группах, вакцинированных против гриппа или против ПИ, 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%, ( $p < 0,05$ ). В III эпидемическом подъеме не выявлено различий между сравниваемыми группами (привитых/непривитых) МР по средней степени тяжести течения коронавирусной инфекции. Случаи с тяжелым течением 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 МР 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 в 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 инфекцией среди сотрудников категории высокого риска.** В период III эпидемического подъема проведенными исследованиями было установлено, что в группах, вакцинированных против гриппа или против ПИ 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 МР 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. **Тяжесть течения внебольничных пневмоний (ВП) во II и III периоды эпидемических подъемов COVID-19.** Выявлены достоверные различия заболевания по степени тяжести, в зависимости от полученной вакцинации. В период II эпидемического подъема COVID-19 среди МР ВП легкой степени тяжести во всех группах привитых регистрировалась статистически значимо чаще, чем в группе непривитых ( $p < 0,05$ ). Легкие формы течения среди привитых против гриппа и получивших сочетанную вакцинацию составили 100,0%, в группе привитых от ПИ – 50,0% и группе непривитых – 43,0%. ВП 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 ПИ ( $p > 0,05$ ), Рисунок 5.

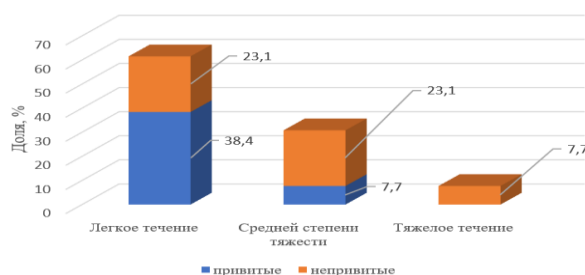


Рисунок 5 - Распределение по тяжести течения внебольничной пневмонии у медицинских работников в период II эпидемического подъема (%),  $p < 0,05$ .

**Тяжесть течения ВП среди сотрудников категории высокого риска.** Во II эпидемическом подъеме COVID-19, в группе МР с высоким риском инфицирования, ВП регистрировались в легкой степени тяжести 100% случаев в Гр.Пр. (V грипп) 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.ІІр. (V пневмококк), где легкие формы заболевания составили 67,0%, не было зарегистрировано статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ) в сравнении с другими группами. Среднетяжелое течение ВП отмечалось в 64% (7 из 11) в Гр.Ір. (непривитые), что превышает данный показатель в Гр.IVр. (V сочетанная),  $p = 0,03$ . Среди МР Гр.ІІр. (V пневмококк), ВП средней степени тяжести регистрировалась в 33% случаев без статистически значимых различий между группами. В группе непривитых (Гр.Ір.) зарегистрировано два случая тяжёлого течения с летальным исходом (18,2%). В период III эпидемического подъема ВП среди сотрудников не регистрировались.

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

**Оценка уровня IgG-АТ к вирусу гриппа у МР.** Нами проведен сравнительный анализ оценки иммуногенности вакцины по группам участников, с определением уровня

серопротекции к трем штаммам вируса гриппа после введения трехвалентной субъединичной вакцины. 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/Н1N1 и штаммов линии В (Юшкова С.В. и др., 2024; Grohskopf L.A. et al., 2017). Полученные данные позволяют спрогнозировать дальнейшее снижение уровня IgG-АТ и предположить, что за 6 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. Нами установлено, что через 6 месяцев уровень серопротекции ( $\geq 1:40$ ) у МР 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), ( $p > 0,05$ ). Установлено, что в (Гр.I), при отсутствии вакцинации, серопротекция к штамму гриппа А/Н1N1 ниже ( $p < 0,04$ ), чем в группе привитых против гриппа (Гр.II), 24,5% и 32,7% соответственно. В группе получивших сочетанную вакцинацию (Гр.IV), серопротекция составила 40,4%, однако, существенных различий с группой непривитых не выявлено. У всех МР через 6 месяцев регистрировались минимальные значения IgG-АТ к вирусу гриппа штамма В. В группе непривитых серопротекция составила - 19,4%; в группе иммунизированных против гриппа - 22,4% (Гр.II) и 23,4% среди вакцинированных сочетано (Гр.IV). В связи с отсутствием в нашей работе результатов исследования уровней АТ к штаммам вируса гриппа через три-четыре недели после вакцинации, нами была смоделирована таблица показателей исходя из расчетных данных о ежемесячном снижении скорости и степени поствакцинальных IgG-АТ [Grohskopf L.A. et al., 2017г.], Таблица 1. Исходя из анализа моделирования динамики поствакцинальных IgG-АТ можно предположить, что у вакцинированных МР перед началом сезона распространения гриппа и других респираторных инфекций, уровень серопротекции был достаточно высоким.

Таблица 1 - Расчётное количество серопротекции к штаммам вируса гриппа через 21 день после вакцинации по группам медицинских работников

Группы обследованных	Количество обследованных (чел.)	Серопротекция к штаммам					
		А/Н1N1		А/Н3N2		В	
		(n, чел.)	%	(n, чел.)	%	(n, чел.)	%
Гр.I (Непривитые)	141	105	74,5	125	89,0	98	69,4
Гр.II (Vгрипп)	60	50	82,7	56	93,4	43	72,4
Гр.III (Vсочетанная)	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  $\geq 1:40$

По одному из критериев иммуногенности вакцины, она соответствовала указанным Комитетом лекарственных препаратов для использования человеком (СНМР),  $>70\%$ . Наиболее высокие уровни (93,4%) были выявлены к штамму вируса гриппа А/Н3N2 в группе

вакцинированных от гриппа (Гр.II) и у получивших сочетанную вакцинацию (Гр.IV) - 93,2%. Также высокие значения АТ (А/Н3N2) определялись среди непривитых сотрудников учреждения (Гр.I) – 89,0% ( $p > 0,05$ ), что, по нашему мнению, могло быть связано с перенесенной инфекцией в сезон его циркуляции (2019-2020гг.) и способствовало бустер-эффекту, а следовательно, и повышению уровня АТ до защитных значений у этой группы. Исследованиями МР на выявление АТ к штамму вируса А/Н1N1 показано, что у непривитых лиц положительные результаты определялись в 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 антитела к штамму вируса В, от 69,4% случаев у непривитых и до - 72,4% - 73,4% у вакцинированных против гриппа и получивших сочетанную вакцинацию ( $p > 0,05$ ). Нельзя исключить вероятность, что у невакцинированных участников исследования, наличие антител к штаммам вируса гриппа А/Н3N2 и В, могло быть связано с перенесенной инфекцией в сезон его циркуляции (2019г.-2020г.), что способствовало бустер-эффекту, а следовательно, и повышению уровня антител до защитных значений у этой группы. Следовательно, через месяц после вакцинации МР 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 ( $p = 0,006$ ).

**Средние геометрические титры (СГТ) антител.** Результаты проведенных исследований было показано, что через 6 месяцев после введения вакцины против гриппа, защитный уровень СГТ антител к гриппу ( $\geq 1:40$ ) определялся только к штамму А/Н3N2 у лиц из группы получивших сочетанную вакцинацию (Гр.IV), против гриппа и ПИ, и составил 1:42. Что касается значений СГТ антител у вакцинированных против гриппа (Гр.II), то данный показатель к этому же штамму гриппа находится в пределах 1:27 и определяется ниже защитного также, как и в группе (Гр.I) невакцинированных (1:29). Уровень СГТ антител к штаммам А/Н1N1 (1:16) и В (1:12) во всех группах исследования регистрировали в значениях ниже защитного. Заслуживают внимания данные, подтверждающие положительное влияние вакцинации на продукцию специфических антител. Проведенными исследованиями убедительно показано, что высокие уровни IgG-АТ 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 МР против гриппа, проведенная после I эпидемического подъема COVID-19 (август-сентябрь 2020г.) на территории Краснодарского края сопровождается формированием АТ до защитных значений ко всем штаммам вируса гриппа. При этом выявлена зависимость сохранения IgG-АТ к гриппу от времени прошедшего с

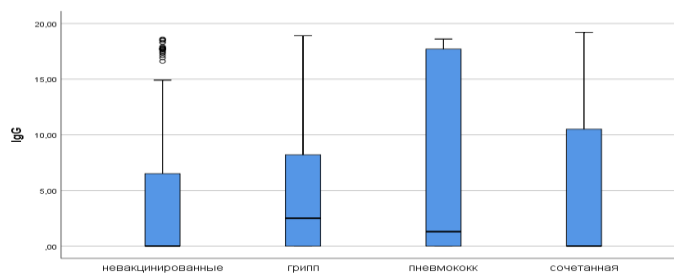
момента вакцинации. Нами показано, что в течение 6 месяцев после проведенной вакцинации против гриппа, поствакцинальный иммунитет может находиться на достаточно хорошем уровне, о чем свидетельствуют показатели титров специфических АТ, степень снижения которых обеспечивает достаточную эпидемиологическую эффективность. **Оценка уровня IgG-АТ к капсульным полисахаридам (КПС) *S.pneumoniae* у МР.** После вакцинации пневмококковой конъюгированной вакциной (ПКВ13) МР в начале пандемии, с августа по сентябрь 2020г., через 6 месяцев определялись IgG-АТ ко всем 13 капсульным серотипам пневмококка (КПС Pn), входящих в состав вакцины. В полученных результатах обследованных лиц выявлены IgG-АТ к используемым КПС Pn. Однако, средний уровень IgG-АТ к 10 КПС серотипов Pn1, Pn4, Pn6A, Pn6B, Pn7F, Pn14, Pn18C, Pn19A, Pn F и Pn23F регистрировался значительно выше в группах, привитых против ПИ (Гр.III) и сочетано против гриппа и ПИ (Гр.IV), в сравнении с непривитыми ( $p < 0,05$ ). 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 *S. 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, Pn F и Pn23F статистически значимо выше в группах вакцинированных, по сравнению с контрольной группой непривитых ( $p < 0,05$ ). 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 в группе, получивших вакцинацию против гриппа и пневмококка, также статистически значимо выше доля лиц с высоким уровнем IgG-АТ к КПС всех серотипов пневмококка, в сравнении с данным показателем в группе непривитых, ( $p < 0,05$ ). Следовательно, не исключена роль неспецифического влияния вакцинации против гриппа в активации молекулярно-клеточных механизмов иммунного ответа и синтеза поствакцинальных антител к ПИ (Костинов М.П. и др., 2023).

**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**

**Взаимосвязь между поствакцинальными IgG-АТ к гриппу и серопревалентности к SARS-CoV-2.** В начале пандемии исследованиями среди персонала учреждения изучена взаимосвязь между лицами, вакцинированными против гриппа и пневмококка и серопревалентностью к SARS-CoV-2. Результаты анализа показали, что через 6 месяцев после вакцинации против сезонного гриппа, доля серопозитивных лиц к SARS-CoV-2 (свидетельствующая о вероятной 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). Полученные данные свидетельствуют, что вакцинация против гриппа выступает в роли индуктора гуморального иммунитета не только к вирусу гриппа, но и постинфекционных антител к недавно перенесенной инфекции SARS-CoV-2 (Рисунок 6), и дополняют ранее указанные клинические эффекты иммунизации по снижению тяжести течения COVID-19.

**Уровень поствакцинальных IgG-АТ к КПС *S.pneumoniae* и его влияние на заболеваемость коронавирусной инфекцией.** Взаимосвязь между уровнем IgG-АТ к КПС *S.pneumoniae*, входящих в состав ПКВ13 и заболеваемостью коронавирусной инфекцией установлена во время II и III подъемов заболевания у МР. 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 МР ( $p<0,001$ ).



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

Рисунок 6 – Диаграмма размаха количества IgG-АТ к SARS-CoV-2 по исследуемым группам медицинских работников

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 *S.pneumoniae* с низким риском заболевания COVID-19 во II эпидемическом подъеме, подтверждает гипотезу о том, что вакцинация ПКВ13 способствует активации неспецифических факторов иммунного ответа, которые оказывают положительное влияние на течение инфекционного процесса у заболевшего, что также подтверждается результатами наших исследований. В разные периоды подъема заболеваемости COVID-19 относительный риск заболевания коронавирусной инфекцией МР зависел от схемы вакцинации против ПИ. У сотрудников, вакцинированных во время II подъема заболеваемости COVID-19 только ПКВ13 (Гр. III), отмечается наличие высоких уровней IgG-АТ к 12 серотиповым КПС пневмококка, (за исключением Pn19F), что снижало относительный риск заболевания коронавирусной инфекцией ( $p<0,001$ ). В группе вакцинированных - Гр. IV (Vсочетанная), во время II подъема заболеваемости, риски заболеть COVID-19 снижались при наличии высоких уровней IgG-АТ к 9 серотиповым КПС пневмококка, (кроме КПС Pn1, Pn3, Pn19F серотипов),  $p<0,001$ . В группе невакцинированных (Гр. I) влияние высоких уровней IgG-

АТ к серотиповым КПС *S.pneumoniae*, косвенно отражающие перенесенную неинвазивную форму ПИ, 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 ( $p < 0,05$ ).

***Поствакцинальные IgG-АТ к пневмококку, гриппу и их взаимосвязь с уровнем постинфекционных IgG-АТ к SARS-CoV-2.*** Последующие исследования позволили выявить, взаимосвязь между наличием высоких уровней IgG-АТ к COVID-19 у привитых МР против COVID-19 и высокими уровнями IgG-АТ к пневмококку и гриппу, которые определялись по 75% квартилю, что может считаться предиктором высокого уровня защищенности от заболевания у лиц имевших в анамнезе сезонную вакцинацию против гриппа, однократную прививку против ПИ.

***Оптимизация системы эпидемиологического надзора за инфекциями верхних дыхательных путей (на примере COVID-19) среди медицинских работников, как группы риска по инфицированию SARS-CoV-2***

На основании полученных в ходе исследования результатов, в систему эпидемиологического надзора за инфекционной заболеваемостью предложено внести дополнительные позиции: графу в форму №2 федерального статистического наблюдения, учитывающую заболеваемость и смертность МР по всем нозологическим формам; разработанный нами алгоритм вакцинации МР против респираторных инфекций, включая инфекции, для профилактики против которых нет специфических иммунобиологических препаратов. Внесение указанных предложений позволит: полноценно анализировать заболеваемость среди этого контингента; планировать комплекс профилактических и противоэпидемических мероприятий, а также осуществлять их реализацию среди МР.

## **ВЫВОДЫ**

1. Выявлены различия в проявлениях эпидемического процесса COVID-19 в Краснодарском крае и РФ: 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 адьювантной 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 МР; 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 МР.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. **Настаева Н.Ю.** Вакцинация медицинских работников против гриппа и пневмококковой инфекции в период пандемии снижает риск и тяжесть COVID-19 у привитых / Костинов М. П., Настаева Н.Ю., Власенко А.Е., Костинова А.М., Машилов К.В., Симонова Е.Г.//**Эпидемиология и Вакцинопрофилактика**. 2023. Т. 22, №4. С. 56-66. DOI: 10.31631/2073-3046-2023-22-4-56-66 [Scopus]
2. **Настаева Н.Ю.** Значение вакцинации против пневмококковой инфекции в период пандемии COVID-19 / Н.Ф. Никитюк, Н.Ю. Настаева, И.А. Храпунова, М.П. Костинов, А.А. Ивлиева // **Медицинский альманах**, № 3 (76) 2023. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=54678732>
3. **Настаева Н.Ю.** Неспецифическая профилактика респираторных инфекций в период вакцинации против COVID-19 / А.А. Хасанова, И.Л. Соловьева, М.П. Костинов, Т.Н. Никитина,

- Е.С. Ганина, Н.Ю. Настаева, Н.О. Крюкова, С.А. Коровкин, И.А. Баранова // **Цитокины и воспаление**. 2023. Том 20, № 1. С 67 - 76. DOI: 10.17816/CI2023231-10
4. **Настаева Н.Ю.** Эффективность вакцинации против гриппа в условиях пандемии COVID-19 (материал для подготовки лекции) / Костинов М.П., Тюкавкина С.Ю., Харсеева Г.Г., Настаева Н.Ю. // **Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение**. 2023. Т. 12, № 4. С. 90–99. DOI: 10.33029/2305-3496-2023-12-4-90-99
5. **Настаева Н.Ю.** Уровень антител к штаммам вируса гриппа у здоровых вакцинированных на этапе завершения пандемии COVID-19 / Юшкова С.В., Костинов М.П., Гладкова Л.С., Камелева А.А., Качнова А.С., Костинова А.М., Соловьева И.Л., Андреева Н.П., Дагиль Ю.А., Настаева Н.Ю., Крюкова Н.О., Локтионова М.Н. // **Инфекция и иммунитет**. 2024. Т. 14, № 1. С. 57–65. DOI: 10.15789/2220-7619-LOI-17598 [Scopus, WoS (ESCI)]
6. **Настаева Н.Ю.** Влияние вакцинации против гриппа, пневмококковой инфекции и SARS-CoV-2 на заболеваемость и тяжесть течения COVID-19 у медицинских работников отдельного учреждения (эпидемиологические исследования) / Костинов М.П., Настаева Н.Ю., Никитюк Н.Ф., Линок А.В., Локтионова М.Н., Абдуллаева Г.М., Сагатбаева Н.А., Соловьева И.Л. // **Инфекционные болезни**, Том. 22, №2, 2024с. 40–51. DOI: 10.20953/1729-9225-2024-2-40-51 [Scopus, Web of Science]
7. **Настаева Н.Ю.** Поствакцинальный иммунитет и частота пневмоний у медицинских работников после применения различных схем вакцинации против гриппа между 1 и 2 пиками заболеваемости COVID-19 / Костинов М.П., Настаева Н.Ю., Никитюк Н.Ф., Машилов К.В., Хасанова А.А., Соловьева И.Л., Андреева Н.П., Ли Ю.А., Полищук В.Б., Линок А.В., Локтионова М.Н., Костинова А.М., Храпунова И.А. // **Инфекция и иммунитет**. 2024. Т. 14, № 4. С. 769–780. DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-PIA-17621> [Scopus, WoS (ESCI)]
8. **Настаева Н.Ю.** Роль вакцинации против гриппа в период пандемии COVID-19 / Никитюк Н.Ф., Настаева Н.Ю., Храпунова И.А., Костинов М.П. // **Инфекционные болезни**. 2024. Т. 22, №3. С. 76–82. DOI: 10.20953/1729-9225-2024-3-76-82
9. **Настаева Н.Ю.** Вакцина против гриппа способна индуцировать постинфекционные антитела к SARS-CoV-2 у медицинского персонала / Костинов М.П., Настаева Н.Ю., Никитюк Н.Ф., Ахматова Н.К., Альбаханса М.И., Юшкова С.В., Андреева Н.П., Костинова А.М., Линок А.В., Локтионова М.Н., Храпунова И.А. // **Медицинская иммунология**. 2025. Т. 27, №14. С. 169-178. DOI: 10.15789/1563-0625-IVI-2982 [Scopus, Web of Science]
10. **Настаева Н.Ю.** Состояние гуморального иммунитета у пожилых, привитых против гриппа накануне отмены статуса пандемии COVID-19 / С.В. Юшкова, М.П. Костинов, Л.С. Гладкова, А.А. Камелева, А.С. Качнова, А.М. Костинова, И.Л. Соловьева, Н.П. Андреева, Ю.А. Дагиль, Н.Ю. Настаева, Н.О. Крюкова, К.А. Сайфутдинов, А.В. Линок, И.А. Храпунова, С.Р. Раичич, М.Н. Локтионова, В.Б. Полищук, М.И. Албаханса // **Медицинская иммунология**, 2025. Т. 27, № 2. С. 395-406. DOI: 10.15789/1563-0625-III-3065 [Scopus, Web of Science]

#### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

IgG – иммуноглобулины класса G	95% ДИ – 95% доверительный интервал
ИФА – иммуноферментный анализ	КПС – капсульные полисахариды
АТ – антитела	COVID-19 – инфекция, вызванная новым
МР – медицинские работники	коронавирусом SARS-CoV-2
ПЦР – полимеразная цепная реакция	SARS-CoV-2 – новый коронавирус,
ВП – внебольничная пневмония	вызвавший пандемию COVID-19
ПИ – пневмококковая инфекция	ФО – федеральный округ