


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

На правах рукописи



Мурзина Алёна Андреевна

**Оценка иммунологической и эпидемиологической эффективности вакцины
«Гам-КОВИД-Вак» у сотрудников медицинских организаций Московской
области: психиатрического стационара закрытого типа и областной
больницы**

3.2.7. Иммунология

3.2.2. Эпидемиология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук,

член-корреспондент РАН

Свитич Оксана Анатольевна

доктор медицинских наук

Каира Алла Николаевна

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	18
1.1. Особенности пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 в мире и в Российской Федерации	18
1.2. Особенности проявлений эпидемического процесса новой коронавирусной инфекции COVID-19 в группе риска – медицинские работники	25
1.3. Вакцины против новой коронавирусной инфекции COVID-19	30
1.4. Особенности строения вируса SARS-CoV-2.....	39
1.5. Гуморальный иммунный ответ при COVID-19	42
1.6. Эпидемиологический надзор за новой коронавирусной инфекцией	46
РЕЗЮМЕ.....	52
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	55
2.1. Характеристика используемых материалов для изучения иммуногенности и профилактической эффективности вакцины «Гам-КОВИД-Вак»	55
2.2. Характеристика используемых методов для изучения иммуногенности и профилактической эффективности вакцины «Гам-КОВИД-Вак»	60
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	68
3.1. Иммуногенность вакцины «Гам-КОВИД-Вак» у сотрудников психиатрического стационара закрытого типа и областной больницы	68
3.1.1. Оценка гуморального иммунного ответа после иммунизации вакциной «Гам-КОВИД-Вак» у сотрудников психиатрического стационара закрытого типа и областной больницы.....	68
3.1.2. Оценка гуморального иммунного ответа после иммунизации вакциной «Гам-КОВИД-Вак» у сотрудников психиатрического стационара и областной больницы в различных возрастных группах	73

3.1.3. Оценка гуморального иммунного ответа после иммунизации вакциной «Гам-КОВИД-Вак» у сотрудников психиатрического стационара и областной больницы в различных профессиональных группах.....	77
3.1.4. Оценка гуморального иммунного ответа после иммунизации вакциной «Гам-КОВИД-Вак» у сотрудников психиатрического стационара и областной больницы в различных гендерных группах.....	80
3.1.5. Оценка гуморального иммунного ответа после иммунизации вакциной «Гам-КОВИД-Вак» у сотрудников психиатрического стационара и областной больницы» в зависимости от сроков завершеного курса вакцинации	83
3.1.6. Свойства антител класса G после иммунизации вакциной «Гам-КОВИД-Вак» у сотрудников психиатрического стационара закрытого типа.....	88
РЕЗЮМЕ.....	92
3.2. Оценка параметров эпидемического процесса: заболеваемости, смертности и летальности COVID-19 среди сотрудников психиатрического стационара и областной больницы.....	94
3.2.1. Характеристика заболеваемости COVID-19 среди сотрудников психиатрического стационара закрытого типа и областной больницы	94
3.2.2. Клинические формы заболевания COVID-19 среди сотрудников психиатрического стационара и областной больницы	101
3.2.3. Характеристика заболеваемости и смертности COVID-19 среди сотрудников психиатрического стационара и областной больницы в различных отделениях	104
3.2.4. Возрастная, профессиональная и гендерная характеристика заболевших COVID-19 среди сотрудников психиатрического стационара и областной больницы	108
3.2.5. Результаты анкетирования о переносимости вакцины «Гам-КОВИД-Вак» после иммунизации среди сотрудников психиатрического стационара закрытого типа и областной больницы	111

3.2.6. Оценка эпидемиологической эффективности вакцины «Гам-КОВИД-Вак» против COVID-19 среди сотрудников психиатрического стационара и областной больницы.....	113
3.3. Оптимизация системы эпидемиологического надзора за новой коронавирусной инфекцией COVID-19	121
РЕЗЮМЕ.....	124
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	127
ВЫВОДЫ	140
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	142
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	143
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	144
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	145
ПРИЛОЖЕНИЕ А	172
ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....	174

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Несмотря на то, что с начала возникшей пандемии COVID-19 прошло более трех лет, коронавирус SARS-CoV-2 по-прежнему представляет угрозу для здоровья населения. Статистические данные о заболеваемости и смертности продолжают ежедневно изменяться в сторону увеличения. На конец октября 2023 г. в мире зарегистрировано около 700 млн. случаев заболеваний и более 6,9 млн. смертей. Для динамики заболеваемости COVID-19 характерны периоды роста и спада, различающиеся временными промежутками начала и окончания, причины которых в настоящее время подлежат изучению. В структуре больных COVID-19 превалирует удельный вес взрослого населения, в меньшей степени болезни подвержены дети.

Значительного внимания заслуживают наиболее уязвимые к вирусу SARS-CoV-2 группы риска в силу наличия различных сопутствующих заболеваний, возрастных, профессиональных особенностей и т.д. Среди них особую значимость представляют медицинские работники (МР), имеющие наиболее высокие риски заражения при оказании медицинской помощи различным группам населения. Инфицирование сотрудников медицинских организаций (МО) зависит от многих факторов, в т.ч. характера выполнения профессиональных обязанностей, частоты контактов с больными, психологической нагрузки, типа и специфики учреждения и других особенностей. Многие из работников МО за время борьбы с пандемией успели приобрести постинфекционный иммунитет в результате перенесенного заболевания COVID-19 различной степени тяжести. Об этом свидетельствуют обнаружения антител класса G к вирусу SARS-CoV-2 в их сыворотках крови. В тоже время, достоверных данных об истинных показателях заболеваемости среди этой группы на сегодня нет, в связи с тем, что официальная статистика в разных

странах не располагает достоверными сведениями. Достаточно противоречивы, разнообразны, фрагментарны и малоизучены данные об особенностях гуморального иммунного ответа к вирусу SARS-CoV-2 после перенесенной инфекции, что требует более детального анализа и дополнительных исследований.

На первых этапах пандемии COVID-19 широко применяли неспецифическую профилактику, которая имела определенную эффективность, но недостаточную для прекращения пандемии. Мировой опыт борьбы с различными инфекциями убедительно доказал высокую эффективность вакцинопрофилактики. Во многих странах мира для профилактики COVID-19 начали быстро разрабатывать вакцины. Россия была одной из первых стран, в которой авторским коллективом (А.Л. Гинцбург, Д.Ю. Логунов, Б.С. Народицкий, О.В. Зубкова, И.В. Должикова, В.А. Гущин *и др.*) была разработана и внедрена для массового применения вакцина «Гам-КОВИД-Вак» (Спутник V).

Исследований по оценке длительности сохранения и напряженности гуморального иммунного ответа к SARS-CoV-2 после вакцинации, в т.ч. и среди сотрудников различных МО, в начале развития пандемии не было. Данные о защищенности привитых от инфицирования и заболевания, о величине защитных уровней специфических антител и продолжительности их сохранения после проведенной вакцинации появились позже и были неоднозначны. Кроме того, на момент выполнения работы было недостаточно исследований по оценке гуморального иммунитета, полученного в результате перенесенного заболевания COVID-19 и вакцинации (гибридный иммунитет). В последующем были опубликованы сведения о различной продолжительности сформированного гуморального иммунного ответа. После заболевания COVID-19 IgG к SARS-CoV-2 стойко сохранялись в течении трех месяцев с последующим снижением их уровня [1, 2], после проведенной вакцинации – 6 месяцев [3, 4], после вакцинации и заболевания (гибридный иммунитет) – от 6 до 12 месяцев [5, 6]. Различная продолжительность сохранения специфических антител свидетельствует о необходимости продолжения научной работы по изучению гуморального иммунитета, в т.ч. у сотрудников медицинских учреждений различного профиля, с

целью своевременного проведения профилактических и противоэпидемических мероприятий.

На момент проведения исследования имелся ряд работ, доказывающих высокую иммунологическую и эпидемиологическую эффективность вакцин против COVID-19 в отношении исходных вариантов вируса SARS-CoV-2, в т.ч. препарата «Гам-КОВИД-Вак» [7, 8]. Однако позже было установлено, что эффективность оказалась недостаточной при появлении и циркуляции новых вариантов коронавируса, таких, как Дельта, Омикрон и других подвидов [9, 10, 11]. В настоящее время распространение вируса SARS-CoV-2 продолжается, поэтому вопросы иммунологической защищенности представляют особый интерес, особенно у МР, в т.ч. в зависимости от типа МО в различных возрастных, гендерных и профессиональных группах, что обосновывает необходимость продолжения таких исследований.

Таким образом, вышеизложенное определяет необходимость проведения настоящей научной работы для получения объективных данных об иммунологической и профилактической эффективности широко применяемой отечественной вакцины «Гам-КОВИД-Вак» для иммунизации сотрудников МО, а также особенностях проявления эпидемического процесса COVID-19 среди работников МО различного типа для своевременного проведения эффективных мер противодействия инфекции.

Степень разработанности темы исследования

Работники различных МО относятся к приоритету первого уровня, которым показана вакцинация против COVID-19. В связи с чем, особо важным является изучение вопросов особенностей формирования гуморального иммунного ответа как на введение вакцины «Гам-КОВИД-Вак», так и в результате полученного гибридного иммунитета.

В РФ наиболее широкое применение получила вакцина «Гам-КОВИД-Вак», разработанная в ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России. В отношении этой вакцины накоплен определенный объем информации об её иммунологической и эпидемиологической эффективности, как в РФ, так и за рубежом. На начальном этапе массовой вакцинации при доминировании исходных вариантов вируса SARS-CoV-2 эффективность двух доз «Спутник V» составляла по данным авторов от 84% до 97,9%, а среди МР достигала 99,4% [7, 8, 12, 13]. Позже было установлено, что при циркуляции таких штаммов коронавируса как Дельта и Омикрон её эффективность стала снижаться до 76,1% [11]. В то же время, применение данной вакцины позволило значительно уменьшить число госпитализаций для больных с COVID-19 в случае инфицирования вариантом «Омикрон», при этом эффективность вакцины для тех, кто получил одну дозу составила 85,9%, для привитых двукратно – 87,6%, получивших три дозы – 97,0% [10].

Особый интерес представляют сведения о гуморальном иммунном ответе у сотрудников МО, как привитых против новой коронавирусной инфекции, так и переболевших ею, т.е. имеющих гибридный иммунитет. Общепринятым методом оценки напряженности иммунитета после вакцинации против COVID-19 является определение наличия IgG к RBD Spike SARS-CoV-2. Однако, в начале проведения масштабной вакцинации точных методов оценки для дифференциации гибридного, постинфекционного и поствакцинального иммунитета не было. Кроме того, важно знать, как долго сохраняются специфические антитела, сформированные как после перенесенного заболевания, так и после вакцинации, какой уровень является защитным от заболевания, в т.ч. у сотрудников МО различного типа. Однако, с начала внедрения вакцины для массового применения прошло недостаточно времени для полноценного анализа и вывода об её иммунологической и эпидемиологической эффективности.

Важным направлением является изучение протективности иммунного ответа, включающее определение avidности и вируснейтрализующих свойств антител. На сегодняшний день по данному вопросу таких исследований мало. По данным

Генералова Л.В. и соавторов вакцинация «Спутником V» приводит к продукции IgG высокой авидности, сохраняющихся в течении 6 месяцев [5]. Вакцинация в Иране медицинских работников двумя дозами «Гам-КОВИД-Вак» продемонстрировала, что антитела к RBD SARS-CoV-2 и нейтрализующие антитела к SARS-CoV-2 определялись у 90% участников исследования [14]. Известно, что на формирование гуморального иммунного ответа у МР влияет иммунный статус, возраст, пол и выполняемые профессиональные обязанности, а также особенности учреждения и тип организации (многопрофильная, специализированная и др.), что представляет значительный интерес. Таких работ на сегодня недостаточно.

Несмотря на проведение масштабной вакцинации, при появлении новых генетических вариантов SARS-CoV-2 заболеваемость продолжала регистрироваться, и даже отмечался ее рост [15-18], в т.ч. и среди сотрудников МО, перенесших инфекцию COVID-19 в различной степени тяжести, включительно и со слабовыраженной симптоматикой, инфицированных как в условиях медицинского учреждения при выполнении своих профессиональных обязанностей (внутрибольничное заражение), так и вне учреждения (внебольничное заражение в течение инкубационного периода). Для верификации этиологии заболеваний и объективной их регистрации необходимы исследования, которые позволят обеспечить динамическую оценку состояний и тенденций развития эпидемического процесса с целью своевременного проведения профилактических и противоэпидемических мероприятий, однако таких исследований на сегодняшний день достаточно мало [19].

На начальном этапе пандемии применение вакцин привело к снижению заболеваемости COVID-19. Однако позже эффективность имеющихся вакцин оказалась недостаточной, что потребовало совершенствования тактики вакцинации и введения ревакцинаций. На настоящий момент в РФ не существует рекомендаций по вакцинации и ревакцинации против новой коронавирусной инфекции для сотрудников, работающих в МО, различающихся по типу и профилю учреждения [20]. В связи с этим существующую систему эпидемиологического надзора

необходимо дополнить новыми сведениями об эпидемиологических и иммунологических особенностях COVID-19.

Таким образом, проведение исследования позволит получить новые данные о состоянии гуморального иммунного ответа у сотрудников МО различного типа, в разных возрастных, гендерных и профессиональных категориях после вакцинации препаратом «Гам-КОВИД-Вак» и в результате полученного гибридного иммунитета, а также получить данные об особенностях проявлений эпидемического процесса COVID-19 среди них.

Цель и задачи исследования

Цель – изучить гуморальный иммунный ответ к вирусу SARS-CoV-2 у сотрудников специализированного психиатрического стационара закрытого типа и областной больницы, иммунизированных вакциной «Гам-КОВИД-Вак», и определить эпидемиологическую эффективность применяемой вакцины у работников данных медицинских организаций.

Задачи:

1. Определить уровни антител класса G к RBD Spike и Nucleoprotein (NC) SARS-CoV-2 в сыворотках крови у сотрудников различных медицинских организаций: психиатрического стационара и областной больницы и провести сравнительный анализ полученных данных в различных возрастных, профессиональных и гендерных группах.

2. Оценить напряженность иммунитета у переболевших и вакцинированных сотрудников различных медицинских организаций на основе определения уровней IgG к RBD Spike SARS-CoV-2 на разных сроках от курса завершённой иммунизации вакциной «Гам-КОВИД-Вак».

3. Определить индекс авидности и титр вируснейтрализующих антител класса G к вирусу SARS-CoV-2 в исследуемых сыворотках крови у сотрудников психиатрического стационара.

4. Охарактеризовать и сравнить основные параметры эпидемического процесса COVID-19 среди сотрудников психиатрического стационара и областной больницы за 2020-2022 гг. в различных возрастных, профессиональных и гендерных группах.

5. Установить эпидемиологическую эффективность используемой вакцины «Гам-КОВИД-Вак» среди сотрудников психиатрического стационара и областной больницы.

Научная новизна

Впервые проведена работа по изучению иммуногенности и эпидемиологической эффективности вакцины «Гам-КОВИД-Вак» среди сотрудников медицинских организаций разного типа (открытого и закрытого).

Впервые выявлена разница в сформированном поствакцинальном гуморальном иммунном ответе сотрудников медицинских организаций различного типа: уровень IgG к RBD Spike SARS-CoV-2 в сыворотках крови работников психиатрического стационара был в 2,1 раза ниже, чем таковой у сотрудников областной больницы.

Впервые установлено, что после вакцинации препаратом «Гам-КОВИД-Вак» у сотрудников психиатрического стационара, как с гибридным, так и с поствакцинальным иммунитетом, напряженность гуморального иммунного ответа к SARS-CoV-2 ниже, чем у сотрудников областной больницы, что связано со спецификой работы учреждения, условиями труда и различными профессиональными рисками.

Впервые выявлено, что эпидемический процесс COVID-19 оказался более интенсивным среди сотрудников областной больницы, нежели среди сотрудников психиатрического стационара, что связано с особенностями работы учреждения, условиями труда и различными профессиональными рисками.

Впервые установлено, что эпидемиологическая эффективность специфической профилактики COVID-19 вакциной «Гам-КОВИД-Вак» среди сотрудников психиатрического стационара оказалась ниже, чем среди сотрудников областной больницы (индекс эффективности составил 6,7 против 10,8 и коэффициент эффективности – 85,0% против 90,7%, соответственно).

Теоретическая и практическая значимость работы

В результате полученных данных, показана целесообразность использования серологического мониторинга на основе определения антител класса G к вирусу SARS-CoV-2 среди сотрудников медицинских организаций различного типа с целью установления истинной заболеваемости COVID-19 и изучения гуморального иммунного ответа. По результатам лабораторного исследования сывороток крови работников после вакцинации препаратом «Гам-КОВИД-Вак» по определению уровней IgG к RBD Spike SARS-CoV-2 продемонстрирована необходимость проведения последующих ревакцинаций на разных сроках после курса вакцинации. Сотрудникам психиатрического стационара рекомендовано определять уровень антител класса G к SARS-CoV-2 через 3 месяца после курса завершенной вакцинации, сотрудникам областной больницы через 6 месяцев, при необходимости, по результатам количественного определения IgG, проводить ревакцинацию против COVID-19.

Полученные данные количественного значения специфических антител класса G к SARS-CoV-2, их avidности и вируснейтрализующей активности будут использоваться для теоретического обоснования защитного уровня антител и

установления протективной активности антител необходимых для защиты от инфицирования.

Исследование продемонстрировало, что вакцина «Гам-КОВИД-Вак», применяемая у сотрудников медицинских организаций, в отношении исходных вариантов вируса показала высокую эпидемиологическую эффективность, с последующим снижением в период доминирования других варианта вируса SARS-CoV-2 (Дельта и Омикрон). Это позволило рекомендовать продолжение работ по созданию новых универсальных платформ вакцин против COVID-19, которые будут работать не только в отношении имеющихся вариантов вируса SARS-CoV-2, но и в отношении новых штаммов.

С целью усовершенствования эпидемиологического надзора за COVID-19 в медицинских учреждениях в формы статистического учета и отчетности предложено внести регистрацию заболеваемости COVID-19 сотрудников.

Внедрение результатов исследования

Результаты проведенного исследования внедрены в практическую работу в виде учебно-методического пособия для подготовки специалистов различного профиля по вопросам эпидемиологии, этиологии, патогенеза, лабораторной диагностики, профилактики, в т.ч. вакцинации коронавирусной инфекции COVID-19 [Акт внедрения в учебный процесс кафедры эпидемиологии ФГБОУ РМАНПО Минздрава России утвержден проректором по учебной работе, д.м.н., профессором, А.Л. Заплатниковым от 30.06.2023 г.].

Решение о проведении (ре)вакцинации и их сроков против новой коронавирусной инфекции COVID-19 должно приниматься специалистами практического здравоохранения на основании результатов серологических исследований по определению IgG к RBD Spike и NC SARS-CoV-2.

Методология и методы исследования

Методология данной диссертационной работы была выстроена в соответствии с поставленной целью и по результатам обзора научной зарубежной и отечественной литературы. Работа включала в себя применение вирусологических, иммунологических, эпидемиологических и статистических методов исследования. Полученные данные систематизированы и продемонстрированы в трех главах. По итоговым результатам изложены выводы, предложены практические рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы.

Положения, выносимые на защиту

1. При изучении гуморального иммунитета сотрудников медицинских организаций после проведенной вакцинации препаратом «Гам-КОВИД-Вак» выявлены различия в уровне антител класса G к SARS-CoV-2.
2. При исследовании сывороток крови сотрудников медицинских организаций выявлено, что уровни IgG к вирусу SARS-CoV-2 после вакцинации препаратом «Гам-КОВИД-Вак» и перенесенного заболевания COVID-19 были выше, чем только после вакцинации «Гам-КОВИД-Вак».
3. В сыворотках крови сотрудников психиатрического стационара выявлены антитела класса G более высокой avidности и вируснейтрализующей активности после вакцинации препаратом «Гам-КОВИД-Вак» и перенесенного заболевания COVID-19 по сравнению с лицами только после вакцинации «Гам-КОВИД-Вак».
4. Оценка результатов вакцинации препаратом «Гам-КОВИД-Вак» за 2021-2022 гг. сотрудников психиатрического стационара и областной больницы

показала, что заболеваемость среди привитых ниже, чем среди непривитых (индекс эффективности составил 6,7 и 10,8, коэффициент эффективности – 85,0% и 90,7%, соответственно).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Положения диссертации соответствуют паспорту научных специальностей: 3.2.7. Иммунология (результаты проведенного исследования соответствуют областям исследований пункту 9 паспорта) и 3.2.2. Эпидемиологии (результаты проведенного исследования соответствуют областям исследований пунктам 2, 5 и 6 паспорта).

Степень достоверности и апробации результатов работы

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научно-практических конференциях: Научная конференция молодых ученых с международным участием "New Approaches in the Field of Microbiology, Virology, Immunology and Epidemiology", посвященная 300-летию РАН, 2022 г.; 10-ый Конгресс с международным участием «Контроль и профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП-2022)», 24-25 ноября 2022 г.; Всероссийский конгресс по непрерывному профессиональному медицинскому образованию работников здравоохранения «ЗОНТ: здоровье, образование, наука, технологии» 1-4 декабря, 2022 г.; Научная конференция молодых ученых с международным участием "New Approaches in the Field of Microbiology, Virology, Immunology and Epidemiology", посвященная 300-летию РАН, 2023 г.; Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием

«Современная иммунопрофилактика: вызовы, возможности, перспективы», 12-13 октября 2023 г.

Апробация материалов диссертационного исследования проведена на конференции отдела иммунологии и аллергологии ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова (Протокол №2 от 30.06.2023 г.). Достоверность исследования обеспечивается большим объемом проведенных лабораторных исследований и эпидемиологическим анализом, современной и адекватной методической базой и используемыми иммунологическими, эпидемиологическими и статистическими методами.

Личный вклад автора

Автором по теме диссертационной работы самостоятельно выполнен поиск и анализ имеющихся литературных источников за последние 3 года. Все этапы диссертационного исследования в полном объеме выполнены лично диссертантом. Составлен дизайн исследования. Выборка исследуемых параметров рассчитана согласно применяемым методам статистической обработки и поставленной цели исследования. Выполнен набор материала, отобраны данные, соответствующие критериям включения и исключения, разработаны и заполнены базы данных. Автором лично проделаны все этапы лабораторного исследования образцов сывороток крови по изучению гуморального иммунного ответа против вируса SARS-CoV-2 среди сотрудников двух медицинских организаций Московской области (психиатрический стационар закрытого типа и областная больница). Произведен статистический анализ результатов исследования, выполнена его интерпретация, изложены выводы и даны практические рекомендации.

Публикации по теме диссертации

По результатам проведенного исследования автором опубликовано 18 работ, в том числе 3 оригинальные научные статьи в международных, индексируемых базах данных Scopus и 5 статей в изданиях, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России и 10 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 175 страницах печатного текста по общеустановленному плану, в т.ч. включая список литературы. Научная работа охватывает в себе введение, главу с обзором литературы, главу с описанием материалов и методов исследования и главу с результатами собственных исследований, а также заключение, выводы и практические рекомендации. Работа проиллюстрирована 44 рисунками, имеет 18 таблиц. Список литературы состоит из 193 источников, из которых 79 отечественных и 114 зарубежных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Особенности пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 в мире и в Российской Федерации

Впервые о новом заболевании, вызванным вирусом SARS-CoV-2 стало известно в декабре 2019 г., когда в китайском г. Ухань у 27 госпитализированных пациентов были зарегистрированы первые случаи необычной пневмонии. О первом умершем Китай официально сообщил 11 января [21]. Затем, 20 января 2020 г., появилось сообщение о случае заболевания пневмонией в Южной Корее, 21 января в США, 24 января во Франции, 22 января в Таиланде и т.д. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) пришла к выводу, что распространение нового заболевания приобрело необычный характер, и 30 января 2020 г. объявила эту ситуацию чрезвычайной в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение, а 11 марта – пандемией [22].

В РФ первые случаи заболеваний новой коронавирусной инфекцией были зарегистрированы 31 января 2020 г. в Забайкальском крае у двух китайских рабочих. Затем заболевшие появились среди граждан РФ, возвратившихся из поездок по европейским странам, которые в начале развития пандемии составили основную массу заболевших. К концу марта (23.03.2020) в РФ было зарегистрировано 2 438 больных COVID-19, проживающих в 47 субъектах РФ. Наиболее высокая заболеваемость отмечалась в самых крупных мегаполисах страны (г. Москва, г. Санкт-Петербург), которые одновременно являются наиболее крупными транспортными узлами страны. Особенностью начала эпидемии COVID-19 в РФ стал завоз вируса SARS-CoV-2 через крупные аэропорты г. Москвы и г. Санкт-Петербурга, которые явились основными входными воротами для нового коронавируса и определили последующее пространственно-временное распространение COVID-19 по территории РФ. Основная масса больных COVID-

19 была сосредоточена в г. Москве (262 чел. – 59,8%), Московской области (35 чел. – 8,0%) и Санкт-Петербурге (16 чел. – 3,7%). К концу декабря 2020 г. в России было зарегистрировано 1 176 286 случаев заболеваний: В Москве – 292 601 чел., в Московской области – 73 602 чел., в Санкт-Петербурге заболели 43 021 чел., Ленинградской области – 8 174 чел. [23, 24]. Случаи заболеваний фактически регистрировались во всех субъектах.

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 по-прежнему продолжает оставаться одной из важнейших ключевых медицинских и социальных проблем. Число заболевших COVID-19 в мире приближается к 700 миллионам, а число летальных исходов достигло почти 7 миллионов. Вновь появляющиеся новые штаммы коронавируса SARS-CoV-2 вызывают подъемы заболеваемости COVID-19, что создает угрозу здоровью населения и делают проблему еще более актуальной [25]. В лидеры по числу заболевших COVID-19 и умерших на 31 декабря 2022 г. вошли США, Индия, Франция, Германия, Бразилия, Япония, Республика Корея, Италия, Великобритания и Россия (Таблица 1).

Таблица 1 – Число заболевших и умерших от COVID-19 по странам на 31.12.2022

Страна	Число заболевших	Число умерших
США	100 734 442	1 092 661
Индия	44 678 158	530 699
Франция	39 498 188	163 003
Германия	37 345 969	161 321
Бразилия	36 331 281	693 853
Япония	29 127 212	56 982
Республика Корея	29 059 273	32 156
Италия	25 143 705	184 642
Великобритания	24 365 688	213 997
Россия	21 798 509	393 712

В распределении по странам отмечается неравенство в различиях показателей заболеваемости COVID-19. Наиболее высокая заболеваемость

отмечена по итогам 2022 г. в Индонезии (880645,7), Германии (675728,2), Эстонии (653553,0), Монако (543013,1), Латвии (280631,9), Мальте (261778,8) на 100 тыс. населения, соответственно, самая низкая в КНДР (26,1), Шри-Ланке (48,6), Украине (51,3), Нидерландах (131,4), Азербайджане (159,8) на 100 тыс. населения, соответственно. РФ занимает 10-ое место в мире по общему числу зарегистрированных случаев, 72-ое место по показателю заболеваемости на 100 тыс. населения, 4-ое место по абсолютному числу летальных исходов и 48-ое место по смертности (на 100 тыс. населения). При этом в РФ зарегистрировано 21 798 509 миллиона больных, а летальных исходов более 393 712 тысяч (Таблица 2) [26].

Таблица 2 – Число заболевших и умерших COVID-19 в регионах РФ

Регионы России	Число заболевших	Число умерших
Москва	3 300 403	47 477
Санкт-Петербург	1 827 585	36 577
Московская область	1 128 134	15 457
Свердловская область	563 427	10 904
Нижегородская область	501 082	11 809
Самарская область	491 525	8 187
Воронежская область	470 732	8 599
Пермский край	455 037	9 175
Ростовская область	438 594	11 080

Среди субъектов РФ за период 2020-2022 гг. самыми неблагополучными по заболеваемости COVID-19 оказались г. Санкт-Петербург (33942,6), Ямало-Ненецкий АО (27442,5), Республика Карелия (26688,8), г. Москва (26079,7), Архангельская область (24136,4), Республика Коми (23654,5), Саха (22103,1), Калмыкия (21976,5), Воронежская область (20416,8), Псковская область (20302,8) на 100 тыс. населения, соответственно [24]. По уровню летальности (%) первые ранговые места в РФ заняли Республика Чувашия (4,36), Республика Дагестан (3,53), Краснодарский край (3,24), Ставропольский край (2,91), Тульская область

(2,85), Алтайский край (2,8), Пензенская область (2,79), Республика Северная Осетия - Алания (2,76), Красноярский край (2,63), Волгоградская область (2,61).

За период с 2020 г. по 2022 г. число заболевших COVID-19 в мире выросло в 4,5 раза с 83 793 960 до 376 318 221 случаев заболеваний, в РФ в 6,9 раз с 3 159 000 до 21 798 509 случаев. Динамика заболеваемости COVID-19 в мире характеризуется периодическими подъемами и спадами заболеваемости, различной продолжительности и интенсивности с различным началом и окончанием периода, что связано как с появлением и циркуляцией новых вариантов вируса SARS-CoV-2, так и с проведением противоэпидемических мероприятий, состоянием здравоохранения, экономики, демографическими особенностями и др. За прошедшие три года пандемии в мире в течение заболеваемости COVID-19 отмечено 6 периодов, во время которых происходил рост и снижение [27].

На территории РФ также, как и в мире отмечается периодичность подъемов и спадов заболеваемости COVID-19 [28, 29]. За 2020-2022 гг. выявлено шесть периодов, обусловленных закономерностями, присущими эпидемическому процессу COVID-19, а также влиянием проводимых профилактических и противоэпидемических мероприятий. Первый периодический подъем роста заболеваемости начался с марта 2020 г. и продолжался до декабря 2020 г. Характерной особенностью этого этапа стало введение строгих противоэпидемических режимно-ограничительных мероприятий по всей стране, которые основывались на неспецифической профилактике, а с декабря – мер по специфической профилактике. Второй период и все последующие, были связаны как с проведением специфической профилактики, так и появлением, циркуляцией различных новых вариантов вируса SARS-CoV-2, пришедших на смену «Уханьскому» вирусу, таких как «Альфа», «Дельта», «Омикрон» [28].

Одной из важнейших составляющих эпидемического процесса является возрастно-гендерная характеристика заболевших COVID-19. По данным ВОЗ известно, что во всех странах в эпидемический процесс COVID-19 включены все возрастные группы населения, но в различной степени. В самом начале развития пандемии по данным ВОЗ на август 2020 г. среди заболевших превалировало

население в возрасте от 20 до 69 лет, доля которого в структуре всей заболеваемости COVID-19 составила 69,3%. Более возрастное население (65+) в структуре заболевших составляло около 15,9%. В меньшей степени болезни были подвержены дети до 14 лет (4,7%) и подростки до 19 лет (4,1%). Самый низкий удельный вес пострадавших был отмечен в возрастной группе до 9 лет – 2,8% [30]. В структуре заболевших по возрасту в других странах было аналогичное распределение заболевших COVID-19. В Италии доля лиц больных в возрасте от 20 до 59 лет составила 57,7%, от 60 и старше лет 27,8%, в т.ч. 40-49 и 50-59 лет – 16,0 и 17,5% в общей заболеваемости, соответственно. В меньшей степени болели дети в возрасте 0-9 лет и пожилое население старше 90 лет, их доля в структуре заболевших составила 5,1% и 2,2%, соответственно [31]. В Южной Корее удельный вес больных COVID-19 в возрасте от 20 до 69 по состоянию на 21 марта 2021 г. составлял 76,9%, доля детей в возрасте до 10 лет и взрослых старше 80 лет – 4,2% и 4,7%, соответственно. В Германии наибольший удельный вес больных COVID-19 составили лица возрастной группы от 35 до 59 лет – 38,3%, далее лица в возрасте от 15 до 34 лет – 29,2%, от 60 до 79 лет – 15,0%, от 80 лет и старше – 8,4% и наименьший удельный вес пришелся на детей от 0 до 4 лет – 2,3% [32]. В США наибольшую долю в общей структуре заболевших составляли лица от 50 до 64 лет – 20,5% и от 18 до 29 лет – 22,4%. Наименьшее число больных COVID-19 в США пришлось на возраст от 0 до 4 лет, а их доля составила 2,0%, от 65 лет и старше – 13,8% [33]. В Австрии доля больных COVID-19 возрастной группы от 25 до 54 лет в общей структуре больных новой коронавирусной инфекцией составила 48,7%, 45-54 – 17,5%, доля детей до 14 лет – 8,6%, от 65 и старше лет – 11,7 % [34]. В РФ в структуре заболевших COVID-19 по возрасту за 2020-2022 гг. отмечено, что преимущественно поражаемым контингентом были лица от 30 до 64 лет, которые составили 64,3%. Доля лиц, заболевших COVID-19 в 2020 г. в возрасте от 30 до 49 лет составила – 35,2% и от 50 до 64 лет – 29,1%, в 2021 г. – 33% и 24%, соответственно. Дети и подростки в структуре больных коронавирусной инфекцией стабильно составляли небольшой процент – 9,9%, 10,1% и 15,7% в 2020, 2021 и 2022 гг., соответственно [35-37].

По данным ВОЗ в структуре заболевших COVID-19 по гендерному признаку превалировал удельный вес заболевшего мужского населения. В 2020 г. доля заболевших мужчин составила 51,5% и 48,5% – женщин, в 2021 г. – 50,9% против 49,1%, соответственно [30]. Удельный вес заболевших COVID-19 мужчин в 2020 г. превалировал в возрастной категории до 80 лет и составлял около 66,0%. Однако, в возрасте от 80 лет и старше доля больных женщин оказалась выше 65% против 35% мужчин, что связано со значительным перевесом женского населения в старших возрастах. В возрастной категории от 15 до 24 лет в 2020 г. превалировала доля заболевших женщин, незначительно превышая мужчин и составляла – 51,0% [30]. Аналогичное распределение по гендерному признаку в общей структуре больных COVID-19 отмечалось в таких странах как Германия, Китай, Южная Корея и ряде других [38-41]. В США мужчины составили 47,8% (данные на 2020 г.), женщины 52,2% [42]. При этом во всех возрастных группах удельный вес больных COVID-19 женщин незначительно превышал таковой среди заболевших мужчин. Исключение составила возрастная группа от 0 до 4 лет, в которой преобладали лица мужского пола (51,7%). В то же время в возрасте от 85 и старше среди заболевших женщины составили 65,8% [42]. В РФ в структуре всех больных COVID-19 превалировало женское население. Так, в начале пандемии 46,7% составляли мужчины и 53,3% женщины (по состоянию на 15.06.2020 из 545 548 случаев) [43]. По итогам 2021 г. в РФ среди заболевших COVID-19 женщины старше 18 лет составляли 60% и мужчины старше 18 лет – 40% [36].

Оценка показателей летальности и смертности свидетельствуют о неоднозначности ситуации. В мире среди умерших от коронавирусной инфекции COVID-19 наиболее подвержено риску пожилое население от 65 лет и старше, а самой критической возрастной группой – 80 лет и старше. Наиболее пострадавшим регионом мира стал Европейский, где регистрировалось больше всего летальных исходов среди населения пожилого возраста. В Италии летальность людей в возрастной группе от 80 до 89 лет составила 19,7%, а у лиц старше 90 лет этот показатель достиг 27,3%. В то же время у людей в возрасте до 60 лет летальность составляла менее 1% [44]. Почти не было умерших среди возрастной категории от

0 до 39 лет. Общая летальность в мае 2021 г. в Италии составила 3%, что оказалось значительно выше показателей большинства стран мира [44]. В Германии больше всего умирали люди в возрасте 90 лет и старше [45]. В Швейцарии наиболее уязвимыми к вирусу оказались старшие возрастные группы, а наибольшее число смертей было зарегистрировано среди возрастной группы 80 лет и старше. В Испании доля умерших старше 80-ти лет составила 21,0% [46]. В Китае в возрастной группе пожилого населения 80 лет и старше – 14,8%. Позже, при пересмотре статистических данных по числу погибших к марту 2021 г. показатель составил 4,8%, но остался выше общемирового уровня на 2,2% [38]. В Южной Корее летальность среди умерших в возрасте от 80 лет и старше составила 20,5%, 70-79 лет – 6,4%, 60-69 лет – 1,2%, 50-59 лет – 0,3%, 40-49 лет – 0,1%, 30-39 лет – 0,05%, 20-29 лет – 0,02% (на 24 марта 2021 г.) [47]. На начало пандемии в РФ самая высокая летальность отмечалась в возрастной категории лиц от 65 лет и старше и составляла 4,8%, от 50 лет и старше – 1,2%, у лиц молодого возраста до 18 лет была самой низкой – 0,04%. В гендерном распределении летальность была выше среди лиц мужского пола – 1,6%, а среди женщин – 1,1% [48].

Таким образом, случаи заболеваний новой коронавирусной инфекцией продолжают регистрироваться повсеместно. Динамика заболеваемости COVID-19 характеризуется периодическими подъемами и спадами, различной продолжительности и интенсивности с различным началом и окончанием периода, что связано как с появлением новых штаммов вируса SARS-CoV-2, так и с проведением противоэпидемических мероприятий, состоянием здравоохранения, экономики, демографическими особенностями и др. По данным ВОЗ в эпидемический процесс COVID-19 в различной степени вовлечены возрастные группы населения, при этом доля заболевших детей с каждым годом увеличивается, что требует изучения. Отмечена неоднозначность ситуации по летальности и смертности в разных странах, что также требует дополнительного изучения.

1.2. Особенности проявлений эпидемического процесса новой коронавирусной инфекции COVID-19 в группе риска – медицинские работники

Медицинские работники (МР) в силу своей профессиональной деятельности остаются одной из самых значимых групп риска заражения новой коронавирусной инфекцией. При этом вне зависимости от вида оказываемой медицинской помощи, они на любом этапе своей работы с пациентами будут иметь более высокий шанс заболеть по сравнению с другими профессиональными категориями [49, 50].

Основным механизмом инфекции COVID-19 является аэрозольный, а основными путями передачи являются воздушно-капельный, воздушно-пылевой. Также установлена роль контактного механизма передачи для инфекции COVID-19. Помимо указанных механизмов и путей передач вируса SARS-CoV-2, в меньшей степени ученые рассматривают фекально-оральный [51]. Для МР наиболее актуальными путями передачи инфекции COVID-19 являются воздушно-капельный и воздушно-пылевой пути. При тесном контакте с человеком, у которого имеются симптомы респираторного заболевания реализуется воздушно-капельный путь передачи. При чихании или кашле источник инфекции образует вокруг себя аэрозоль, который содержит вирусные частицы [51]. При высыхании каплей слизи жизнеспособный вирус SARS-CoV-2 может сохраняться до 3 суток, в последствии оседая на различных объектах, таким образом реализуется воздушно-пылевой путь передачи [52]. При контактном механизме передача вируса возможна при прямом контакте с инфицированным человеком при объятиях, рукопожатии и т. д. и при опосредованном контакте, когда передача реализуется через различные неодушевленные предметы: в МО через изделия медицинского и немедицинского назначения, находящиеся по близости от инфицированного человека и контаминированные возбудителем. Не исключается, но маловероятен фекально-оральный механизм передачи вируса, т. к. у больных с COVID-19 до

месяца при исследовании фекалий определяется наличие РНК вируса SARS-CoV-2 [53].

У сотрудников МО резко выражен фактор внутрибольничного инфицирования вирусом SARS-CoV-2 в результате длительного контакта с инфицированными пациентами, в т. ч. в малосимптомной форме заболевания, недостаточной обеспеченности или отсутствием СИЗ и неправильного их использования, некачественного инфекционного контроля, несоблюдение правил личной гигиены, недостаточного выполнения медиками противоэпидемических мероприятий, а также увеличения продолжительности рабочего времени, повышенной нагрузки на работников здравоохранения, отсутствия отдыха, в связи с недостаточным количеством сотрудников и т. д. [53-56]. Исследования показывают, что чаще всего условиями заражения является: тесный контакт с больными – 51,6% и несвоевременное выявление и изоляция источника инфекции – 21,2% [49]. При этом заболевание COVID-19 сотрудников МО чаще было вызвано передачей инфекции через аэрозоли – 94,0%. В России было подтверждено, что при оказании медицинской помощи пациентам с подтвержденным COVID-19 в 3,34 раза увеличивает риск заражения сотрудника [55].

В зависимости от профессиональной деятельности выделяют три группы риска МР:

1. Чрезвычайно высокого профессионального риска, например, сотрудники специализированных инфекционных стационаров, перепрофилированных для лечения пациентов с COVID-19, сотрудники патологоанатомических отделений, выполняющих вскрытие трупов людей, умерших от COVID-19;

2. Высокого профессионального риска: врачи скорой медицинской помощи; сотрудники перепрофилированных медицинских организаций; сотрудники приемных отделений, МО, оказывающих помощь больным с заболеваниями органов дыхания, реанимационную и специализированную помощь; сотрудники поликлиник, ФАПов, оказывающих медицинскую помощь на дому лицам с признаками инфекционных заболеваний; лица, проводящие текущую и

заключительную дезинфекцию при наличии или после убытия больных COVID-19; МР специализированных хирургических бригад.

3. Среднего профессионального риска: все медработники, включая сотрудников обсерваторов и лиц, осуществляющих медицинское наблюдение за клинически здоровыми лицами на дому [49].

Общее число случаев заболеваний новой коронавирусной инфекцией среди МР в мире, а также число умерших от COVID-19 доподлинно неизвестно, поскольку многие страны не делают их общедоступными. В основном сведения представлены единичными исследованиями по отдельным лечебно-профилактическим учреждениям. Первыми странами, которые предоставили данные в ВОЗ о заболеваемости и смертности среди МР были Китай и Италия [56]. К 11 февраля 2020 г. по данным Центра по контролю и профилактике заболеваний в Китае COVID-19 заболели 1716 медицинских работников, что составило – 3,8% от всех случаев заболеваний в стране, к началу марта число больных медиков достигло 3300 человек, а их удельный вес в структуре всей заболеваемости коронавирусной инфекцией COVID-19 увеличился и составил 4,1% [57]. В Италии с февраля по апрель 2020 г. на пике пандемии было зарегистрировано более 12 680 инфицированных МР, а по состоянию на июль 2021 г. число случаев заболеваний COVID-19, зарегистрированных среди категории медработников достигло 138 129 человек [58]. В США к 16 июля 2020 г. среди МР было зарегистрировано 100 570 случаев COVID-19, а самый высокий удельный вес больных в общей структуре заболевших МР был отмечен среди сотрудников, относящихся к прочим работникам здравоохранения – 32,1%, доля медицинских сестер составила – 29,5%, врачей – 3,2% [59]. По данным ВОЗ на октябрь 2020 г. в странах Европейского и Американского регионов от всех зарегистрированных около 14% случаев COVID-19 приходилось на МР [60].

Результаты обследования МР на специфический вирусный белок – нуклеокапсидный антиген SARS-CoV-2 в мазке биоматериала по данным метаанализа за 2019-2020 гг. по разным странам показали, что общая доля МР, имеющих положительные результаты обследования среди всех пациентов с

COVID-19, составила 10,1% (95% ДИ: 5,3-14,9). Эта доля варьировала в зависимости от страны исследования, т. е. в Китае – 4,2%, 95% ДИ: 2,4-6,0; США – 17,8%, 95% ДИ: 7,5-28,0; Италии – 9,0%, 95% ДИ: 8,6-9,4 [61].

Многие МР перенесли заболевание со слабовыраженной симптоматикой. О встрече МР с вирусом свидетельствуют данные лабораторных исследований при определении IgG к SARS-COV-2. В Швеции при обследовании МР было обнаружено, что 18,0% сотрудников имели IgG к SARS-COV-2, в Германии – 1,6%, Бельгии – 6,4%, Дании – 3,4%, в Италии наличие антител IgG к SARS-COV-2 было выявлено у 20,65% помощников здравоохранения, 16,89% врачей, 15,84% медсестер и 8,57% административного персонала [62-66]. По данным обзора и анализа научных данных по базам данных *pubmed* и *e.library* о распространённости COVID-19 у МР с января по ноябрь 2020 г. преваленс инфекции SARS-CoV-2 по результатам ПЦР исследования, в общей популяции МР составлял около 4,8%. Распространённость бессимптомного носительства вируса равнялась 2,4-3,7%. В случаях наличия респираторных симптомов положительный результат ПЦР-теста регистрировали у 14,0-15,4%. При этом отмечено увеличение доли положительных результатов с течением времени по мере развития эпидемии с 5% до 20% [67]. Было также установлено, что антитела класса G к Spike SARS-CoV-2 выявляли у 6,4-31,6% обследованных МР, при этом доля лиц с положительными результатами из числа сотрудников стационаров составила 10,8% [68]. Уровни антител МР в зависимости от вида выполняемой работы различались. Доля сотрудников, у которых были обнаружены антител класса G была наибольшей у среднего медицинского персонала – 13,7%, в отделениях неотложной помощи – 17,5-33,3%, наименьшей – в отделениях педиатрии (5,8%), рентгенологии (7,0%), анестезиологии и реанимации (6,7-14,8%), у административного персонала (6,8%) [64, 69-72].

В РФ по итогам 2020 г. в общей структуре всех заболевших COVID-19 удельный вес МР составил 9,8%, в 2021 – 7,2% [35, 36]. О высокой заболеваемости МР свидетельствуют отдельные публикации [73]. Так, например, известно, что в Кемеровской области с 9 апреля по 31 августа 2020 г. были инфицированы 420

работников МО, из которых 353 человека – непосредственно МР врачи, средний и младший медперсонал, 155 из них были госпитализированы. Среди госпитализированных пациентов преобладал средний медицинский персонал (49,6%) и младший медицинский персонал (20,6%) [74]. О высокой инфицированности сотрудников МО в РФ свидетельствуют данные их обследования. В широкомасштабных популяционных исследованиях, проводимых по проекту Роспотребнадзора, с положительными результатами на антитела доля сотрудников здравоохранения в РФ была отмечена на уровне 27,1%. Наибольший показатель был отмечен в возрастных группах от 18 до 29 лет и от 60 до 69 лет и составлял 21% и 18,2%, соответственно [55]. В Казани с положительными результатами на наличие антител класса G к вирусу SARS-COV-2 доля МР составила 16,4%, при этом значения варьировали в диапазоне 3,3-30,8% в зависимости от типа МО [75].

Одной из важнейших проблем является высокая регистрация летальных исходов среди МР с самого начала пандемии. На 74-й Всемирной ассамблее здравоохранения Генеральный директор ВОЗ Тедрос Аданом Гебрейесус сообщил, о том, что в мире умерло от COVID-19 не менее 115 тысяч МР [60]. О случаях летальных исходов от COVID-19 среди МР вначале пандемии также сообщили Китай и Италия. По данным центра по контролю и профилактике заболеваний в Китае от COVID-19 к 11 февраля 2020 г. умерло 5 человек, что составило 0,3% от всех случаев умерших в результате COVID-19. В Италии за период с февраля по апрель 2020 г. умерло 126 МР, в т. ч. 100 врачей и 26 медсестер [76]. По данным мета-анализа 11 исследований за 2019-2020 гг. доля умерших МР от COVID-19 составила – 0,3%, (95% ДИ:0,2–0,4) ($p < 0,001$), а среди других пациентов – 2,3%, (95% ДИ:2,2-2,4) [61]. В Северной и Южной Америке среди профессиональных МР за период от начала пандемии и до сентября 2020 г. было зарегистрировано 2500 случаев смертей от новой коронавирусной инфекции. Почти 85,0% всех смертей среди МР от COVID-19 в мире пришлось на США и Мексику [77]. В Великобритании в период с 25 марта по 13 мая 2020 г. среди МР, работающих и оказывающих помощь больным в КОВИД-госпиталях, было зарегистрировано 147

летальных исходов от новой коронавирусной инфекции: 19,1% среди врачей, 42,9% среди медицинских сестер и 38,1% среди вспомогательного медицинского персонала [56].

Точных официальных сведений по числу летальных исходов среди работников МО в РФ нет, имеются только отдельные публикации. На территории Кемеровской области среди работников МО заболевших COVID-19 в 2020 г. летальные исходы были зафиксированы у 1,2% лиц [74]. Согласно «Списка памяти» зарегистрировано 1500 умерших врачей и медицинских сестер от COVID-19. Крупнейшими очагами распространения инфекции COVID-19 с наибольшим числом умерших стали: Москва, Московская область, Санкт-Петербург и Дагестан [78].

Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что среди МР регистрируется высокая заболеваемость и инфицированность COVID-19, имеют место летальные исходы. Однако, эти сведения не отражают действительное состояние проблемы COVID-19 среди данной категории, поэтому необходимо проведение дополнительных исследований.

1.3. Вакцины против новой коронавирусной инфекции COVID-19

Одним из важнейших направлений в борьбе с инфекциями является воздействие на третье звено эпидемического процесса, т. е. проведение мероприятий по повышению устойчивости людей к возбудителю, что возможно как за счет формирования пассивного иммунитета (после перенесенного заболевания), так и активного (массовая вакцинация населения). Разработка и внедрение вакцин против новой коронавирусной инфекции осуществлялись в условиях быстрого распространения инфекции COVID-19 с использованием различных технологических платформ, лежащих в основе их конструирования и производства.

Необходимо отметить, что первые вакцины были направлены против уханьского штамма [79].

17 декабря 2021 г. ВОЗ одобрила и рекомендовала для экстренного применения следующие вакцины: от Pfizer/BioNTech, Janssen (принадлежит корпорации Johnson & Johnson), два варианта препарата от AstraZeneca и разработанную американской компанией Moderna, китайские Sinopharm и Sinovac, а также индийские Covaxin и Covishield. К июлю 2021 г. были зарегистрированы 22 различные вакцины, а в 2022 г. 172 вакцины-кандидата находились на стадии клинических исследований и 199 – на стадии доклинических исследований [80]. На территории РФ зарегистрировано несколько вакцинных препаратов для специфической профилактики COVID-19: Гам-КОВИД-Вак (торговая марка «Спутник V»), «ЭпиВакКорона», «Спутник Лайт», «ЭпиВакКорона-Н», «КовиВак», Гам-КОВИД-Вак М (торговая марка «Спутник М»), «Салнавак», Назальная вакцина Гам-КОВИД-Вак (торговая марка «Спутник V»), Ad5-nCoV, «Конвасэл» [81]. Имеется несколько типов вакцин (РНК-вакцины, векторные, инактивированные) для проведения массовой иммунизации, которые разрабатываются на разных технологических платформах, у каждой из которых есть преимущества и недостатки [82].

Вакцина BNT162b2 производителя Pfizer/BioNTech. Данная вакцина разработана немецкой биотехнологической компанией BioNTech при сотрудничестве с американской Pfizer и китайской Fosun Pharma. Эта вакцина представляет собой мРНК-вакцину. Данная вакцина обладает возможностью быстрого преобразования в случае проявления мутационной изменчивости вируса SARS-CoV-2, которая вызовет появление нового варианта вируса [83, 84]. Эффективность данной вакцины в начале клинических исследований составила более 90%, в последующем достигла 95% [85, 86]. Для лиц старше 65 лет эффективность данной вакцины составила 94% [82]. Специфические антитела после вакцинации сохранялись на высоком уровне в течении 4-5 месяцев [82]. Результаты исследований безопасности и эффективности вакцины на 43 448 участниках показали 95% эффективность в предотвращении инфицирования

COVID-19. Эффективность вакцины в определяемых подгруппах (возраст, пол, раса, этническая принадлежность, ожирение, наличие сопутствующих заболеваний) оказалась в пределах от 90 до 100% [87]. Эффективность серии первичной иммунизации BNT162b2 против тяжелого заболевания, госпитализации или смерти оставалась высокой: 91,5% – против бессимптомной формы SARS-CoV-2, 97,0% – в отношении симптоматического COVID-19, 97,2% – в отношении госпитализации, 97,5% – в отношении тяжелой или критической госпитализации, 96,7% – относительно смертности [88]. Оценка эффективности данной вакцины у 2260 подростков показала более высокий иммунный ответ у лиц подросткового возраста. Эффективность вакцины через 7 дней после введения второй дозы составила 100% [89]. В связи с тем, что эффективность снижается до 47% через 6 месяцев после введения второй дозы, было проведено исследование эффективности третьей дозы вакцины. Третья доза препарата BNT162b2, введенная в среднем через 10,8 месяца, продемонстрировала 95,3% эффективность, а через 5 месяцев – 93%, при этом в 92% обеспечивала защиту против тяжелого COVID-19 и в 81% против смерти по сравнению с двумя дозами [90, 91]. В США эффективность мРНК вакцины Pfizer в проспективном исследовании 3950 медицинских работников составила 90%. Ее эффективность составила – 74,7% в начале программы вакцинации и 53,1% после распространения штамма Дельта. В Израиле эффективность двух доз Pfizer превышала 90%, после появления в стране Дельта-варианта эффективность вакцины снизилась до 64%, в тоже время эффективность против госпитализации и тяжёлых случаев коронавируса оставалась высокой [92]. В исследовании при участии 20 человек, было показано, что вакцина BNT162b2 является эффективной в отношении штаммов коронавируса, обнаруженных в Великобритании и Южно-Африканской Республике (ЮАР), имеющих мутацию N501Y [93]. В ходе масштабной вакцинации препаратом BNT162b2 были отмечены существенные побочные эффекты: 29 летальных случаев в Норвегии и 55 в США, у 13 граждан Израиля случаи паралича лица, однако прямой связи между вакцинацией и осложнениями не было найдено [82].

Вакцина mRNA-1273 производителя Moderna. В период с 27 июля по 23 октября 2020 г. в общей сложности 30 420 участников были рандомизированы. Вакцина показала 94,1% эффективность против COVID-19, для лиц старше 65 лет она составила 86,4% [94]. Вакцинация особой группы риска (3950 медицинских работников) показала эффективность 90% после двух доз и после одной дозы вакцины – 80% [95]. По результатам исследования специфические антитела после введения двух доз сохранялись на высоком уровне в течении 6 месяцев. При введении третьей дозы вакцинного препарата у реципиентов трансплантата (120 участников) показало, что иммунный ответ усиливается и в целом хорошо переносится [96]. Одним из существенных недостатков вакцины, как и других РНК вакцин является требование соблюдения температурного режима -70°C , что осложняет транспортировку вакцины и возможность соблюдения требований холодной цепи на всех этапах ее перемещения.

Vaxzevria (название исследования: AZD1222 ChAdOx1 nCoV-19) или Covishield, разработанная Оксфордским университетом и компанией AstraZeneca. Данная вакцина против COVID-19 разработана Оксфордским университетом и компанией AstraZeneca. Векторная вакцина, в которой использован аденовирус шимпанзе ChAdOx1 [97]. По результатам III фазы клинических исследований вакцины была установлена ее различная эффективность. Вакцинация 8895 участников первой и второй дозами препарата продемонстрировала эффективность – 62% [98]. На 2741 добровольце эффективность вакцины составила 90%. Средняя эффективность вакцинного препарата AZD1222 определена как 70% [82, 98]. Данные эффективности вакцины, основанные на 32 449 участниках, показали 79% эффективность в предотвращении симптоматического COVID-19 и в 100% против тяжелого или критического заболевания и госпитализации, 80% у участников в возрасте 65 лет и старше [99]. В слепом рандомизированном исследовании у медицинских работников введение третьей дозы показало увеличение титра нейтрализующих антител и способности защищать антител против вариантов SARS-CoV-2, в том числе варианта Омикрон [100]. Эпидемиологическая эффективность вакцины AstraZeneca ChAdOx1 nCoV-19 против варианта B.1.351

составила всего 10,4%. В ряде стран (Германия, Франция, Италия и др.) был введен временный запрет на применение данной вакцины в связи с сообщениями о развитии тромбоэмболии вакцинированных. ЮАР приостановила применение из-за неэффективности препарата против южноафриканского штамма вируса SARS-CoV-2 [101].

Вакцина Ad26.COV2.S производителя Johnson & Johnson совместно с Janssen-Cilag International N.V. Вакцина Ad26.COV2.S разработана компанией Johnson&Johnson совместно с Janssen-Cilag International N.V. Это векторная вакцина на основе рекомбинантного аденовируса человека 26 типа [82]. В клинических испытаниях фазы III в разных регионах вакцина показала эффективность от 57% до 72% [102]. В клинических исследованиях, в которых приняли участие более 43 тысяч человек, была продемонстрирована различная эффективности: страны Южной Африки – 57%, Южной Америки – 66%, США – 72% [82]. Было также показано, что Ad26.COV2.S защищал от COVID-19 средней и тяжелой степени тяжести после введения через 14 дней (эффективность 66,9%) и через 28 дней после введения (эффективность 66,1%) [103]. Похожие данные получены после одной дозы вакцины: защиту составила 52,9% от COVID-19 средней и тяжелой степени, эффективность против тяжелого критического заболевания была выше 74,6%. В США, где появился альфа-вариант эффективность вакцины против COVID-19 средней и тяжелой степени составила 69,7% [103].

Вакцина «Гам-КОВИД-Вак», разработанная Национальным исследовательским центром эпидемиологии и микробиологии имени Н. Ф. Гамалеи. Комбинированная векторная вакцина, в которой в качестве вектора применялся аденовирус, в геном которого встроен ген SARS-CoV-2 [82]. Данная вакцина стимулирует клеточный и гуморальный иммунитет за счет естественных механизмов иммунитета человека.

Это первая вакцина в мире, зарегистрированная от коронавируса. По состоянию на июнь 2021 года вакцина «Спутник V» была зарегистрирована в 67 странах [104]. Эффективность вакцины при участии в клинических исследованиях

14 964 человек в группе «с введением вакцины» и 4902 в группе «плацебо» составила 91,6% [7]. Вакцинация двумя дозами «Спутник V» 238 медицинских работников показала, что у 90% участников определялся уровень антител RBD к SARS-CoV-2 и нейтрализующих антител к SARS-CoV-2. Общая частота побочных эффектов была выше, чем промежуточные результаты рандомизированных контролируемых испытаний, но в целом результаты подтвердили сообщения производителя о высокой гуморальной иммуногенности вакцины против COVID-19 [14]. Согласно исследованиям НИЦЭМ им Н.Ф. Гамалеи вакцина «Спутник V» также оказалась эффективной в отношении новых штаммов коронавируса [9]. Вакцинированные препаратом «Спутник V», а затем переболевшие COVID-19, показали 100% высокое содержание IgG к S-белку SARS-CoV-2 в сыворотках крови и наличие напряженного поствакцинального иммунитета в течение полугода [3]. Эффективность защиты вакцины от госпитализации с COVID-19 составила 85,9% для тех, кто получал более одной дозы, 87,6% и 97,0% для тех, кто получал более двух или трех доз. «Спутник V» имеет также высокую защитную эффективность от госпитализации с COVID-19 в случае инфицирования вариантом «Омикрон» [10]. Вакцинация «Спутником V» приводит к формированию IgG высокой avidности, сохраняющихся по крайней мере 6 месяцев. Продемонстрировано также высокое содержание уровней антител на протяжении 4–6 месяцев после вакцинации, коррелирующих с протективным иммунитетом [5].

Вакцина «Спутник Лайт» представляет собой первый компонент вакцины «Гам-КОВИД-Вак» и предполагает однократное введение. Вакцина продемонстрировала формирование гуморального иммунитета у 96,7%. Иммунизация вакциной «Спутник Лайт» лиц, у которых есть предсуществующий иммунитет к SARS-CoV-2, позволяет более чем в 40 раз увеличить уровень специфических IgG у 100% вакцинированных уже на 10-й день [105]. «Спутник Лайт» показал свою безопасность и высокую эффективность в комбинации с вакцинами AstraZeneca, Sinopharm и Moderna в совместных клинических международных исследованиях [106].

Вакцины *BBIBP-CorV*, и *CoronaVac*, разработанные китайскими биофармацевтическими компаниями *Sinopharm* и *Sinovac*, соответственно. Эти препараты относятся к инактивированным вакцинам. Эффективность вакцины *BBIBP-CorV* составила 79,3%, а *CoronaVac* – 97%. Побочных эффектов в ходе исследований отмечено не было [82]. В ходе масштабного клинического испытания третьей фазы, проведенного в Бразилии, было установлено, что эффективность двух доз вакцины спустя 14 дней после получения второй дозы составляет 50,4%. Однако данные разнятся: в Индонезии и Турции эффективность вакцины – 65,3% и 91,5%, соответственно [107]. В результате 3 фазы испытаний, принимали участие свыше 10 тыс. добровольцев в возрасте от 18 до 59 лет и эффективность вакцины составляла 83,5% [108]. ВОЗ одобрила вакцину для использования в чрезвычайных случаях 1 июня 2021 года.

Стоит отметить, что с появлением новых штаммов вируса SARS-CoV-2 снижается нейтрализующая активность поствакцинальных антител. После вакцинации препаратом AZD1222 нейтрализующая активность антител в отношении варианта Альфа (B.1.1.7) снижается в среднем в 2-4 раза [109]. Вариант бета (B.1.351) отличается повышенной устойчивостью по отношению к нейтрализующей активности постинфекционных антител, нейтрализующая активность антител после вакцинации препаратами Тозинамеран (Pfizer/BioNTech), AZD1222 (AstraZeneca), Ad26.COV2.S (Johnson&Johnson) и mRNA-1273 (Moderna) снижается в среднем в 2-8 раз [110]. В отношении варианта гамма нейтрализующая активность поствакцинальных (AZD1222, Ad.26.COV2.S, mRNA-1273) антител снижается в 2-8 раз. Дельта вариант снижает нейтрализующую активность постинфекционных и поствакцинальных антител [111]. Иммунитет после иммунизации вакциной Гам-КОВИД-Вак в отношении базового и дельта штаммов SARS-CoV-2 с течением времени снижается, но сохраняется у большинства вакцинированных в течение 180 дней [112]. Вакцины AZD1222 (AstraZeneca), BBV152 (Bharat Biotech) и mRNA-1273 (Moderna) оказались на 10-20% менее эффективны в отношении варианта Дельта по сравнению с предыдущими вариантами. Эффективность вакцины Тозинамеран

(Pfizer/BioNTech) снизилась на 20-30%. Нейтрализующая активность постинфекционных антител уменьшилась в 4-6 раз по сравнению с базовым вариантом D614G [113]. Однако, несмотря на снижение эффективности вакцин в отношении варианта дельта, они по-прежнему снижают риск тяжелого течения заболевания. Риск госпитализации для людей, получивших хотя бы первый компонент вакцины, снижался на 75%, по сравнению с не вакцинированными. У тех же, кто получили оба компонента, вероятность госпитализации снижалась на 94% [114].

На конец 2022 года (31 декабря) 68,2% населения мира получили хотя бы одну дозу вакцины против COVID-19. Наиболее высокий охват вакцинацией отмечен в ОАЭ – 91%, Португалии – 87,5, Чили – 84,9, Бруней – 84,0, Сингапур – 83,4, Мальта – 82,5, Куба – 82,4, Испания – 79,6, Малайзия – 78,6, Япония – 77,8, Катар – 77,0, Исландия – 77,0, Израиль – 62,8, США – 60,6, Чехия – 60,5, Турция – 60,3, Венгрия – 60,3, Эстония – 60,2. Более низкий охват прививками отмечен в Руанда – 30,0, Грузия – 28,1, Таджикистан – 27,2, Болгария – 26,5, ЮАР – 25,6, Ливан – 25,5 и т. д. [115].

В РФ вакцинация началась с 5 декабря 2020 г. с г. Москвы. Россия стала первой страной в мире, одобрившей общедоступную вакцину против COVID-19, и второй после Китая, начавшей вакцинацию населения. По данным оперативного штаба в РФ на конец сентября 2023 г. привито одним компонентом вакцины 88 878 653 человека (60,8% от всего населения), полностью привито 79 702 396 чел. (54,5% от всего населения, 68,7% взрослого). Привито в течение последних шести месяцев с учетом ревакцинированных: 24,66 млн чел. (16,9% населения, 21,3% взрослого). Наиболее высокий охват прививками взрослого населения отмечается в республике Башкортостан – 90,6%, Саратовская обл. – 76,3%, Свердловская обл. – 76,2%, Волгоградская обл. – 76,1%, Татарстан – 72,1 и др. Самые низкие в Красноярском крае – 48,6%, Ростовская обл. – 49,7%, Кемеровская область – 48, % и др. [116].

Одной из основных групп риска, которая подлежит первоочередной вакцинации, являются МР. Мониторинг поствакцинального иммунного ответа к

вирусу SARS-CoV-2 и длительности сохранения антител в этой группе риска является важной составляющей в системе проведения профилактических мероприятий, т. к. позволит своевременно и в нужные сроки проводить ревакцинации. Эффективность препаратом «Гам-КОВИД-Вак» сотрудников в одной из крупных МО Среднего Урала показала высокую иммунологическую и эпидемиологическую эффективность вакцинации против COVID-19. У 99,4% сотрудников был сформирован гуморальный и клеточный иммунный ответ. При этом было отмечено, что привитые болели в легкой или средней тяжести ОРВИ, при этом период выделения вируса был менее продолжительным по сравнению с аналогичными данными у невакцинированных (15 дней против 22 дней соответственно). Также была показана эффективность и безопасность введения бустерной дозы вакцины после первичной вакцинации [8]. Среди привитых медицинских сотрудников вакциной «Гам-КОВИД-Вак» в г. Чита к 51 дню от начала вакцинации уровень сероконверсии составил 100% [117]. В проспективном исследовании с участием 1115 медработников в г. Пермь было установлено, что заболеваемость непривитых в 3,3 раза превышала заболеваемость привитых. Наибольший коэффициент профилактической эффективности был отмечен у вакцин Гам-КОВИД-Вак и СпутникЛайт (76,1% и 78,2% соответственно), ниже – у вакцин КовиВак (54,53%) и ЭпиВакКорона (50,1%) [11].

Одновременно с массовой вакцинопрофилактикой в конце первого пандемии стали обнаруживаться генетические изменения в исходной структуре вируса SARS-CoV-2, а новые варианты вируса снижали эффективность вакцинопрофилактики. В процессе смены варианта Ухань вариантом Дельта произошло повышение заболеваемости COVID-19, аналогичная ситуация произошла и когда был выявлен новый вариант Омикрон. Первая значимая мутация выявлена в Великобритании в декабре 2020 г. – геновариант B.1.1.7 (альфа, британский), в апреле 2021 г. выявлен геновариант B.1.617.1/B.1.617.2 (дельта/каппа, индийский), в ноябре появился новый геновариант B.1.1.529 (Омикрон) В результате филогенетического анализа отечественные ученые установили, что с марта 2021 г. по апрель 2022 г. основные циркулирующие

варианты вируса в России: вариант В.1.1.7 составил 30%, AY.122 – 16,7%, ВА.1.1 – 20% и В.1.1 – 33,3% [118]. Для создания новых платформы вакцинных препаратов и определения эффективности вакцины необходимым является постоянный мониторинг циркуляции геновариантов SARS-CoV-2, так, на конец 2022 г. на территории РФ выявлено 100% доминирование варианта Омикрон [18, 118, 119].

Таким образом, вакцинация против COVID-19 стала возможна в результате быстрой разработки и массовому производству новых вакцин. Для специфической профилактики COVID-19 по иммунологической, эпидемиологической их эффективности и безопасности наиболее многообещающими оказались РНК-вакцины и векторные рекомбинантные вакцины. Однако, ввиду высокой изменчивости вируса ожидаемая эффективность вакцинации за прошедшие три года пандемии снизилась, что требует усовершенствования состава вакцин и более детального изучения данного вопроса.

1.4. Особенности строения вируса SARS-CoV-2

В настоящее время у научного сообщества нет единого мнения по вопросу происхождения вируса. Большинство ученых считают, что вирус, вероятно, имеет зоонозное происхождение в естественных условиях и в конечном итоге произошел от вируса, переносимого летучими мышами [51]. Наиболее вероятным исходным вирусным резервуаром для SARS-CoV-2 являются подковообразные летучие мыши, ближайшим известным вирусным родственником которых является RaTG13 [120]. Специалистами ведущих научных центров США, Австралии и Великобритании был проведен анализ генетической основы S-белка Spike, по результатам которого был сделан вывод, что благодаря произошедшим в S-белке мутациям рецептор-связывающего домена (RBD) шиповидных белков SARS-CoV-2 в отличие от других коронавирусов появилась способность эффективно «цепляться» за специфический рецептор ACE2 [121]. Помимо такого

распространения вируса SARS-CoV-2, учёные рассматривают возможность передачи вируса через промежуточного хозяина, который до настоящего времени не установлен. Также существует неподтверждённое предположение, что SARS-CoV-2 был случайно выпущен из лаборатории.

Впервые вирус SARS-CoV-2 был обнаружен в образцах бронхоальвеолярного лаважа пациентов с пневмонией в китайском г. Ухань в декабре 2019 г., а уже в начале 2020 г. вирус принял повсеместное распространение [122]. В результате полногеномного секвенирования установили, что возбудителем является новый коронавирус, ставший седьмым по счету из известных коронавирусов, относящихся к подроду Sarbecovirus, способный заражать человека. Геном вируса был полностью расшифрован. Данные о нем находятся в открытом доступе, в том числе в базе GenBank. Генетическая последовательность SARS-CoV-2 примерно на 79% подобна последовательности вируса SARS-CoV [121]. Вирус SARS-CoV-2 – это бета-коронавирус семейства Coronaviridae. Вирион SARS-CoV-2 оболочечный, он содержит 4 структурных белка: многодоменный гликопротеин шипика (spike) S; нуклеопротеин Nc; мембранный белок M и малый оболочечный белок E. Белки Spike и Nc являются основными иммуногенами (вызывающими активный иммунный ответ организма) [123].

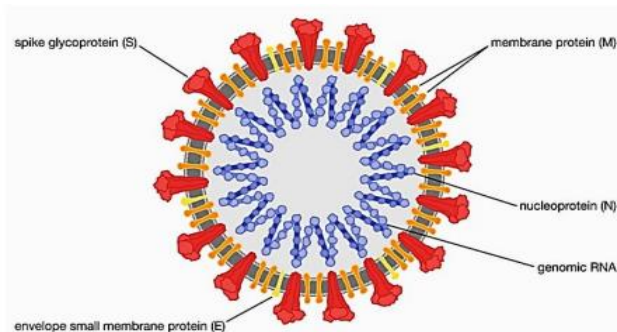


Рисунок 1 – Антигенная структура вируса SARS-CoV-2 [124]

Вирус постоянно эволюционирует, в результате чего формируются линии генетических поколений. Некоторые мутации оказывают влияние на скорость распространения вируса, тяжесть заболевания, эффективность тех или иных

методов лечения. По данным ВОЗ особую обеспокоенность вызывают пять вариантов SARS-CoV-2 [125]:

- Альфа: линия В.1.1.7, которая появилась в Соединенном Королевстве в сентябре 2020 г. с признаками повышенной трансмиссивности и вирулентности. Известные мутации включают N501Y и P681H.
- Бета: линия В.1.351, обнаруженная в Южной Африке в мае 2020 г. с признаками повышенной трансмиссивности и изменениями антигенности. Известные мутации включают K417N, E484K и N501Y.
- Гамма: линия Р.1 – в Бразилии в ноябре 2020 г., также с признаками повышенной трансмиссивности и вирулентности, наряду с изменениями антигенности. Известные мутации также включают K417N, E484K и N501Y.
- Дельта: линия В.1.617.2 появилась в Индии в октябре 2020 г. Имеются также свидетельства повышенной трансмиссивности и изменения антигенности.
- Омикрон: линия В.1.1.529 появился в Ботсване в ноябре 2021 г.

На территории РФ по данным государственного доклада Роспотребнадзора сказано, что на протяжении всего 2022 г. в 100% случаев преобладал геновариант Омикрон [126].

С целью диагностики COVID-19 применяются следующие методы исследования [127-129]:

1. ПЦР-диагностика применяется для качественного определения РНК коронавируса в различных биоматериалах. Данный метод основан на амплификации нуклеиновых кислот, характеризуется высокой чувствительностью и специфичностью и дает возможность быстро обнаруживать РНК вируса не только у больных с выраженным клиническим течением, но и у лиц со слабовыраженной симптоматикой, что особенно важно для предотвращения распространения вируса.

2. Серологическая диагностика COVID-19 является дополнительным методом диагностики подозрительных на COVID-19 случаев, начиная в среднем после семи дней с появления симптомов. Данный метод предназначен для определения серологического статуса и детекции специфических антител классов IgA, IgM, IgG, определения защитного иммунитета у различных групп населения.

Результаты тестов на антитела к нуклеокапсидному белку SARS-CoV-2 особенно важны для выявления предыдущего инфицирования пациентов с бессимптомной формой заболевания. Важную роль в иммунном статусе организма играет наличие нейтрализующих антител против вируса SARS-CoV-2. В исследованиях описано, что *in vitro* вирусные частицы SARS-CoV-2 могут проникать в те же клеточные культуры, что и SARS-CoV-1, например, культуры клеток человека HEK-293T, клеток зеленой мартышки Vero E6 и Vero CCL81, клеток собаки MDCKII. Никакого цитопатического эффекта не наблюдалось, за исключением клеток Vero [120].

3. Антигенные тесты получили широкое применение для определения антигенов SARS-CoV-2 методом иммунохроматографического анализа (ИХА). Недостатком данного метода является низкая чувствительность, но преимуществом является меньшая трудозатратность, простота постановки и скорость учета результата.

Таким образом, особенности SARS-CoV-2 связаны во многом с изменениями в структуре S1 субъединицы его S-белка. Необходимо продолжать изучать генетическое строение вируса SARS-CoV-2 для быстрого выявления потенциально опасных вариантов среди людей, усовершенствования состава противоковидных вакцинных препаратов и системы эпиднадзора.

1.5. Гуморальный иммунный ответ при COVID-19

В условиях пандемии для оценки и понимания степени участия переболевших COVID-19 и вакцинированных лиц, особую актуальность представляют исследования гуморального иммунитета к SARS-CoV-2 [130, 131]. У пациентов с COVID-19 появляются антитела к различным белкам вируса: белку Spike S1 и S2, а также RBD (рецептор-связывающему домену), белку нуклеокапсида [132]. В развитии иммунитета важную роль играет поверхностный S-белок и нуклеокапсидный N-белок. К S-белку формируется Т-клеточный (CD8+

и Th1 CD4+) и гуморальный иммунитет, обусловленный вируснейтрализующими антителами к RBD-домену. К N-белку SARS-CoV-2 у большинства переболевших формируется Т-клеточный иммунитет (CD8+ и Th1 CD4+), что позволяет предположить его роль в формировании естественного (противоинфекционного) иммунного ответа [133]. В настоящее время нет ответа на вопрос как скоро формируется протективный иммунитет к SARS-CoV-2, обусловленный инфекцией или вакцинацией, и как длительно он сохраняется.

Литературные данные о времени появления антител различных классов достаточно противоречивы. Так, например, в исследовании пациентов с COVID-19 было выявлено, что у большинства обследованных лиц в среднем с 10-го дня болезни начинают формироваться IgM и IgG (доля лиц с положительными результатами от 70% до 100%). Аналогичные данные получены в другом исследовании, где IgM и IgG детектируются к 10-12 дню, при этом IgM обнаруживаются немного раньше [134]. Также исследования показывают, что IgA формируются раньше, чем IgM и IgG. С 6-го по 10-й день болезни антитела класса А выявляли у 87,2% [130]. В другом исследовании пик уровня IgM и IgG достигнут на 10-11 день от начала заболевания COVID-19, а максимальный уровень IgG на 20-21-й день [135]. Исследование образцов плазмы крови показало, что 95,7% от общего числа пациентов, госпитализированных с COVID-19, имели вирус-специфические IgG, достигая пика на 15-й день после появления симптомов [136]. При этом отмечены различия в результатах образования антител к вирусу связанные с различной тяжестью течения заболевания COVID-19 [137]. Так при бессимптомных и легких формах заболевания IgG к SARS-CoV-2 не формировались у 76,2% пациентов, а у лиц, которые переболели тяжелой формой пневмонии COVID-19 в 100% были выявлены IgG [130]. Аналогичные данные получены и в другом исследовании, где среднегеометрический титр антител при бессимптомной и лёгкой формах проявления коронавирусной инфекции статистически не различался и составлял 1:512 и 1:632, соответственно, а при среднетяжелой форме формах выявлялись более высокие титры антител (1:1600) [135]. По данным зарубежных авторов выявлено, что антитела к SARS-CoV-2 были

самыми высокими у пациентов с тяжелым заболеванием, также авторы в своем исследовании сообщают о наличии корреляционных связей между уровнем антител всех трех изотипов IgA, IgM, IgG к RBD SARS-CoV-2 и тяжестью заболевания [138, 139]. У пациентов с бессимптомной или легкой формой COVID-19 часто наблюдаются более высокие уровни IgG к Spike, чем к белку нуклеокапсида, и наоборот [140].

Относительно скорости снижения уровня специфических антител после перенесенного заболевания COVID-19 существует много исследований, но трудно сказать, как реально долго будут сохраняться антитела. Как правило, продолжительность выработки специфических IgM антител коррелирует с их количеством. Так у МР с низким уровнем IgM полная элиминация антител регистрировалась через 2-3 месяца, с высоким – через 6-7 месяцев [141]. При этом в среднем антитела IgG к S1 и N белкам были выше по величине, чем антитела IgM с пиковым временем для обоих антител примерно через 20-40 дней после заражения, а антитела класса G продолжали оставаться на уровне плато, в то время как антитела IgM через 40 дней после заражения значительно снизились [137]. Что касается продукции IgG, то продолжительность ответа к S белку варьируется от 36 дней до 12 месяцев. Имеются работы, показывающие, что специфические IgG сохраняются на прежнем уровне через 3 месяца [1, 142], через 5-6 месяцев [143, 144] и даже через 9-12 месяцев сохраняются на достаточно высоких уровнях [145]. В обследовании МР после перенесенной пневмонии антитела IgG у большинства участников исследования сохранялись в течение 8 месяцев [146]. У пациентов с тяжелыми и среднетяжелыми формами COVID-19 отмечено, что IgG к вирусу SARS-CoV-2 сохранялись даже к 12-му месяцу и более [147]. У лиц, перенесших SARS-CoV-2 бессимптомно, уровни антител к Spike SARS-CoV-2 обычно снижаются в течение 1-3 месяцев [148]. После вакцинации IgG в среднем обнаруживаются на достаточно высоком уровне в течение 4 месяцев, к 5-6-му месяцу уровень антител начинает снижаться [149]. Имеются данные, свидетельствующие, что у обследованных вакцинированных препаратом «Гам-КОВИД-Вак» IgG-антитела максимально определялись через 3 месяцев у 86

%, через 6 месяцев – у 76 % [3]. Было также показано, что более стойкий гуморальный иммунитет ответ наблюдается у переболевших COVID-19, а затем вакцинированных [3]. Антитела IgA к коронавирусу обычно обнаруживаются только до 30 дней [144, 150].

Эффективность антител и их способность предотвращать повторное инфицирование зависят не только от их количества, но и от качественных характеристик антител, включающих нейтрализующую активность и авидность [151]. Авидность IgG низка во время острой инфекции и достигает высоких значений через несколько недель или месяцев [152, 153]. В исследованиях авидность антител к SARS-CoV-2 коррелирует с временем от момента заболевания и с ростом титра вируснейтрализации [154]. Благоприятные клинические исходы у пациентов с COVID-19 были ассоциированы с высокой авидностью антител [155]. Нейтрализующая активность сывороток крови через 4-6 месяцев после вакцинации снижается по сравнению с образцами переболевших пациентов, а индекс авидности у вакцинированных добровольцев значительно выше, чем у перенесших COVID-19 (76,7% и 61,4%, соответственно), при этом вакцинация приводит к формированию высокоавидных IgG, сохраняющихся по крайней мере 6 месяцев [5]. В исследовании гибридного иммунитета (вакцинация ранее переболевших людей) показан значимый подъем уровня антител и их авидности к SARS-CoV-2 [156]. Аналогичные результаты были получены и другими авторами [3]. Также установлена сильная положительная корреляционная связь между уровнем специфических антител IgG к RBD Spike и вируснейтрализующей активностью [157, 158]. Определяя уровень специфических антител к RBD, оказалось доступным получать данные о степени вируснейтрализующей активности сыворотки крови. Изучение динамики изменений уровня вируснейтрализующих антител показало, что через 3 месяца после введения второго компонента вакцины отмечается достоверное снижение уровня антител более чем в 2 раза [3]. В исследовании вьетнамских МР после первичной иммунизации нейтрализующие антитела не смогли нейтрализовать варианты вируса Омикрон и Дельта, при этом бустерная вакцинация BNT162b2 улучшила иммунитет, т. к. в результате выработались

антитела с высокой вируснейтрализующей активностью у МР с предшествующей прорывной инфекцией и без нее. Однако нейтрализующие антитела значительно снизились на 3-м месяце после бустерной вакцинации [159]. В другом исследовании корейских МР продемонстрировано, что бустерная вакцинация BNT162b2 была менее эффективна для реакции нейтрализующих антител на вариант Омикрон по сравнению с вариантом Дельта в здоровом населении [160].

Таким образом, особую актуальность представляют исследования гуморального иммунного ответа, полученного в результате как после заболевания COVID-19, так и после вакцинации. Малоизученным остается вопрос длительности сохранения специфических антител, а также какой уровень является защитным от заражения после вакцинации и перенесенного заболевания среди различных групп населения и особенно МР различных профессий и возраста. Недостаточно изучен вопрос качественных характеристик выявляемых антител к вирусу SARS-CoV-2, таких как авидность и вируснейтрализующая активность, которые играют особую роль в защите от инфицирования и снижения тяжести заболевания.

1.6. Эпидемиологический надзор за новой коронавирусной инфекцией

Появившаяся в конце 2019 года новая коронавирусная инфекция быстро распространилась по всему земному шару и приобрела пандемический характер. ВОЗ 30 января 2020 г. признала, что вспышка данной инфекции имеет международное значение и что это чрезвычайная ситуация. Большинство государств оказались не готовы к борьбе с этой инфекцией.

Для снижения распространения вируса SARS-CoV-2 органами государственного управления стран предпринимались ограничительные меры с различной степенью жесткости с введением ряда санкций, включающих запреты на торговлю, перевозки, путешествия и др. Многие страны закрыли границы, ввели

карантин, либо перешли в режим самоизоляции. В некоторых странах вводились частичные ограничительных меры, такие как: социальная дистанция, отмена массовых культурных мероприятий, удаленная работа, дистанционное обучение и т.д. [161]. Беспрецедентно жесткие меры были приняты в Китае, где практически на всей территории страны ввели всеохватывающие карантинные меры [162]. Для борьбы с новой коронавирусной инфекцией в КНР включили помощь искусственного интеллекта с использованием системы распознавания заболевших людей Health Check. Система генерировала специальные QR-коды, которые в зависимости от статуса человека, определяли возможность передвижения [163]. В странах Ближнего Востока, Европе, Северной Америке противоэпидемические мероприятия вводились поэтапно, в зависимости от эпидемиологической обстановки. В начале развития пандемии жесткие меры не вводились. Однако, по мере роста заболеваемости был введен строгий общенациональный карантин, а между городами и регионами работала пропускная система или полная изоляция. Эти меры в основном были запаздывающими и сдерживающий эффект в период роста заболеваемости оказался минимальным. В Швеции, Нидерландах, Мексике, Бразилии и Японии были введены карантинные мер более мягкого характера [164]. В некоторых государствах Африки и Южной Азии, Индии, Латинской Америки противоэпидемические мероприятия характеризовались ограниченным характером. Такие меры, как недопущение завоза на территорию, выявление случаев заболеваний внутри страны, отслеживание и изоляция контактных не проводятся на регулярной основе [43, 48, 165]. В Республике Корея, Сингапур комплекс противоэпидемических мероприятий, таких как введение строгих мер изоляции на территориях по единому алгоритму, где возникали случаи заболеваний, вводился заблаговременно. Работа была направлена на опережение и активное выявление больных [43, 48, 165]. Практически во всех странах с самого начала пандемии был введен строгий масочно-перчаточный режим и контроль за его соблюдением. Важными составляющими комплекса противоэпидемических мероприятий наряду с ограничительными является мониторинг за заболеваемостью и смертностью, охват лабораторным тестированием, а также

лабораторный мониторинг за вирусологической структурой коронавируса (международная база генетических данных вируса – GISAID).

В РФ для борьбы с новым заболеванием по поручению премьер-министра 29 января 2020 г. был создан оперативный штаб. Все противоэпидемические и профилактические мероприятия проводились в соответствии с существующей нормативно-правовой документацией, в т.ч. основным документом был Федеральный закон от 30.03.1999 N 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения». Мониторинг за развитием эпидемиологической обстановки начал проводиться с 31 декабря 2019 г., а мероприятия вводились дифференцированно в зависимости от развития ситуации. В нашей стране также, как и в ряде других вводились ограничения на въезд, прекращались выдачи виз для всех иностранных граждан, и т. д. Данные мероприятия на начальном этапе пандемии позволили снизить темпы роста числа больных, прибывших из-за рубежа, они также преследовали цель обеспечить замедление распространения инфекции внутри страны и подготовку борьбы с инфекцией, в т.ч. на уровне лечебно-профилактических учреждений [48]. Были также утверждены Национальный план по предупреждению завоза и распространения новой коронавирусной инфекции на территории РФ, СП 3.1.3597-20 «Профилактика новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» и ряд других документов [166, 167]. Официально режим ЧС в нашей стране не вводился, но был введен режим повышенной готовности к борьбе с распространением инфекции [167]. Мероприятия, направленные на борьбу с передачей инфекции от человека к человеку внутри страны, проводились поэтапно с учетом развития эпидемического процесса в регионах.

Важным звеном в системе эпидемиологического надзора за COVID-19 является лабораторный мониторинг за вирусом. В РФ лабораторный мониторинг за вирусом осуществляется на основании Постановления Правительства РФ от 23.03.2021 № 448 «Об утверждении Временного порядка предоставления данных расшифровки генома возбудителя новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». В ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора разработана и введена в действие

Российская платформа агрегации информации о геномах вирусов (VGARus) [168], содержащая информацию о нуклеотидных последовательностях вирусов SARS-CoV-2 и их мутациях, распространенных в тех или иных регионах РФ.

Одной из актуальнейших задач в системе эпидемиологического надзора за инфекцией является контроль за проведением профилактических и противоэпидемических мероприятий в отношении сотрудников МО различного профиля, которые в силу своей профессиональной деятельности в наибольшей степени подвержены риску заболевания [67]. Особый риск в плане формирования очагов инфекции представляют учреждения закрытого типа, где пациенты находятся на длительном лечении, иногда по несколько лет, например в психиатрических учреждениях, домах престарелых, в отделениях анестезиологии и реанимации и др. Так, например, в Италии, Испании, Канаде регистрировалась высокая заболеваемость и смертность от COVID-19 среди лиц проживающих в домах престарелых [169, 170]. При этом чаще всего источником инфекции являются сами работники данного учреждения. На фоне высокого риска вспышечной заболеваемости в данных учреждениях проводится усиленный эпиднадзор за COVID-19, включающий активное выявление случаев заболевания, представление нулевой отчетности среди всех лиц, находящихся под надзором. COVID-19 у медицинских работников рассматривают как инфекцию, связанной с оказанием медицинской помощи [171].

Основными мерами профилактики в медицинских организациях являются мероприятия, направленные на предупреждение заноса и распространения COVID-19, базирующихся на учениях выдающихся ученых, таких как В.П. Сергиев, Л.В. Громашевский, Б.Л. Черкасский и др., где главным было проведение мероприятий в отношении источников инфекции, мероприятий, направленных на разрыв путей передачи инфекции, и, наконец, мероприятий по повышению устойчивости людей к возбудителю [172]. Проведение таких мероприятий возможно при осуществлении постоянного наблюдения за заболеваемостью и напряженностью иммунитета среди переболевших лиц, эпидемиологической

диагностики, прогнозирования, оценки эффективности проводимых мероприятий, гигиенического воспитания работников.

Известно, что основными путями передачи вируса в медицинских организациях являются воздушно-капельный и воздушно-пылевой, в меньшей степени задействованы контактно-бытовой и фекально-оральный [51]. В отношении источника инфекции проводится ранняя диагностика и активное выявление инфицированных, в том числе с бессимптомными формами инфекции как среди пациентов, так и среди сотрудников, изоляция больных и лиц с подозрением на заболевание, проводят назначение этиотропной терапии [54, 173].

Основными мероприятиями, направленными на механизм передачи возбудителя инфекции, являются такие как соблюдение режима самоизоляции, соблюдение правил личной гигиены, использование одноразовых медицинских масок, которые должны сменяться каждые 2 часа. Также важную роль представляют СИЗ, которые снижают риск заражения МР и проведение дезинфекционных мероприятий, обеззараживание и уничтожение медицинских отходов класса В, транспортировка больных специальным транспортом и другое [174-176].

Мероприятия, направленные на восприимчивый контингент: элиминационная терапия, использование лекарственных средств для местного применения, обладающих барьерными функциями, своевременное обращение в МО в случае появления симптомов ОРВИ является важнейшим мероприятием для профилактики осложнений и распространения инфекции. Работники медицинских учреждений относятся к приоритету 1-го уровня, которым рекомендованы лабораторные исследования на IgG к SARS-CoV-2 до появления IgG.

Важным направлением профилактики новой коронавирусной инфекции является контроль за правильной и качественной работой организации воздухообмена, системы вентиляции, кондиционирования, использования высокоэффективных систем очистки и фильтрации воздуха [177, 178]. С первых дней развития сложной эпидемической ситуации было понятно, что противостоять этой инфекции возможно с помощью вакцинации, которая является одной из самых

действенных и затрато-эффективных мер в области здравоохранения. Поэтому приоритетным направлением ученых всего мира, в т. ч. и российских стала разработка вакцин против новой коронавирусной инфекции [179]. Российская наука создала первую вакцину от коронавируса, которая получила название «Гам-КОВИД-Вак». Широкомасштабное использование вакцинации в ряде стран привело к значительному снижению показателей заболеваемости COVID-19 и смертности [180].

Не менее важным мероприятием оказалась санитарно-просветительная работа, т. к. несмотря на то, что были разработаны методы специфической профилактики, были и отставания в вакцинации населения России в сравнении с многими другими странами, т. к. были условия для антинаучной пропаганды, которая дезориентировала население в условиях пандемии. Необходимо усилить надзор за разъяснительной работой, как на уровне медицинских работников, так и на уровне всего населения в целом, о важности прохождения вакцинации и не уступать «антипрививочникам» агитирующим против [181].

Гигиеническое воспитание должно содержать представление полной информации о заболевании COVID-19, симптомах заболевания и мерах профилактики с применением средств массовой информации, разъяснения правил ношения масок, применения дезинфицирующих средства. При этом разъяснительная работа по вопросам профилактики должна осуществляться не только среди населения, но и наиболее усиленно среди работников МО. Среди работников медицинских учреждений следует проводить курсы повышения профессиональных знаний и навыков по вопросам реализации профилактических мероприятий против COVID-19, при этом не только сотрудникам врачебных специальностей, но и среднему и младшему медицинскому персоналу [182].

Таким образом несмотря на то, что ВОЗ 5 мая 2023 г. объявило об окончании эпидемии, случаи заболеваний COVID-19 продолжают регистрироваться. Поэтому рекомендации продолжить эпидемиологический надзор за COVID-19 по-прежнему остаются и должны включать раннее предупреждение об изменениях в эпидемиологической ситуации, мониторинг заболеваемости и смертности, в т.ч.

среди различных групп населения и работников медицинских организаций, лабораторного мониторинга, предусматривающего слежение за циркуляцией и распространением возбудителя [183]. После введения массовой вакцинопрофилактики приоритетным направлением остается надзор результатов иммунизации населения, определение эффективности применяемой вакцины и слежение за напряженностью иммунитета среди переболевших и вакцинированных лиц, среди групп риска и населения в целом (мониторинг напряженности), так как на сегодня известно, что иммунитет как после вакцинации, так и перенесенного заболевания, является непродолжительным [1, 137, 141-143]. Другим немаловажным направлением является надзор за санитарно-просветительной работой с населением, особенно с группами повышенного риска заболевания о возможностях инфицирования и мерах профилактики, необходимо также использовать новые методы работы с применением новых информационных технологий, в т. ч. искусственного интеллекта.

РЕЗЮМЕ

По решению ВОЗ 5 мая 2023 г. пандемия COVID-19 официально завершилась, тем не менее вирус продолжает циркулировать и по-прежнему представляет угрозу населению по всему миру. Статистика заболеваемости и смертности ежедневно растет, в т. ч. на территории РФ, а появляющиеся новые варианты коронавируса SARS-CoV-2 вызывают подъемы заболеваемости COVID-19, что делает проблему еще более актуальной. Для заболеваемости коронавирусной инфекцией характерны эпидемические периоды подъема и спада. В каждой стране есть свои особенности возрастного распределения заболеваемости со сдвигом на те или иные группы населения, например, более молодой возраст. Отмечено также, что существенных различий в заболеваемости между мужчинами и женщинами нет. Выявлено, что существует возрастное неравенство в

распределении летальности, чем старше возраст, тем выше летальность. Наиболее уязвимыми группами являются лица старше 80 лет.

Особую опасность новая коронавирусная инфекция представляет для групп риска, в т. ч. МР различных возрастных и профессиональных категорий. У сотрудников МО регистрируется достаточно высокая заболеваемость и инфицированность, имеют место летальные исходы. Официальная статистика заболеваемости COVID-19 – это неполные данные, т. к. по результатам проводимых исследований по определению IgG к SARS-CoV-2, известно, что эпидемический процесс SARS-CoV-2 интенсивнее. За время борьбы с пандемией многие сотрудники медицинских учреждений приобрели естественный иммунитет, сформировавшийся после заболевания COVID-19, перенесенного в разных клинически выраженных формах. С профилактической целью с конца 2020 г. проводится вакцинация населения. Однако ожидаемого эффекта от иммунизации не получено, в связи с тем, что вирус быстро мутирует и появляются новые более заразные варианты (Дельта, Омикрон и другие виды). МР являются первоочередной категорией подлежащей вакцинации. К настоящему времени стало известно, что уровни антител класса G к вирусу SARS-CoV-2 после проведенной вакцинации и перенесенного заболевания COVID-19 со временем снижаются и не всегда защищают от повторного заболевания. Кроме параметра уровня специфических антител, имеют значение качественные характеристики антител, такие как индекс avidности и вируснейтрализующая активность. Вопросы наличия специфических антител и их защитных уровней как после вакцинации, так и после перенесенного заболевания, а также в результате полученного гибридного иммунитета остаются дискуссионными и требуют дополнительного изучения.

Представленные результаты указывают на необходимость проведения постоянного усиленного эпидемиологического надзора за COVID-19 в МО различного типа. Необходимо продолжать изучать динамику заболеваемости и смертности COVID-19, особенностей сезонного фактора заболевания, проводить постоянный мониторинг за новыми вариантами вируса, напряженностью

иммунитета и уровнем коллективного иммунитета. Также важным направлением является надзор за санитарно-просветительной работой с населением.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика используемых материалов для изучения иммуногенности и профилактической эффективности вакцины «Гам-КОВИД-Вак»

Материалами для изучения иммуногенности и профилактической эффективности вакцины «Гам-КОВИД-Вак» являлись сыворотки крови, полученные от вакцинированных и заболевших работников закрытого специализированного медицинского учреждения ГБУЗ МО «Психиатрическая больница им. В.И. Яковенко». В исследование были включены 310 из 1286 (24,1%) сотрудников, работающих в крупном специализированном психиатрическом стационаре. Отбор материала проводился с сентября 2021 г. по октябрь 2021 г. (Таблица 3). На момент проведения исследования, согласно официальным статистическим данным, все сотрудники были привиты двукратно вакциной «Гам-КОВИД-Вак» (ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России). Вакцинация данных сотрудников проведена в период с марта 2021 г. по октябрь 2021 г. Для получения сведений о проведенной вакцинации было разработано направление на исследование поствакцинального иммунитета к COVID-19, которое включало: ФИО, дату рождения, должность, отделение, дату введения первого и второго компонента вакцины (Таблица 4), а также были проанализированы данные полученные при ранее проведенных исследованиях по определению IgM и IgG к SARS-CoV-2 в сыворотке крови (на базе лаборатории Морозовской детской клинической больницы, РУ 2020/10177) и сведения об официально подтвержденном перенесенном заболевании COVID-19. Все 310 сотрудников ГБУЗ МО «Психиатрическая больница им. В.И. Яковенко», у которых были отобраны сыворотки крови дополнительно отвечали в анкете на вопрос о

переносимости после вакцинации препаратом «Гам-КОВИД-Вак» на первый и второй компонент.

В РФ с 18.01.2021 г. проводится массовая вакцинация населения против новой коронавирусной инфекции COVID-19, приоритетной группой являлись работники МО, в связи с этим, нам не предоставилось возможным набрать контрольную группу непривитых сотрудников психиатрического стационара.

Для сравнительного анализа иммунологической эффективности вакцины «Гам-КОВИД-Вак» были отобраны сыворотки крови 100 сотрудников медицинского учреждения ГАУЗ МО «Химкинская областная больница» в период с февраля 2022 г. по март 2022 г (Таблица 3). На момент проведения исследования, согласно официальным статистическим данным, все сотрудники были привиты двукратно вакциной «Гам-КОВИД-Вак» в период с февраля 2021 г. по февраль 2022 г. Все 100 сотрудников ГАУЗ МО «Химкинская областная больница», у которых были отобраны сыворотки крови, дополнительно отвечали в анкете на вопрос о нежелательных явлениях после иммунизации вакциной «Гам-КОВИД-Вак» на первый и второй компонент.

Таблица 3 – Характеристика групп пациентов, у которых отобраны сыворотки крови для изучения иммуногенности и профилактической эффективности вакцины «Гам-КОВИД-Вак»

		ГБУЗ МО «Психиатрическая больница им. В.И. Яковенко»	ГАУЗ МО «Химкинская областная больница»
Число отобранных сывороток крови		310	100
Срок отбора сывороток крови		Сентябрь 2021- октябрь 2021	Февраль 2022- март 2022
По половому признаку, абс.	Мужчины	87	8
	Женщины	223	92
По возрастному аспекту, абс.	20-29 лет	21	15
	30-39 лет	53	19
	40-49 лет	69	23
	50-59 лет	94	24

Продолжение Таблицы 3

	60 лет и старше	73	19
По профессиональному аспекту, абс.	Врачи	29	33
	Средний медицинский персонал	163	28
	Младший медицинский персонал	88	6
	Административный персонал	17	24
	Прочие	13	9

Все участники дали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено на заседании Локального совета по этике ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова (Протокол № 13 от 23.10.2023 г.).

Таблица 4 – Форма направления образцов сывороток крови на исследование поствакцинального иммунитета к COVID-19 (вакцинация «Гам-КОВИД-Вак»)

№ отделения	ФИО	Пол	Возраст	Профессия	Дата заболевания	Дата введения 1-ого компонента вакцины	Дата введения 2-ого компонента вакцины

При определении в сыворотках крови индекса авидности (ИА) IgG к SARS-CoV-2 в зависимости типа иммунитета (гибридный и поствакцинальный) было включено 274 образца, полученных от сотрудников специализированного психиатрического стационара. При определении титра вируснейтрализующих антител (ВНА) в реакции вирус-нейтрализации было включено 92 сыворотки крови сотрудников психиатрического стационара из двух исследуемых групп с разными типами иммунитета (гибридный и поствакцинальный), содержащих IgG к RBD Spike SARS-CoV-2 полученными ранее в ИФА. Постановка реакции нейтрализации

является длительной и трудоемкой процедурой, которая проводится с использованием живого вируса SARS-CoV-2 в условиях лаборатории, предназначенных для работы с возбудителями II группы патогенности.

Материалами оценки проявлений эпидемического процесса COVID-19 и эпидемиологической эффективности вакцины «Гам-КОВИД-Вак» в двух медицинских организациях Московской области различного типа, согласно договору, являлись официальные формы статистического учета и отчётности по инфекционной заболеваемости за 2020-2022 гг.:

1. журнал учета инфекционных заболеваний (Форма 060/у);
2. экстренные извещения об инфекционном заболевании (Форма 058/у);
3. книга регистрации листков нетрудоспособности (Форма 036/у);
4. предписания Роспотребнадзора о проведении санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий по недопущению распространения новой коронавирусной инфекции;
5. данные федерального регистра лиц, больных COVID-19 (Информационный ресурс Министерства здравоохранения РФ covid19.egisz.rosminzdrav.ru);
6. сведения о вакцинации от COVID-19 (Форма 064/у).

1-я медицинская организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Психиатрическая больница им. В.И. Яковенко» является учреждением закрытого типа рассчитанное на пребывание 1650 пациентов с обслуживающим персоналом 1286 человек, полностью включенного в исследование. Закрытый вид учреждения предполагает круглосуточное проживание пациентов по особому строгому режиму. В стационаре функционируют 38 отделений, в среднем пребывание одного пациента в стационаре составляет около 856 дней. Отделения делятся на мужские и женские. Больные в этих отделениях не имеют права свободного входа и выхода. Все пациенты привиты против новой коронавирусной инфекции и не покидают пределы своих отделений длительное время, а также при поступлении новые пациенты проходят ПЦР-тестирование на COVID-19 и период изоляции в

специальном отделении. Посещение родственников только по предварительной записи, в определенные дни и часы. Режим работы сотрудников в основном сменный («сутки через трое»). Работники в данном учреждении подвержены высокой эмоциональной нагрузке, психофизическому напряжению и множеству факторов, вызывающих стресс.

2-я медицинская организация: Государственное автономное учреждение здравоохранения Московской области «Химкинская областная больница» с обслуживающим персоналом стационара 1021 человек, полностью включенного в исследование. В больнице функционирует 28 отделений. Областная больница – открытое крупное многопрофильное учреждение, в состав которого входят отделения различного профиля (терапевтические, хирургические, неврологические, эндокринологические и др.), а также специализированное отделение для лечения больных с COVID-19. В данной МО высокий оборот больничной койки. Режим работы сотрудников в основном – пятидневная рабочая неделя с двумя выходными (40 часов в неделю).

С целью проведения анализа в двух МО по возрастному, профессиональному и гендерному признакам все обследованные сотрудники были разделены на следующие возрастные группы: 20-29 лет, 30-39 лет, 40-49 лет, 50-59 лет, 60 и старше лет, профессиональные группы: «врачи», «средний медицинский персонал», «младший медицинский персонал», «администрация», «прочие» и гендерные группы: мужчины и женщины.

Для определения эпидемиологической эффективности вакцинации использовались литературные данные и данные секвенирования вируса с платформы GISAID, в последующем были определены периоды превалирования новых вариантов вируса SARS-CoV-2 (Дельта и Омикрон) в популяции РФ.

Для анализа особенностей клинических проявлений COVID-19 у сотрудников МО были использованы разработанные онлайн-анкеты, которые заполняли работники, ранее переболевшие новой коронавирусной инфекцией. Анкеты включали несколько вопросов: паспортную часть, эпидемиологический анамнез, предполагаемые места инфицирования, характеристику клинических

проявлений болезни, информацию о лабораторных методах обследования. Онлайн-формы были созданы на базе электронных сервисов Google и распространялись среди сотрудников МО посредством корпоративной электронной почты.

2.2. Характеристика используемых методов для изучения иммуногенности и профилактической эффективности вакцины «Гам-КОВИД-Вак»

Методом иммуноферментного анализа (ИФА) проводили определение IgG к RBD Spike SARS-CoV-2, IgG к Nucleoprotein SARS-CoV-2 и определение индекса avidности выявляемых антител.

Определение IgG к RBD Spike SARS-CoV-2 проводили в Наборе реагентов для качественного иммуноферментного определения антител класса G к коронавирусу SARS-CoV-2 в сыворотке или плазме крови человека «SARS-CoV-2-ИФА-IgG» по ТУ 21.20.23-004-28597318-2020, РЗН 2021/15898 от 30.11.2021, производитель «МедипалТех». Количественное определение антител проводили с использованием калибраторов, представляющих собой последовательные разведения стандартного образца ВОЗ (NIBSC code: 20/136) [175]. Результаты количественного теста выражались в ВАУ/мл (binding antibodies unit) – международный стандарт определения иммуноглобулинов, принятый Всемирной организацией здравоохранения.

Определение IgG к Nucleoprotein SARS-CoV-2 проводили в Наборе реагентов для анализа сыворотки или плазмы крови человека на наличие специфических иммуноглобулинов класса G к нуклеокапсиду вируса SARS-CoV-2 методом иммуноферментного анализа (Набор реагентов «ИФА анти-SARS-CoV-2 IgG») по ТУ 21.20.23.-356-78095326-2021, Россия, ФБУН ГНЦ ПМБ.

Определение IgG к RBD SARS-CoV-2 и индекса их avidности проводили в наборе реагентов «SARS-CoV-2-ИФА-IgG плюс» (ООО «МедипалТех», Россия, РУ

№ РЗН 2021/14424 от 27.05.2021 г). Разработанный компанией «МедипалТех» данный набор позволяет определять индекс avidности IgG к коронавирусу SARS-CoV-2, дифференцируя антитела на низкоавидные (ИА \leq 40%) и высокоавидные (ИА \geq 50%). Протокол ИФА выполняли согласно инструкции производителя. В данной системе в качестве денатурирующего агента используют 4М раствор мочевины.

Вкратце, после 30 минутной инкубации с сывороткой в конечном разведении 1:100 в лунки вносили денатурирующие растворы и контрольный фосфатный буферный раствор на 10 мин. После отмывки инкубировали 30 мин с моноклональными антителами мыши к Fc-фрагменту IgG, конъюгированными с пероксидазой хрена. На следующей стадии вносили субстратно-хромогенную буферную смесь на 15 мин, измерение оптической плотности (ОП) производили при 450/620 нм.

Индекс avidности (ИА, %) рассчитывали, как отношение ОП лунки с денатурирующим раствором (ОП_{ДР-лунка}) к ОП лунки с контрольным буфером, и выражали в процентах (ОП_{ФБ-лунка}): $ИА = (ОП_{ДР-лунка} / ОП_{ФБ-лунка}) \times 100 \%$

Количественное определение антител проводили с использованием стандартного образца ВОЗ (NIBSC code: 20/136). При этом протокол проведения ИФА был аналогичен описанному выше, но без стадии инкубации с денатурирующим и контрольным буфером. Для построения градуировочной кривой использовали 5 независимых разведений стандартного образца. Предел обнаружения метода составил 5 ВАУ/ml [151].

Определение вируснейтрализующих антител к вирусу SARS-CoV-2 проводили в реакции вирус-нейтрализации на культуре клеток Vero.

Вирус и культура клеток для постановки реакции вирус-нейтрализации. В работе применялся лабораторный штамм коронавируса SARS-CoV-2 «Dubrovka» (GenBank: MW514307.1). Культивирование вируса проводили на клетках Vero-SCL-81 (ATCC). Условием культивирования был температурный режим 37°C и влажность 5% CO₂ в питательной среде DMEM на основе буфера Эрла («ПанЭко», Россия) с добавлением 5% эмбриональной телячьей сыворотки («Gibco»), L-

глутамин в концентрации 300 мкг/мл («ПанЭко»), гентамицин в концентрации 40 мкг/мл («ПанЭко») [184].

Условия культивирования вируса SARS-CoV-2. Предварительно за 3 дня до заражения клетки Vero высевали в культуральные флаконы с вентилируемыми крышками («Corning»), имеющими площадь 75 см², для следующего пассажа брали 20% клеток. Через 3-е суток в состоянии монослоя, из флакона удаляли культуральную жидкость и вносили вирусный материал при MOI = 0,01–0,0001 ТЦД₅₀ на клетку. Внедрение вирусных частиц проводили в условиях CO₂-инкубатора в течение 60 мин, после этого вносили поддерживающую среду (в основе была среда DMEM, L-глутамин в концентрации 300 мкг/мл, гентамицин в концентрации 40 мкг/мл, 1% эмбриональная телячья сыворотка). Дальнейшая инкубация при температуре 37°C до образования цитопатического действия в атмосфере с 5% CO₂. При появлении цитопатического действия вирусосодержащую культуральную жидкость отбирали, центрифугировали 1000 об/мин. 10 минут, после делали аликвоты по 0,5 мл и крионсервировали эту среду при –80°C [184].

Титрование вируса. Для титрования вируса SARS-CoV-2 по конечной точке определяли минимальное цитопатическое действие в клеточной линии Vero. Клетки Vero высевали в 96-луночные планшеты с кратностью посева 1:5. Через 72 часа после начала культивирования удаляли ростовую среду и последовательно вносили 10-кратные разведения вируса в поддерживающей среде. Далее приводили инкубацию в течение 5 суток в CO₂-инкубаторе при температуре 37°C. Результат титрования учитывали визуально путём микроскопического исследования клеточного монослоя на наличие характерного цитопатического действия (округление и открепление клеток от монослоя) на 5-е сутки после заражения. Титр вируса рассчитывали по методике [185] и выражали в lg ТЦД₅₀/мл.

Реакция нейтрализации. Определение титра ВНА к SARS-CoV-2 проводили, как описано в работе [186], с модификациями. Образцы сывороток аликвотировали по 100 мкл и хранили при –20°C. Перед постановкой реакции нейтрализации (РН) сыворотку размораживали, прогревали при 56°C в течение 30 мин, делали последовательные двукратные разведения поддерживающей средой. Разведения

сывороток смешивали с равным объёмом вирусного материала SARS-CoV-2 в титре 2×10^3 ТЦД₅₀/мл и инкубировали при 37°C в атмосфере 5% CO₂ в течение 1 часа. Из 96-луночного планшета с 3-дневным монослоем клеток Vero удаляли среду, в лунки вносили смесь вируса и сыворотки в 4 повторах по 100 мкл (доза вируса – 100 ТЦД₅₀ на лунку) согласно схеме (Таблица 5) и инкубировали в течение 5 суток при 37°C в атмосфере с 5% CO₂. Помимо исследуемых образцов, в РН предусматривали контроли. Учёт результата РН проводили визуально путём микроскопического исследования клеток. При визуальном учёте нейтрализующим титром сыворотки считали обратное значение её последнего разведения, в котором признаков ЦПД не обнаруживалось в 2 или более лунках [184].

Таблица 5 – Схема расположения образцов в 96 луночном планшете при постановке реакции вирус-нейтрализации

Разведение сыворотки	Сыворотка 1			Сыворотка 2			Сыворотка 3				К+	К-
1:20												
1:40												
1:80												
1:160												
1:320												
1:640												
1:1280												

Требования к безопасности работ. Все работы с вирусом SARS-CoV-2 проводили в условиях, отвечающих требованиям безопасности работ с патогенными биологическими объектами II группы патогенности.

Для установления типа иммунитета были использованы как данные по анамнезу пациентов, так и результаты проведенного исследования на наличие IgG к нуклеокапсидному (NC) белку SARS-CoV-2. Так как, антитела к нуклеокапсидному белку могли образоваться только после перенесенной инфекции, то эти исследования позволили выявить наличие специфического гибридного иммунного ответа к COVID-19, сформированного как после

вакцинации «Гам-КОВИД-Вак», так и после перенесенного заболевания, в т.ч. со слабовыраженной симптоматикой.

В соответствии с полученными данными все сотрудники изучаемых двух МО были разделены на три группы:

1-ая группа – гибридный иммунитет – наличие IgG к RBD Spike SARS-CoV-2 в результате проведенной вакцинации и перенесенного заболевания COVID-19 и IgG к NC SARS-CoV-2 после перенесенного заболевания COVID-19;

2-ая группа – поствакцинальный иммунитет – наличие только IgG к RBD Spike SARS-CoV-2 после вакцинации «Гам-КОВИД-Вак», при этом IgG к NC SARS-CoV-2 отсутствовали;

3-я группа – IgG к RBD Spike SARS-CoV-2 отсутствовали.

В работе использованы традиционные описательно-оценочные эпидемиологические методы: ретроспективный и оперативный анализ [187].

Расчет интенсивных показателей заболеваемости на 100 тыс. сотрудников данного учреждения для каждого месяца осуществляли по формуле:

$$I = A/N \times R,$$

где I – показатель заболеваемости сотрудников МО за месяц, A – абсолютное число случаев COVID-19 среди сотрудников МО за месяц, N – средняя численность сотрудников данного учреждения, R – размерность показателя на 100 тыс. сотрудников данного учреждения.

Расчет стандартной ошибки проводили по формуле:

$$M = \pm \sqrt{qI / N},$$

где m – ошибка репрезентативности, имеющая ту же размерность, что и показатель I, I – рассчитанный показатель заболеваемости сотрудников МО, q – разность между размерностью показателя и его величиной, равный $q=100000-1$, N – численность сотрудников, использованная в расчете данного показателя заболеваемости.

Оценку достоверности различий показателей заболеваемости (критерия t) рассчитывали по формуле:

$$t = (I_1 - I_2) / \sqrt{m_1^2 + m_2^2},$$

где I_1, I_2 – сравниваемые показатели заболеваемости.

Знак разности не учитывается; m_1, m_2 – стандартные ошибки показателей I_1, I_2 – соответственно.

Значения критерия t оценивали следующим образом:

1) если $t \geq 1,96$, то это означает, что I_1 и I_2 различаются с уровнем доверия $p < 0,05$, такое различие I_1 и I_2 признается статистически достоверным.

2) если $t < 1,96$, то это означает, что I_1 и I_2 различаются с уровнем доверия $p > 0,05$, такое различие I_1 и I_2 признается статистически недостоверным.

Расчет достоверности показателя заболеваемости по критерию Стьюдента.

Этапы расчета достоверности показателей:

а) при числе наблюдений $n > 30$:

1) расчет относительного показателя с учетом требуемого отношения

$p = m/n \times 100$, где m – частота изучаемого явления, n – общее число исследований, 100 – коэффициент пересчета в %;

2) $S_p = \pm \sqrt{\frac{p \cdot q}{n}}$, где q – коэффициент равный $100000 - p$;

3) $t = p / S_p$;

4) Вывод о достоверности показателя:

если $t \geq 2$, то показатель достоверен ($p < 0,05$),

если $t < 2$, то показатель не достоверен ($p > 0,05$),

б) при числе наблюдений $n \leq 30$:

1) расчет относительного показателя с учетом требуемого отношения

$p = m / n \times 100$, где m – частота изучаемого явления, n – общее число исследований, 100 – коэффициент пересчета в %;

2) $S_p = \pm \sqrt{\frac{p \cdot q}{n-1}}$, где q – коэффициент равный $100000 - p$;

3) $t = p / S_p$;

Вывод о достоверности показателя: по таблице Стьюдента «Значение t -критерия», по графе 0,05 и строке n' , находим t [188]:

если $t_p > t_{\text{табл}}$, то показатель достоверен ($P < 0,05$),

если $t_p < t_{\text{табл}}$, то показатель не достоверен ($P > 0,05$).

Расчет темпа роста или снижения заболеваемости в МО по способу выравнивания наименьших квадратов:

$$T_{\text{снижения(роста)}} = \frac{k \times b}{Y_{\text{ср}}} \times 100\%,$$

где b – начальная скорость ряда, $Y_{\text{ср}}$ – среднеарифметический уровень заболеваемости за анализируемый период, k – выбранный шаг при обозначении условных отрезков времени в динамическом ряду (при четном числе ряда $k = 2$, при нечетном $k = 1$).

Выраженность тенденций эпидемического процесса оценивали по критериям, предложенным В.Д. Беляковым и соавт. (1981): при значении темпа прироста/снижения от 0 до 1,0% – заболеваемость считали стабильной, при значении от 1,1% до 5,0% – умеренной (средне-выраженной), при значении от 5,1% и более – выраженной.

Расчет эпидемиологической эффективности вакцинопрофилактики оценивали по двум показателям, как описано в статье Брико Н.И. [189]:

Индекс эффективности вакцины (ИЭ) против новой коронавирусной инфекции отражает отношение заболеваемости в группе непривитых и привитых данным препаратом, т. е. показывает, во сколько раз заболеваемость среди привитых ниже, чем заболеваемость среди непривитых:

$$\text{ИЭ} = B/A,$$

где A – заболеваемость привитых лиц, B – заболеваемость непривитых лиц; выражается в размах.

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

$$\text{КЭ} = ((B - A)/B) \times 100,$$

где A – заболеваемость привитых лиц, B – заболеваемость непривитых лиц; выражается в процентах.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного обеспечения: Origin 2019b (OriginLab Corporation) и Microsoft Office Excel 2019.

Результаты определения антител представлены в виде медианы (Me) и межквартильного интервала [Q_1 - Q_3], средней геометрической или процентов (%), в зависимости от того, что было применимо. Проведены расчеты доверительных интервалов (ДИ) 95,0% по методу Клоппера–Пирсона [190]. Для оценки достоверности различий между группами применялся критерий Стьюдента (t-критерий). Критерий Манна-Уитни использовали для сравнения медианных значений выявленных антител в группах пациентов. Для сравнения индекса авидности в группах пациентов использовали критерий Краскела-Уоллиса. Различия показателей считали статистически значимыми при значении $p < 0,05$, при $p > 0,05$ – незначимыми. При оценке статистической погрешности использовали «точный» интервал Клоппера–Пирсона. Для выявления наличия корреляционной связи между исследуемыми параметрами и оценки ее силы в случае нормального распределения проводили двухсторонний корреляционный анализ по методу Пирсона, в остальных случаях – двухсторонний ранговый корреляционный анализ Спирмена.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Иммуногенность вакцины «Гам-КОВИД-Вак» у сотрудников психиатрического стационара закрытого типа и областной больницы

3.1.1. Оценка гуморального иммунного ответа после иммунизации вакциной «Гам-КОВИД-Вак» у сотрудников психиатрического стационара закрытого типа и областной больницы

После вакцинации Гам-КОВИД-Вак IgG к RBD Spike SARS-CoV-2 выявляли у 92,9% работников психиатрического стационара и у 98,0% сотрудников областной больницы. Антитела класса G с уровнем менее 13 BAU/ml были обнаружены у 7,1% и 2,0% обследованных, соответственно, что интерпретировалось как отсутствие специфического иммунного ответа.

У сотрудников психиатрического стационара медиана уровня IgG к RBD Spike SARS-CoV-2 составила 178,0 BAU/ml [110,4-272,2], у сотрудников областной больницы – 366,0 BAU/ml [238,2-386,3]: напряженность гуморального иммунного ответа по показателю уровня специфических антител против SARS-CoV-2 достоверно ниже у сотрудников психиатрического стационара ($p < 0,05$) (Рисунок 2).

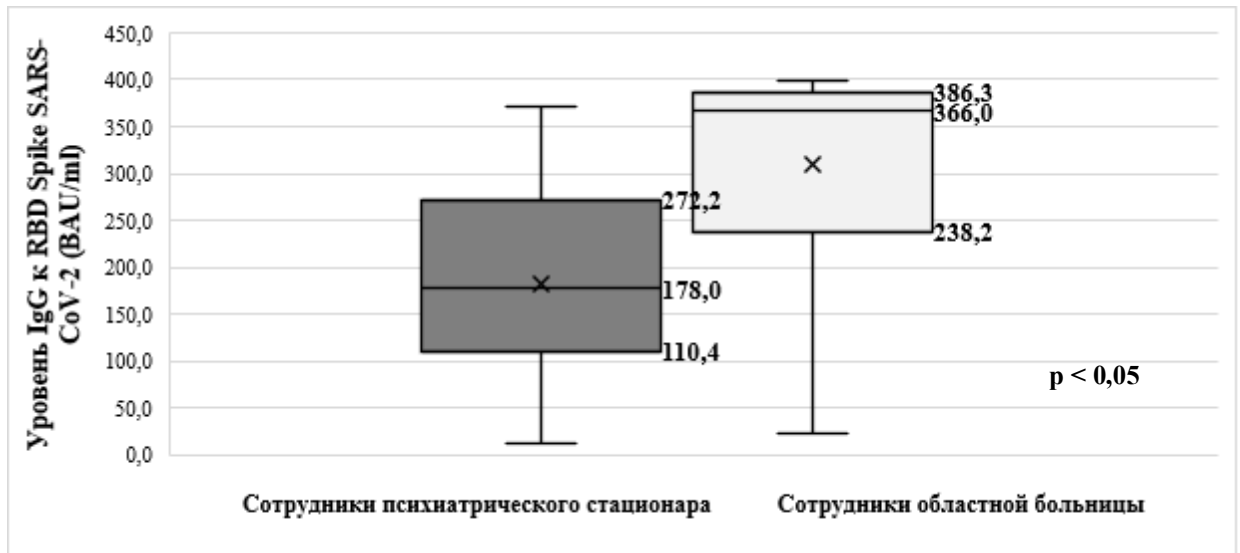


Рисунок 2 – Уровни IgG к RBD Spike SARS-CoV-2 (BAU/ml) в сыворотках крови сотрудников психиатрического стационара и областной больницы

Определение IgG к нуклеокапсидному (NC) белку в сыворотках крови, позволило установить, что 67,4% (ДИ 95%: 61,9% - 72,6%) сотрудников психиатрического стационара и 89,0% (ДИ 95%: 81,2% - 94,4%) работников областной больницы имеют специфический гибридный иммунный ответ к COVID-19, сформированный как после вакцинации «Гам-КОВИД-Вак», так и после перенесенного заболевания COVID-19, в т. ч. бессимптомного, свидетельствовавшего в пользу встречи с «диким» вирусом. При этом в психиатрическом стационаре с поствакцинальным иммунитетом после иммунизации вакциной «Гам-КОВИД-Вак» доля сотрудников составила 25,5% (ДИ 95%: 20,7% - 30,7%), в областной больнице – 9,0% (ДИ 95%: 4,2% - 16,4%), доля неиммунных – 7,1% (ДИ 95%: 4,5% - 10,6%) и 2,0% (ДИ 95%: 0,2% - 7,0%), соответственно (Таблица 6). Различия между работниками с гибридным и поствакцинальным иммунитетом, в соответствии с t-критерием, достоверные ($t > 2$).

Таблица 6 – Удельный вес сотрудников психиатрического стационара и областной больницы с разными видами иммунитета

		IgG -	IgG +	
			Гибридный иммунитет	Поствакцинальный иммунитет
Психиатрический стационар	Абсолютное число	22	209	79
	% (ДИ 95%)	7,1% (4,5% - 10,6%)	67,4% (61,9% - 72,6%)	25,5% (20,7% - 30,7%)
Областная больница	Абсолютное число	2	89	9
	% (ДИ 95%)	2,0% (0,2% - 7,0%)	89,0% (81,2% - 94,4%)	9,0% (4,2% - 16,4%)

Медианы значений IgG к RBD Spike SARS-CoV-2 в сыворотках крови сотрудников с гибридным иммунитетом выше, чем с поствакцинальным иммунитетом и составили 191,2 ВАУ/мл [123,4-284,0] против 127,6 ВАУ/мл [49,9-253,6] в психиатрическом стационаре и 370,0 ВАУ/мл [268,4-388,5] против 237,2 ВАУ/мл [122,8-371,5] в областной больнице ($p < 0,05$) (Рисунок 3).

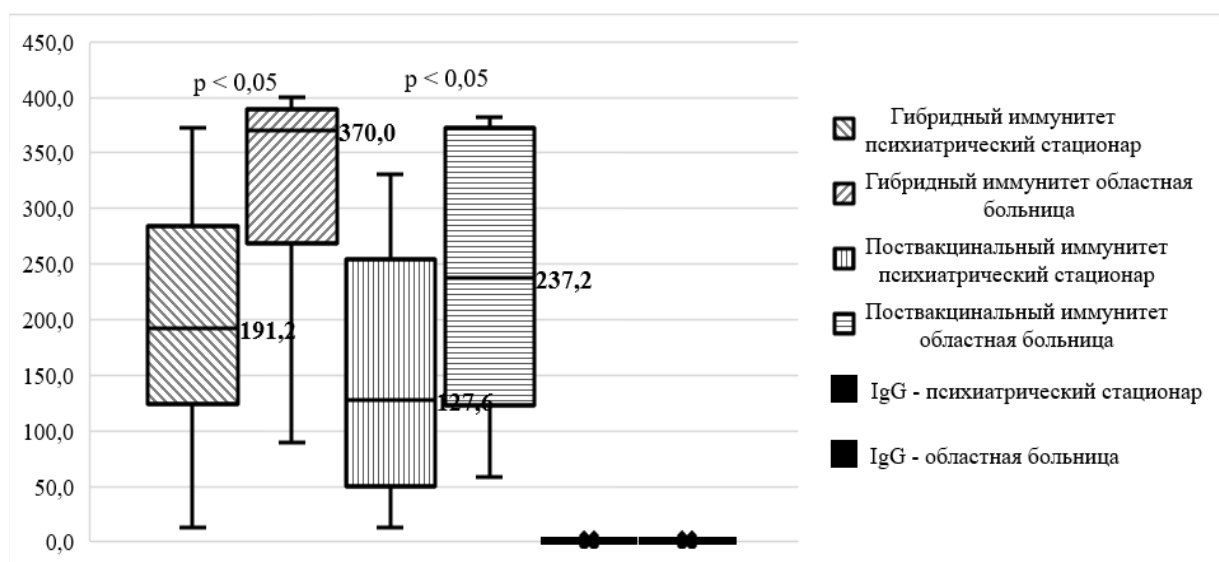


Рисунок 3 – Уровень IgG к SARS-CoV-2 (BAU/ml) в сыворотках крови сотрудников психиатрического стационара и областной больницы с гибридным и поствакцинальным иммунитетом

В результате количественного определения уровня IgG к RBD Spike SARS-CoV-2 в соответствии со стандартом ВОЗ NIBSC 20/136 было установлено, что у лиц с гибридным иммунитетом с уровнем антител класса G более 300 BAU/ml было выявлено 88,9% сотрудников в психиатрическом стационаре и 94,3% в областной больнице. В тоже время с поствакцинальным иммунитетом имели такие уровни (более 300 BAU/ml) только 11,1% сотрудников психиатрического стационара и 5,7% сотрудников областной больницы (Таблица 7).

Таблица 7 – Результаты количественного определения уровня IgG к RBD Spike SARS-CoV-2 в соответствии со стандартом ВОЗ NIBSC 20/136 у сотрудников психиатрического стационара и областной больницы

BAU/ml	Всего, абс. число	В т. ч. с гибридным иммунитетом, (%) (95% ДИ)	В т. ч. с поствакцинальным иммунитетом, (%) (95% ДИ)
Психиатрический стационар			
Менее 13 BAU/ml	22 (7,1%)	–	–
13-150 BAU/ml	124	62,9% (53,8 - 71,4%)	37,1% (28,6 - 46,2%)
150-300 BAU/ml	128	77,3% (69,1 - 84,3%)	22,7% (15,7 - 30,9%)
более 300 BAU/ml	36	88,9% (73,9 - 96,9%)	11,1% (3,1 - 26,1 %)
Итого	310	67,4% (61,9 - 72,6%)	25,5% (20,7 - 30,7%)
Областная больница			
Менее 13 BAU/ml	2 (2,0%)	–	–
13-150 BAU/ml	14	78,6% (49,2 - 95,3%)	21,4% (4,7 - 50,8%)
150-300 BAU/ml	14	85,7% (57,2 - 98,2%)	14,3% (1,8 - 42,8%)
более 300 BAU/ml	70	94,3% (86,0 - 98,4%)	5,7% (1,6 - 14,0%)
Итого	100	89,0% (81,2 - 94,4%)	9,0% (4,2% - 16,4%)

Количественная оценка уровня специфических антител всей когорты обследованных сотрудников как с поствакцинальным, так и с гибридным иммунитетом показала, что IgG к RBD Spike SARS-CoV-2 более 300 BAU/ml имели 11,6% сотрудников психиатрического стационара и 70,0% работников областной больницы, с уровнями от 150 до 300 BAU/ml было выявлено 41,9% и 14,0% лиц и от 13 до 150 BAU/ml – 39,4% и 14,0%, соответственно (Рисунок 4).

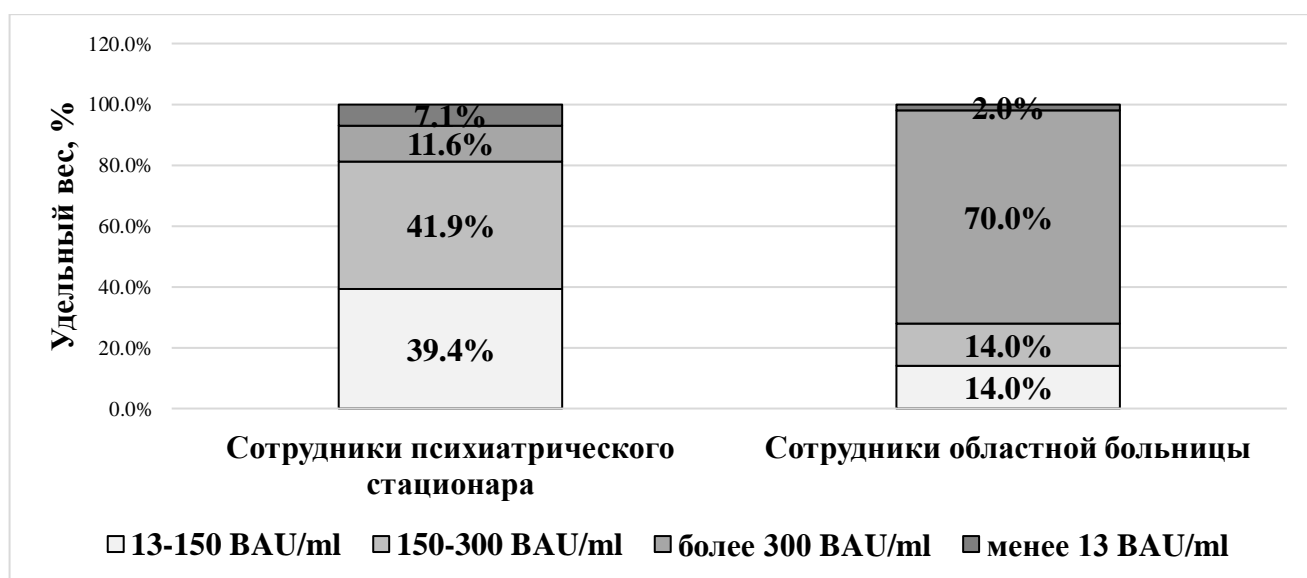


Рисунок 4 – Результаты количественного определения IgG к RBD Spike SARS-CoV-2 в соответствии со стандартом ВОЗ NIBSC 20/136 у сотрудников психиатрического стационара и областной больницы

Таким образом, установлено, что в двух МО различного типа среди обследованных сотрудников превалировал удельный вес лиц с гибридным иммунитетом. При этом в областной больнице доля таких лиц была выше в 1,3 раза, чем в психиатрическом стационаре (89,0% против 67,4%, соответственно). В тоже время с поствакцинальным иммунитетом удельный вес выявленных сотрудников был выше в 2,8 раза в психиатрическом стационаре и составил 25,5% против 9,0% в областной больнице. Как в психиатрическом стационаре, так и в областной больнице у 7,1% и 2,0% сотрудников, соответственно, не были выработаны антитела класса G к SARS-CoV-2 на введение вакцины «Гам-КОВИД-Вак». Установлено, что 70,0% сотрудников областной больницы в сыворотках крови

имели уровень IgG к SARS-CoV-2 более 300 BAU/ml против 11,6% сотрудников в психиатрическом стационаре. Уровень IgG к RBD Spike SARS-CoV-2 у сотрудников с гибридным иммунитетом областной больницы был выше в 1,9 раза, чем у сотрудников психиатрического стационара и составил 370,0 BAU/ml против 191,2 BAU/ml, с поствакцинальным иммунитетом был выше в 1,8 раза и составил 237,2 BAU/ml против 127,6 BAU/ml, соответственно.

3.1.2. Оценка гуморального иммунного ответа после иммунизации вакциной «Гам-КОВИД-Вак» у сотрудников психиатрического стационара и областной больницы в различных возрастных группах

По результатам исследования установлено, что во всех возрастных группах сотрудников в сыворотках крови были выявлены IgG к RBD Spike SARS-CoV-2. При этом самый высокий удельный вес сотрудников с наличием специфических антител в психиатрическом стационаре был в группе 60 лет и старше – 95,9%, в областной больнице в возрастных группах 20-29, 40-49, 50-59 и 60 лет и старше специфические антитела были выявлены у 100% обследованных. Самый низкий удельный вес сотрудников с положительными результатами IgG к RBD Spike SARS-CoV-2 был выявлен в психиатрическом стационаре в возрастной группе 50-59 лет – 90,4%, в областной больнице в группе 30-39 лет – 85,9% (Рисунок 5).



Рисунок 5 – Удельный вес сотрудников психиатрического стационара и областной больницы с наличием IgG к RBD Spike SARS-CoV-2 в различных возрастных группах

Во всех возрастных группах выявлялись лица, как с гибридным, так и с поствакцинальным иммунитетом, при этом доминировали лица с гибридным иммунитетом. Наиболее высокий удельный вес лиц с гибридным иммунитетом, как в психиатрическом стационаре, так и областной больнице, был среди сотрудников возрастной группы от 50 до 59 лет и составлял 72,3% и 95,8%, наименьший удельный вес лиц с таким видом иммунитета выявлен в возрастной группе от 20 до 29 лет – 52,4% и 80,0%, соответственно (Рисунок 6). Доля лиц с поствакцинальным иммунитетом уступала таковой с гибридным во всех возрастных группах. Наибольший удельный вес с наличием IgG к RBD Spike SARS-CoV-2 (поствакцинальный иммунитет) отмечен в психиатрическом стационаре и областной больнице в возрастной группе от 20 до 29 лет – 42,9% и 20,0%, самый низкий среди возрастной группы от 50 до 59 лет – 18,1% и 4,2%, соответственно. В психиатрическом стационаре во всех возрастных группах выявлялись сотрудники с серонегативными результатами, при этом наибольший удельный вес отмечен в группе от 50 до 59 лет – 9,6%. В областной больнице только у 10,5% сотрудников возрастной группы от 30 до 39 лет не были обнаружены антитела класса G к RBD Spike SARS-CoV-2 (Рисунок 6).

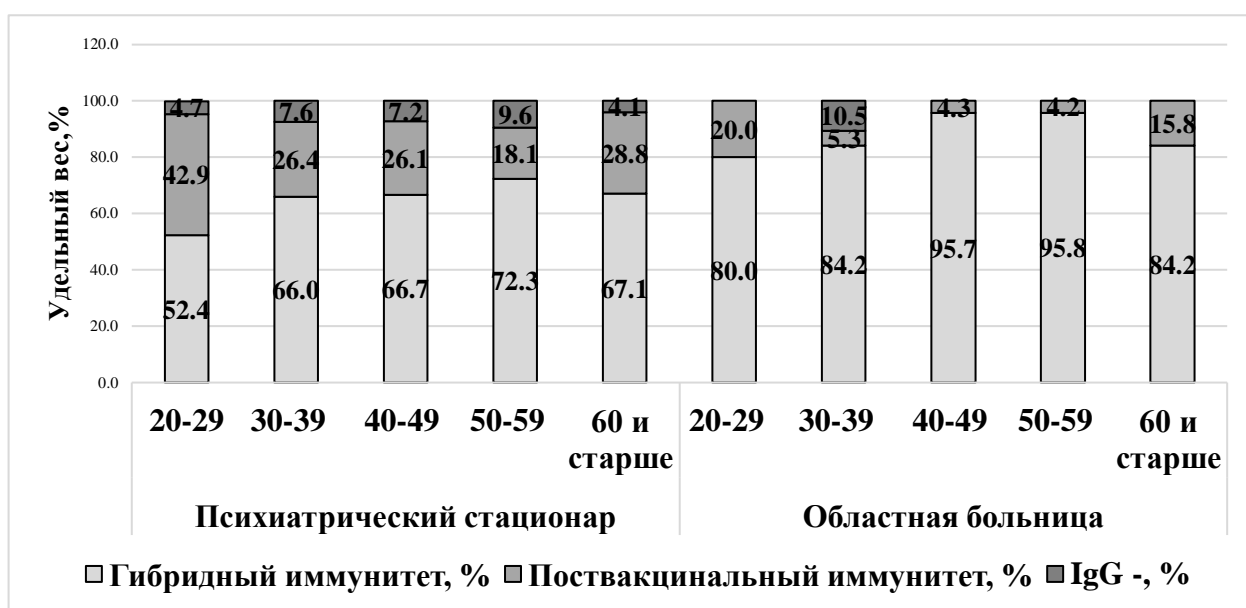


Рисунок 6 – Удельный вес сотрудников психиатрического стационара и областной больницы с различными видами иммунитета в возрастных группах

Уровень IgG к RBD Spike SARS-CoV-2 в сыворотках крови сотрудников психиатрического стационара и областной больницы был самым высоким в возрастной группе от 20 до 29 лет и составлял 154,0 BAU/ml и 297,8 BAU/ml, самым низким – в возрастной группе от 30 до 39 лет – 130,1 BAU/ml и 243,1 BAU/ml, соответственно (Рисунок 7).

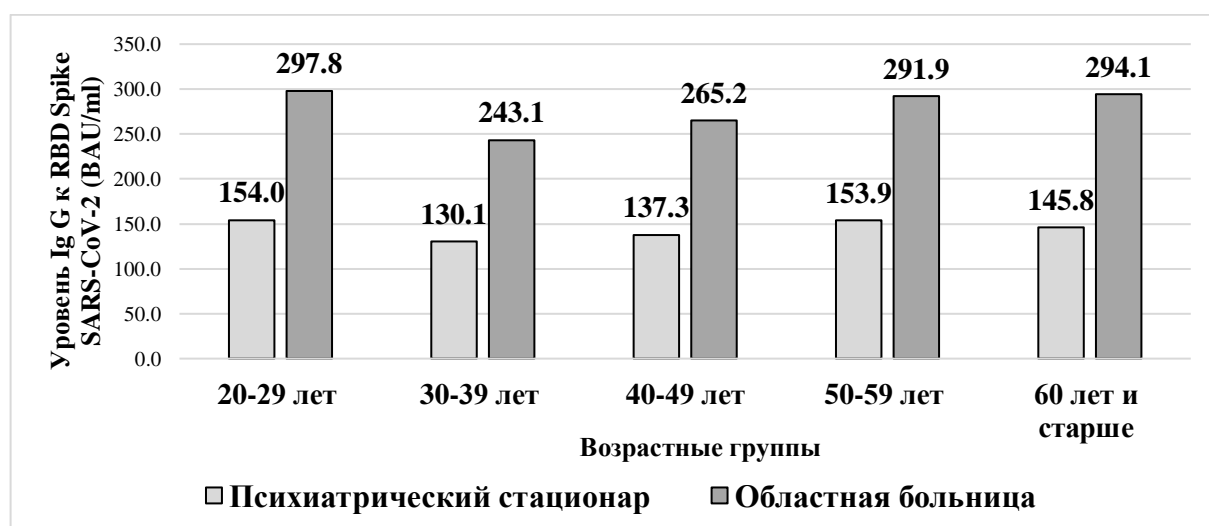


Рисунок 7 – Уровень IgG к RBD Spike SARS-CoV-2 (BAU/ml) в сыворотках крови сотрудников психиатрического стационара и областной больницы различных возрастных групп

Таким образом, установлено, что как в психиатрическом стационаре, так и в областной больнице доля лиц с гибридным иммунитетом превалировала в каждой из возрастных групп, а самый высокий удельный вес лиц с гибридным иммунитетом отмечался в возрастной группе от 50 до 59 лет и составлял 72,3% и 95,8%, соответственно. Самый низкий удельный вес был отмечен у сотрудников от 20 до 29 лет – 52,4% и 80,0%, соответственно. С поствакцинальным иммунитетом самый высокий удельный вес составили сотрудники от 20 до 29 лет, как в психиатрическом стационаре – 42,9%, так и в областной больнице – 20,0%, а самый низкий в группе от 50 до 59 лет – 18,1% и 4,2%, соответственно. Во всех возрастных группах в психиатрическом стационаре выявлялись сотрудники, у которых не выявлены IgG к SARS-CoV-2, в то время как, в областной больнице таковые были выявлены только в возрастной группе от 30 до 39 лет, доля которых составила 10,5%.

Уровень IgG к RBD Spike SARS-CoV-2 в сыворотках крови каждой из возрастных категорий был выше у работников областной больницы по сравнению с психиатрическим стационаром. При этом в группе от 20 до 29 лет у сотрудников областной больницы уровень IgG к SARS-CoV-2 превышал таковой у сотрудников психиатрического стационара в 1,9 раза, в группе 30-39 в 1,8, 40-49 в 1,9, 50-59 в 1,8 и 60 лет и старше в 2,0 раза, соответственно. Самый высокий уровень антител класса G определялся в возрастной группе лиц от 20 до 29 лет и составлял 154,0 ВАУ/мл в психиатрическом стационаре и 297,8 ВАУ/мл в областной больнице, самый низкий уровень – в возрастной категории от 30 до 39 лет – 130,1 ВАУ/мл и 243,1, соответственно.

3.1.3. Оценка гуморального иммунного ответа после иммунизации вакциной «Гам-КОВИД-Вак» у сотрудников психиатрического стационара и областной больницы в различных профессиональных группах

У сотрудников в сыворотках крови каждой профессиональной группы двух различных МО были выявлены IgG к RBD Spike SARS-CoV-2. При этом самый высокий удельный вес сотрудников с наличием специфических антител в психиатрическом стационаре был определен в группе младшего медицинского персонала и составлял 96,6%. В областной больнице специфические антитела определялись у 100% обследованных сотрудников в группах врачи, младший медицинский персонал и администрации. Наименьший удельный вес лиц с наличием IgG в психиатрическом стационаре был в группе администрации и составлял 82,4% от обследованных в данной профессиональной категории, в областной больнице – в группе прочего персонала – 88,9% (Рисунок 8).

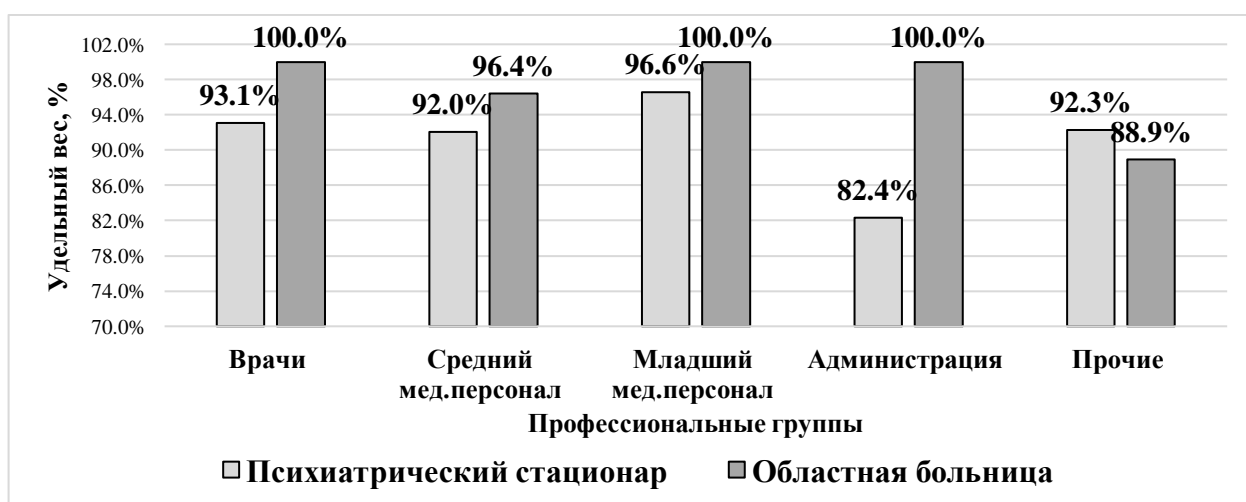


Рисунок 8 – Удельный вес сотрудников психиатрического стационара и областной больницы с наличием IgG к RBD Spike SARS-CoV-2 в различных профессиональных группах

В обеих МО во всех профессиональных группах выявлены сотрудники с разными видами иммунитета: гибридный, поствакцинальный и с отсутствием антител класса G к RBD Spike SARS-CoV-2, при этом удельный вес лиц с

гибридным иммунитетом был выше, чем с поствакцинальным. Наибольшая доля лиц с гибридным иммунитетом, как в психиатрическом стационаре, так и в областной больнице, была выявлена в группе младшего медицинского персонала и составляла 76,1% и 100%, соответственно, наименьшая доля – в группе врачей – 55,2% и 78,8%, соответственно. У сотрудников в группе врачей отмечался наибольший удельный с поствакцинальным иммунитетом, как в психиатрическом стационаре, так и в областной больнице – 37,9% и 21,2%, соответственно, наименьший удельный вес выявлен у работников администрации – 11,8% и 8,3%, соответственно. Во всех профессиональных группах сотрудников психиатрического стационара выявлялись лица, не имеющие IgG к RBD Spike SARS-CoV-2, при этом в группе администрации был самый высокий удельный вес выявленных с серонегативными результатами – 17,6%, меньше всего было в группе младшего медицинского персонала – 3,4%. В областной больнице с отсутствием IgG к RBD Spike SARS-CoV-2 выявлены 3,6% лиц среди среднего медицинского персонала и 11,1% – среди прочего персонала (Рисунок 9).

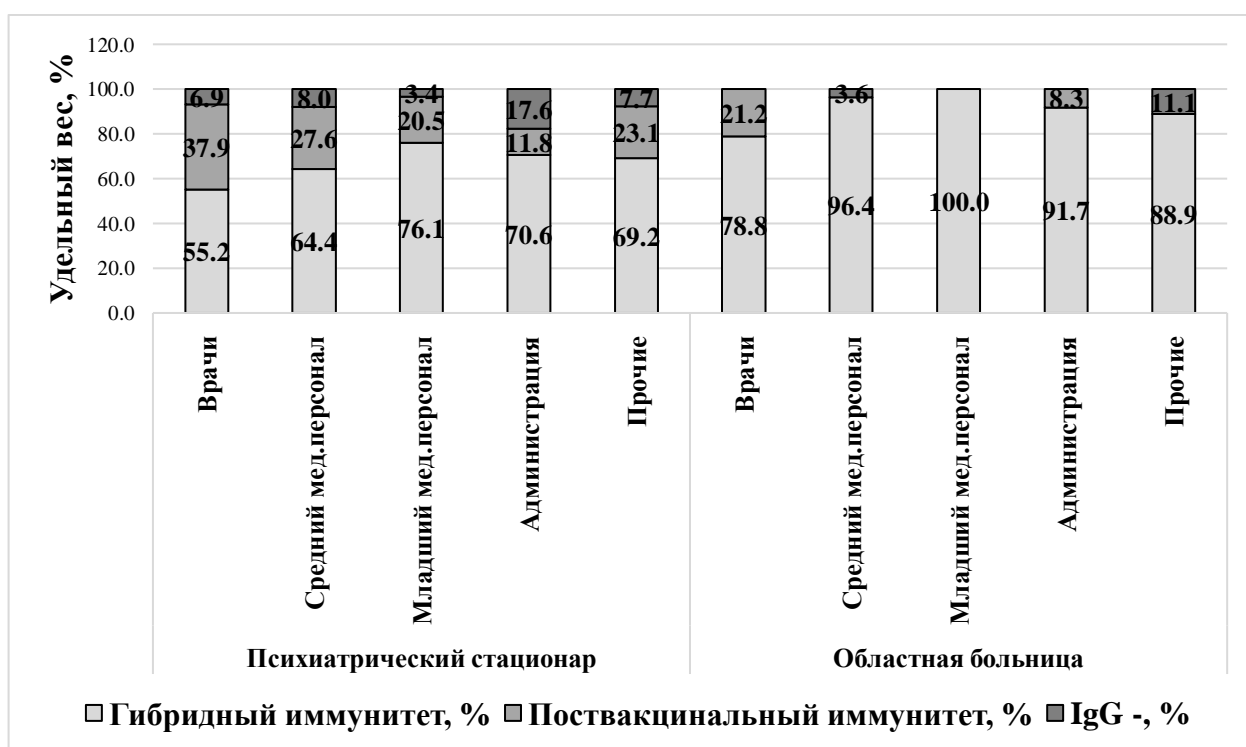


Рисунок 9 – Удельный вес сотрудников психиатрического стационара и областной больницы с различными видами иммунитета в профессиональных группах

Уровень IgG к RBD Spike SARS-CoV-2 был самым высоким в сыворотках крови у прочего и младшего медицинского персонала в психиатрическом стационаре – 186,4 и 162,5 BAU/ml, соответственно. В областной больнице наиболее высокий уровень специфических антител определен у среднего медицинского персонала и прочего персонала больницы – 361,8 BAU/ml и 288,2 BAU/ml, соответственно. Самое низкое значение уровня специфических антител было в психиатрическом стационаре у сотрудников администрации – 118,0 BAU/ml, в областной больнице у врачей – 263,9 BAU/ml (Рисунок 10).

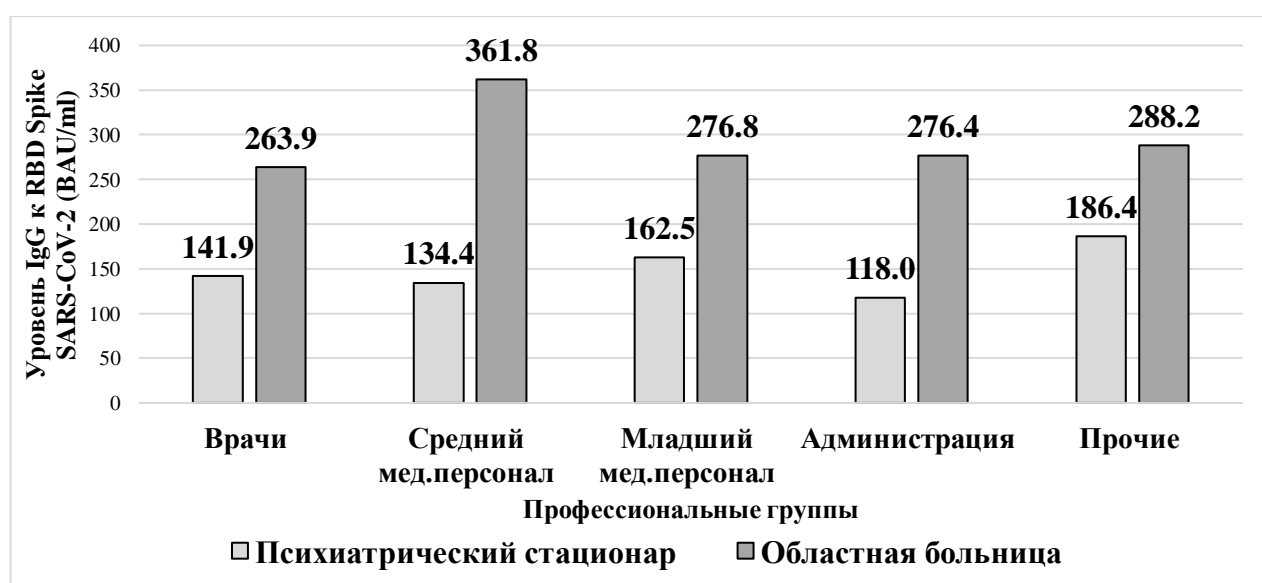


Рисунок 10 – Уровень IgG к RBD Spike SARS-CoV-2 (BAU/ml) в сыворотках крови сотрудников психиатрического стационара и областной больницы различных профессиональных групп

Во всех профессиональных категориях доля лиц с гибридным иммунитетом превалировала над долей лиц с поствакцинальным иммунитетом, как в психиатрическом стационаре, так и в областной больнице. Самый высокий удельный вес лиц с гибридным иммунитетом выявлен в группе младшего медицинского персонала – 76,1% в психиатрическом стационаре и 100% в областной больнице, самый низкий удельный вес среди врачей – 55,2% и 78,8%, соответственно. В психиатрическом стационаре во всех профессиональных группах определялись лица, не имеющие IgG к SARS-CoV-2, в то время как в

областной больнице только среди среднего медицинского персонала и прочего персонала.

Таким образом, самый высокий уровень IgG к RBD Spike SARS-CoV-2 определялся у сотрудников всех профессиональных групп областной больницы, более низкий уровень – у работников психиатрического стационара. При этом уровень IgG к SARS-CoV-2 в группе врачей областной больницы превышал таковой врачей психиатрического стационара в 1,8 раза, среднего медперсонала в 2,6, младшего медицинского персонала в 1,7, администрации в 2,3 и прочего персонала в 1,5 раза, соответственно. Среди прочего персонала психиатрического стационара уровень IgG к SARS-CoV-2 был самым высоким и составлял 186,4 ВАУ/ml, в областной больнице среди среднего медицинского персонала – 361,8 ВАУ/ml.

3.1.4. Оценка гуморального иммунного ответа после иммунизации вакциной «Гам-КОВИД-Вак» у сотрудников психиатрического стационара и областной больницы в различных гендерных группах

По результатам исследования сывороток крови сотрудников двух различных МО IgG к RBD Spike SARS-CoV-2 были выявлены во всех гендерных группах. При этом в группе женщин психиатрического стационара отмечался более высокий удельный вес с наличием специфических антител и составил 93,3%, в областной больнице в группе мужчин у 100% обследованных были выявлены антитела. Наименьший удельный вес лиц с наличием IgG в психиатрическом стационаре был в группе мужчин и составлял 92,0% обследованных в данной гендерной категории, а в областной больнице женщин – 97,8% (Рисунок 11).

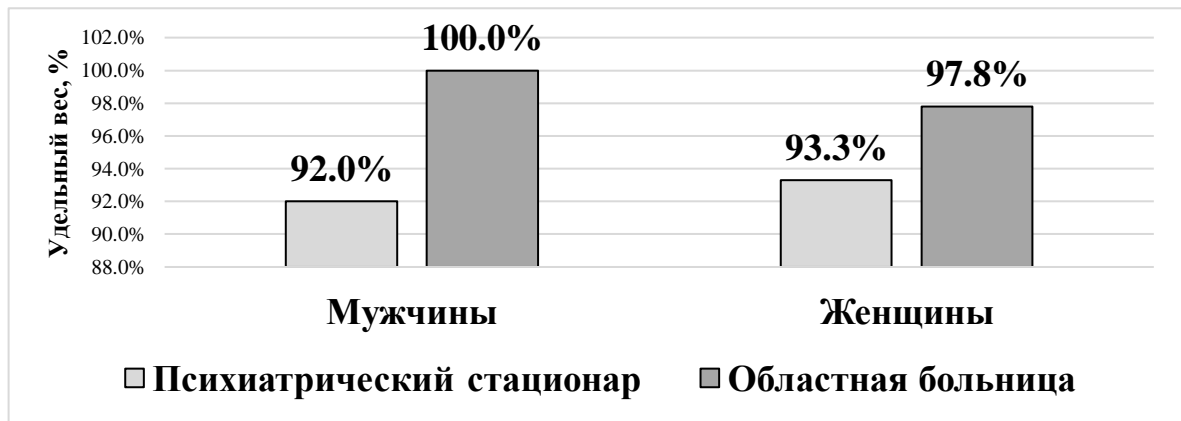


Рисунок 11 – Удельный вес сотрудников психиатрического стационара и областной больницы с наличием IgG к RBD Spike SARS-CoV-2 в различных гендерных группах

Как среди мужчин, так и среди женщин двух МО при исследовании сывороток крови на антитела класса G к RBD Spike SARS-CoV-2, были выявлены лица с разными видами иммунитета: гибридный, поствакцинальный и с отсутствием антител класса G к RBD Spike SARS-CoV-2. При этом удельный вес лиц с гибридным иммунитетом был выше, чем с поствакцинальным. В группе женщин доля лиц с гибридным иммунитетом составила 69,1% в психиатрическом стационаре и 89,1% в областной больнице, доля мужчин с таким видом иммунитета составила 63,2% и 87,5%, соответственно. В группе мужчин с поствакцинальным иммунитетом отмечался наибольший удельный вес иммунных в психиатрическом стационаре и составлял 28,7% против 12,5% в областной больнице, наименьший удельный вес лиц с таким видом иммунитета выявлен в группе женщин – 24,2% и 8,7%, соответственно. В психиатрическом стационаре во всех гендерных группах определялись лица, не имеющие IgG к RBD Spike SARS-CoV-2, при этом больше всего таких сотрудников было среди мужчин (8,0%). В областной больнице серонегативные результаты обследования на IgG к RBD Spike SARS-CoV-2 были выявлены только среди женщин (2,2%), среди мужчин не было выявлено серонегативных лиц (Рисунок 12). Однако, численность группы мужчин составила только 8 человек, что делает различия статистически незначимыми.



Рисунок 12 – Удельный вес сотрудников психиатрического стационара и областной больницы с различными видами иммунитета в гендерных группах

В сыворотках крови группы мужчин психиатрического стационара уровень IgG к RBD Spike SARS-CoV-2 был выше и составил 161,1 BAU/ml против группы женщин – 137,8 BAU/ml. Уровень IgG к SARS-CoV-2 в областной больнице был выше у женщин, чем у мужчин: 280,7 BAU/ml и 246,2 BAU/ml, соответственно, что статистически не значимо в связи с малой численность группы мужчин (Рисунок 13).

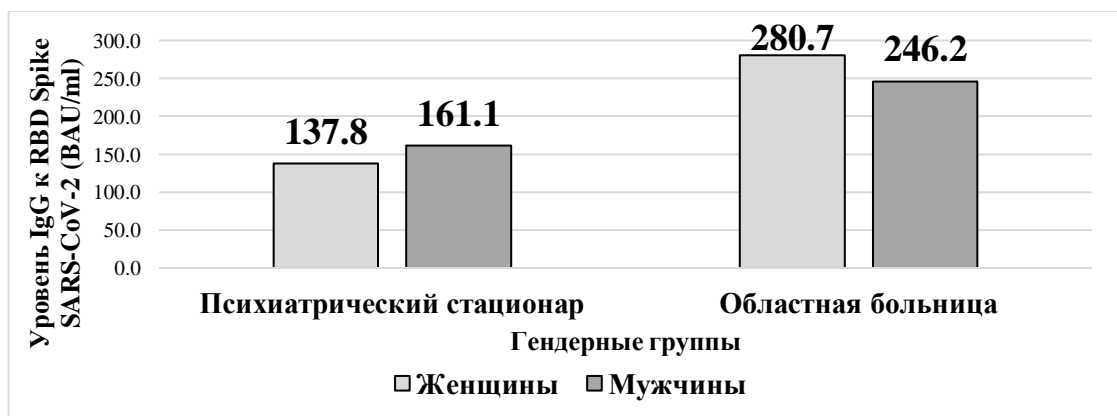


Рисунок 13 – Уровень IgG к RBD Spike SARS-CoV-2 (BAU/ml) в сыворотках крови сотрудников психиатрического стационара и областной больницы различных гендерных групп

Таким образом, исследование показало, что в обеих гендерных группах, как в психиатрическом стационаре, так и в областной больнице, превалировал

удельный вес сотрудников, имеющих гибридный иммунитет. В медицинских учреждениях доминировал удельный вес сотрудников женского пола с наличием гибридного иммунитета и составлял 69,1% в психиатрическом стационаре и 89,1% в областной больнице. С поствакцинальным иммунитетом более высокий удельный вес составили мужчины: 28,7% и 12,5%, соответственно.

3.1.5. Оценка гуморального иммунного ответа после иммунизации вакциной «Гам-КОВИД-Вак» у сотрудников психиатрического стационара и областной больницы» в зависимости от сроков завершения курса вакцинации

При определении в сыворотках крови IgG к RBD Spike SARS-CoV-2 в зависимости от сроков завершения вакцинации установлено, что 288 сотрудников психиатрического стационара и 98 сотрудников областной больницы имели специфические антитела. Антитела класса G определялись на разных сроках от проведенного курса вакцинации, т. е. у сотрудников психиатрического стационара в срок до 3 месяцев у 62,8% лиц, от 3 до 6 месяцев у 25% и от 6 месяцев до 1 года у 12,2%. В областной больнице в срок от завершения вакцинации до 3 месяцев у 21,4% работников, от 3 до 6 месяцев у 12,3% и от 6 месяцев до 1 года у 66,3% (Рисунок 14).

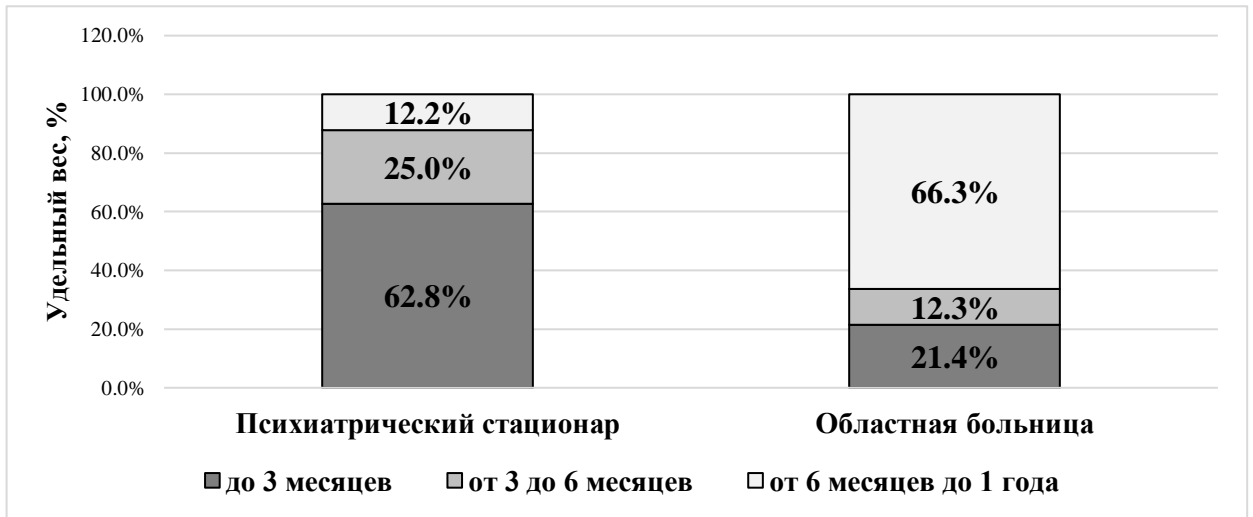


Рисунок 14 – Определение IgG к RBD Spike SARS-CoV-2 в зависимости от сроков завершённой вакцинации у сотрудников психиатрического стационара и областной больницы

У сотрудников психиатрического стационара уровень IgG к SARS-CoV-2 был самым высоким в срок до 3 месяцев после курса вакцинации препаратом «Гам-КОВИД-Вак» и составлял 266,6 [133,8-285,4] BAU/ml, от 3 до 6 месяцев и от 6 и более месяцев уровень составлял 127,6 BAU/ml [62,5-213,8] и 139,1 BAU/ml [99,8-248,6], соответственно. В областной больнице уровень IgG к SARS-CoV был самым высоким от 3 до 6 месяцев после курса вакцинации – 372,5 BAU/ml [348,5-384,3], самым низким до 3 месяцев от курса завершённой вакцинации – 358,0 BAU/ml [234,8-387,5] (Рисунок 15).



Рисунок 15 – Уровень IgG к RBD Spike SARS-CoV-2 (BAU/ml) в сыворотках крови сотрудников психиатрического стационара и областной больницы в зависимости от сроков завершённой вакцинации

Количественное определение IgG к RBD Spike SARS-CoV-2 в сыворотках крови сотрудников психиатрического стационара с гибридным иммунитетом показало, что с уровнем антител более 300 BAU/ml было выявлено 32 человека, при этом наибольший удельный вес с таким уровнем отмечался у сотрудников, которые прошли полный курс вакцинации до 3 месяцев, удельный вес таких лиц составил 20,8%. У привитых от 3 до 6 месяцев такие лица составили 10,9%. В срок от 6 месяцев и более лица с уровнем IgG более 300 BAU/ml не выявлялись (Рисунок 16).

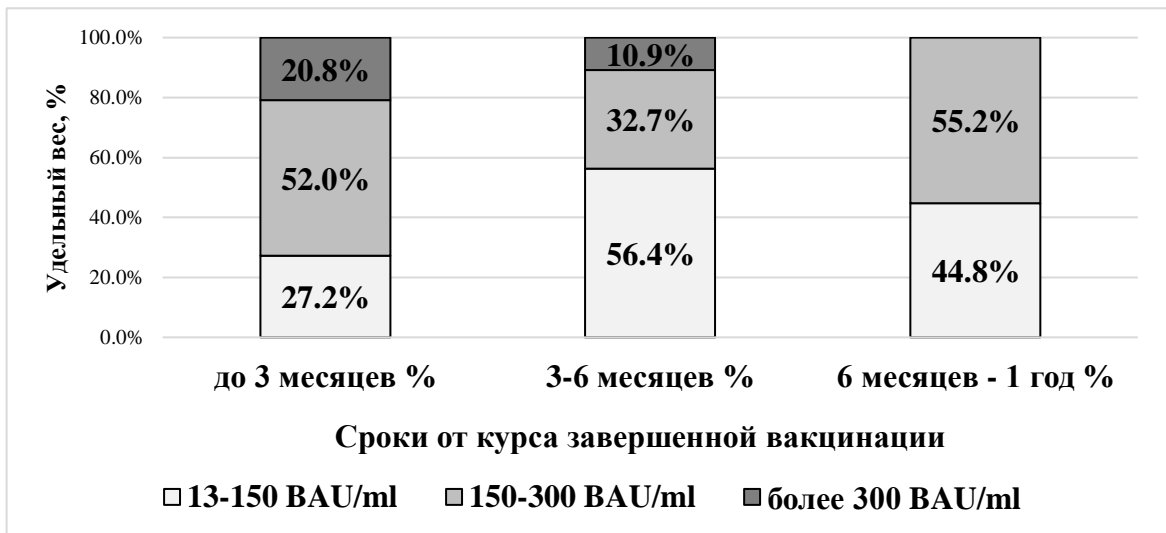


Рисунок 16 – Количественное определение IgG к RBD Spike SARS-CoV-2 в зависимости от сроков завершённой вакцинации у лиц с гибридным иммунитетом в психиатрическом стационаре

У сотрудников психиатрического стационара с поствакцинальным иммунитетом количественное определение IgG к RBD Spike SARS-CoV-2 показало, что уровень более 300 BAU/ml выявлялся только в срок до 3 месяцев от завершённой вакцинации и составил 7,1% (Рисунок 17).

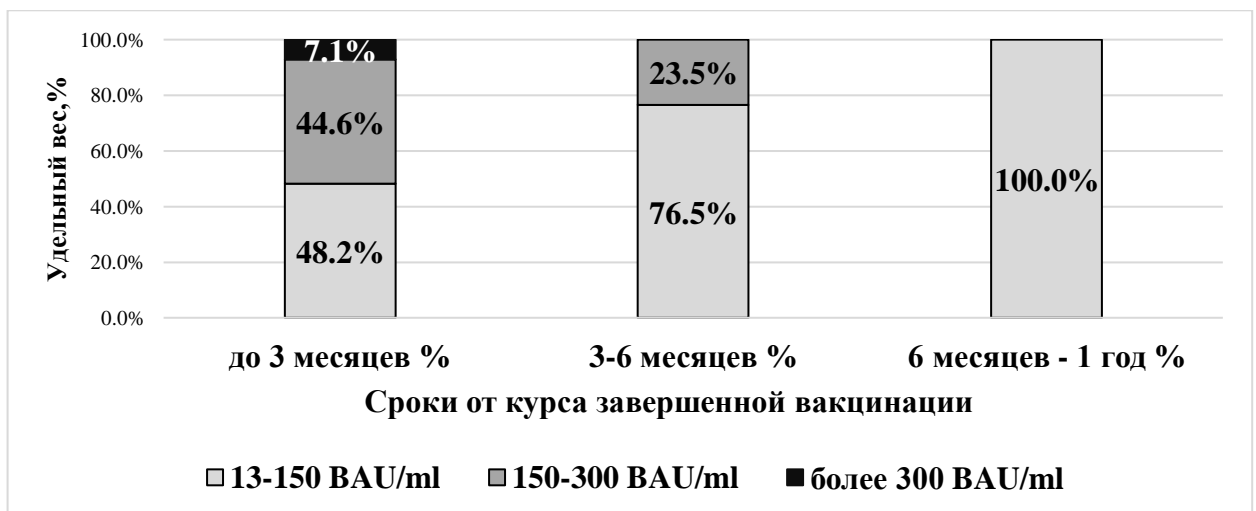


Рисунок 17 – Количественное определение IgG к RBD Spike SARS-CoV-2 в зависимости от сроков завершённой вакцинации у лиц с поствакцинальным иммунитетом в психиатрическом стационаре

В областной больнице у всей когорты обследованных работников на всех сроках от курса завершённой вакцинации определялись IgG к RBD Spike SARS-

CoV-2 с «защитными» уровнями антител от 300 ВАU/ml и более, при этом в срок от 6 месяцев выявлялся наибольший удельный вес сотрудников с таким уровнем и составил 73,8% (Рисунок 18).

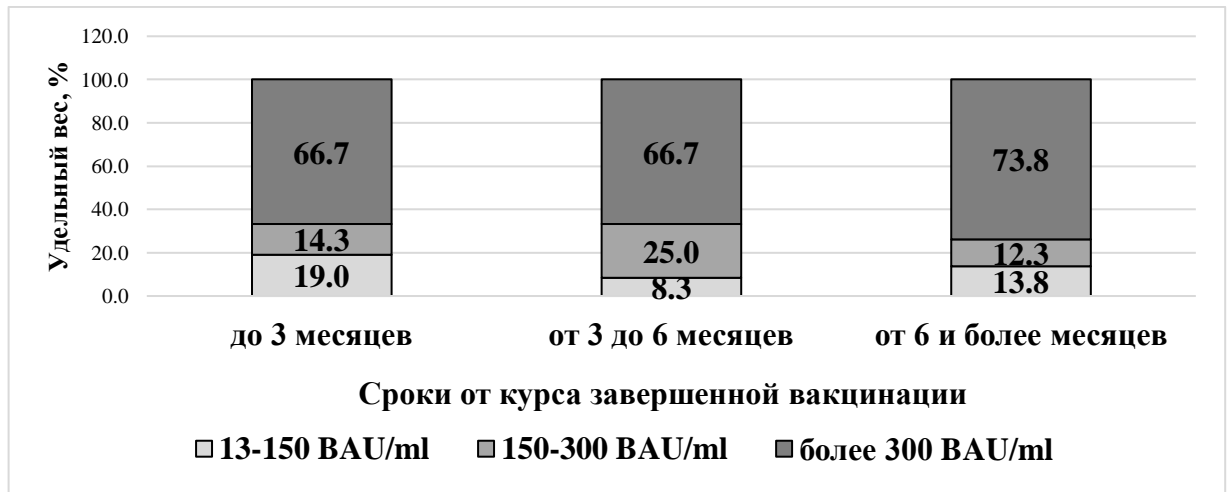


Рисунок 18 – Количественное определение IgG к RBD Spike SARS-CoV-2 в зависимости от сроков завершённой вакцинации в областной больнице

Таким образом, в сыворотках крови сотрудников двух МО на всех сроках после курса вакцинации препаратом «Гам-КОВИД-Вак» определялись IgG к RBD Spike SARS-CoV-2. При этом в психиатрическом стационаре наиболее высокий удельный вес сотрудников (62,8%) с наличием IgG к RBD Spike SARS-CoV-2 определялся в срок до 3 месяцев от завершённой вакцинации, в областной больнице у 66,3% работников в срок от 6 месяцев до 1 года. Самый высокий уровень специфических антител к SARS-CoV-2 в сыворотках крови определялся у сотрудников психиатрического стационара в срок до 3 месяцев от курса завершённой вакцинации и составлял 226,6 ВАU/ml, у работников областной больницы в срок от 3 до 6 месяцев – 372,5 ВАU/ml.

3.1.6. Свойства антител класса G после иммунизации вакциной «Гам-КОВИД-Вак» у сотрудников психиатрического стационара закрытого типа

Для более детального изучения сформировавшегося гуморального иммунного ответа к вирусу SARS-CoV-2 после вакцинации среди сотрудников психиатрического стационара закрытого типа проведено определение индекса авидности выявляемых IgG. Интерес представляет различие в степени повышения уровня антител класса G к RBD Spike SARS-CoV-2 в зависимости от пути иммунизации, в нашем исследовании два вида иммунитета: гибридный и поствакцинальный. Полученные результаты показали, что количество образцов с индексом авидности $\geq 50\%$ (высокоавидные) составило 94,9% (260/274).

При определении индекса авидности в зависимости от срока иммунизации вакциной «Гам-КОВИД-Вак» не выявлено существенных различий. Антитела класса G с самым высоким ИА определялись в срок более 6 месяцев от даты введения второго компонента вакцины – медианное значение ИА = 91,7% (Таблица 8).

Таблица 8 – Результаты количественного определения индекса авидности (%) IgG к RBD Spike SARS-CoV-2 в зависимости от срока завершённой вакцинации

Срок иммунизации	Индекс авидности (медианное значение), %	Q1-Q3
до 3 месяцев	87,0	73,3-95,6
3-6 месяцев	83,4	74,5-95,0
более 6 месяцев	91,7	71,5-99,2

Расчетные данные индекса авидности (%), с использованием относительно слабого денатурирующего агента, свидетельствуют о том, что в исследуемых группах у лиц с гибридным иммунитетом выявлены более высокоавидные антитела (медианное значение ИА = 90,3% [78,2-96,6]), чем у лиц только с

поствакцинальным иммунитетом (медианное значение ИА = 76,2% [60,9-90,4]) (Рисунок 19).

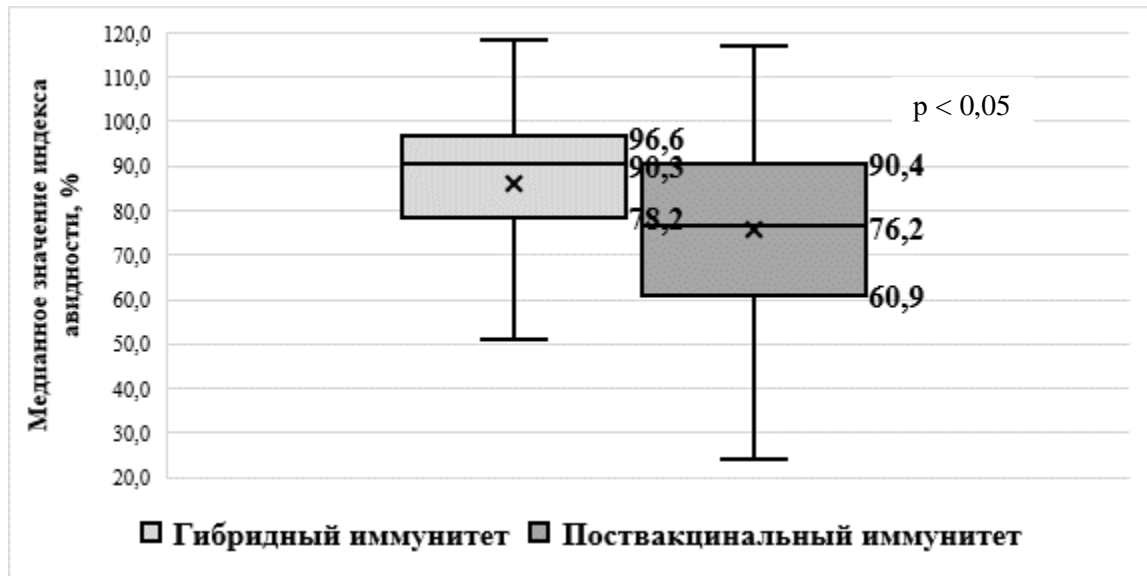


Рисунок 19 – Медианное значение индекса avidности IgG к RBD Spike SARS-CoV-2 в зависимости от типа иммунитета (гибридный и поствакцинальный)

Медианное значение ИА среди сотрудников мужского пола было выше как в группе с гибридным иммунитетом (91,8%), так и в группе с поствакцинальным иммунитетом (82,7%) по сравнению с сотрудниками женского пола в тех же группах (88,7% и 74,9%, соответственно) (Рисунок 20).



Рисунок 20 – Результаты сравнения индекса avidности (%) сотрудников мужского и женского пола в группах, различающихся по типу иммунитета

Основным показателем специфической активности антител класса G к вирусу SARS-CoV-2 является их способность нейтрализовать вирус. Все исследуемые сыворотки крови с IgG обладали вируснейтрализующей активностью в разных титрах от 1:20 и до 1:1280 и более. Корреляционный анализ между титрами вируснейтрализующих антител и количественными уровнями IgG к RBD SARS-CoV-2 в соответствии со стандартом ВОЗ NIBSC 20/136 показал, что с увеличением количества IgG к RBD Spike SARS-CoV-2 увеличивается и их вируснейтрализующая активность – коэффициент корреляции составил 0,62% (связь средней силы). На Рисунке 21 продемонстрирована взаимосвязь титров вируснейтрализующих антител и количественных IgG к RBD Spike SARS-CoV-2.

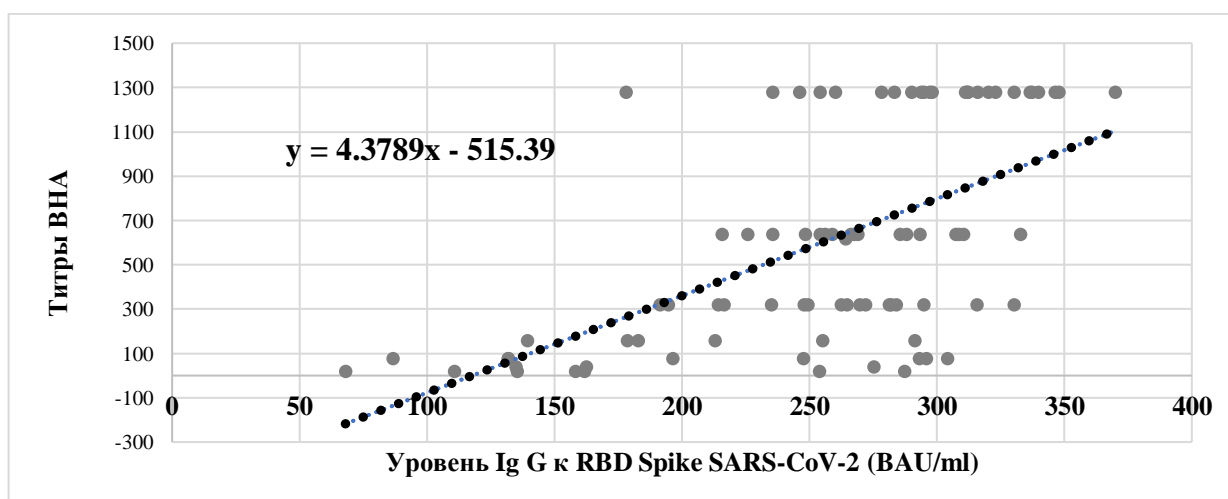


Рисунок 21 – Взаимосвязь титра вируснейтрализующих антител и уровня IgG к RBD Spike SARS-CoV-2 (BAU/ml)

Наибольший удельный вес исследованных сывороток крови составляли антитела класса G к SARS-CoV-2 с вируснейтрализующей активностью 1:320 и 1:640 (20,7% и 19,6%, соответственно) (Рисунок 22).



Рисунок 22 – Удельный вес сывороток крови с различными титрами вируснейтрализующих антител класса G к SARS-CoV-2 (n=92)

У лиц с гибридным иммунитетом вируснейтрализующая активность антител оказалась выше – медианное значение титра ВНА составило 1:640, чем у лиц с поствакцинальным иммунитетом – медианное значение титра ВНА – 1:320 (Рисунок 23).



Рисунок 23 – Титр вируснейтрализующих антител класса G к SARS-CoV-2 в сыворотках крови сотрудников с разными видами иммунитета

Среднее геометрическое титра ВНА среди сотрудников женского пола было выше как в группе с гибридным иммунитетом (1:511,2), так и в группе с поствакцинальным иммунитетом (1:182,2) по сравнению с сотрудниками мужского пола в тех же группах (титры 1:440,6 и 1:148,8 соответственно) (Рисунок 24).



Рисунок 24 – Результаты определения ВНА в группах мужского и женского персонала, различающихся по типу иммунитета

Таким образом, гуморальный иммунитет, вырабатываемый в сочетании после вакцинации и перенесенного заболевания COVID-19, является более протективным по сравнению только с поствакцинальным иммунитетом, так как антитела обладают более высокой авидностью (медианное значение индекса авидности – 90,3% против 76,2%, соответственно) и вируснейтрализующей активностью (медианное значение ВНА – 1:640 против 1:320, соответственно).

РЕЗЮМЕ

По результатам исследования сывороток крови сотрудников двух МО различного типа после вакцинации препаратом «Гам-КОВИД-Вак», было установлено, что удельный вес выявленных лиц с гибридным иммунитетом превалировал, как в психиатрическом стационаре, так и в областной больнице (67,4% и 89,0%, соответственно). С поствакцинальным иммунитетом удельный вес выявленных сотрудников составил 25,5% в психиатрическом стационаре и 9,0% в областной больнице. Не были выработаны антитела класса G к SARS-CoV-2 на введение вакцины «Гам-КОВИД-Вак» у 7,1% работников психиатрического

стационара и у 2,0% областной больницы. Установлено, что 70,0% сотрудников областной больницы имели уровень IgG к SARS-CoV-2 более 300 ВАУ/мл против 11,6% сотрудников в психиатрическом стационаре. В каждой из возрастных, профессиональных и гендерных групп превалировала доля лиц с гибридным иммунитетом как в психиатрическом стационаре, так и в областной больнице. Самый высокий удельный вес лиц с гибридным иммунитетом отмечался в возрастной группе 50-59 лет и составлял 72,3% в психиатрическом стационаре и 95,8% в областной больнице и по профессиональному признаку в группе младшего медицинского персонала – 76,1% и 100%, соответственно. Самый низкий удельный вес был отмечен у сотрудников 20-29 лет – 52,4% и 80,0% и среди врачей – 55,2% и 78,8%, соответственно. В обоих учреждениях доминировал удельный вес сотрудников женского пола с наличием гибридного иммунитета и составлял 69,1% в психиатрическом стационаре и 89,1% в областной больнице. В зависимости от сроков завершенной вакцинации в психиатрическом стационаре IgG к RBD Spike SARS-CoV-2 в основном определялись до 3 месяцев у 62,8% лиц, среди работников областной больницы от 6 месяцев до 1 года – 66,3%.

Уровень IgG к RBD Spike SARS-CoV-2 был выше у сотрудников областной больницы, чем у сотрудников психиатрического стационара с гибридным иммунитетом в 1,9 раза и составил 370,0 ВАУ/мл против 191,2 ВАУ/мл, с поствакцинальным иммунитетом в 1,8 раза – 237,2 ВАУ/мл против 127,6 ВАУ/мл, соответственно. Самый высокий уровень антител определялся в возрастной группе сотрудников от 20 до 29 лет и составляло 154,0 ВАУ/мл в психиатрическом стационаре и 297,8 ВАУ/мл в областной больнице. Среди профессиональных групп такой уровень был самым высоким среди прочего персонала и составлял 186,4 ВАУ/мл, в то время как в областной больнице среди среднего медицинского персонала – 361,8 ВАУ/мл. Уровень специфических антител у сотрудников психиатрического стационара был самым высоким в срок до 3 месяцев – 226,6 ВАУ/мл, в областной больнице в срок от 3 до 6 месяцев – 372,5 ВАУ/мл.

При определении качественных характеристик IgG выявлено, что более напряженный гуморальный иммунитет вырабатывается у лиц в группе с

гибридным иммунитетом: специфические антитела обладают более высокой авидностью (медианное значение индекса авидности = 90,3%) и вируснейтрализующей активностью (медианное значение ВНА – 1:620). Также при определении вируснейтрализующей активности титров антител выявлено, что с увеличением уровня IgG к RBD Spike SARS-CoV-2 увеличивается и их вируснейтрализующая активность (коэффициент корреляции составил 0,62%). Алгоритм оценки средств вакцинопрофилактики в отношении новых вариантов SARS-CoV-2 должен включать постоянный мониторинг специфических антител и оценку их авидности и вируснейтрализующей активности.

3.2. Оценка параметров эпидемического процесса: заболеваемости, смертности и летальности COVID-19 среди сотрудников психиатрического стационара и областной больницы

3.2.1. Характеристика заболеваемости COVID-19 среди сотрудников психиатрического стационара закрытого типа и областной больницы

По результатам анализа официальных статистических форм учета и отчетности за 2020-2022 гг. в специализированном психиатрическом стационаре диагноз COVID-19 был установлен 68 сотрудникам, что составило 5,3% от всех работающих в учреждении, в областной больнице – 236 работникам (23,1% от всех работающих). Средний показатель заболеваемости COVID-19 в психиатрическом стационаре за три анализируемых года составил 1762,6 и был ниже в 4,3 раза чем в областной больнице (7704,9 на 100 тыс. сотрудников областной больницы). В тоже время, согласно проведенным лабораторным исследования IgG к нуклеокапсидному белку SARS-CoV-2 обнаружены у 67,4% сотрудников – 209

человек, (см. главу 3.1.1.), что свидетельствует о большем числе переболевших COVID-19 сотрудников в психиатрическом стационаре по сравнению с официальными данными. По результатам анкетирования было установлено, что заболевшие сотрудники предполагают разные места инфицирования вирусом SARS-CoV-2. Так, работники психиатрического стационара в 51,2% случаев указали на контакт в семье, 19,3% заболевших на инфицирование при посещении ТРЦ, магазинов, кинотеатров, 15,3% на контакты в общественном транспорте, 8,5% на контакт с заболевшим сотрудником, 5,7% не смогли указать возможное место инфицирования. Работники областной больницы в 53,7% случаев указали на контакты при обслуживании пациентов, 15,4% на семейные контакты, 14,5% на возможное инфицирование при посещении ТРЦ, 10,9% в общественном транспорте, 5,5% не смогли указать предполагаемое место заражения.

Динамика заболеваемости COVID-19 за 2020-2022 гг. в обоих МО характеризовалась тенденцией снижения с показателя 3188,2 до 1244,2 на 100 тыс. сотрудников в психиатрическом стационаре и с 8325,2 до 4211,6 на 100 тыс. сотрудников в областной больнице. В 2021 г. заболеваемость среди работников психиатрического стационара снизилась, в то время как в областной больнице был отмечен ее рост. В 2020, 2021, 2022 гг. в психиатрическом стационаре показатели заболеваемости COVID-19 были ниже таковых, чем в областной больнице в 1,2, 12,7 и 3,3 раза и составили 3188,2 против 8325,2, 855,4 против 10577,9 и 1244,2 против 4211,6 на 100 тыс. сотрудников, соответственно (Таблица 9).

Показатель Т (темп роста/снижения) заболеваемости COVID-19 за 2020-2022 гг. составил *минус* 6,0% в психиатрическом стационаре, что свидетельствует о выраженной тенденции снижения эпидемического процесса COVID-19, в областной больнице - *минус* 3,4% - умеренная тенденция снижения (Таблица А.1 и Таблица Б.1).

Таблица 9 – Динамика заболеваемости COVID-19 за 2020, 2021, 2022 гг. среди сотрудников психиатрического стационара и областной больницы

Медицинские организации	Заболеваемость COVID-19 на 100 тыс. сотрудников			
	2020	2021	2022	2020-2022 гг. (средний показатель)
Психиатрический стационар	3188,2	855,4	1244,2	1762,6
Областная больница	8325,2	10577,9	4211,6	7704,9

Одним из параметров эпидемического процесса инфекции COVID-19 является наличие сезонности. В психиатрическом стационаре был отмечен рост заболеваемости в весенний и осенний периоды: с апреля по май (с показателя 181,4 до 388,8 на 100 тыс. сотрудников) и с сентября по октябрь (с 103,7 до 259,2 на 100 тыс. сотрудников). Был также отмечен подъем заболеваемости в 1,2 раза в декабре, когда показатель составил 129,6 против 103,7 на 100 тыс. сотрудников в ноябре. В областной больнице подъемы заболеваемости были зафиксированы в зимне-весенний период с января по апрель (с 326,5 до 750,9 на 100 тыс. сотрудников) и осенне-зимний с сентября по декабрь (с 653,6 до 816,2 на 100 тыс. сотрудников), а также в июле, когда показатель составил 1044,7 против 555,0 на 100 тыс. сотрудников в июне (Рисунок 25, Таблица 10). Необходимо отметить, что в обоих учреждениях отмечался подъем заболеваемости в весенне-летний период времени, что было связано с появлением и циркуляцией новых вариантов вируса, таких как «Дельта» в 2021 г. и вариант «Омикрон» в 2022 г.

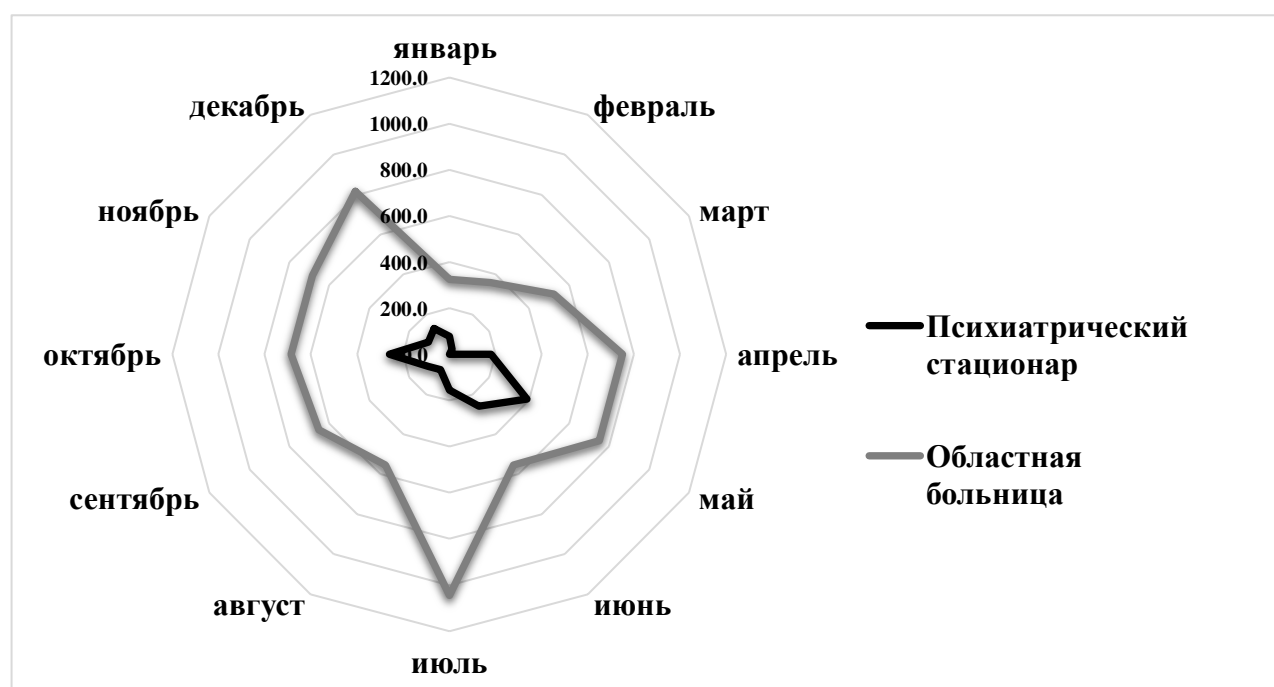


Рисунок 25 – Помесячная средняя заболеваемость COVID-19 среди сотрудников психиатрического стационара и областной больницы за 2020-2022 гг.

Таблица 10 – Помесячная средняя заболеваемость COVID-19 среди сотрудников психиатрического стационара и областной больницы за 2020-2022 гг.

Месяцы	Заболеваемость COVID-19 на 100 тыс. сотрудников психиатрического стационара				Заболеваемость COVID-19 на 100 тыс. сотрудников областной больницы			
	2020 г.	2021 г.	2022 г.	Средняя 2020-2022 гг.	2020 г.	2021 г.	2022 г.	Средняя 2020-2022 гг.
январь	0	233,3	0,0	77,8	0	195,9	783,5	326,5
февраль	0	77,8	0,0	25,9	0	587,7	489,7	359,1
март	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1175,3	391,8	522,4
апрель	388,8	0,0	155,5	181,4	293,8	1077,4	881,5	750,9
май	1010,9	0,0	155,5	388,8	587,7	1273,3	391,8	750,9
июнь	388,8	77,8	311,0	259,2	587,7	783,5	293,8	555,0
июль	77,8	155,5	233,3	155,5	2056,8	685,6	391,8	1044,7
август	77,8	0,0	155,5	77,8	1371,2	195,9	97,9	555,0
сентябрь	155,5	155,5	0,0	103,7	1175,3	783,5	0,0	653,0
октябрь	699,8	77,8	0,0	259,2	293,8	1567,1	195,9	685,6
ноябрь	77,8	77,8	155,5	103,7	489,7	1371,2	195,9	685,6
декабрь	311,0	0,0	77,8	129,6	1469,1	881,5	97,9	816,2

В динамике заболеваемости COVID-19 за 2020-2022 гг. как в психиатрическом стационаре, так и в областной больнице были выявлены

периодические подъемы и спады заболеваемости, которые отличались началом, продолжительностью и интенсивностью (Рисунок 26). В психиатрическом стационаре за этот период было отмечено семь эпидемических периодов роста и спада заболеваемости COVID-19, в областной больнице – восемь.

Начало первого эпидемического периода в двух МО совпало, случаи заболеваний стали регистрироваться с апреля 2020 г., когда показатели составили 388,8 на 100 тыс. сотрудников психиатрического стационара и 293,8 на 100 тыс. сотрудников областной больницы. Первый период как в психиатрической больнице, так и в областной больнице был самым интенсивным за весь период наблюдения. При этом показатель заболеваемости за этот период в психиатрическом стационаре был 3,3 раза ниже, чем в областной больнице и составил 1944,0 против 6366,3 на 100 тыс. сотрудников, соответственно, а его продолжительность была в психиатрическом стационаре 5 месяцев, в областной больнице 7 месяцев. Второй, третий и четвертый периоды в обоих стационарах развивались асинхронно и отличались своим началом и окончанием. Эти периоды были менее интенсивными, нежели первый (Таблица 11). Для пятого эпидемического периода был характерен одновременный подъем заболеваемости с сентября 2021 г. как в психиатрическом стационаре, так и в областной больнице с показателя 155,5 и 783,5 на 100 тыс. сотрудников соответственно. Продолжительность периода для медицинских учреждений составила 7 месяцев. Шестой эпидемический рост заболеваемости начался в апреле 2022 г. одновременно в психиатрическом стационаре и областной больнице, когда показатель составил 155,5 и 881,5 на 100 тыс. сотрудников, соответственно. Однако, продолжительность этого периода составила для психиатрической больницы семь месяцев, в то время как в областной только – три. Седьмой и восьмой периоды развивались асинхронно, отличались своим началом и окончанием, и они были менее интенсивные (Таблица 11).

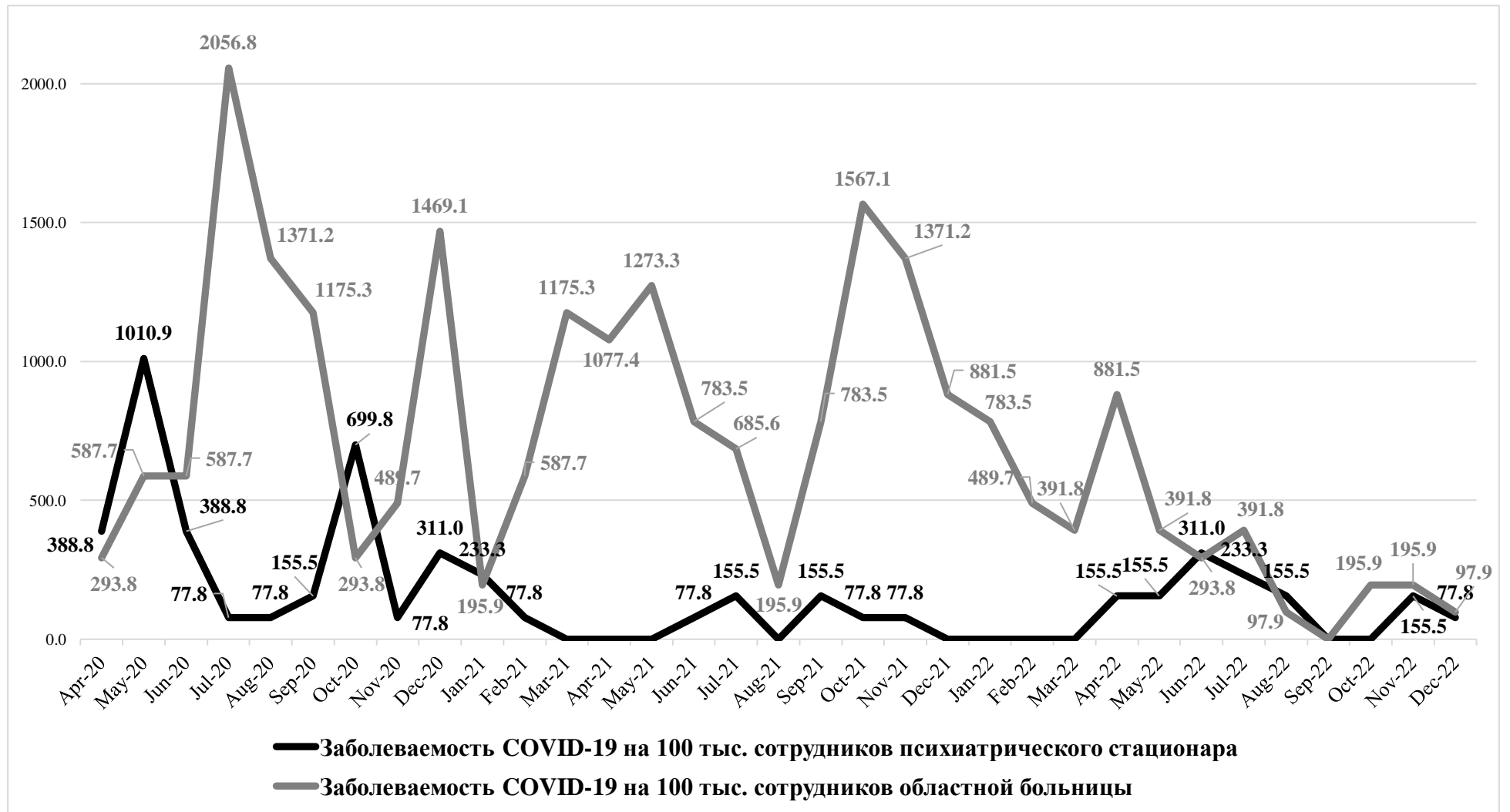


Рисунок 26 – Динамика заболеваемости COVID-19 за 2020-2022 гг. среди сотрудников психиатрического стационара и областной больницы

Таблица 11 – Эпидемические периоды роста и спада в динамике заболеваемости COVID-19 за 2020-2022 гг. среди сотрудников психиатрического стационара и областной больницы

Месяц/ год	Заболеваемость COVID-19 на 100 тыс. сотрудников психиатрического стационара		Заболеваемость COVID-19 на 100 тыс. сотрудников областной больницы		
	Помесячная заболеваемость	Эпидеми- ческий период	Помесячная заболеваемость	Эпидеми- ческий период	
апр.20	388,8	1-ый - 1944,0	293,8	1-ый - 6366,3	
май.20	1010,9		587,7		
июн.20	388,8		587,7		
июл.20	77,8		2056,8		
авг.20	77,8		1371,2		
сен.20	155,5	2-ой – 933,1	1175,3	2-ой – 2154,8	
окт.20	699,8		293,8		
ноя.20	77,8		489,7		
дек.20	311,0	3-ий – 622,1	1469,1	3-ий – 2840,4	
янв.21	233,3		195,9		
фев.21	77,8		587,7		
мар.21	0,0		1175,3		
апр.21	0,0		1077,4		
май.21	0,0	4-ый – 233,3	1273,3	4-ый – 2938,3	
июн.21	77,8		783,5		
июл.21	155,5		685,6		
авг.21	0,0		195,9		
сен.21	155,5	5-ый – 311,0	783,5	5-ый – 6268,4	
окт.21	77,8		1567,1		
ноя.21	77,8		1371,2		
дек.21	0,0		881,5		
янв.22	0,0		783,5		
фев.22	0,0		489,7		
мар.22	0,0		391,8		
апр.22	155,5		6-ой – 1010,9		881,5
май.22	155,5	391,8			
июн.22	311,0	293,8			
июл.22	233,3	391,8		7-ой – 489,7	
авг.22	155,5	97,9			

Продолжение Таблицы 11

сен.22	0,0		0,0	
окт.22	0,0		195,9	8-ой – 489,7
ноя.22	155,5	7-ой –	195,9	
дек.22	77,8	233,3	97,9	

Таким образом, за анализируемый период в областной больнице в 4,3 раза заболеваемость сотрудников превышала таковую в психиатрическом стационаре (средний показатель составил 7704,6 против 1762,6 на 100 тыс. сотрудников данного учреждения). Установлено, что в обоих учреждениях отмечались периодические асинхронные подъемы и спады заболеваемости, отличающиеся началом подъема и его окончанием с различной продолжительностью (от 3 до 7 месяцев) и интенсивностью. В обоих МО выявлена слабовыраженная сезонность. Был также отмечен рост заболеваемости в мае, июне и июле, что было обусловлено появлением нового варианта вируса SARS-CoV-2 (Дельта и Омикрон).

3.2.2. Клинические формы заболевания COVID-19 среди сотрудников психиатрического стационара и областной больницы

По тяжести клинического течения заболевания COVID-19 сотрудники распределились следующим образом: в психиатрическом стационаре доля работников, перенесших заболевание в бессимптомной форме составила 35,3%, в легкой форме – 41,2%, в среднетяжелой форме – 16,2% и наименьший удельный вес пришелся на работников, перенесших заболевание в тяжелой форме – 7,4%. В областной больнице в бессимптомной форме перенесли заболевание 8,8% работников, в легкой форме – 58,5%, в среднетяжелой форме – 17,4% и в тяжелой форме – 15,3% (Рисунок 27).

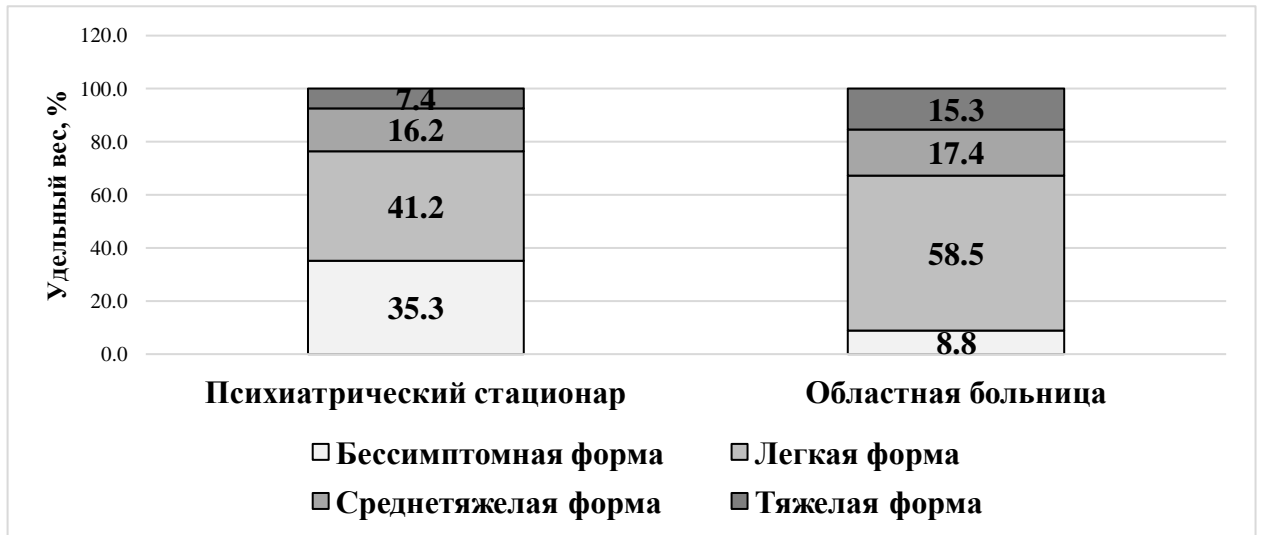


Рисунок 27 – Удельный вес клинических форм COVID-19 (%) среди заболевших сотрудников психиатрического стационара и областной больницы

Необходимо отметить, что при бессимптомной форме заболевания в сыворотках крови сотрудников психиатрического стационара уровень IgG к SARS-CoV-2 составлял 143,6 BAU/ml, при легкой форме течения – 218,2 BAU/ml, при среднетяжелой – 244,1 BAU/ml и самый высокий уровень при тяжелой форме – 266,5 BAU/ml (Рисунок 28).

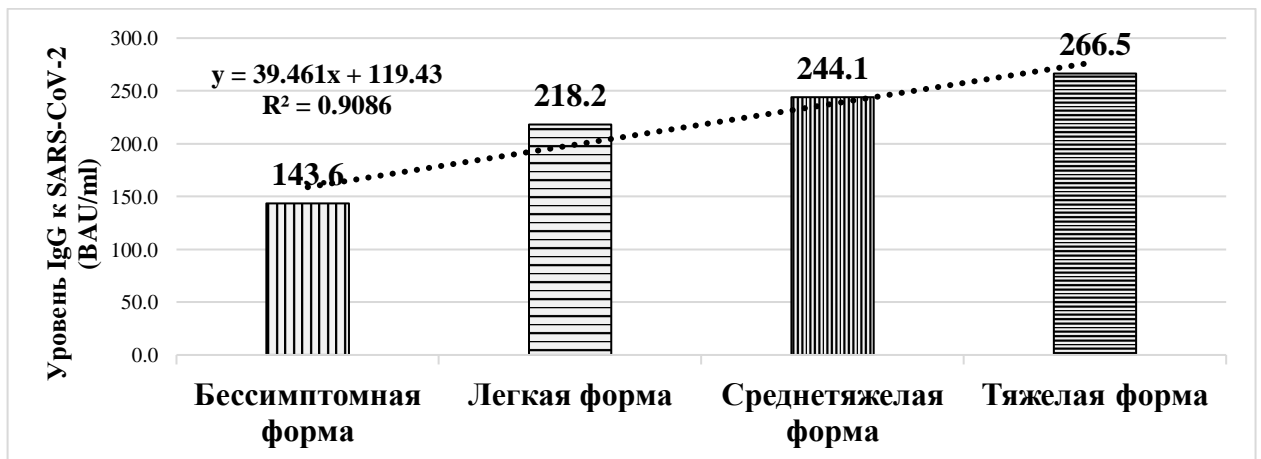


Рисунок 28 – Содержание IgG к SARS-CoV-2 (BAU/ml) в сыворотках крови у сотрудников психиатрического стационара в зависимости от клинической формы COVID-19

У сотрудников областной больницы получены аналогичные результаты. Так при бессимптомной форме уровень IgG к SARS-CoV-2 был самым низким и

составлял 207,4 ВАУ/ml, при легкой форме – 257,0 ВАУ/ml, при среднетяжелой – 375,7 ВАУ/ml и самый высокий при тяжелой форме течения заболевания – 390,0 ВАУ/ml (Рисунок 29).

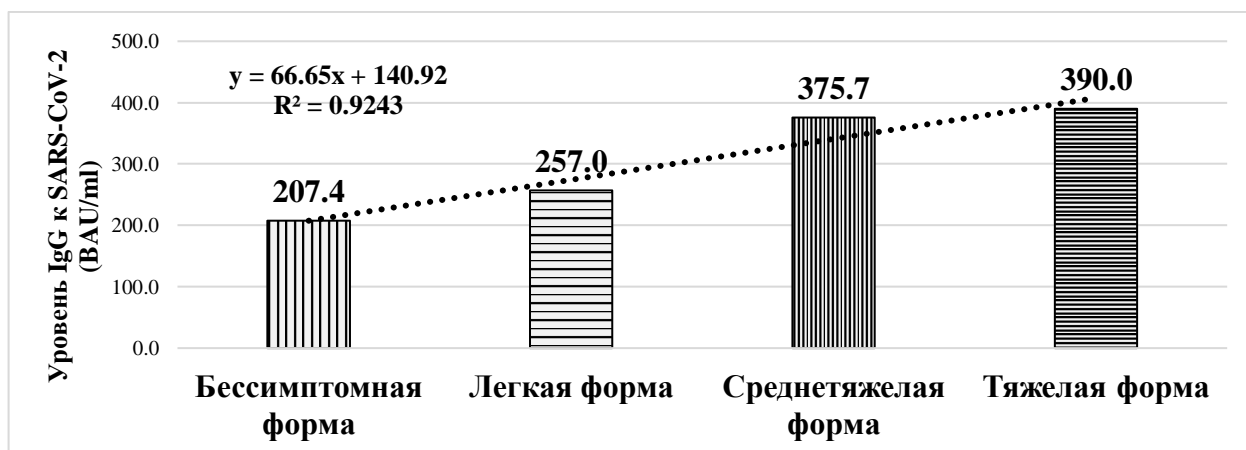


Рисунок 29 – Содержание IgG к SARS-CoV-2 (BAU/ml) в сыворотках крови у сотрудников областной больницы в зависимости от клинической формы COVID-19

Таким образом, сотрудники психиатрического стационара в 4,0 раза чаще переносили заболевание COVID-19 в бессимптомной форме, нежели сотрудники областной больницы. Удельный вес бессимптомных форм составил: 35,3% против 8,8%, соответственно. Удельный вес легких, среднетяжелых и тяжелых форм заболевания был выше у работников областной больницы и составил: 58,5%, 17,4% и 15,3%, соответственно, против таковых форм у работников психиатрического стационара – 41,2%, 16,2% и 7,4% соответственно. Уровень IgG к SARS-CoV-2 в сыворотках крови сотрудников психиатрического стационара и областной больницы был самым низким при бессимптомной форме заболевания и составлял 143,6 ВАУ/ml и 207,4 ВАУ/ml, соответственно, самым высоким – при тяжелой форме заболевания – 266,5 ВАУ/ml и 390,0 ВАУ/ml соответственно.

3.2.3. Характеристика заболеваемости и смертности COVID-19 среди сотрудников психиатрического стационара и областной больницы в различных отделениях

В психиатрическом стационаре случаи заболеваний COVID-19 регистрировались в 17 отделениях из 38, включая вспомогательные. Самый высокий удельный вес заболевших сотрудников был отмечен в патологоанатомическом отделении, 24 отделении соматической патологии и лаборатории: 75,0%, 48,6% и 16,7%, соответственно (Рисунок 30).

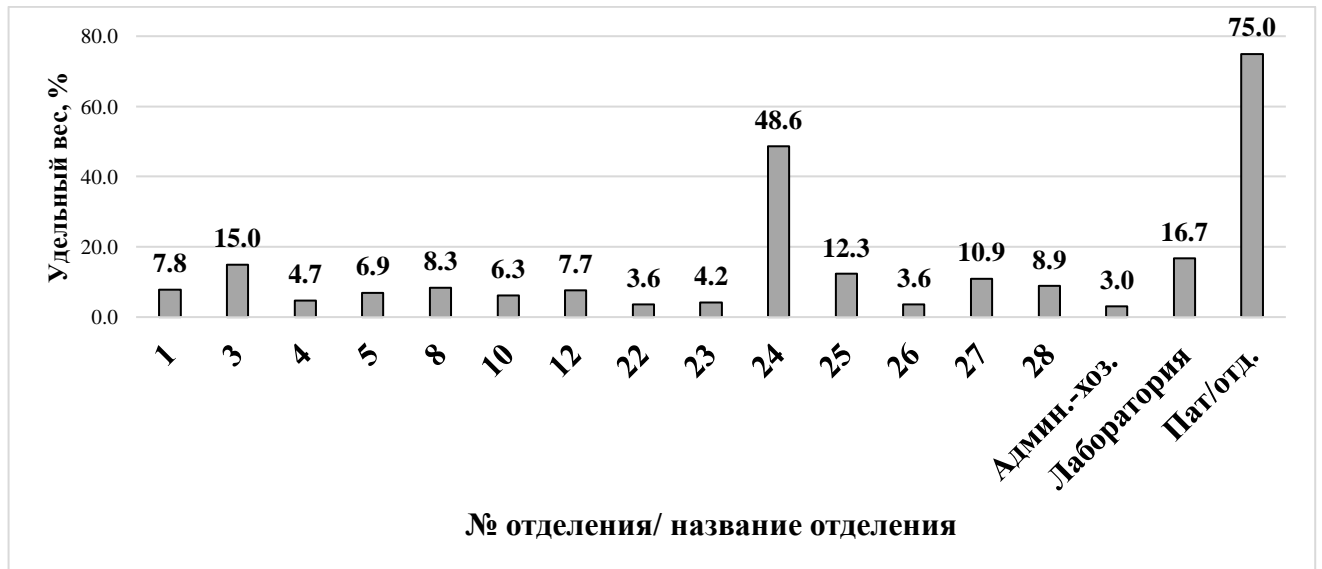


Рисунок 30 – Удельный вес (%) заболевших сотрудников COVID-19 по отделениям психиатрического стационара за 2020-2022 гг.

Самый высокий показатель заболеваемости COVID-19 по отделениям психиатрического стационара отмечен в 24 отделении сопутствующей соматической патологии (132,2 на 10 тыс. сотрудников) и в 3 отделении принудительного лечения (70,0 на 10 тыс. сотрудников) (Рисунок 31).

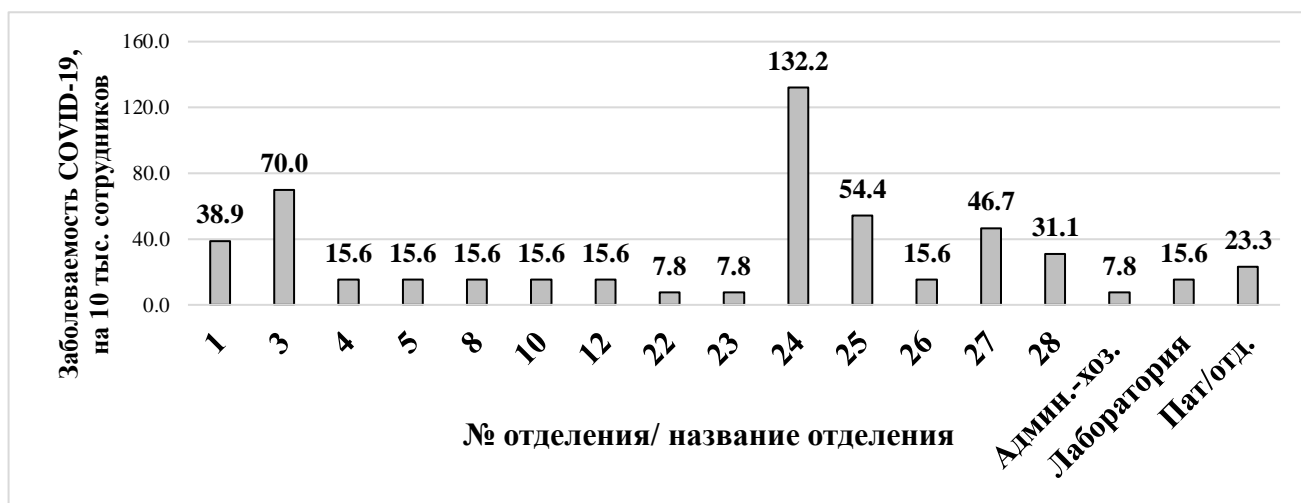


Рисунок 31 – Заболеваемость COVID-19 (на 10 тыс. сотрудников) по отделениям сотрудников психиатрического стационара за 2020-2022 гг.

За изучаемый период времени 2020-2022 гг. в специализированном психиатрическом стационаре среди сотрудников всего было зарегистрировано три летальных исхода, связанных с перенесенной новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Первый летальный исход в психиатрическом стационаре был зарегистрирован в апреле 2020 г., показатель смертности составил 7,8 на 10 тыс. сотрудников, два следующих в июне 2020 г. (15,6 на 10 тыс. сотрудников). Показатель летальности за 2020 г. среди работников психиатрического стационара составлял 6,9%. (Таблица 12).

Таблица 12 – Летальность (%) и смертность (на 10 тыс. сотрудников) в психиатрическом стационаре за 2020-2022 гг.

	Число летальных исходов за 2020-2022 гг.	Смертность за 2020-2022 гг. (на 10 тыс. сотрудников)	Летальность за 2020-2022 гг. (%)
мар.20	0	0	0
апр.20.	1	7,8	20
май.20.	0	0	0
июн.20	2	15,6	40
июл.20-дек.22	0	0	0
2020-2022 гг.	3	23,4	4,4

Все летальные исходы в психиатрическом стационаре зарегистрированы в разных отделениях (судебно-психиатрическая экспертиза, консультативное отделение и мужское принудительного специального типа). Среди умерших двое мужчин и одна женщина. Два случая зарегистрированы среди среднего медицинского персонала и один среди младшего медицинского персонала. Все умершие сотрудники были привиты двухкратно вакциной «Гам-КОВИД-Вак», однако анамнез сотрудников отягощен наличием тяжелых хронических заболеваний (онкологические заболевания, гипертония и сахарный диабет) и возраст старше 55 лет (Таблица 13).

Таблица 13 – Описание летальных случаев среди сотрудников психиатрического стационара за 2020-2022 гг.

Описание летального случая	Отделение, в котором работал сотрудник	Пол	Возраст	Профессия	Наличие сопутствующих заболеваний
1-ый (апрель 2020)	Судебно-психиатрическая экспертиза	Муж.	55 лет и старше	Санитар	Онкология
2-ой (июнь 2020)	Консультативное отделение	Муж.	55 лет и старше	Медбрат	Онкология
3-ий (июнь 2020)	Принудительное специального типа, мужское	Жен.	55 лет и старше	Медсестра палатная	Гипертония, сахарный диабет

В областной больнице случаи заболеваний COVID-19 регистрировались в 5 отделениях стационара из 28, в т. ч. наибольший удельный вес заболевших отмечался среди сотрудников терапевтического профиля и составил 69,1%, также в отделении неврологии – 55,8%, кардиологии – 57,1%, эндокринологии – 46,7% и инфекционном отделении для лечения больных с COVID-19 – 31,2% (Рисунок 32).

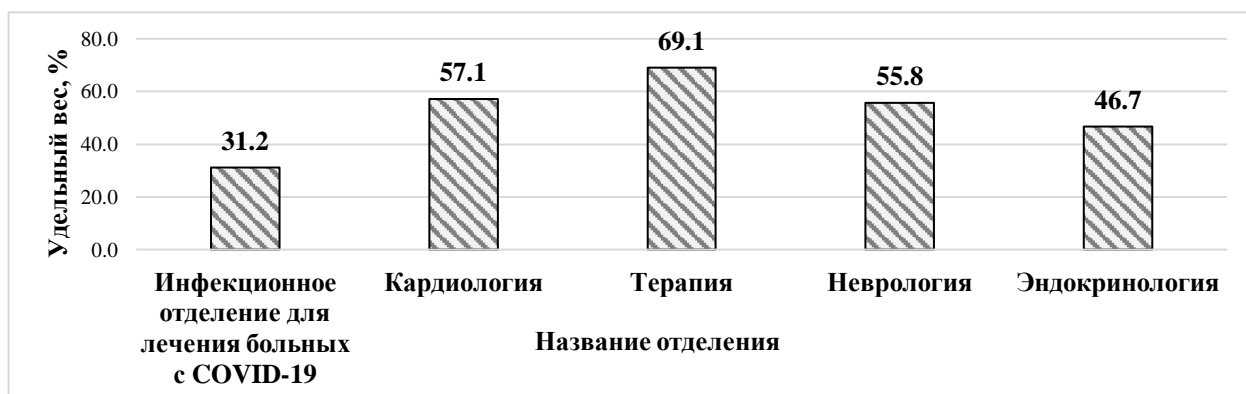


Рисунок 32 – Удельный вес (%) заболевших сотрудников COVID-19 по отделениям областной больницы за 2020-2022 гг.

Однако, самый высокий показатель заболеваемости COVID-19 отмечен в инфекционном отделении для лечения больных коронавирусной инфекцией и составил – 1126,3 на 10 тыс. сотрудников областной больницы, самый низкий в отделении эндокринологии – 205,7 на 10 тыс. сотрудников (Рисунок 33).

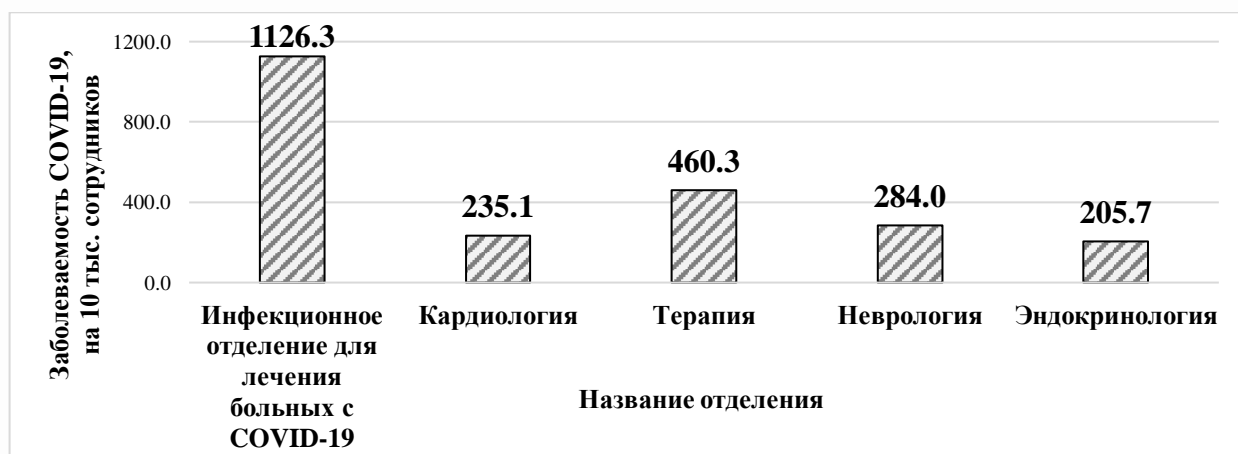


Рисунок 33 – Заболеваемость COVID-19 (на 10 тыс. сотрудников) по отделениям сотрудников областной больницы за 2020-2022 гг.

В областной больнице в отделении лучевой диагностики при инфекционном отделении для пациентов с COVID-19, зарегистрирован один случай летального исхода в январе 2021 г., связанный с перенесенной новой коронавирусной инфекцией. Ею оказалась женщина, 58 лет, невакцинированная против COVID-19 с наличием тяжелой сердечно-сосудистой патологии. Показатель смертности

COVID-19 за 2020-2022 гг. составлял 9,8 на 10 тыс. сотрудников данного учреждения, летальности – 0,4%.

Таким образом, самый высокий показатель заболеваемости COVID-19 выявлен в 24 отделении психиатрического стационара и составил 132,2 на 10 тыс. сотрудников и в инфекционном отделении для лечения больных с COVID-19 областной больницы - 1126,3 на 10 тыс. сотрудников. Показатели смертности и летальности за весь период наблюдения среди сотрудников психиатрического стационара были выше в 2,4 и 11,0 раз, чем среди работников областной больницы и составили 23,4 против 9,8 на 10 тыс. сотрудников данного учреждения и 4,4% против 0,4%, соответственно. В тоже время для достоверной оценки этих показателей необходим более длительный период наблюдения.

3.2.4. Возрастная, профессиональная и гендерная характеристика заболевших COVID-19 среди сотрудников психиатрического стационара и областной больницы

В обеих МО во всех возрастных группах регистрировались случаи заболеваний COVID-19. Наибольший удельный вес больных сотрудников психиатрического стационара отмечен в возрасте от 40 до 49 лет и от 50 до 59 лет и составлял 29,4% и 27,9%, соответственно, в областной больнице среди сотрудников в возрасте от 30 до 39 лет и 60 лет и старше – 25,0% и 22,9%, соответственно. Самый низкий удельный вес больных как в психиатрическом стационаре, так и в областной больнице, отмечался в возрастной группе 20-29 лет – 2,9% и 12,3%, соответственно (Рисунок 34).

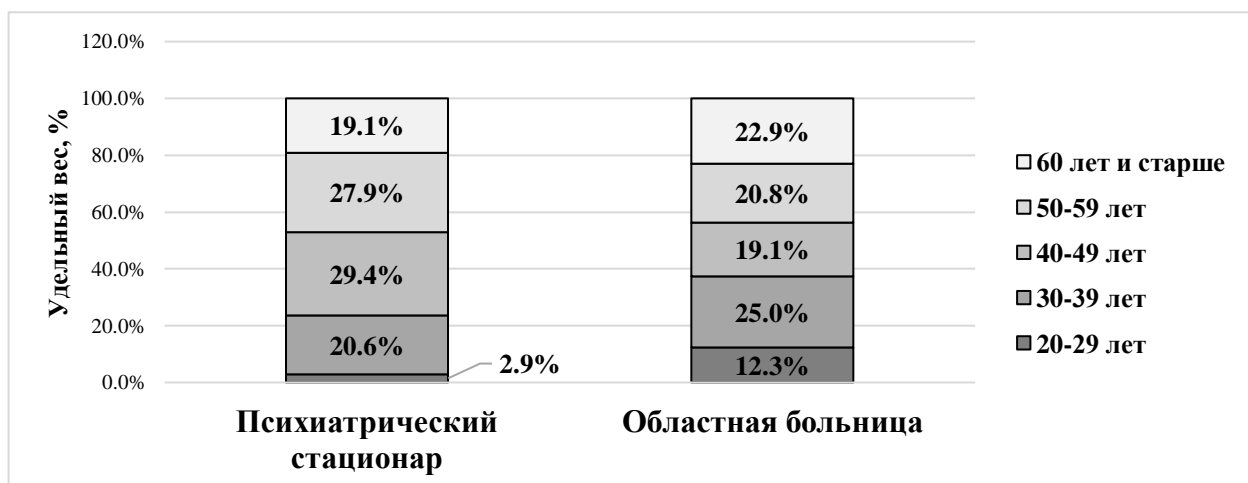


Рисунок 34 – Удельный вес (%) заболевших COVID-19 сотрудников в психиатрическом стационаре и областной больнице по возрасту за 2020-2022 гг.

Во всех профессиональных группах в МО регистрировались случаи заболеваний COVID-19, при этом установлено, что наибольший удельный вес в психиатрическом стационаре и областной больнице отмечен среди среднего медицинского персонала и составил 44,1% и 54,7%, соответственно. В психиатрическом стационаре самый низкий удельный вес был заболевших отмечен среди прочего персонала стационара – 2,9%, в областной больнице среди администрации – 2,1% (Рисунок 35).

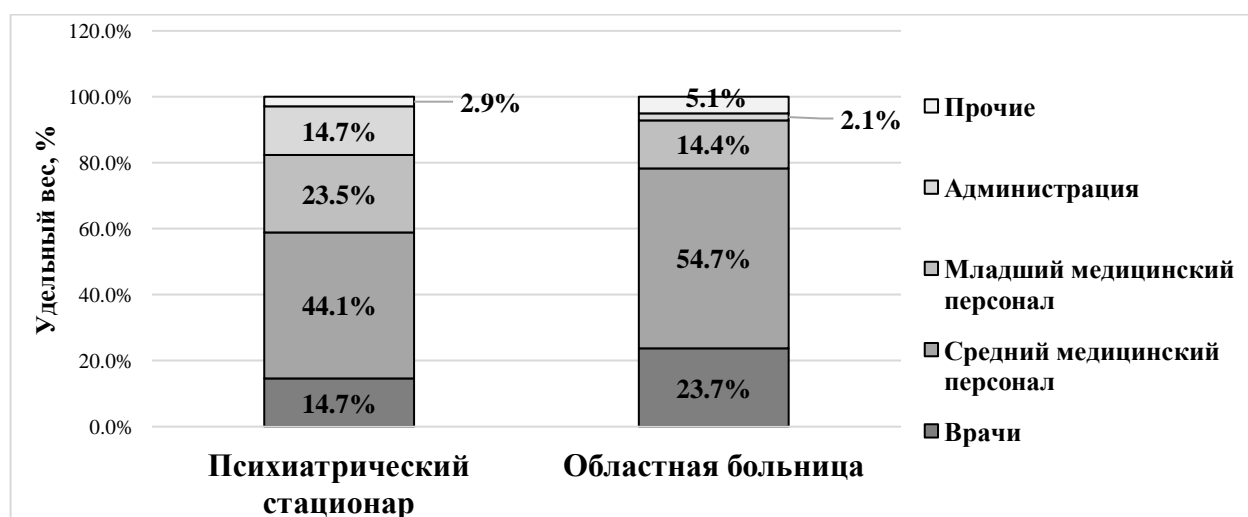


Рисунок 35 – Удельный вес (%) заболевших COVID-19 сотрудников в психиатрическом стационаре и областной больнице по профессии за 2020-2022 гг.

Удельный вес заболевших COVID-19 женщин превалировал как среди сотрудников психиатрического стационара, так и среди работников областной больницы и составлял 69,1% и 80,1%, соответственно, против доли заболевших мужчин 30,9% и 19,9%, соответственно (Рисунок 36).

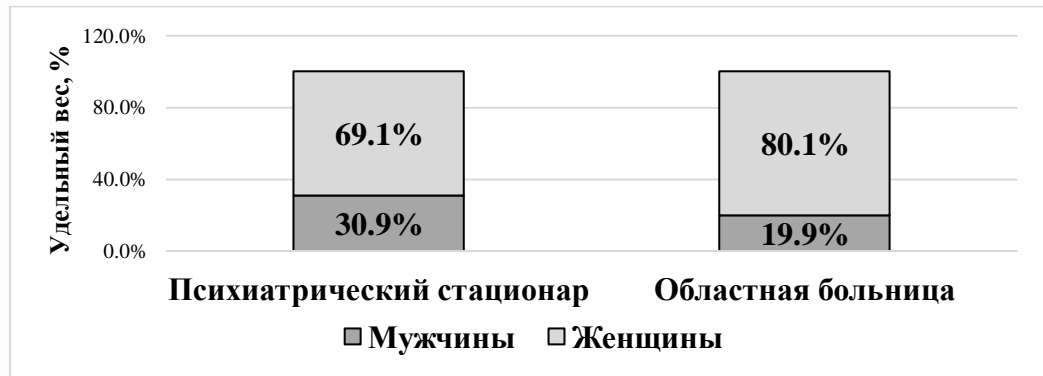


Рисунок 36 – Удельный вес (%) заболевших COVID-19 сотрудников в психиатрическом стационаре и областной больнице по полу за 2020-2022 гг.

В тоже время, было отмечено, что в психиатрическом стационаре показатель заболеваемости COVID-19 у мужчин превышал в 1,1 раза показатель заболеваемости женщин и составлял 561,5 против 515,4 на 10 тыс. работников данного пола, соответственно. В областной больнице показатель заболеваемости COVID-19 среди сотрудников женского пола превышал в 2 раза таковой среди мужского пола и составил 2775,3 против 1382,4 на 10 тыс. работников данного пола, соответственно (Рисунок 37).

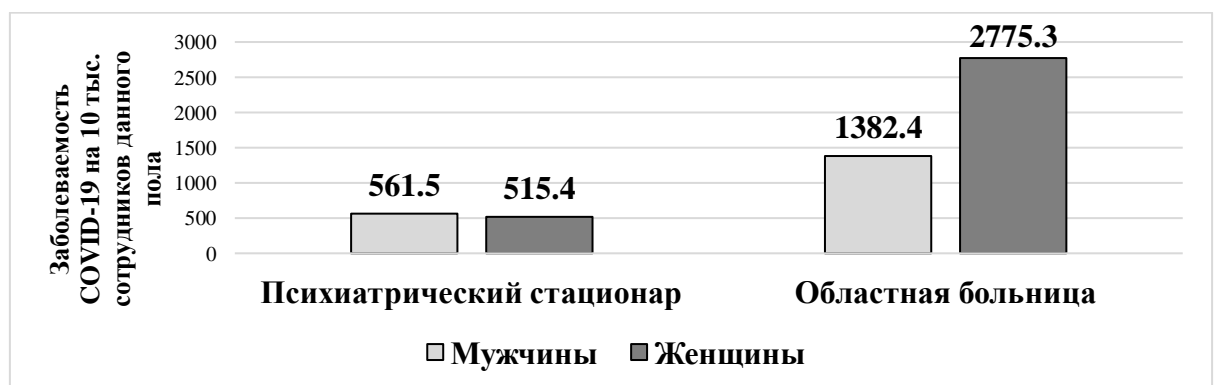


Рисунок 37 – Заболеваемость COVID-19 (на 10 тыс. сотрудников данного пола) в психиатрическом стационаре и областной больнице по полу за 2020-2022 гг.

Таким образом, в возрастной структуре заболевших COVID-19 в психиатрическом стационаре превалировал удельный вес сотрудников от 40 до 49 лет – 29,4%, в областной больнице от 30 до 39 лет – 25,0%. Наименьшую долю составили заболевшие работники в возрасте от 20 до 29 лет (2,9% и 12,3%, соответственно). Среди профессиональных групп наибольшую долю заболевших составили работники среднего медицинского персонала как в психиатрическом стационаре, так и в областной больнице – 44,1% и 54,7%, по гендерному признаку женщины – 69,1% и 80,1%, соответственно.

3.2.5. Результаты анкетирования о переносимости вакцины «Гам-КОВИД-Вак» после иммунизации среди сотрудников психиатрического стационара закрытого типа и областной больницы

Полученные результаты анкетирования 310 сотрудников психиатрического стационара показали, что в целом нежелательные явления после иммунизации вакциной «Гам-КОВИД-Вак» были выявлены у 11,6% сотрудников (36 человек), из них у 7,1% (22 человека) отмечались местные реакции и у 4,5% (14 человек) общие реакции. Было также установлено, что один и тот же сотрудник отмечал сразу несколько нежелательных явлений после вакцинации (Таблица 14). Летальных исходов на введение вакцины не зарегистрировано.

Таблица 14 – Результаты анкетирования сотрудников психиатрического стационара о нежелательных явлениях после иммунизации вакциной «Гам-КОВИД-Вак»

Нежелательные явления		Число сотрудников, отметивших нежелательные явления, абс.
Местные реакции	болезненность в месте прививки	17
	покраснение в месте прививки	8

Продолжение Таблицы 14

	отек в месте прививки	6
Общие реакции	головная боль	7
	повышение температуры	5
	общее недомогание	10
	миалгии	6
	артралгии	5
	тошнота/рвота	2
	другие желудочно-кишечные расстройства	2
	аллергические реакции	1

Данные анкетирования 204 сотрудников областной больницы показали, что нежелательные явления были у 30,9% сотрудников (63 человека), из них у 22,1% (45 человек) отмечались местные реакции и у 19,1% (39 человек) общие реакции, было также установлено, что несколько нежелательных явлений после вакцинации отмечались одним сотрудником (Таблица 15). Тяжелых реакций и летальных исходов на введение вакцины не было зарегистрировано.

Таблица 15 – Результаты анкетирования сотрудников областной больницы о нежелательных явлениях после иммунизации вакциной «Гам-КОВИД-Вак»

Нежелательные явления		Число сотрудников, отметивших нежелательные явления, абс.
Местные реакции	болезненность в месте прививки	39
	покраснение в месте прививки	8
	отек в месте прививки	11
Общие реакции	головная боль	18
	повышение температуры	11
	общее недомогание	14
	миалгии	16
	артралгии	4
	тошнота/рвота	2
	другие желудочно-кишечные расстройства	1
	аллергические реакции	1

Таким образом, данные проведенного анкетирования свидетельствуют о том, что у сотрудников психиатрического стационара закрытого типа и областной больницы векторная вакцина «Гам-КОВИД-Вак» характеризуется удовлетворительной переносимостью. В целом нежелательные явления чаще отмечали сотрудники областной больницы – 30,9% по сравнению с нежелательными явлениями сотрудников психиатрического стационара – 11,6%.

3.2.6. Оценка эпидемиологической эффективности вакцины «Гам-КОВИД-Вак» против COVID-19 среди сотрудников психиатрического стационара и областной больницы

Прививочная кампания против новой коронавирусной инфекции в основном проводилась в период с января 2021 г. по июнь 2021 г. В психиатрическом стационаре препаратом «Гам-КОВИД-Вак» было вакцинировано 1129 работников (87,8%), в областной больнице – 843 (82,6%). Вакцинация проведена в соответствии с инструкцией по применению с соблюдением сроков введения каждого компонента.

Корреляционный анализ между заболеваемостью COVID-19 и долей вакцинированных сотрудников двух МО установил, что коэффициент корреляции составляет -0,42% (*минус 0,42*) в психиатрическом стационаре и -0,24% (*минус 0,24*) в областной больнице. Полученные значения показали отрицательную среднюю и слабую силу связи в МО, соответственно, свидетельствующую о влиянии вакцинации на снижение заболеваемости (Рисунок 38, Рисунок 39).

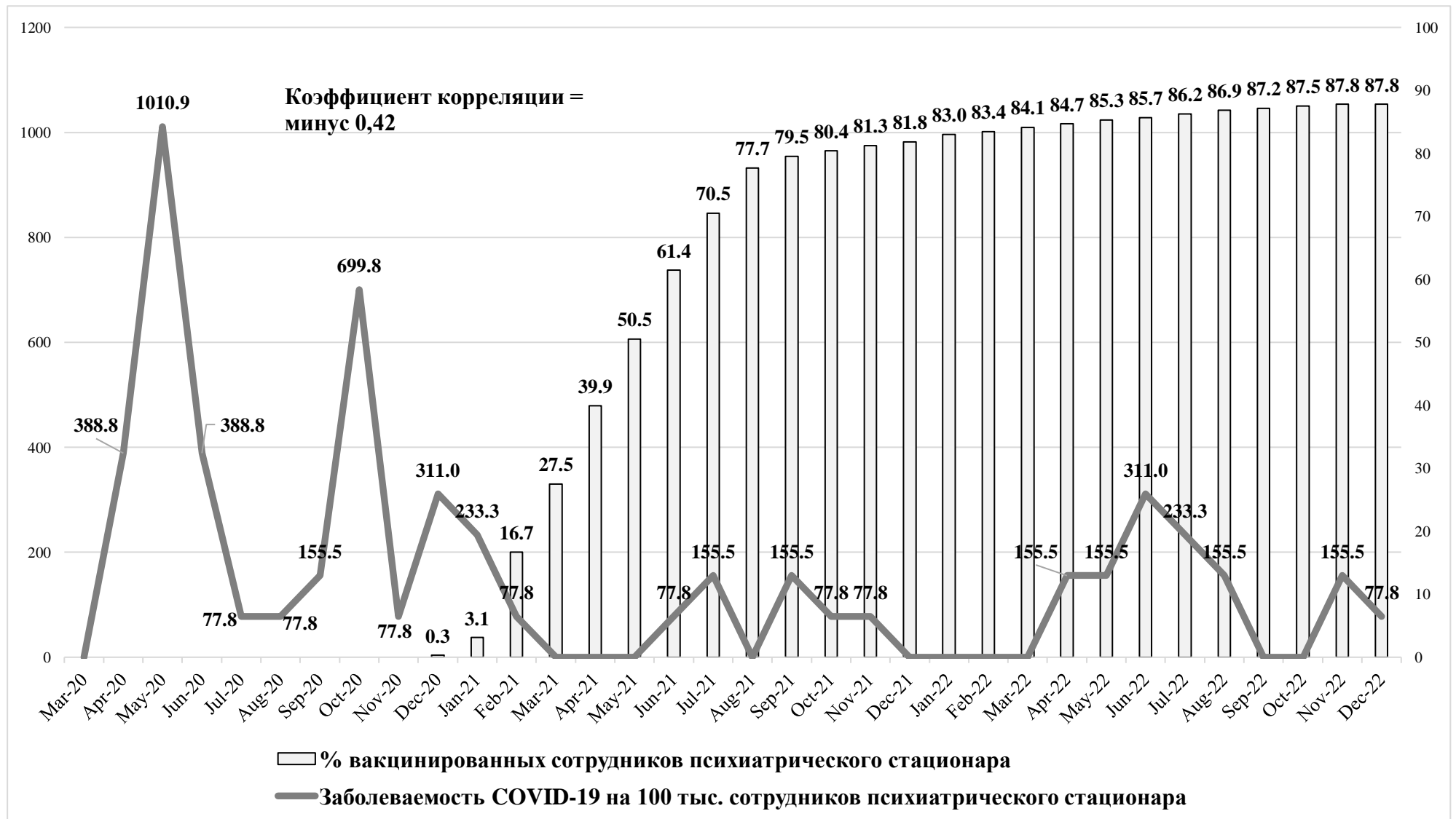


Рисунок 38 – Динамика заболеваемости COVID-19 (показатели на 100 тыс. сотрудников) и доля привитых (%) против COVID-19 сотрудников психиатрического стационара за 2020-2022 гг.

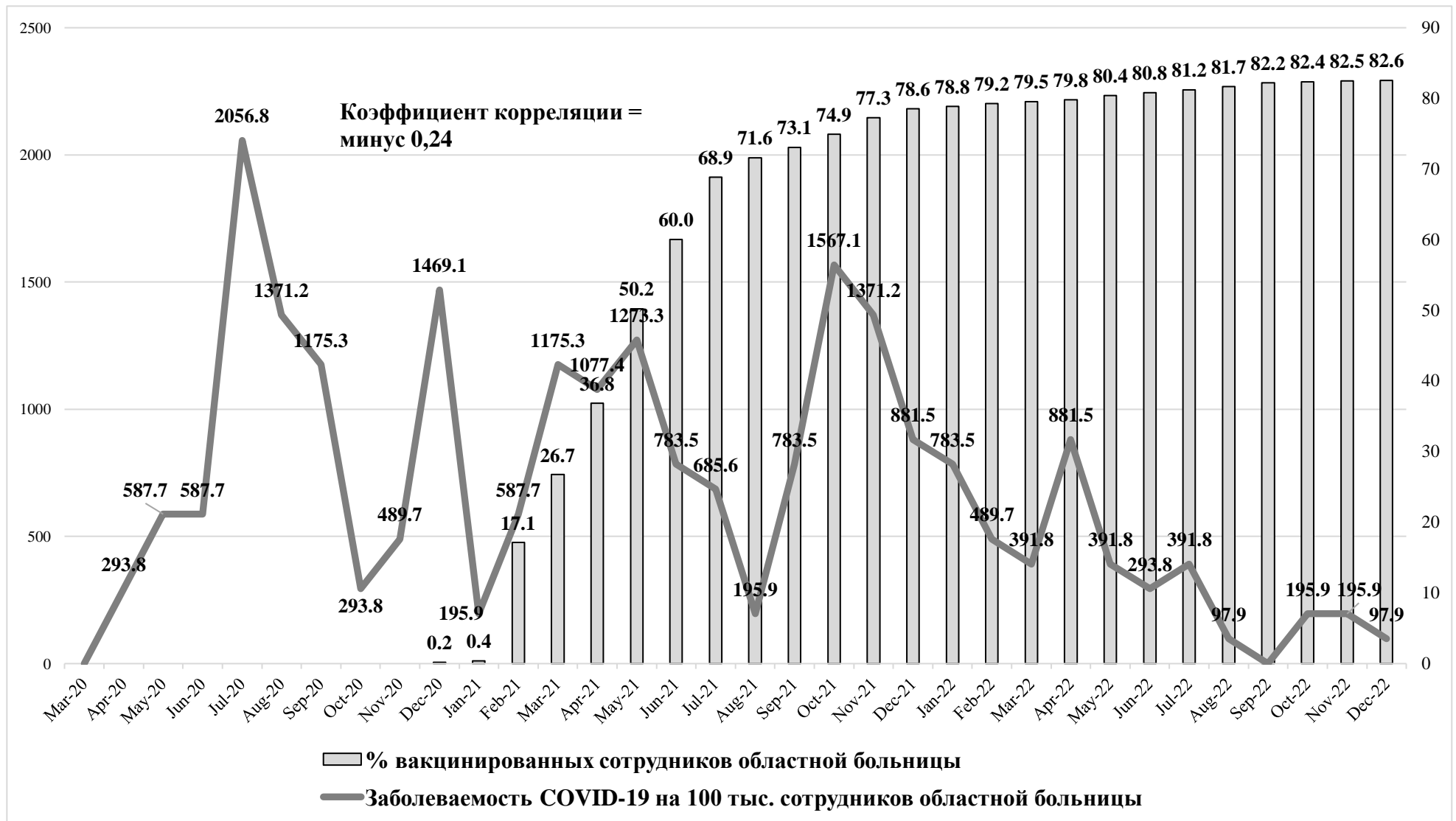


Рисунок 39 – Динамика заболеваемости COVID-19 (показатели на 100 тыс. сотрудников) и доля привитых (%) против COVID-19 сотрудников областной больницы за 2020-2022 гг.

Проведенный анализ заболеваемости COVID-19 среди привитых и непривитых сотрудников показал, что среди привитых препаратом «Гам-КОВИД-Вак» показатель заболеваемости был в 6,7 раза меньше, чем среди непривитых и составил 1240,0 против 8280,3 на 100 тыс. сотрудников психиатрического стационара. Среди привитых сотрудников областной больницы показатель заболеваемости был в 10,8 раза меньше, чем среди непривитых и составил 5456,7 против 58988,8 на 100 тыс. сотрудников. Отмечено, что ИЭ имеет тенденцию снижения с показателя 12,0 до 3,3 в психиатрическом стационаре и с 12,8 до 4,5 в областной больнице (Рисунок 40). Оценить ИЭ в 2020 г. не представляется возможным, так как иммунизация началась только в конце 2020 г. и среди привитых работников случаев заболеваний не выявлено.



Рисунок 40 – Заболеваемость COVID-19 среди привитых и непривитых сотрудников психиатрического стационара и областной больницы на 100 тыс. сотрудников и индекс эффективности вакцинации

За 2021-2022 гг. коэффициент эффективности вакцины «Гам-КОВИД-Вак» против новой коронавирусной инфекции за 2021-2022 г. составил 85,0% среди сотрудников психиатрического стационара и 90,7% областной больницы (Таблица 16, Рисунок 41). По результатам анализа установлено, что показатель защищенности вакцины «Гам-КОВИД-Вак» с каждым годом снижается, что скорее

всего связано с быстрой изменчивостью коронавируса и появлением новых вариантов вируса SARS-CoV-2, так КЭ снизился как в психиатрическом стационаре с 91,7% до 69,4%, так и в областной больнице с 92,2% до 77,9%. Оценить КЭ в 2020 г. не представляется возможным, так как вакцинация началась только в конце 2020 г. и среди привитых работников случаев заболеваний не выявлено.

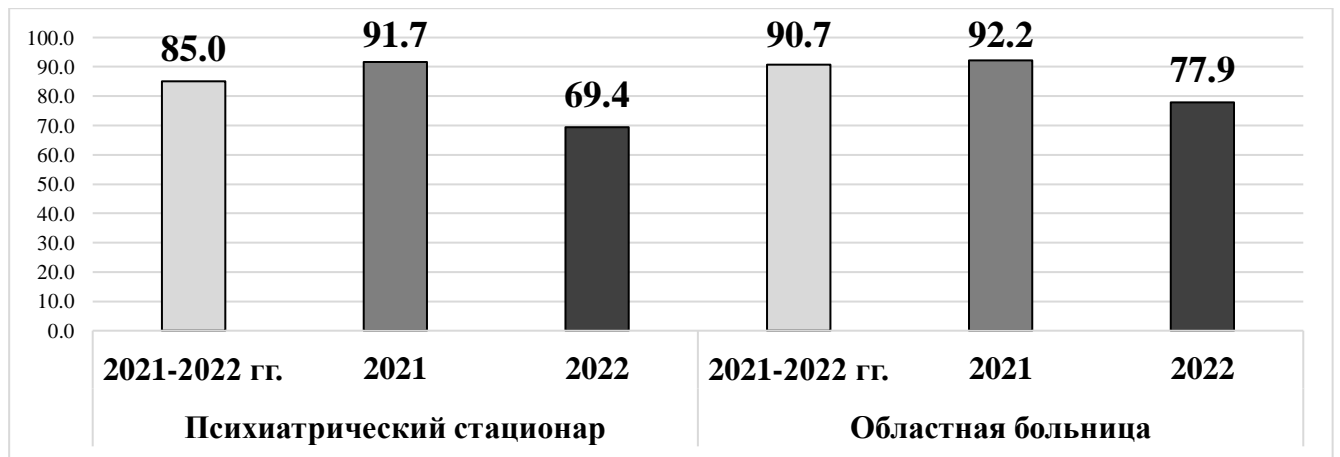


Рисунок 41 – Коэффициент эффективности вакцинации (%) за 2021-2022 гг. среди сотрудников психиатрического стационара и областной больницы

Таблица 16 – Заболеваемость COVID-19 среди привитых и непривитых сотрудников психиатрического стационара и областной больницы за 2021-2022 гг., расчет индекса эффективности и коэффициента эффективности вакцинации в данном учреждении

	Года	Всего сотрудников, абс.	из них привитых против COVID-19 (абс.)	из них непривитых против COVID-19 (абс.)	Всего случаев заболеваний COVID-19 абс.	из них случаев заболеваний среди привитых	из них случаев заболеваний среди непривитых	Показатель заболеваемости привитых на 100 тыс. сотрудников	Показатель заболеваемости непривитых на 100 тыс. сотрудников	Индекс эффективности	Коэффициент эффективности, %
Психиатрический стационар	2021-2022	1286	1129	157	27	14	13	1240,0	8280,3	6,7	85,0
	2021		1052	234	11	3	8	285,2	3418,8	12,0	91,7
	2022		1129	157	16	11	5	974,3	3184,7	3,3	69,4
Областная больница	2021-2022	1021	843	178	151	46	105	5456,7	58988,8	10,8	90,7
	2021		802	219	108	24	84	2992,5	38356,2	12,8	92,2
	2022		843	178	43	22	21	2609,7	11797,8	4,5	77,9

При рассмотрении эпидемиологической эффективности вакцины «Гам-КОВИД-Вак» в двух МО в период доминирования различных генетических линий SARS-CoV-2, установлено, что ИЭ с появлением новых вариантов вируса снижался. В психиатрическом стационаре в период варианта Дельта он составил 4,9 раза, а в период варианта Омикрон – 2,4 раза, аналогичная ситуация наблюдается и в областной больнице, ИЭ снизился с 3,5 до 2,3 раза (Рисунок 42). Оценить ИЭ в период превалирования Уханьского штамма вируса не представляется возможным, так как иммунизация началась только в конце 2020 г. и среди привитых работников случаев заболеваний не выявлено.

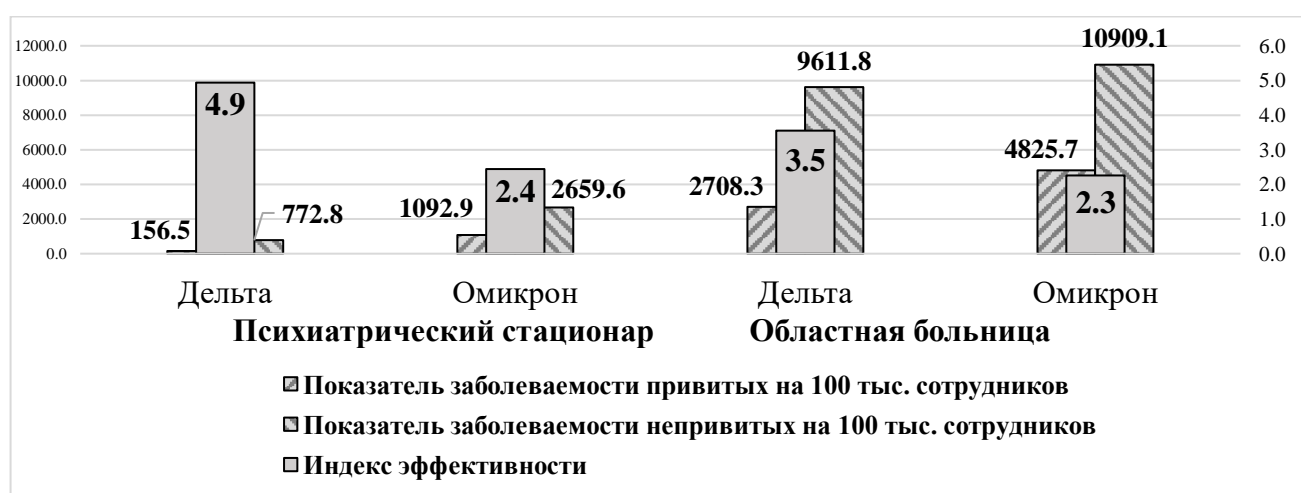


Рисунок 42 – Заболеваемость COVID-19 среди привитых и непривитых сотрудников психиатрического стационара и областной больницы на 100 тыс. сотрудников и индекс эффективности вакцинации в период превалирования штаммов Дельта и Омикрон вируса SARS-CoV-2

По результатам анализа установлено, что показатель эпидемиологической защищенности вакцинации с каждым новым вариантом вируса SARS-CoV-2 снижается. Так КЭ снизился как в психиатрическом стационаре с 79,7% в период превалирования штамма Дельта до 58,9% в период доминирования Омикрон, в областной больнице с 71,8% до 55,8% соответственно (Рисунок 43).

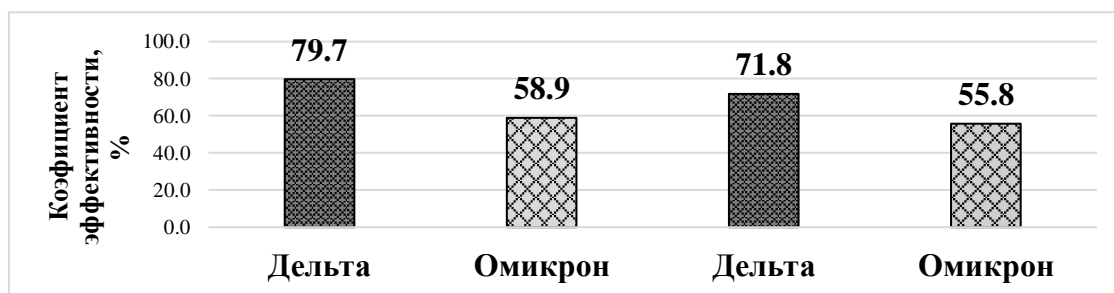


Рисунок 43 – Коэффициент эффективности вакцинации (%) за 2021-2022 гг. среди сотрудников психиатрического стационара и областной больницы в период преваляирования штаммов Дельта и Омикрон вируса SARS-CoV-2

По результатам анкетирования у обследованных лабораторно сотрудников психиатрического стационара после иммунизации вакциной «Гам-КОВИД-Вак» заболело три работника (6,3%), из них один заболел в срок до 3 месяцев от завершенной вакцинации и два от 3 до 6 месяцев. В областной больнице после иммунизации вакциной «Гам-КОВИД-Вак» заболело 25 человек (25%), из них 1 (1%) случай заболевания произошел в срок до 3 месяцев, 12 сотрудников (12%) – от 3 до 6 месяцев и также 12 сотрудников (12%) – от 6 до 12 месяцев.

Таким образом, вакцинация сотрудников МО препаратом «Гам-КОВИД-Вак» влияет на снижение заболеваемости (коэффициент корреляции в психиатрическом стационаре = -0,42% и в областной больнице = -0,24%). В целом эффективность вакцины за 2021-2022 гг. составила в психиатрическом стационаре – 85,0% и в областной больнице – 90,7%. Установлено, что с течением времени происходит снижение эффективности вакцинопрофилактики из-за быстрой изменчивости генетического строения вируса SARS-CoV-2: коэффициент защищенности в 2021 г. составил 91,7% в психиатрическом стационаре и 92,2% в областной больнице, в 2022 г. – 69,4% и 77,9%, соответственно, что требует совершенствования состава вакцин, так как имеющиеся вакцины не являются высокоэффективными в отношении новых штаммов и нуждаются в доработке для надежной противовирусной защиты.

3.3. Оптимизация системы эпидемиологического надзора за новой коронавирусной инфекцией COVID-19

На территории РФ в пандемию COVID-19 были приняты всесторонние меры, направленные на снижение распространения инфекции, которые включали мероприятия, направленные три звена эпидемического процесса (см. глава 1.6). В РФ эпидемиологический надзор за новой коронавирусной инфекцией осуществляется в соответствии с требованиями санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.3597-20 «Профилактика новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», в настоящий момент действует редакция от 4 февраля 2022 г., где изложены требования к комплексу организационных, профилактических, санитарно-противоэпидемических мероприятий, обеспечивающих предупреждение возникновения и распространения случаев COVID-19 на территории РФ.

С начала пандемии профессиональная защита МР стала важной задачей администрации и органов исполнительной власти в сфере здравоохранения, потребовалось принятие комплексных мер профилактической направленности: организационных, административных, инженерных, а также мероприятий по персональной защите сотрудников в основном за счет обеспечения СИЗ. При этом основным мероприятием, способным повлиять на распространение инфекции и минимизировать риски заболевания, является вакцинация.

Эпидемиологический надзор за COVID-19 включает в себя три взаимосвязанных блока – информационно-аналитический, диагностический и управленческий. Информационно-аналитический блок включает статистический, социально-демографический и лабораторный мониторинг. Статистический мониторинг заключается в сборе всей информации и передача ее в вышестоящие ведомства. Медицинские учреждения обеспечивают информацию о выявленных больных и носителях, проведение профилактических и противоэпидемических мероприятий. Социально-демографический предусматривает сбор, анализ информации о состоянии и тенденции развития социальных и демографических

изменений. Лабораторный мониторинг предусматривает сведения о вирусологических и серологических исследованиях. В диагностическом блоке весь материал подлежит эпидемиологическому анализу и диагностике в соответствии с официальной отчетностью. Управленческая подсистема включает принятие управленческих решений (приказы, постановления, информационные письма, планы мероприятий) на основе ретроспективного и оперативного эпидемиологического анализа.

По итогам проведенных нами исследований существующая система эпидемиологического надзора за МО нуждается в оптимизации (Рисунок 44). В связи с чем, в информационно-аналитический блок раздела статистического мониторинга предложено внести регистрацию заболеваний гриппом и другими респираторными инфекциями, что позволит своевременно проводить противоэпидемические и профилактические мероприятия и позволит снизить формирование внутрибольничных очагов COVID-19.



Рисунок 44 – Эпидемиологический надзор за новой коронавирусной инфекцией COVID-19

Нами было выявлено, что истинная заболеваемость COVID-19 отличается от официально зарегистрированной, в связи с этим лабораторный раздел информационно-аналитического блока предложено дополнить исследованиями на антитела класса G к NC SARS-CoV-2, для установления факта перенесенного заболевания и выявления скрытой инфекции COVID-19.

Также лабораторный раздел информационно-аналитического блока предлагаем дополнить исследованиями позволяющими провести дифференциальную диагностику гриппа, ОРВИ и COVID-19.

С целью изучения коллективного иммунитета для последующего принятия управленческого решения по проведению вакцинации/ревакцинации лабораторный раздел дополнить исследованиями на IgG к SARS-CoV-2 и определения их уровня через 3 месяца после завершённой вакцинации в учреждениях закрытого типа и через 6 месяцев в учреждениях открытого типа.

Снижение эпидемиологической эффективности вакцины на появление новых вариантов потребовало внести в алгоритм оценки средств вакцинопрофилактики включения постоянного лабораторного мониторинга специфических антител в сыворотках крови и оценки их авидности и вируснейтрализующей активности в отношении новых вариантов SARS-CoV-2.

На основании внесенных изменений в информационно-аналитический блок целесообразно проводить ретроспективный и оперативный анализ COVID-19 в разрезе возрастного и профессионального аспектов, что будет проводиться в диагностическом блоке.

В связи с тем, что наше исследование показало, что наиболее подверженной группой по заболевшим COVID-19 является группа младшего медицинского персонала необходимо в блоке медико-социального воспитания предусмотреть санитарно-просветительную работу с данной категорией работников в отношении профилактических и противоэпидемических мероприятий, адекватного применения СИЗ, соблюдения противоэпидемического режима во внерабочее время, проводить среди данной группы обучение.

Таким образом, на основании полученных новых сведений в систему эпидемиологического надзора за COVID-19 предложено внести дополнительные сведения в информационно-аналитический, диагностический блоки, а также в блок медико-социального воспитания с целью более полноценного анализа для принятия управленческого решения по проведению профилактических мероприятий в медицинских организациях различного профиля.

РЕЗЮМЕ

Таким образом, ретроспективный анализ материалов заболеваемости новой коронавирусной инфекции за 2020-2022 гг. в двух МО показал, что показатель заболеваемости COVID-19 сотрудников психиатрического стационара был в 4,3 раза ниже, чем в областной больнице (1762,6 и 7704,6 на 100 тыс. сотрудников, соответственно). В динамике заболеваемости коронавирусной инфекции в учреждениях, различающихся по профилю, были выявлены периодические асинхронные подъемы и спады, отличающиеся началом подъема и его окончанием, различной продолжительности (от 3 до 7 месяцев) и интенсивности. В обоих медицинских учреждениях выявлены сезонные подъемы COVID-19 в весенне-осенний и осенне-зимний периоды, что характерно для инфекций с воздушно-капельным путем передачи. Были также выявлены внесезонные подъемы заболеваемости (май, июль), которые были связаны с появлением новых вариантов вируса SARS-CoV-2. Анализ клинических форм COVID-19 по степени тяжести течения заболевания у сотрудников в психиатрическом стационаре и в областной больнице показал, что наибольший удельный вес составили легкие формы – 41,2% и 58,5%, соответственно. Наименьший удельный вес составили тяжелые формы заболевания в психиатрическом стационаре – 7,4% и бессимптомные формы – 8,8% в областной больнице. Установлено, что в сыворотках крови лиц с тяжелыми формами заболевания определялся самый высокий уровень IgG к SARS-CoV-2 –

266,5 ВАУ/ml в психиатрическом стационаре и 390,0 ВАУ/ml в областной больнице, самый низкий уровень отмечался у сотрудников с бессимптомными формами заболевания – 143,6 ВАУ/ml и 207,4 ВАУ/ml, соответственно.

Случаи заболеваний COVID-19 регистрировались в 17 из 38 отделений психиатрического стационара, что составило 44,7% и в областной больнице в 5 из 28 отделений (17,9%). Было выявлено, что в психиатрическом стационаре в возрастной структуре заболевших превалировал удельный вес больных лиц в возрасте от 40 до 49 лет – 29,4%, в то время как в областной больнице наибольший удельный вес составили сотрудники от 30 до 39 лет – 25,0%. Также было установлено, что в обоих учреждениях наиболее уязвимыми оказались средние медицинские работники, на долю которых пришлось 44,1% и 54,7%. Отмечено превалирование удельного веса заболевших женщин как в психиатрическом стационаре, так и областной больнице – 69,1% и 80,1%, соответственно. По данным анкетирования нежелательные явления после иммунизации вакциной «Гам-КОВИД-Вак» реже отмечали сотрудники психиатрического стационара – 11,6%, против 30,9% в областной больнице.

По результатам проведенной вакцинации препаратом «Гам-КОВИД-Вак» среди сотрудников МО установлена отрицательная корреляционная связь с заболеваемостью работников COVID-19 как в психиатрическом стационаре, так и в областной больнице. Расчетный коэффициент корреляции между заболеваемостью и охватом вакцинации сотрудников в психиатрическом стационаре составил *минус* 0,42% и в областной больнице *минус* 0,24%, что свидетельствует о влиянии проведенной вакцинации на снижение заболеваемости COVID-19 среди сотрудников МО. Однако коэффициент защищенности за период с 2021 по 2022 гг. снизился с 91,7% до 69,4% в психиатрическом стационаре и с 92,2% до 77,9% в областной больнице, что возможно связано с быстрой изменчивостью генетического строения вируса SARS-CoV-2 и требует совершенствования состава вакцины.

По результатам проведенной работы получены новые данные об эффективности вакцины «Гам-КОВИД-Вак», в связи с чем, в существующую

систему эпидемиологического надзора за COVID-19 необходимо внести дополнительные сведения. Так, в информационно-аналитический и диагностический блоки, а также блок медико-социального воспитания дополнить сведениями об иммунологической и эпидемиологической эффективности вакцины среди работников стационаров различного профиля для более полноценного анализа и принятия соответствующего управленческого решения по проведению профилактических мероприятий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то, что по рекомендациям чрезвычайного экспертного совета ВОЗ, официально 5 мая 2023 года объявлено об окончании пандемии COVID-19, распространение вируса SARS-CoV-2 в популяции людей продолжается. Новый коронавирус постоянно мутирует, появляются его новые варианты, еще более заразные, представляющие угрозу здоровью населения. За прошедшие три года в мире было зарегистрировано более 696 млн. случаев заболеваний COVID-19, умерло около 7 млн. человек. Инфекция оказала серьезное воздействие на мировую экономику, социум и политику. Среди мер профилактики первостепенное значение отводится вакцинации и ревакцинации населения, в т.ч. группам риска, среди которых важное место занимают сотрудники МО, которым по роду своей профессиональной деятельности приходится наиболее часто контактировать с больными COVID-19. Инфицирование работников МО зависит как от индивидуальных особенностей организма (состояния иммунной системы, возраста, наличия сопутствующих заболеваний, психологической нагрузки и др.), так и от особенностей работы медицинского учреждения (характера выполнения профессиональных обязанностей, режима ограничительных мероприятий, частоты контактов с больными, специфики учреждения и т.д.). По данным ВОЗ за 2021 г. в мире от данной инфекции умерли 115 тысяч МР. В РФ в структуре больных COVID-19 удельный вес сотрудников учреждения здравоохранения составил в 2020 году – 9,8%, в 2021 – 7,2%, в 2022 – 2,5% [35, 36, 126]. Однако, это недостоверные данные, т.к. по результатам сероэпидемиологических исследований на наличие IgG к SARS-CoV-2 в популяции известно, что эпидемический процесс SARS-CoV-2 значительно интенсивнее.

С 2021 г. в стране стала проводиться массовая вакцинация против COVID-19. В РФ на конец сентября 2023 г. полностью привито 79 702 396 чел. (54,5% от всего населения, 68,7% взрослого). Среди всех групп населения медицинские работники определены как приоритетная категория граждан, подлежащая обязательной

вакцинации [27, 177]. Изучение гуморального иммунного ответа на введение вакцины у МР представляет особый интерес, т.к. необходимо знать, как долго используемая вакцина может защищать от заболевания, влиять на тяжесть течения и т.д. На начальном этапе проведения вакцинации было известно, что IgG сохраняются в среднем до 12 месяцев после заболевания COVID-19 [147]. Однако, со временем стало известно, что количество антител класса G к вирусу SARS-CoV-2 после проведенной вакцинации и перенесенного заболевания COVID-19 снижается и не всегда защищает от повторного заболевания [152, 153]. Вопрос состояния гуморального иммунитета после вакцинации и, или перенесенного заболевания COVID-19 является малоизученным. Также не даны однозначные ответы, почему происходят повторные заражения, в т.ч. почему заболевают вакцинированные. В связи с чем, изучение иммунологической и эпидемиологической эффективности применяемых вакцин у наиболее уязвимой группы – сотрудников медицинских учреждений различного типа представляет особый интерес.

Целью нашего исследования являлось изучение гуморального иммунного ответа к вирусу SARS-CoV-2 у сотрудников специализированного психиатрического стационара закрытого типа и областной больницы, иммунизированных вакциной «Гам-КОВИД-Вак» и определение эпидемиологической эффективности применяемой вакцины у работников данных медицинских организаций.

В связи со сформулированной целью, нами были проведены лабораторные исследования, направленные на изучение и выявление особенностей гуморального иммунного ответа у сотрудников двух медицинских организаций Московской области различного типа после вакцинации препаратом «Гам-КОВИД-Вак» против SARS-CoV-2 в зависимости от сроков завершенной вакцинации и от принадлежности к возрастным, профессиональным и гендерным группам. Дополнительно была поставлена задача по изучению и сравнению заболеваемости (динамики, периодичности, сезонности), смертности и летальности от COVID-19. Для этого были использованы материалы официальной статистической отчетности

психиатрического стационара закрытого типа и областной больницы Московской области за 2020-2022 гг. по возрастным, профессиональным и гендерным аспектам.

Первоочередной задачей стало определение антител класса G к RBD Spike и Nucleoprotein SARS-CoV-2 в сыворотках крови сотрудников медицинских организаций Московской области различного профиля на введение вакцины «Гам-КОВИД-Вак». Следующая задача – сравнительная характеристика гуморального иммунного ответа в различных возрастных, профессиональных и гендерных группах сотрудников МО различного типа и выявление особенностей, характеризующих каждую группу. В результате проведенных серологических исследований IgG к RBD Spike SARS-CoV-2 были выявлены у 92,9% обследованных работников психиатрического стационара и у 98,0% сотрудников областной больницы. У 7,1% (ДИ 95%: 4,5-10,6%) обследованных работников психиатрического стационара и 2,0% (ДИ 95%: 0,2-7,0%) сотрудников областной больницы специфические антитела не были обнаружены. В каждом медицинском учреждении преобладали сотрудники с гибридным иммунитетом (наличие IgG к RBD Spike и NC SARS-CoV-2), по сравнению с сотрудниками с поствакцинальным иммунитетом (наличие только IgG к RBD Spike SARS-CoV-2). При этом сотрудники областной больницы в 1,3 раза чаще встречались с «диким штаммом» вируса SARS-CoV-2, нежели сотрудники психиатрического стационара, а их доля составляла 89,0% (ДИ 95%: 81,2% - 94,4%) против 67,4% (ДИ 95%: 61,9% - 72,6%), соответственно. Удельный вес сотрудников с поствакцинальным иммунитетом напротив был выше в 2,8 раза в психиатрическом стационаре и составлял 25,5% (ДИ 95%: 20,7-30,7%), против 9,0% (ДИ 95%: 4,2% - 16,4%) работников в областной больнице.

Количество IgG к RBD Spike SARS-CoV-2, определённое в сыворотках крови сотрудников областной больницы, было выше у лиц с гибридным иммунитетом и с поствакцинальным иммунитетом и составляло 370,0 ВАУ/мл и 237,2 ВАУ/мл по сравнению с содержанием антител в сыворотках крови сотрудников психиатрического стационара – 191,2 ВАУ/мл и 127,6 ВАУ/мл, соответственно. У лиц с гибридным иммунитетом в обоих лечебных учреждениях количество IgG к

RBD Spike SARS-CoV-2 в сыворотках крови оказалось выше, чем у лиц с поствакцинальным иммунитетом, что свидетельствует о формировании более интенсивного иммунного ответа при сочетании вакцинации и перенесенного заболевания COVID-19.

При изучении эффективности вакцины особое внимание уделяется определению количества специфических антител в сыворотках крови после иммунизации сотрудников. На данный момент для новой коронавирусной инфекции не выработаны критерии для установления общепринятого уровня протективных антител в сыворотках крови после вакцинации, что связано с особенностями иммунного ответа на вакцину у различных людей в зависимости от уровня вирусной нагрузки, тяжести течения заболевания, возраста пациента, наличия сопутствующих заболеваний и активности иммунитета [181]. По нашим результатам количественного определения специфических антител установлено, что у 70,0% сотрудников областной больницы в сыворотках крови определялись антитела в концентрации 300 BAU/ml и более, тогда как в сыворотках крови сотрудников психиатрического стационара такое количество антител наблюдалось только у 11,6%. Среди работников с «условно-защитным уровнем» антител преобладали лица с гибридным иммунитетом: 66,0% в областной больнице и 10,3% в психиатрическом стационаре.

В нашем исследовании показано, что IgG к RBD Spike SARS-CoV-2 определялись в сыворотках крови каждой возрастной группы МР, с доминированием в этих группах лиц с гибридным иммунитетом. Среди работников возрастной группы от 50 до 59 лет отмечен наибольший удельный вес лиц с гибридным иммунитетом, как в психиатрическом стационаре (72,3%), так и в областной больнице (95,8%). Следовательно, сотрудники данной возрастной группы приобрели иммунитет против вируса SARS-CoV-2 не только после вакцинации, но и после перенесенного заболевания COVID-19. Самый низкий удельный вес лиц с гибридным иммунитетом был выявлен в возрастной группе от 20 до 29 лет, что составило 52,4% в психиатрическом стационаре и 80% в областной больнице. В этой же возрастной группе 20-29 лет отмечен самый высокий

удельный вес сотрудников с поствакцинальным иммунитетом – 42,9% и 20,0%, соответственно. В психиатрическом стационаре во всех возрастных группах выявлялись сотрудники с серонегативными результатами, а их наибольший удельный вес отмечен в возрастной группе 50-59 лет – 9,6%. Не были обнаружены антитела класса G к RBD Spike SARS-CoV-2 только у 10,5% сотрудников областной больницы в возрастной группе 30-39 лет.

Количество IgG к SARS-CoV-2 во всех возрастных категориях было выше в сыворотках крови сотрудников областной больницы нежели психиатрического стационара. Установлено, что в двух МО уровень IgG к RBD Spike SARS-CoV-2 был максимальным в возрастной группе 20-29 лет – 154,0 BAU/ml у работников психиатрического стационара и 297,8 BAU/ml областной больницы, самый низкий уровень выявлен в возрастной группе 30-39 лет – 130,1 BAU/ml и 243,1 BAU/ml, соответственно. Таким образом, в более молодых возрастных категориях формируется более эффективный иммунный ответ, характеризующийся большим количеством антител IgG к RBD Spike SARS-CoV-2 в сыворотке крови.

По данным литературы, доля медицинских сотрудников с положительными результатами на антитела класса G в сыворотках крови, варьирует в зависимости от вида профессиональной деятельности [68-72]. В нашем исследовании показано, что в каждой профессиональной группе имеются сотрудники с определенными в сыворотках крови IgG только к RBD Spike SARS-CoV-2, с превалированием лиц, имеющих гибридный иммунитет. Большая часть сотрудников с гибридным иммунитетом в психиатрическом стационаре и в областной больнице, была выявлена в группе младшего медицинского персонала и составляла 76,1% и 100,0%, соответственно. Младший обслуживающий персонал медицинских учреждений в большей степени подвержен близким и длительным контактам при уходе за пациентами, а также допускает нарушения в соблюдении санитарно-противоэпидемического режима, что возможно объясняет их более высокую инфицированность. Наименьший удельный вес лиц с гибридным иммунитетом был отмечен в группе врачей – 55,2% в психиатрическом стационаре и 78,8% в областной больнице, при этом, в данной профессиональной группе наибольший

удельный вес лиц только с IgG к RBD Spike SARS-CoV-2 (37,9% и 21,2%, соответственно), что указывает на значительно меньшие контакты с пациентами и более высокую профессиональную ответственность, грамотность и настороженность этой категории. Во всех профессиональных группах сотрудников психиатрического стационара выявлены лица, не имеющие в сыворотках крови IgG к RBD Spike SARS-CoV-2. В областной больнице серонегативные результаты теста на определение антител класса G к SARS-CoV-2 получены в группе среднего медицинского персонала – 3,6% и среди прочего персонала – 11,1% работников.

В нашем исследовании установлено, что количество специфических антител класса G в сыворотках крови сотрудников МО также различается в зависимости от вида выполняемой ими работы. Самое высокое содержание IgG к RBD Spike SARS-CoV-2 было среди прочего персонала психиатрического стационара и составляло 186,4 BAU/ml, в то время как, в областной больнице среди среднего медицинского персонала – 361,8 BAU/ml. Отмечено, что более высокое количество IgG к SARS-CoV-2 определялось во всех профессиональных группах у сотрудников областной больницы, более низкое количество – у работников психиатрического стационара.

Во всех гендерных группах работников обоих МО определялись IgG к RBD Spike SARS-CoV-2 с доминированием лиц с гибридным иммунитетом. Удельный вес лиц женского пола с наличием гибридного иммунитета превалировал как в психиатрическом стационаре, так и в областной больнице и составлял 69,1% и 89,1%, соответственно. С поствакцинальным иммунитетом более высокий удельный вес составляли мужчины: 28,7% и 12,5%, соответственно. В психиатрическом стационаре в когорте мужчин уровень IgG к RBD Spike SARS-CoV-2 был выше и составлял 161,1 BAU/ml против женщин – 137,8 BAU/ml. В областной больнице уровень IgG к SARS-CoV-2 был выше у женщин, чем у мужчин: 280,7 BAU/ml и 246,2 BAU/ml, соответственно. Однако, численность группы мужчин составляла только 8 человек, что делает различия статистически недостоверными.

Следующей задачей было оценить напряженность иммунитета у переболевших и вакцинированных сотрудников на основе определения количества

IgG к SARS-CoV-2 на разных сроках от курса завершённой вакцинации. При этом на сегодняшний день неизвестно, как долго сохраняются антитела после проведенного курса вакцинации и ревакцинации, а также после перенесенного заболевания и какой должен быть их защитный уровень [3, 142-145]. IgG к RBD Spike SARS-CoV-2 определяли в сыворотках крови сотрудников разных МО на разных сроках от курса завершённой вакцинации. Так, у работников психиатрического стационара в течение 3 месяцев после курса вакцинации – у 62,8% лиц, а у сотрудников областной больницы от 6 месяцев до 1 года – у 66,3%. В зависимости от сроков после курса проведенной вакцинации количество специфических антител в сыворотках крови сотрудников МО также различалось. Так, в сыворотках крови сотрудников психиатрического стационара количество IgG к RBD Spike SARS-CoV-2 было самым высоким в срок от завершённой вакцинации до 3 месяцев – 226,6 BAU/ml, в областной больнице от 3 до 6 месяцев – 372,5 BAU/ml. Также отмечено, что у работников обоих МО количество IgG к SARS-CoV-2 снижалось от 6 и более месяцев после курса вакцинации.

Для более детального изучения сформированных специфических антител у сотрудников психиатрического стационара была поставлена задача по определению индекса avidности и титра вируснейтрализующих антител в реакции вирус-нейтрализации в сыворотках крови ограниченной группы работников, у которых определялись IgG к RBD Spike SARS-CoV-2. У 94,9% исследованных сывороток крови работников был определен индекс avidности, который составил более 50%. Индекс avidности специфических антител был ниже у лиц с поствакцинальным иммунитетом и составил 76,2%, а у лиц с гибридным иммунитетом – 90,3%, что коррелирует с работами других исследователей [5, 156]. При определении вируснейтрализующей активности антител выявлено, что с увеличением концентрации IgG к RBD SARS-CoV-2 увеличивается и их вируснейтрализующая активность (выявлена связь средней силы – коэффициент корреляции = 0,62%). У лиц с гибридным иммунитетом вируснейтрализующая активность антител была выше, чем у лиц с поствакцинальным иммунитетом (медианное значение титра ВНА составило 1:640 против 1:320). Таким образом,

вакцинация препаратом «Гам-КОВИД-Вак» и перенесенное заболевание COVID-19 приводят к формированию более интенсивного иммунного ответа, выражающегося не только в количестве IgG к RBD SARS-CoV-2, но и в более высокой авидности и вируснейтрализующей активности антител.

Большинство исследований по изучению эпидемического процесса COVID-19 среди медицинских работников проводились в многопрофильных учреждениях [11, 55]. Исследований в учреждениях специализированного типа, в т.ч. психиатрических стационарах, достаточно мало [192]. В связи с поставленной задачей по изучению и сравнению эпидемиологических особенностей COVID-19 в двух различных МО установлено, что в психиатрическом стационаре заболеваемость сотрудников COVID-19 была в 4,3 раза ниже заболеваемости сотрудников областной больницы. Средний показатель заболеваемости за 2020-2022 гг. составил 1726,6 на 100 тыс. сотрудников психиатрического стационара против 7704,6 на 100 тыс. сотрудников областной больницы. Как известно, психиатрический стационар является учреждением закрытого типа, в котором среднее пребывание одного пациента около 3 лет, больные в этих отделениях не имеют права свободного входа и выхода и не покидают пределы своих отделений длительное время, а сотрудники в данном учреждении подвержены высокой эмоциональной нагрузке, психофизическому напряжению и множеству факторов, вызывающих стресс. Тогда как областная больница – открытое крупное учреждение, в состав которого входят отделения различного профиля. В данном учреждении более высокий оборот койки, что и могло послужить причиной в различиях показателей заболеваемости. Анализ условий, способствовавших инфицированию и заболеванию, показал, что предполагаемым местом заражения в областной больнице чаще был служебный контакт – 53,7%, где в роли источника инфекции были постоянно поступающие пациенты, а также сотрудники, что предполагает внутрибольничное инфицирование, в то время как в психиатрическом стационаре основное место инфицирования предполагается за пределами стационара – 91,5%.

Динамика заболеваемости COVID-19 за 2020-2022 гг. в обоих МО характеризовалась тенденцией снижения: в психиатрическом стационаре с показателя 3188,2 до 1244,2 на 100 тыс. сотрудников (выраженная тенденция снижения заболеваемости COVID-19 – $T = \text{минус } 6,0\%$), и в областной больнице с 8325,2 до 4211,6 на 100 тыс. сотрудников (умеренная тенденция снижения – $T = \text{минус } 3,4\%$). Как в психиатрическом стационаре, так и в областной больнице, выявлены эпидемические периодические асинхронные подъемы и спады заболеваемости (в психиатрическом стационаре таких периодов 7, в областной больнице – 8), отличающиеся своим началом и окончанием, различной продолжительности (от 3 до 7 месяцев) и интенсивности. Однако, в областной больнице каждый периодический подъем и спад заболеваемости был более интенсивным, чем в психиатрическом стационаре, что было связано с более высокой заболеваемостью в этом учреждении среди сотрудников, обусловленной в т.ч. особенностями работы учреждения: различными условиями труда, профессиональной вредностью, графиком и режимом работы, правилами поступления и пребывания пациентов, проводимыми ограничительными мероприятиями в МО разного типа.

Сведения, представленные о сезонности данной инфекции на сегодня противоречивы. Рядом авторов строгой сезонности за анализируемый ими период не было выявлено [18, 188]. В исследуемых МО установлены сезонные подъемы COVID-19 в МО в весенне-осенний период и осенне-зимний период, что характерно для инфекций с воздушно-капельным путем передачи [191]. Были также отмечены внесезонные подъемы заболеваемости в мае и июле, что было связано с появлением новых генетических вариантов вируса SARS-CoV-2 (Дельта и Омикрон).

Всего за анализируемый период было зарегистрировано три летальных исхода среди работников в психиатрическом стационаре и один в областной больнице, когда циркулировал более патогенный штамма вируса, вызывающий тяжелые формы течения заболевания. Показатели смертности составили 23,4 и 9,8 на 10 тыс. сотрудников данного учреждения, соответственно, что было ниже по

сравнению с показателями смертности среди населения в целом по стране [24]. Необходимо отметить, что все умершие были в возрасте 55 лет и старше и имели тяжелые сопутствующие заболевания (онкология, сахарный диабет, гипертония).

Из литературных источников известно, что наиболее пострадавшими от нового заболевания стали лица активного трудоспособного возраста, с превалированием удельного веса заболевших лиц женского пола [30-37]. Известно также, что в профессиональных группах МР данные о заболевших варьируют, но в целом это непосредственно сотрудники лечебных учреждений: средний и младший медицинский персонал, врачи. Другие работники составляют наименьшую долю в структуре заболевших сотрудников: административный персонал и прочие [69-72]. В нашем исследовании установлено, что среди сотрудников во всех возрастных, профессиональных и гендерных группах регистрировались случаи заболеваний COVID-19 [193]. В специализированном психиатрическом учреждении в структуре заболевших по возрасту превалируют лица старшей категории – от 40 до 49 лет (29,4%), в то время как в областной больнице превалирует удельный вес заболевших более молодой возрастной группы от 30 до 39 лет (25,0%), что связано с особенностями работы этих учреждений. В психиатрическом стационаре и областной больнице наибольшую долю заболевших составили сотрудники из категории средний медицинский персонал – 44,1% и 54,7%. Наибольший удельный вес заболевших новой коронавирусной инфекцией пришелся на сотрудников женского пола, как в психиатрическом стационаре, так и в областной больнице – 69,1% и 80,1%, соответственно.

Проведенное анкетирование показало, что заболевание COVID-19 сотрудники переносили в различных клинических формах. При этом наибольший удельный вес в психиатрическом стационаре и областной больнице составили сотрудники, перенесшие заболевание в легкой форме – 41,2% и 58,5%, соответственно. Наименьший удельный вес составили сотрудники с тяжелыми формами заболевания в психиатрическом стационаре – 7,4%, а в областной больнице с бессимптомными формами – 8,8%. Однако у сотрудников областной больницы среднетяжелые и тяжелые формы COVID-19 встречались в 32,7%

случаев, что больше, чем в психиатрическом стационаре – 23,6%. Количество IgG к SARS-CoV-2 в сыворотках крови сотрудников психиатрического стационара и областной больницы при бессимптомных формах заболевания было относительно низким и составляло 143,6 BAU/ml и 207,4 BAU/ml, соответственно, и более высоким – при тяжелой форме заболевания – 266,5 BAU/ml и 390,0 BAU/ml, соответственно. Такие результаты подтверждают тезис о том, что тяжесть течения заболевания повышает количество специфических антител в крови больных COVID-19. Также наши результаты коррелируют с данными, полученными в исследованиях других авторов, где говорится, что тяжесть течения заболевания влияет на напряженность иммунитета [130, 135, 138, 139].

По нашим результатам векторная вакцина «Гам-КОВИД-Вак», применяемая для профилактики заболевания у сотрудников психиатрического стационара и областной больницы, характеризуется удовлетворительной переносимостью. Нежелательные явления чаще отмечали сотрудники областной больницы – 30,9% по сравнению с нежелательными явлениями у сотрудников психиатрического стационара – 11,6%. К наиболее часто регистрируемым нежелательным эффектам после вакцинации относились болезненность в месте инъекции, головная боль и общее недомогание.

Высокая профилактическая эффективность вакцины «Гам-КОВИД-Вак» (91,6%) в отношении «уханьского» варианта вируса SARS-CoV-2 доказана рядом исследований. В нашем исследовании установлено, что эпидемиологическая эффективность вакцины «Гам-КОВИД-Вак» составила 85,0% в психиатрическом стационаре и 90,7% в областной больнице, а заболеваемость COVID-19 среди невакцинированных работников оказалась выше, чем среди вакцинированных, как в психиатрическом стационаре, так и в областной больнице (индекс эффективности составил 6,7 и 10,8, соответственно). Вакцинация сотрудников МО повлияла на снижение заболеваемости COVID-19, т.к. коэффициент корреляции в психиатрическом стационаре составил *минус* 0,42% и в областной больнице – *минус* 0,24%. С течением времени происходит снижение эпидемиологической эффективности вакцинопрофилактики из-за быстрой изменчивости генетического

строения вируса SARS-CoV-2: за период с 2021 по 2022 гг. снижение КЭ вакцины с 91,7% до 69,4% в психиатрическом стационаре и с 92,2% до 77,9% в областной больнице, что требует совершенствования состава вакцины, т.к. имеющаяся вакцина не является высокоэффективной в отношении новых штаммов вируса SARS-CoV-2.

На основании полученных нами данных, существующая система эпидемиологического надзора за МО различного типа нуждается в оптимизации. Нами было выявлено, что истинная заболеваемость COVID-19 отличается от официально зарегистрированной, в связи с чем, в информационно-аналитический блок раздела статистического мониторинга внести регистрацию заболеваний среди МР гриппом и другими респираторными инфекциями. Лабораторный раздел информационно-аналитического блока дополнить исследованиями на IgG к NC SARS-CoV-2, для установления факта перенесенного заболевания и выявления скрытой инфекции COVID-19. С целью изучения коллективного иммунитета для последующего принятия управленческого решения по проведению вакцинации/ревакцинации лабораторный раздел дополнить исследованиями на IgG к SARS-CoV-2 и определения их уровня через 3 месяца после завершённой вакцинации в учреждениях специализированного закрытого типа и через 6 месяцев в учреждениях открытого типа. Наше исследование показало, что группа младшего медперсонала является наиболее уязвимой группой к заболеванию COVID-19, поэтому необходимо блок медико-социального воспитания усилить санитарно-просветительной работой с данной категорией работников в отношении профилактических и противоэпидемических мероприятий, адекватного применения СИЗ, соблюдения противоэпидемического режима во вне рабочее время, проводить среди данной группы обучение.

Таким образом, представленные результаты исследования станут основой для изучения показателей гуморального иммунного ответа у переболевших COVID-19 и вакцинированных и определения длительности их иммунитета с целью прогнозирования развития эпидемической ситуации и обеспечения планирования специфической профилактики. Наши результаты указывают на

необходимость серологического мониторинга при оценке иммунного статуса и принятии решения о ре(вакцинации) против инфекции COVID-19 сотрудников медицинских организаций. Так, для сотрудников психиатрического стационара закрытого типа рекомендовано после трех месяцев от завершенной вакцинации определять уровень антител класса G к SARS-CoV-2, при необходимости проводить ревакцинацию, а для сотрудников областной больницы такие исследования необходимо проводить через 6 месяцев. Результаты исследования внедрены в практическую работу в виде учебно-методического пособия для подготовки специалистов различного профиля в Российской медицинской академии непрерывного образования. Полученные данные по эпидемиологической эффективности вакцинации позволили обосновать необходимость совершенствования вакцины против новых штаммов вируса SARS-CoV-2. Исследование указывает на необходимость проведения постоянного усиленного эпидемиологического надзора за COVID-19 в медицинских учреждениях различного профиля. Необходимо продолжать изучать различные параметры эпидемического процесса COVID-19 среди работников разных медицинских организаций, в т.ч. динамику заболеваемости COVID-19 в зависимости от сезонного фактора, появлений новых вариантов вируса, напряженности иммунитета и уровня коллективного иммунитета в различных возрастных, гендерных и профессиональных категориях.

ВЫВОДЫ

1. Выявлено, что IgG к RBD Spike SARS-CoV-2 после двукратной иммунизации вакциной «Гам-КОВИД-Вак» были обнаружены у 92,9% сотрудников психиатрического стационара и у 98,0% сотрудников областной больницы. Антитела класса G к SARS-CoV-2 в концентрации более 300 BAU/ml выявлены у 70,0% сотрудников областной больницы и у 11,6% сотрудников психиатрического стационара.

2. Выявлено, что количество специфических антител после курса вакцинации было самым высоким у сотрудников психиатрического стационара в срок до 3 месяцев – 226,6 [133,8-285,4] BAU/ml, у сотрудников областной больницы в срок от 3 до 6 месяцев – 372,5 [348,5-384,3] BAU/ml.

3. У вакцинированных и переболевших COVID-19 сотрудников вырабатывается большее количество IgG к RBD Spike SARS-CoV-2 (191,2 [123,4-284,0] BAU/ml) с высоким индексом avidности (ИА = 90,3% [78,2-96,6]) и большей вируснейтрализующей активностью (титр 1:640 [320-1280]), чем у сотрудников с поствакцинальным иммунитетом (127,6 BAU/ml [49,9-253,6], 76,2% [60,9-90,4] и титр 1:320 [80-395], соответственно).

4. Установлено, что у сотрудников с тяжелыми формами течения заболевания COVID-19 в обоих учреждениях выявляются более высокие уровни специфических антител к SARS-CoV-2 (266,5 BAU/ml – в психиатрическом стационаре, 390,0 BAU/ml – в областной больнице).

5. Выявлены асинхронные эпидемические периоды роста и спада заболеваемости COVID-19 среди сотрудников обеих медицинских организаций (7 периодов в психиатрическом стационаре и 8 периодов в областной больнице), различной интенсивности и длительности (от 3 до 7 месяцев).

6. Установлено, что в структуре заболевших COVID-19 по возрасту превалирует удельный вес сотрудников от 30 до 49 лет и составляет в психиатрическом стационаре – 50,0%, в областной больнице – 44,1%, среди

профессиональных групп – средний медицинский персонал – 44,1% и 54,7%, соответственно.

7. Установлено снижение коэффициента эпидемиологической эффективности вакцины «Гам-КОВИД-Вак» на 22,3% среди сотрудников психиатрического стационара и на 14,3% среди сотрудников областной больницы за период с 2021 г. по 2022 г.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

1. Прогнозирование начала очередного подъема заболеваемости COVID-19 в различных медицинских организациях с целью принятия немедленных профилактических и противоэпидемических мер.
2. Определение уровня коллективного иммунитета против COVID-19 в различных возрастных, профессиональных и гендерных группах для обоснования необходимости (ре)вакцинации сотрудников медицинских организаций.
3. Разработка персонализированных протоколов (ре)вакцинации на основе изучения индивидуальных особенностей формирования протективного иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 (уровень IgG к SARS-CoV-2, определение авидности и вируснейтрализующей активности антител).
4. Продолжить изучение особенностей и причин разных уровней антител класса G, их авидности и вируснейтрализующей активности в зависимости от клинических форм течения заболевания COVID-19.
5. Изучение гуморального иммунного ответа к вирусу SARS-CoV-2 на более отдаленных сроках от начала пандемии в различных медицинских организациях.
6. В будущем необходимо продолжать изучать роль сезонного фактора и его влияние на интенсивность эпидемического процесса COVID-19. Также для обоснования изменений характеристик эпидемического процесса в популяции следует продолжить учет напряженности иммунитета к SARS-CoV-2, в частности и среди сотрудников МО.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Результаты исследований будут использоваться для прогнозирования развития эпидемической ситуации COVID-19 и обеспечения планирования специфической профилактики. Исследование показывает, что для принятия решения о ревакцинации против инфекции COVID-19 сотрудников медицинских организаций необходимо проводить серологический мониторинг для оценки иммунного статуса.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АПФ2 – ангиотензинпревращающий фермент 2
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ДИ – доверительный интервал
- ИА – индекс avidности
- ИФА – иммуноферментный анализ
- КНР – Китайская Народная Республика
- МО – медицинская организация
- МР – медицинские работники
- ОП – оптическая плотность
- ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
- ОТ – обратная транскрипция
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- РНК – рибонуклеиновая кислота
- РФ – Российская Федерация
- СИЗ – средства индивидуальной защиты
- США – Соединенные Штаты Америки
- ТРЦ – торгово-развлекательный центр
- ЦПД – цитопатическое действие
- АСЕ2 – ангиотензин превращающий фермент
- ВАU – единица связывающих антител
- COVID-19 – CoronaVirus Disease 2019
- IgG – антител класса G
- IgM – антител класса M
- Me – медиана
- NC – нуклеокапсидный белок
- NIBSC – Национальный институт биологических стандартов и контроля
- RBD – рецептор-связывающий домен

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Persistence of serum and saliva antibody responses to SARS-CoV-2 spike antigens in COVID-19 patients / B. Isho, K. Abe, M. Zuo [et al.] // *Science Immunology*. – 2020. – Vol. 5. – № 52. – Eabe5511. – Doi: 10.1126/sciimmunol.abe5511. – PMID: 33033173; PMCID: PMC8050884.
2. Динамика концентрации антител к SARS-CoV-2 в течение 12 месяцев после перенесенной инфекции COVID-19 / Н. А. Маянский, Е. А. Бржозовская, С. С. Стоянова [и др.] // *Вестник РГМУ*. – 2022. – №1. – С. 12-14. – Doi: 10.24075/vrgmu.2022.007.
3. Поствакцинальный и постинфекционный гуморальный иммунный ответ на инфекцию SARS-CoV-2 / И. В. Андреев, К. О. Нечай, А. И. Андреев [и др.] // *Иммунология*. – 2022. – Т. 43. – №1. – С. 18-32. – Doi: 10.33029/0206-4952-2022-43-1-18-32.
4. Изучение иммуногенности вакцины Гам-КОВИД-Вак / И. А. Кириллов, А. П. Пирожков, В. В. Рубцов [и др.] // *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. – 2022. – Т. 22. – №4. – С. 435-445. – Doi: 10.30895/2221-996X-2022-22-4-435-445.
5. Свойства антител к RBD у переболевших COVID-19 и вакцинированных препаратом «Спутник V» / Л. В. Генералова, И. В. Григорьев, Д. В. Васина [и др.] // *Вестник РГМУ*. – 2022. – №1. – С. 15-22. – Doi: 10.24075/vrgmu.2022.005.
6. Динамическая оценка напряженности иммунного ответа на SARS-CoV-2-инфекцию и иммунизацию против COVID-19 вакциной "Спутник V" / К. О. Нечай, А. И. Андреев, И. В. Андреев [и др.] // *Иммунология*. – 2023. – Т. 44. – №2. – С. 157-166. – Doi: 10.33029/0206-4952-2023-44-2-157-166.
7. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia / D. Y. Logunov, I. V. Dolzhikova, D. V. Shcheblyakov [et al.] // *Lancet*. – 2021

– Vol. 397 – № 10275. – P. 671-681. – Doi: 10.1016/S0140-6736(21)00234-8. – PMID: 33545094; PMCID: PMC7852454.

8. К вопросу оценки эффективности вакцинации сотрудников медицинских организаций против COVID-19 / Т. А. Платонова, А. А. Голубкова, М. С. Скляр [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2022. – Т. 21. – № 1. – С. 61-66. – Doi: 10.31631/2073-3046-2022-21-1-61-66.

9. Neutralizing Activity of Sera from Sputnik V-Vaccinated People against Variants of Concern (VOC: B.1.1.7, B.1.351, P.1, B.1.617.2, B.1.617.3) and Moscow Endemic SARS-CoV-2 Variants / V. A. Gushchin, I. V. Dolzhikova, A. M. Shchetinin [et al.] // Vaccines. – 2021. – Vol. 9. – № 7. – P. 779. – Doi: 10.3390/vaccines9070779.

10. Sputnik V Effectiveness against Hospitalization with COVID-19 during Omicron Dominance / A. S. Shkoda, V. A. Gushchin, D. A. Ogarkova [et al.] // Vaccines (Basel). – 2022. – Vol. 10. – № 6. – P. 938. – Doi: 10.3390/vaccines10060938. – PMID: 35746546; PMCID: PMC9227631.

11. 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. – Doi: 10.31631/2073-3046-2023-22-1-22-27.

12. The impact of COVID-19 vaccination programme in the Republic of San Marino: Focus on effectiveness of Gam-Covid-Vac / G. Tonnara, P. Piselli, C. Cimaglia [et al.] // Clinical Microbiology and Infection. – 2022. – Vol.28. – №12. – P. 1636-1643. – Doi: 10.1016/j.cmi.2022.06.026.

13. Оценка эффективности вакцинации Спутником V от COVID-19 сотрудников ОАО «Российские железные дороги»/ Н. А. Костенко, Е. А. Жидкова, А. А. Горяев [и др.]. // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2022. – Т. 21. – №5. – С. 29-37. – Doi: 10.31631/2073-3046-2022-21-5-29-37.

14. Side effects and Immunogenicity following administration of the Sputnik V COVID-19 vaccine in health care workers in Iran. F. Babamahmoodi, M. Saedi, R.

Alizadeh-Navaei [et al.] // *Scientific Reports*. – 2021. – Vol. 11. – № 1. – P. 21464. – Doi: 10.1038/s41598-021-00963-7. – PMID: 34728696; PMCID: PMC8563977.

15. Emerging SARS-CoV-2 Variants: Genetic Variability and Clinical Implications / A. Dubey, S. Choudhary, P. Kumar, S. Tomar // *Curr Microbiol*. – 2022. – Vol. 79. – № 1. – P. 20. – Doi: 10.1007/s00284-021-02724-1. – PMID: 34905108; PMCID: PMC8669229.

16. Defining the risk of SARS-CoV-2 variants on immune protection / M. M. DeGrace, E. Ghedin, M. B. Frieman [et al.] // *Nature*. – 2022. – Vol. 605. – № 7911. – P. 640-652. – Doi: 10.1038/s41586-022-04690-5. – PMID: 35361968; PMCID: PMC9345323.

17. Evolutionary trajectory of SARS-CoV-2 and emerging variants / J. Singh, P. Pandit, A. G. McArthur [et al.] // *Virology Journal*. – 2021. – Vol. 18. – № 1. – P. 166. – Doi: 10.1186/s12985-021-01633-w. – PMID: 34389034; PMCID: PMC8361246.

18. COVID-19: эволюция пандемии в России. Сообщение II: динамика циркуляции геновариантов вируса SARS-CoV-2 / В. Г. Акимкин, А. Ю. Попова, К. Ф. Хафизов [и др.] // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. – 2022. – Т. 99. – № 4. – С. 381-396. – Doi: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-295>.

19. 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. – Т. 99. – № 3. – С. 269-286. – Doi: 10.36233/0372-9311-276.

20. Письмо МЗ РФ от 17 июня 2022 года №30-4/И/2-9890 «О направлении временных методических рекомендаций «Порядок проведения вакцинации против новой коронавирусной инфекции (COVID-19)»

21. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. / C. Huang, Y. Wang, X. Li [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 15. – №. 395. – P. 497-506. – Doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5. – PMID: 31986264; PMCID: PMC7159299.

22. World Health Organization. Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 on 11 March 2020 [Электронный ресурс]. URL:

<https://www.who.int/ru/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> (дата обращения 6.11.2020). – Текст: электронный.

23. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Актуальная эпидемическая ситуация в России и мире [Электронный ресурс]. URL: https://www.rospotrebnadzor.ru/region/korono_virus/epid.php (дата обращения 31.12.2021). – Текст: электронный.

24. Статистика коронавируса в России // Coronavirus monitorus: официальный сайт. – Москва, 2023. – URL: <https://coronavirus-monitorus.ru/v-rossii/> (дата обращения 17.02.2023). – Текст: электронный.

25. SARS-CoV-2 new variants: Characteristic features and impact on the efficacy of different vaccines / A. Khan, T. Khan, S. Ali [et al.] // *Biomed Pharmacother.* – 2021. – № 143. – P. 112176. – Doi: 10.1016/j.biopha.2021.112176. – PMID: 34562770; PMCID: PMC8433040.

26. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Актуальная эпидемическая ситуация в России и мире [Электронный ресурс]. URL: https://www.rospotrebnadzor.ru/region/korono_virus/epid.php (дата обращения 31.12.2022). – Текст: электронный.

27. Johns Hopkins University (JHU). COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) // Университет Джона Хопкинса: официальный сайт. – США, 2022. – URL: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> (дата обращения 17.02.2023). – Текст: электронный.

28. 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. – Т. 21. – № 2. – С. 4-16. – Doi: 10.31631/2073-3046-2022-21-2-4-16.

29. Сизикова, Т. Е. Природные, биологические и социальные факторы, способствующие возникновению новых подъемов заболеваемости COVID-19 в

Российской Федерации / Т. Е. Сизикова, В. Н. Лебедев, С. В. Борисевич // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2022. – Т. 22. – № 4. – С. 351-360. – Doi: 10.30895/2221-996X-2022-22-4-351-360.

30. WHO. Health Organization (2020). Maternal, Newborn, Child and Adolescent Health and Ageing. // ВОЗ: официальный сайт. - URL: <https://www.who.int/data/maternal-newborn-child-adolescent-ageing/static-visualizations/COVID-Cases-Age-Sex> (дата обращения 11.06.2021). – Текст: электронный.

31. Distribution of coronavirus cases in Italy by age group // Statista: официальный сайт – Германия, 2023. – URL: <https://www.statista.com/statistics/1103023/coronavirus-cases-distribution-by-age-group-italy/> (дата обращения 22.04.2021). – Текст: электронный.

32. Number of coronavirus (COVID-19) cases in Germany // Statista: официальный сайт – Германия, 2022. – URL: <https://www.statista.com/statistics/1105465/coronavirus-covid-19-cases-age-group-germany> (дата обращения 28.04.2021). – Текст: электронный.

33. COVID Data Tracker // Center for Disease Control and Prevention: официальный сайт. – США, 2020. – URL: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#demographic> (дата обращения 26.04.2021). – Текст электронный.

34. Number of confirmed coronavirus (COVID-19) cases in Austria // Statista: официальный сайт – Германия, 2022. – URL: <https://www.statista.com/statistics/1109188/coronavirus-confirmed-cases-by-age-group-austria/> (дата обращения 28.04.2021). – Текст: электронный.

35. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – 2021. – 256 с.

36. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: Государственный доклад. М.: Федеральная

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

37. Каира, А. Н. Эпидемиологические особенности возрастно-гендерного распространения заболеваемости коронавирусной инфекцией COVID-19 и летальности (обзор) / А. Н. Каира, О. А. Свитич, А. А. Мурзина // Санитарный врач. – 2021. – № 7. – С. 18-31. – Doi: 10.33920/med-08-2107-02.

38. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) / The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team // China [J]. China CDC Weekly. – 2020. – Vol. 2. – № 8. – P. 113-122. – Doi: 10.46234/ccdcw2020.032. – <http://weekly.chinacdc.cn/en/article/id/e53946e2-c6c4-41e9-9a9b-fea8db1a8f51> (дата обращения: 17.12.2021).

39. Age-dependent Gender Differences in COVID-19 in Mainland China: Comparative Study / J. Qian, L. Zhao, R-Z. Ye [et al.] // Clinical Infectious Diseases. – 2020. – Vol. 71. – № 9. – P. 2488-2494. – Doi: org/10.1093/cid/ciaa683.

40. Number of coronavirus (COVID-19) cases in Germany by age group and gender // Statista: официальный сайт. – Германия, 2022. – URL: <https://www.statista.com/statistics/1105480/coronavirus-covid-19-cases-by-gender-germany/> (дата обращения 28.04.2021). – Текст: электронный.

41. Gender distribution of coronavirus (COVID-19) cases in South Korea // Statista: официальный сайт. – Германия, 2022. – URL: <https://www.statista.com/statistics/1102722/south-korea-coronavirus-cases-by-gender/> (дата обращения 28.04.2021). – Текст: электронный.

42. COVID-19 Weekly Cases and Deaths per 100,000 Population by Age, Race/Ethnicity, and Sex // Center for Disease Control and Prevention: официальный сайт. – США, 2020. – URL: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#demographicsovertime> (дата обращения 26.04.2021). – Текст: электронный.

43. Эпидемиологические особенности новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Сообщение 2: особенности течения эпидемического процесса COVID-19 во взаимосвязи с проводимыми противоэпидемическими мероприятиями в мире

и Российской Федерации / В. В. Кутырев, А. Ю. Попова, В. Ю. Смоленский [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. – 2020. – №. 2. – С. 6-12. – Doi: 10.21055/0370-1069-2020-2-6-12.

44. Coronavirus (COVID-19) death rate in Italy by gender and age group // Statista: официальный сайт – Германия, 2022. – URL: <https://www.statista.com/statistics/1111031/coronavirus-covid-19-death-rate-by-gender-and-age-group-italy-as-of-april/> (дата обращения 28.04.2021). – Текст: электронный.

45. Number of coronavirus (COVID-19) cases in Germany by age group and gender // Statista: официальный сайт – Германия, 2022. – URL: <https://www.statista.com/statistics/1105465/coronavirus-covid-19-cases-age-group-germany/> (дата обращения 28.04.2021). – Текст: электронный.

46. Mortality rate of coronavirus (COVID-19) in Spain as of November 24, 2020, by age group // Statista: официальный сайт. – Германия, 2022. - URL: <https://www.statista.com/statistics/1105596/covid-19-mortality-rate-by-age-group-in-spain-march/> (дата обращения 28.04.2021). – Текст: электронный.

47. Fatality rate of coronavirus (COVID-19) in South Korea by age group // Statista: официальный сайт. – Германия, 2022. - URL: <https://www.statista.com/statistics/1105088/south-korea-coronavirus-mortality-rate-by-age> (дата обращения 24.03.2021). – Текст: электронный.

48. Эпидемиологические особенности новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Сообщение 1: Модели реализации профилактических и противоэпидемических мероприятий / В. В. Кутырев, А. Ю. Попова, В. Ю. Смоленский [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. – 2020. – № 1. – С. 6-13. – Doi: 10.21055/0370-1069-2020-1-6-13.

49. 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. – Текст: электронный.

50. Protecting health care workers in the front line: Innovation in COVID-19 pandemic / Z. Tan, D. Khoo, L. Zeng [et al.] // *Journal of Global Health*. – 2020. – Vol. 10. – № 1. – P. 010357. – Doi: 10.7189/jogh.10.010357. – PMID: 32509288; PMCID: PMC7242895.
51. Salahshoori, I. Overview of COVID-19 Disease: Virology, Epidemiology, Prevention Diagnosis, Treatment, and Vaccines / I. Salahshoori, N. Mobaraki-Asl, A. Seyfaee, N. Mirzaei Nasirabad // *Biologics*. – 2021. – Vol. 1. – № 1. – P. 2-40. – Doi: 10.3390/biologics1010002.
52. Профилактика заноса и распространения COVID-19 в медицинских организациях / Н. И. Брико, Л. П. Зуева, А.В. Любимова [и др.] // *Временные методические рекомендации*. – 2020. – 46 с.
53. 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. – Doi: 10.47183/mes.2020.008.
54. 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. – Doi: 10.31631/2073-3046-2021-20-5-89-97.
55. 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. – Doi: 10.31631/2073-3046-2021-20-2-4-11.
56. Epicentro. Epidemia COVID-19 Aggiornamento nazionale 29 dicembre 2020 // Prodotto dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS): официальный сайт – Италия, 2020. - URL: https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Bollettino-sorveglianza-integrata-COVID-19_29-dicembre-2020.pdf (дата обращения 24.03.2021). – Текст: электронный.

57. Wu, Z. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention / Z. Wu, J. M. McGoogan // JAMA. – 2020. – Vol. 323. – № 13. – P. 1239-1242. – Doi: 10.1001/jama.2020.2648. – PMID: 32091533.

58. Number of coronavirus (COVID-19) cases among medical staff in Italy from April 2020 to July 2021 // Statista: официальный сайт – Германия, 2022. – URL: <https://www.statista.com/statistics/1110950/coronavirus-covid-19-cases-among-medical-staff-italy-as-of-april/> (дата обращения 24.03.2021). – Текст: электронный.

59. Characteristics of Health Care Personnel with COVID-19 / M. M. Hughes, M. R. Groenewold, S. E. Lessem [et al.] // Morbidity and Mortality Weekly Report. – 2020. – Vol. 69. – № 38. – P. 1364-1368. – Doi: 10.15585/mmwr.mm6938a3.

60. World Health Organization. Prevention, identification and management of health worker infection in the context of COVID-19 [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/10665-336265> (дата обращения 6 ноября 2020 г.). – Текст: электронный.

61. COVID-19 in health care workers - A systematic review and meta-analysis / A. Sahu, V. Amrithanand, R. Mathew [et al.] // American Journal of Emergency Medicine. – 2020. – Vol. 38. – № 9. – P. 1727-1731. – Doi: 10.1016/j.ajem.2020.05.113. – PMID: 32738467; PMCID: PMC7837172.

62. 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. – Doi: 10.1177/14034948211022434. – PMID: 34148454; PMCID: PMC8521364.

63. 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. – Doi: 10.1016/j.jcv.2020.104437. – PMID: 32434708; PMCID: PMC7219425.

64. Hospital-Wide SARS-CoV-2 Antibody Screening in 3056 Staff in a Tertiary Center in Belgium / D. Steensels, E. Oris, L. Coninx [et al.] // Journal of the American

Medical Association. – 2020. – Vol. 324. – №2. – P. 195-197. – Doi: 10.1001/jama.2020.11160.

65. 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. – Doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.1283.

66. 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. – Doi: 10.3390/ijerph18073343.

67. COVID-19 у медицинских работников (обзор литературы и собственные данные) / Л. А. Шпагина, Л. П. Кузьмина, О. С. Котова [и др.] // Медицина труда и промышленной экологии – 2021. – Т. 61. – № 1. – С. 18–26. – Doi: 10.31089/1026-9428-2021-61-1-18-26.

68. Demographic and occupational determinants of anti-SARS-CoV-2 IgG seropositivity in hospital staff / C. A. Martin, P. Patel, C. Goss [et al.] // Journal of Public Health. – 2022. – Vol. 44. – № 3. – P. 234-245. – Doi: 10.1093/pubmed/fdaa199. – PMID: 33200200; PMCID: PMC7717317.

69. SARS-CoV-2 seroprevalence and asymptomatic viral carriage in healthcare workers: a cross-sectional study / A. Shields, S. E. Faustini, M. Perez-Toledo [et al.] // Thorax. – 2020. – Vol. 75. – № 12. – P. 1089-94. – Doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-215414.

70. Work at inpatient care units is associated with an increased risk of SARS-CoV-2 infection; a cross-sectional study of 8679 healthcare workers in Sweden / A. K. Lidstrom, F. Sund, B. Albinsson [et al.] // Upsala Journal of Medical Sciences. – 2020. – Vol. 125. – № 4. – P. 305–310. – Doi: 10.1080/03009734.2020.1793039.

71. Seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies in healthcare workers at a London NHS Trust / J. J. Grant, S. M. S. Wilmore, N. S. McCann [et al.] // Infection Control and Hospital Epidemiology. – 2021. – Vol. 42. – № 2. – P. 212-214. – Doi: 10.1017/ice.2020.402. – PMID: 32746953; PMCID: PMC7438618.

72. Prevalence of SARS-CoV-2 infection in previously undiagnosed health care workers in New Jersey, at the onset of the U.S. COVID-19 pandemic / E. S. Barrett, D. B. Horton, J. Roy [et al.] // *BMC Infectious Diseases*. – 2020. – Vol. 20. – № 1. – P. 853. – Doi: 10.1186/s12879-020-05587-2.

73. Особенности проявления эпидемического процесса COVID-19 среди сотрудников крупного закрытого специализированного стационара / А. Н. Каира, А. А. Мурзина, О. А. Свитич, И. Б. Кальнин // *Санитарный врач*. – 2022. – № 7. – С. 448-457. – Doi: 10.33920/med-08-2207-01.

74. 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 [и др.] // *Медицина в Кузбассе*. – 2020. – №4. – С. 21-24. – Doi: 10.24411/2687-0053-2020-10035.

75. Результаты исследования серопревалентности к SARS-CoV-2 у медицинских работников: возрастные и профессиональные аспекты / Е. В. Агафонова, С. Н. Куликов, И. Д. Решетникова [и др.] // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. – 2021. – Т. 20. – № 2. – С. 49-57. – Doi: 10.31631/2073-3046-2021-20-2-49-57.

76. Infection and mortality of healthcare workers worldwide from COVID-19: a systematic review / S. Bandyopadhyay, R. Baticulon, M. Kadhum [et al.] // *BMJ global health*. – 2020. – Vol. 5. – №12. – e003097. – Doi: 10.1136/bmjgh-2020-003097.

77. Erdem, H. Healthcare worker infections and deaths due to COVID-19: A survey from 37 nations and a call for WHO to post national data on their website / H. Erdem, D. R. Lucey // *International Journal of Infectious Diseases*. – 2021. – Vol. 102. – P. 239-241. – Doi: 10.1016/j.ijid.2020.10.064. – PMID: 33130210; PMCID: PMC7598357.

78. Список памяти: неофициальный сайт. – Москва. – 2021. – URL: <https://www.sites.google.com/view/covid-memory/home> (дата обращения: 10.10.2021). – Текст: электронный.

79. Харченко, Е. П. Пандемия продолжается: омикроны, длительный ковид, вакцинация и вакцины / Е. П. Харченко // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2022. – Т. 21. – № 5. – С. 120-137. – Doi: 10.31631/2073-3046-2022-21-5-120-137.

80. WHO. The COVID-19 vaccine tracker and landscape compiles detailed information of each COVID-19 vaccine candidate in development by closely monitoring their progress through the pipeline // ВОЗ: официальный сайт [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines> (дата обращения: 10.10.2021). – Текст: электронный.

81. Все о вакцинации против COVID-19 // СТОП.КОРОНАВИРУС.РФ: официальный сайт [Электронный ресурс]. – URL: <https://xn--80aaezjt5d.xn--80aesfpebagmfblc0a.xn--p1ai/> (дата обращения: 10.10.2022). – Текст: электронный.

82. Сравнительная характеристика вакцин против COVID-19, используемых при проведении массовой иммунизации / Г. Г. Онищенко, Т. Е. Сизикова, В. Н. Лебедев, С. В. Борисевич // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2021. – Т. 21. – № 3. – С. 158-166. – Doi: 10.30895/2221-996X-2021-21-3-158-166.

83. Hobernik, D. DNA vaccines — how far from clinical use? / D. Hobernik, M. Bros // International Journal of Molecular Sciences. – 2018. – Vol. 19. – № 11. – P. 3605. – Doi: 10.3390/ijms19113605.

84. HmRNA vaccines — a new era in vaccinology / N. Pardi, M. J. Hogan, F. W. Porter, D. Weissman // Nature Reviews Drug Discovery. – 2018. – Vol. 17. – № 4. – P. 261-279. – Doi: 10.1038/nrd.2017.243.

85. Tozinameran (BNT162b2) vaccine: the journey from preclinical research to clinical trials and authorization / N. Khehra, I. Padda, U. Jaferi [et al.] // AAPS PharmSciTech. – 2021. – Vol. 22. – № 5. – P. 172. – Doi: 10.1208/s12249-021-02058-y.

86. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine / F. P. Polack, S. J. Thomas, N. Kitchin [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2020. – Vol. 383. – № 27. – P. 2603-2615. – Doi: 10.1056/NEJMoa2034577.

87. Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates / E. E. Walsh, R. W. Frenck, A. R. Jr Falsey [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 383. – № 25. – P. 2439–2450. – Doi: 10.1056/NEJMoa2027906.

88. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data / E. J. Haas, F. J. Angulo, J. M. McLaughlin [et al.] // *Lancet*. – 2021. – Vol. 397. – № 10287. – P. 1819-1829. – Doi: 10.1016/S0140-6736(21)00947-8. – PMID: 33964222; PMID: PMC8099315.

89. Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents / R. W. Frenck Jr, N. P. Klein, N. Kitchin [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2021. – Vol. 385. – № 3. – P. 239-250. – Doi: 10.1056/NEJMoa2107456.

90. Safety and Efficacy of a Third Dose of BNT162b2 Covid-19 Vaccine / E. D. Moreira Jr, N. Kitchin, X. Xu [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2022. – Vol. 386. – № 20. – P. 1910-1921. – Doi: 10.1056/NEJMoa2200674. – PMID: 35320659; PMID: PMC9006787.

91. Saciuk, Y. Effectiveness of a Third Dose of BNT162b2 mRNA Vaccine / Y. Saciuk, J. Kertes, N. Shamir Stein, A. Ekka Zohar // *The Journal of Infectious Diseases*. – 2022. – Vol. 225. – № 1. – P. 30-33. – Doi: 10.1093/infdis/jiab556. – PMID: 34726239; PMID: PMC8689889.

92. Israel sees drop in Pfizer vaccine protection against infections [Электронный ресурс]. URL: <https://www.reuters.com/world/middle-east/israel-sees-drop-pfizer-vaccine-protection-against-infections-still-strong-2021-07-05/> (дата обращения 12.06.2022). – Текст электронный.

93. Neutralization of SARS-CoV-2 spike 69/70 deletion, E484K and N501Y variants by BNT162b2 vaccine-elicited sera / X. Xie, Y. Liu, J. Liu [et al.] // *Nature Medicine*. – 2021. – Vol. 27. – № 4. – P. 620-621. – Doi: 10.1038/s41591-021-01270-4.

94. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine / L. R. Baden, H. M. El Sahly, B. Essink [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2021. – Vol. 384. – № 5. – P. 403-416. – Doi: 10.1056/NEJMoa2035389. – PMID: 33378609; PMCID: PMC7787219.
95. Interim Estimates of Vaccine Effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 Vaccines in Preventing SARS-CoV-2 Infection Among Health Care Personnel, First Responders, and Other Essential and Frontline Workers - Eight U.S. Locations, December 2020-March 2021 / M. G. Thompson, J. L. Burgess, A. L. Naleway [et al.] // *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*. – 2021. – Vol. 70. – № 13. – P. 495-500. – Doi: 10.15585/mmwr.mm7013e3. – PMID: 33793460; PMCID: PMC8022879.
96. Randomized Trial of a Third Dose of mRNA-1273 Vaccine in Transplant Recipients / V. G. Hall, V. H. Ferreira, T. Ku [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2021. – Vol. 385. – № 13. – P. 1244-1246. – Doi: 10.1056/NEJMc2111462. – PMID: 34379917; PMCID: PMC8385563.
97. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial / P. M. Folegatti, K. J. Ewer, P. K. Aley [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 396. – № 10249. – P. 467-478. – Doi: 10.1016/S0140-6736(20)31604-4.
98. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK / M. Voysey, S. Clemens, S. A. Madhi [et al.] // *Lancet*. – 2021. – Vol. 397. – № 10269. – P. 99-111. – Doi: 10.1016/S0140-6736(20)32661-1.
99. AstraZeneca AZD1222 Clinical Study Group. Phase 3 Safety and Efficacy of AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19) Covid-19 Vaccine / A. R. Falsey, M. E. Sobieszczyk, I. Hirsch [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2021. – Vol. 385. – № 25. – P. 2348-2360. – Doi: 10.1056/NEJMoa2105290. – PMID: 34587382; PMCID: PMC8522798.
100. Titers and breadth of neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 variants after heterologous booster vaccination in health care workers primed with two doses of

ChAdOx1 nCov-19: A single-blinded, randomized clinical trial / C.H. Chuang, C.G. Huang, C.T. Huang [et al.] // *Journal of Clinical Virology*. – 2022. – Vol. 157. – № 105328. – Doi: 10.1016/j.jcv.2022.105328. – PMID: 36399969; PMCID: PMC9651991.

101. Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 vaccine against the B.1.351 variant / S. A. Madhi, V. Baillie, C. L. Cutland [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2021. – Vol. 384. – № 20. – P. 1885-1898. – Doi: 10.1056/NEJMoA2102214.

102. Safety and efficacy of single-dose Ad26.COV2.S vaccine against Covid-19 / J. Sadoff, G. Gray, A. Vandebosch [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2021. – Vol. 384. – № 23. – P. 2187-2201. – Doi: 10.1056/NEJMoA2101544.

103. Final Analysis of Efficacy and Safety of Single-Dose Ad26.COV2.S / J. Sadoff, G. Gray, A. Vandebosch [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2022. – Vol. 386. – № 9. – P. 847-860. – Doi: 10.1056/NEJMoA2117608. – PMID: 35139271; PMCID: PMC8849184.

104. Jones, I. Sputnik V COVID-19 vaccine candidate appears safe and effective / I. Jones, P. Roy // *Lancet*. – 2021. – Vol. 397. – №10275. – P. 642-643. – Doi: 10.1016/S0140-6736(21)00191-4. – PMID: 33545098; PMCID: PMC7906719.

105. Эффективность и безопасность вакцин для профилактики COVID-19 / В. И. Петров, А. С. Герасименко, В. С. Горбатенко [и др.] // *Лекарственный вестник*. – 2021. – Т. 15. – № 2 (82). – С. 3-9.

106. Комбинация первого компонента вакцины «СПУТНИК V» (препарат «Спутник Лайт») с вакцинами AstraZeneca, Sinopharm и Moderna демонстрирует высокие показатели безопасности в ходе исследования в аргентинской провинции Буэнос-Айрес [Электронный ресурс]. URL: <https://sputnikvaccine.com/rus/newsroom/pressreleases/kombinatsiya-pervogo-komponenta-vaktsiny-sputnik-v-preparat-sputnik-layt-s-vaktsinami-astrazeneca-si/?ysclid=1kl0ruofes88747188> (дата обращения 12.06.2022). – Текст электронный.

107. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy children and adolescents: a double-blind, randomised, controlled, phase 1/2 clinical trial / B. Han, Y. Song, C. Li [et al.] // *Lancet Infectious*

Diseases. – 2021. – Vol. 21. – № 12. – P. 1645-1653. – Doi: 10.1016/S1473-3099(21)00319-4. – PMID: 34197764; PMCID: PMC8238449.

108. Efficacy and safety of an inactivated whole-virion SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac): interim results of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial in Turkey / M. D. Tanriover, H. L. Doğanay, M. Akova [et al.] // *Lancet*. – 2021. – Vol. 398. – № 10296. – P. 213-222. – Doi: 10.1016/S0140-6736(21)01429-X. – PMID: 34246358; PMCID: PMC8266301.

109. Efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2 variant of concern 202012/01 (B.1.1.7): An exploratory analysis of a randomised controlled trial / K. Emary, T. Golubchik, P. Aley [et al.] // *Lancet*. – 2021. – Vol. 397. – № 10282. – P. 1351-1362. – Doi: 10.1016/S0140-6736(21)00628-0.

110. Increased transmissibility and global spread of SARS-CoV-2 variants of concern as at June 2021 / F. Campbell, B. Archer, H. Laurenson-Schafer [et al.] // *Euro Surveill*. – 2021. – Vol. 26. – № 24. – P. 2100509. – Doi: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.24.2100509. – PMID: 34142653; PMCID: PMC8212592.

111. Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization / D. Planas, D. Veyer, A. Baidaliuk [et al.] // *Nature*. – 2021. – Vol. 596. – № 7871. – P. 276-280. – Doi: 10.1038/s41586-021-03777-9. – PMID: 34237773.

112. Longitudinal Study after Sputnik V Vaccination Shows Durable SARS-CoV-2 Neutralizing Antibodies and Reduced Viral Variant Escape to Neutralization over Time / M. M. Gonzalez Lopez Ledesma, L. Sanchez, D. S. Ojeda [et al.] // *mBio*. – 2022. – Vol. 13. – № 1. – P. e0344221. – Doi: 10.1128/mbio.03442-21. – PMID: 35073758; PMCID: PMC8787469.

113. Serum Neutralizing Activity of mRNA-1273 against SARS-CoV-2 Variants / A. Choi, M. Koch, K. Wu [et al.] // *Journal of Virology*. – 2021. – Vol. 95. – № 23. – P. e0131321. – Doi: 10.1128/JVI.01313-21. – PMID: 34549975; PMCID: PMC8577347.

114. Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant / B. J. Lopez, N. Andrews, C. Gower [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2021. – Vol. 385. – № 7. – P. 585-594. – Doi: 10.1056/NEJMoa2108891. – PMID: 34289274; PMCID: PMC8314739.

115. Share of people who completed the initial COVID-19 vaccination protocol [Электронный ресурс]. – URL: <https://ourworldindata.org/grapher/share-people-fully-vaccinated-covid?tab=map> (дата обращения 12.12.2022). – Текст электронный.

116. Статистика вакцинации от коронавируса в России. [Электронный ресурс]. – URL: <https://coronavirus-control.ru/statistika-vakczinaczii/?ysclid=lg3f9er3j5585415738> (дата обращения 07.10.2023). – Текст электронный.

117. Трехмесячные результаты вакцинации медработников моностанции препаратом «Гам-КОВИД-Вак» / К. Г. Шаповалов, А. В. Степанов, Ж. С. Бурдинская [и др.] // Иммунология. – 2021. – Т. 42. - № 2. – С. 125-130. – Doi: 10.33029/0206-4952-2021-42-2-125-130.

118. Сравнительный анализ разнообразия линий SARS-CoV-2, циркулирующих в Омской области в 2020-2022 гг. / Е. А. Градобоева, Ж. С. Тюлько, А. В. Фадеев [и др.] // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2022. – Т. 21. – № 6. – С. 24-33. – Doi: 10.31631/2073-3046-2022-21-6-24-33.

119. Молекулярно-эпидемиологический анализ геновариантов SARS-CoV-2 на территории Москвы и Московской области / Е. Н. Ожмегова, Т. Е. Савочкина, А. Г. Прилипов [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2022. – Т. 67. – № 6. – С. 496-505. – Doi: 10.36233/0507-4088-146.

120. Бегова, М. Р. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 / Бегова М. Р., С. В. Нетесов, Ю. С. Аульченко // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2020. – Т. 38. – № 2. – С. 51-58. – Doi: 10.17116/molgen20203802151.

121. Коронавирусы человека, способные вызывать чрезвычайные ситуации / А. А. Кононенко, А. К. Носков, С. Ю. Водяницкая, О. А. Подойницына // Медицинский вестник Юга России. – 2021. – Т. 12. – № 1. – С. 14-23. – Doi: 10.21886/2219-8075-2021-12-1-14-23.

122. Зарубин, Е. А. Патогенез и морфологические изменения в легких при COVID-19 / Е. А. Зарубин, Е. А. Коган // Архив патологии. – 2021. – Т. 83. – № 6. – С. 54-59. – Doi: 10.17116/patol20218306154.

123. Meyer, B. Serological assays for emerging coronaviruses: challenges and pitfalls / B. Meyer, C. Drosten, M. A. Müller // *Virus Research*. – 2014. – Vol. 194. – P. 175-183. – Doi: 10.1016/j.virusres.2014.03.018.

124. Бруякин, С. Д. Структурные белки коронавируса SARS-COV-2: роль, иммуногенность, суперантигенные свойства и возможности использования для терапевтических целей / С. Д. Бруякин, Д. А. Макаревич // *Вестник ВолГМУ*. – 2021. – №2 (78). – Doi: 10.19163/1994-9480-2021-2(78)-18-27.

125. WHO. Tracing variants of the SARS-CoV-2 virus [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/ru/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants> (дата обращения 24.10.2022). – Текст электронный.

126. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023. – 368 с.

127. Андрюков, Б. Г. Лабораторные стратегии диагностики COVID-19: современные технологии и тенденции развития (обзор литературы) / Б. Г. Андрюков, И. Н. Ляпун // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2020. – Т. 65. – № 12. – С. 757-766. – Doi: 10.18821/0869-2084-2020-65-12-757-766.

128. Хайтович, А. Б. Специфические лабораторные методы в диагностике инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 / А. Б. Хайтович, В. В. Ткач, А. В. Ткач // *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. – 2021. – Т. 11. – № 2. – С. 88-105. – Doi: 10.37279/2224-6444-2021-11-2-88-105.

129. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции: временные методические рекомендации, версия 16. – Утв. Министерством здравоохранения РФ 18 августа 2022 г. – URL: <https://base.garant.ru/405166405/?ysclid=ljd32tlbdx610794902> (дата обращения: 15.02.2023). – Текст: электронный.

130. Особенности формирования гуморального иммунитета у лиц с различными клиническими проявлениями COVID-19 / Т. А. Платонова, А. А. Голубкова, Е. А. Карбовничая, С. С. Смирнова // *Эпидемиология и*

Вакцинопрофилактика. – 2021. – Т. 20. – № 1. – С. 20–25. – Doi: 10.31631/2073-3046-2021-20-1-20-25.

131. Оценка гуморального иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 у медицинских работников крупного специализированного стационара / А. А. Мурзина, О. В. Борисова, И. Б. Кальнин [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2023. – Т. 100. – № 1. – С. 95-102. – Doi: 10.36233/0372-9311-254.

132. Current trends in COVID-19 diagnosis and its new variants in physiological fluids: Surface antigens, antibodies, nucleic acids, and RNA sequencing / M. Mostafa, A. Barhoum, E. Sehit [et al.] // Trends in Analytical Chemistry. – 2022. – Vol. 157. – № 116750. – Doi: 10.1016/j.trac.2022.116750. – PMID: 36060607; PMCID: PMC9425703.

133. Костинов, М. П. Национальный календарь профилактических прививок: настоящее и будущее (материал для подготовки лекции) / М. П. Костинов, Г. Г. Харсеева, А. В. Чепусова // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. – 2022. – Т. 11. – № 2. – С.112-119. – Doi: 10.33029/2305-3496-2022-11-2-112-119.

134. Longitudinal characterization of the IgM and IgG humoral response in symptomatic COVID-19 patients using the Abbott Architect. / G. N. Maine, K. M. Lao, S. M. Krishnan [et al.] // Journal of Clinical Virology. – 2020. – №133. – P. 104663. – Doi: 10.1016/j.jcv.2020.104663. – PMID: 33161369; PMCID: PMC7590643.

135. Изучение гуморального иммунного ответа при лёгкой и бессимптомной формах проявления COVID-19 / С. В. Балахонов, В. И. Дубровина, М. В. Чеснокова [и др.] // Acta biomedica scientifica. – 2020. – Т. 5. – № 5. – С. 26-30. – Doi: 10.29413/ABS.2020-5.5.3.

136. Delayed production of neutralizing antibodies correlates with fatal COVID-19 / C. Lucas, J. Klein, M. Sundaram [et al.] // Nature Medicine. – 2021. – Vol. 27. – №7. – P. 1178-1186. – Doi: 10.1038/s41591-021-01355-0. – PMID: 33953384; PMCID: PMC8785364.

137. Kinetics of SARS-CoV-2 specific IgM and IgG responses in COVID-19 patients / B. Sun, Y. Feng, X. Mo [et al.] // Emerging Microbes & Infections. – 2020. -

Vol. 9. – № 1. – P. 940-948. – Doi: 10.1080/22221751.2020.1762515. – PMID: 32357808; PMCID: PMC7273175.

138. Specific COVID-19 symptoms correlate with high antibody levels against SARS-CoV-2 / M. F. Amjadi, S. E. O'Connell, T. Armbrust [et al.] // Immunohorizons. – 2021. – Vol. 5. – №. 6. – P. 466–476. – Doi: 10.4049/immunohorizons.2100022.

139. Dynamics of IgG-avidity and antibody levels after COVID-19 / E. Löfström, A. Eringfält, A. Kötz [et al.] // Journal of Clinical Virology. – 2021. – №. 144. – P. 104986. – Doi: 10.1016/j.jcv.2021.104986.

140. Mapping Neutralizing and Immunodominant Sites on the SARS-CoV-2 Spike Receptor-Binding Domain by Structure-Guided High-Resolution Serology / L. Piccoli, P. Young-Jun, M. Tortorici [et al.] // Cell. – 2020. – Vol. 183. – № 4. – P. 1024-1042. – Doi: 10.1016/j.cell.2020.09.037.

141. Формирование противоиnфекционного и поствакцинального гуморального иммунитета к SARS-CoV-2 у медицинских работников перинатального центра / Г. Н. Чистякова, Г. Б. Мальгина, А. В. Устюжанин, И. И. Ремизова // Инфекция и иммунитет. – 2022. – Т. 12. – №4. – С. 688-700. – Doi: 10.15789/2220-7619-FOA-1856.

142. Persistence and decay of human antibody responses to the receptor binding domain of SARS-CoV-2 spike protein in COVID-19 patients / A. S. Iyer, F. K. Jones, A. Nodoushani [et al.] // Science Immunology. – 2020. – Vol. 5. – № 52. – Eabe0367. – Doi: 10.1126/sciimmunol.abe0367. – PMID: 33033172; PMCID: PMC7857394.

143. Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 infection persist for months / A. Wajnberg, F. Amanat, A. Firpo [et al.] // Science. – 2020. – Vol. 370. – P. 1227-1230. – Doi: 10.1126/science.abd7728. – PMID: 33115920; PMCID: PMC7810037.

144. Humoral response to spike S1 and S2 and nucleocapsid proteins on microarray after SARS-CoV-2 infection / A. I. Portilho, V. O. Silva, C. M. Ahagon [et al.] // The Journal of Medical Virology. – 2022. – Vol. 94. – №1. – P. 178-185. – Doi: 10.1002/jmv.27290. – PMID: 34428312; PMCID: PMC8661980.

145. Поддержание иммунологической памяти к вирусу SARS-CoV-2 в условиях пандемии / А. П. Топтыгина, З. Э. Афридонова, Р. Ш. Закиров, Е. Л.

Семикина // Инфекция и иммунитет. – 2023. – Т. 13. – №1. – С. 55-66. – Doi: 10.15789/2220-7619-MIM-2009.

146. 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. – Doi: 10.15789/2220-7619-SOT-1587.

147. Динамика специфического гуморального ответа у пациентов, перенесших COVID-19 / В. Я. Закурская, Л. П. Сизякина, М. В. Харитонова, С. В. Шлык // Иммунология. – 2022. – Т. 43. – № 1. – С. 71-77. – Doi: 10.33029/0206-4952-2022-43-1-71-77.

148. A prospective study on rapidly declining SARS-CoV-2 IgG antibodies within one to three months of testing IgG positive: can it lead to potential reinfections? / D.S. Nag, R. Chaudhry, M. Mishra [et al.] // Cureus. – 2020. – Vol. 12. – №12. – e11845. – Doi: 10.7759/cureus.11845.

149. Features of the Humoral Response to Infection, Vaccination, and Revaccination during COVID-19 / S. Y. Kombarova, A. V. Aleshkin, L. I. Novikova [et al.] // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2022. – Vol. 173. – P. 734-739. – Doi: 10.1007/s10517-022-05620-1.

150. Temporal maturation of neutralizing antibodies in COVID-19 convalescent individuals improves potency and breadth to circulating SARS-CoV-2 variants / S. Moriyama, Y. Adachi, T. Sato [et al.] // Immunity. – 2021. – Vol. 54. – №8. – P. 1841-1852. – Doi: 10.1016/j.immuni.2021.06.015.

151. Динамика матурации авидности IgG-антител к RBD SARS-CoV-2 в зависимости от срока и типа иммунизации / А. М. Кудряшова, В. А. Мануйлов, А. А. Мурзина [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2023. – Т. 13. – № 1. – С. 67-74. – Doi: 10.15789/2220-7619-DIM-2049.

152. The challenge of avidity determination in SARS-CoV-2 serology / G. Bauer, F. Struck, P. Schreiner [et al.] // The Journal of Medical Virology. – 2021. – Vol. 93. – № 5. – P. 3092-3104. – Doi: 10.1002/jmv.26863.

153. Gaspar, E. Avidity assay to test functionality of anti-SARS-Cov-2 antibodies. / E. Gaspar, E. De Gaspari // *Vaccine*. – 2021. – Vol. 39. – №10. – P. 1473-1475. – Doi: 10.1016/j.vaccine.2021.02.003. – PMID: 33581919; PMCID: PMC7857056.

154. SARS-CoV-2 antibody avidity responses in COVID-19 patients and convalescent plasma donors / S. E. Benner, E. U. Patel, O. Laeyendecker [et al.] // *Journal of Infectious Diseases*. – 2020. – Vol. 222. – № 12. – P. 1974-1984. – Doi: 10.1093/infdis/jiaa581. – PMID: 32910175; PMCID: PMC7499592.

155. Impact of Convalescent Plasma Therapy on Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Antibody Profile in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients / J. Tang, G. Grubbs, Y. Lee [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2022. – Vol. 74. – № 2. – P. 327-334. – Doi: 10.1093/cid/ciab317. - PMID: 33861337; PMCID: PMC8083369.

156. 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. – Doi: 10.15789/2220-7619-COT-1809.

157. A neutralizing human antibody binds to the N-terminal domain of the Spike protein of SARS-CoV-2 / X. Chi, R. Yan, J. Zhang [et al.] // *Science*. – 2020. – Vol. 369. – № 6504. – P. 650-655. – Doi: 10.1126/science.abc6952. – PMID: 32571838; PMCID: PMC7319273.

158. Rapid Generation of Neutralizing Antibody Responses in COVID-19 Patients / M. S. Suthar, M. G. Zimmerman, R. C. Kauffman [et al.] // *Cell Reports Medicine*. – 2020. – Vol. 1. – № 3. – P. 100040. – Doi: 10.1016/j.xcrm.2020.100040. – PMID: 32835303; PMCID: PMC7276302.

159. Kinetics of Neutralizing Antibodies against Omicron Variant in Vietnamese Healthcare Workers after Primary Immunization with ChAdOx1-S and Booster Immunization with BNT162b2 / N. V. Chau, L. A. Nguyet, N. T. Dung [et al.] // *The American Society of Tropical Medicine and Hygiene*. – 2022. – Vol. 108. – № 1. – P. 137-144. – Doi: 10.4269/ajtmh.22-0434. – PMID: 36450229; PMCID: PMC9833090.

160. Effects of Omicron Infection and Changes in Serum Antibody Response to Wild-Type, Delta, and Omicron After a Booster Dose With BNT163b2 Vaccine in Korean Healthcare Workers / S. H. Lim, H. J. Kim, S. H. Kim [et al.] // *The Journal of Korean Medical Science*. – 2023. – Vol. 38. – № 13. – P. e103. – Doi: 10.3346/jkms.2023.38.e103. – PMID: 37012688; PMCID: PMC10070050.

161. Щетинина, И. В. Государственные ограничительные меры в условиях пандемии и их социально-экономические последствия / И. В. Щетинина // *ЭКО*. – 2020. – Т. 50. – №5. – С. 156-174. – Doi: 10.30680/ЕСО0131-7652-2020-5-156-174.

162. Какие меры вводили страны для борьбы с коронавирусом / ТАСС [Электронный ресурс]. – URL: <https://tass.ru/info/7948127?ysclid=lir7lkcjts751204625> (дата обращения: 15.02.2023). – Текст: электронный.

163. Кашкин, С. Ю. Правовое регулирование применения искусственного интеллекта для борьбы с распространением COVID-19: проблемы и перспективы с учетом мирового опыта / С. Ю. Кашкин, С. А. Тищенко, А. В. Алтухов // *Lex Russica*. – 2020. – Т. 73. – № 7. – С. 105-114. – Doi: 10.17803/1729-5920.2020.164.7.105-114.

164. Плевако, Н. С. Вирус и Шведская модель / Н. С. Плевако, Х. Карлбек // *Научно-аналитический вестник Института Европы РАН*. – 2020. – № 2 (14). – С. 123-129. – Doi: 10.15211/vestnikieran22020123129.

165. Chan, D. W. A reflection on the anti-epidemic response of COVID-19 from the perspective of disaster management / D. W. Chan // *International Journal of nursing sciences*. – 2020. – Vol. 7. – № 3. – P. 382-385. – Doi: 10.1016/j.ijnss.2020.06.004. – PMID: 32817863; PMCID: PMC7424156.

166. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.3597-20 «Профилактика новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» [Электронный ресурс]. URL: <https://docs.cntd.ru/document/564979137?marker=6540IN> (дата обращения: 09.06.2023). – Текст: электронный.

167. Цибилов, В. А. О первоочередных мерах органов государственной власти России в связи с распространением коронавирусной инфекции / В. А.

Цибиков // Государственная служба. – 2020. – Т. 22, № 2(124). – С. 42-47. – Doi: 10.22394/2070-8378-2020-22-2-42-47.

168. Постановление Правительства РФ от 23 марта 2021 г. № 448 "Об утверждении Временного порядка предоставления данных расшифровки генома возбудителя новой коронавирусной инфекции (COVID-19)" [Электронный ресурс]. URL:

<https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/400399649/?ysclid=lioxowmeos773713432> (дата обращения: 09.06.2023). – Текст: электронный.

169. Mortality in an Italian nursing home during COVID-19 pandemic: correlation with gender, age, ADL, vitamin D supplementation, and limitations of the diagnostic tests. / B. Cangiano, L. Fatti, L. Danesi [et al.] // Aging (Albany NY). – 2020. – Vol. 12. – № 24. – P. 24522-24534. – Doi: 10.18632/aging.202307. – PMID: 33353888; PMCID: PMC7803543.

170. Mortality associated with COVID-19 in care homes: international evidence / A. Comas-Herrera, J. Zalakaín, E. Lemmon [et al.] // Article in LTCcovid.org, International Long-Term Care Policy Network, CPEC-LSE, 1st February 2021. – URL: <https://ltccovid.org/2020/04/12/mortality-associated-with-covid-19-outbreaks-in-care-homes-early-international-evidence> (дата обращения: 09.06.2021). – Текст: электронный.

171. 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. – Т. 99. – № 3. – С. 287-299. – Doi: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-272>.

172. Ковтюх, Г. С. Опыт отечественной медицины в борьбе с инфекционными болезнями и эпидемиями / Г. С. Ковтюх, П. И. Фалалеев // Лечебное дело. – 2021. – № 3. – С. 131-136. – Doi: 10.24412/2071-5315-2021-12369.

173. Universal weekly testing as the UK COVID-19 lockdown exit strategy / J. Peto, N. A. Alwan, K. M. Godfrey [et al.] // Lancet. – 2020. – Vol. 395. – № 10234. – P. 1420-1421. – Doi: 10.1016/S0140-6736(20)30936-3.

174. Cloth Masks May Prevent Transmission of COVID-19: An Evidence-Based, Risk-Based Approach / C. M. Clase, E. L. Fu, M. Joseph [et al.] // *Annals of Internal Medicine*. – 2020. – Vol. 173. – № 6. – P. 489-491. – Doi: 10.7326/M20-2567. – PMID: 32441991; PMCID: PMC7277485.

175. Mathematical assessment of the impact of non-pharmaceutical interventions on curtailing the 2019 novel Coronavirus / C. N. Ngonghala, E. Iboi, S. Eikenberry [et al.] // *Mathematical Biosciences*. – 2020. – Vol. 325. – № 108364. – Doi: 10.1016/j.mbs.2020.108364. – PMID: 32360770; PMCID: PMC7252217.

176. Airborne or droplet precautions for health workers treating COVID-19? / P. Bahl, C. Doolan, C. de Silva [et al.] // *The Journal of Infectious Diseases*. – 2020. – Vol. 225. – P. 1561-1568. – Doi: 10.1093/infdis/jiaa189. – PMID: 32301491; PMCID: PMC7184471.

177. Chemistry of atmospheric fine particles during the COVID-19 pandemic in a megacity of Eastern China / L. Liu, J. Zhang, R. Du [et al.] // *Geophysical Research Letters*. – 2021. – Vol. 48. – № 2. – P. 2020GL091611. – Doi: 10.1029/2020GL091611. – PMID: 33612876; PMCID: PMC7883225.

178. Drossinos, Y. What aerosol physics tells us about airborne pathogen transmission / Y. Drossinos, N. Stilianakis, // *Aerosol Science and Technology*. – 2020. – Vol. 54. – P. 1-5. – Doi: 10.1080/02786826.2020.1751055.

179. Медицинские работники как профессиональная группа риска заболеваемости новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (обзор литературы) / А. М. Мухаметзянов, П. М. Жарова, Г. М. Асылгареева [и др.] // *Медицина труда и экология человека*. – 2022. – №1 (29). – С. 43-35. – Doi: 10.24412/2411-3794-2022-10103.

180. Кривошеев, В. В. Влияние охвата иммунизацией от COVID-19 на смертность населения Европы и северной Америки в феврале - сентябре 2021 года / В. В. Кривошеев, А. И. Столяров, Л. Ю. Никитина // *Общественное здоровье и здравоохранение*. – 2022. – №1 (73). – С. 14-22.

181. Спасенников, Б. А. COVID-19: уроки вакцинации / Б. А. Спасенников // *Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного*

здоровья имени Н.А. Семашко. – 2021. – №3. – С. 116-125. – Doi: 10.25742/NRIPH.2021.03.017.

182. Володин, А. В. Организация профессиональной подготовки среднего медицинского персонала по вопросам работы в условиях новой коронавирусной инфекции COVID-19: опыт реализации / А. В. Володин, Е. Д. Луцай, М. В. Кононова // Медицинское образование и профессиональное развитие. – 2020. – Т. 11. – №4. – С. 127-147. – Doi: 10.24411/2220-8453-2020-14010.

183. Мониторинг распространения вариантов SARS-CoV-2 (Coronaviridae: Coronavirinae: Betacoronavirus; Sarbecovirus) на территории Московского региона с помощью таргетного высокопроизводительного секвенирования / Н. И. Борисова, И. А. Котов, А. А. Колесников [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2021. – Т. 66. – №4. – С. 269-278. – Doi: 10.36233/0507-4088-72.

184. Адаптация МТТ-теста для определения нейтрализующих антител к вирусу SARS-CoV-2 / А. В. Грачева, Е. Р. Корчевая, А. М. Кудряшова [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2021. – Т. 98. – № 3. – С. 253-265. – DOI: 10.36233/0372-9311-136.

185. Ramakrishnan, M. A. Determination of 50% endpoint titer using a simple formula / M. A. Ramakrishnan // World Journal of Virology. – 2016. – Vol. 5. – №2. – P. 85-86. – Doi: 10.5501/wjv.v5.i2.85.

186. Development of an inactivated vaccine candidate for SARSCoV-2 / Q. Gao, L. Bao, H. Mao [et al.] // Science. – 2020. – Vol. 369. – № 6499. – P. 77-81. – Doi: 10.1126/science.abc1932.

187. Петрухина, М. И., Старостина, Н. В. Статистические методы в эпидемиологическом анализе: учебное пособие // Москва. – 2006. – 99 с. – ISBN 5-89004-075-3.

188. Сущевич, В. В. Расчет и определение репрезентативности показателей заболеваемости: учебно-методическое пособие к практическим занятиям по курсу «Анализ динамических рядов» // Минск. – МГЭУ им. А. Д. Сахарова. – 2004. – 56 с.

189. Брико, Н. И. Оценка качества и эффективности иммунопрофилактики / Н. И. Брико // Лечащий врач. – 2012. – С. 10-12. – URL: <http://www.lvrach.ru/2012/10/15435557>.

190. Калькулятор доверительного интервала биномиальной вероятности. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.danielsoper.com/statcalc/calculator.aspx?id=85>.

191. Climatic signatures in the different COVID-19 pandemic waves across both hemispheres / A. Fontal, M. J. Bouma, A. San-José, [et al.] // Nature Computational Science. – 2021. – Vol. 1. – №10. – P. 655-665.

192. Оценка некоторых параметров эпидемического процесса COVID-19 и эпидемиологической эффективности применения вакцины «Гам-КОВИД-Вак» среди сотрудников двух медицинских организаций Московской области / А. А. Мурзина, Р. Р. Айвазян, И. Б. Кальнин [и др.] // Санитарный врач. – 2023. – №10. – Doi:10.33920/med-08-2310-01.

193. Иммунологическая эффективность вакцинации против COVID-19 у сотрудников медицинских учреждений различного профиля: психиатрического стационара и областной больницы / А. А. Мурзина, А. В. Зубков, О. А. Свитич, А. Н. Каира // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2023. – Т. 22. – №6. – С. 90-98. – <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-6-90-98>.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Таблица А.1 – Расчет темпа роста/снижения заболеваемости COVID-19 среди сотрудников ГБУЗ МО «Психиатрическая больница им. В.И. Яковенко» за период 2020-2022 гг.

	Заболеваемость на 100 тыс. нас. за месяц	Условная нумерация X	X ²	XУ	Ух выравненные уровни	Среднеарифм. заболеваемости за период, а	Начальная скорость ряда, b
апр.20	388,8	-16	256	-6220,800	314,101	160,236	-9,617
май.20	1010,9	-15	225	-15163,500	304,484		
июн.20	388,8	-14	196	-5443,200	294,868		
июл.20	77,8	-13	169	-1011,400	285,251		
авг.20	77,8	-12	144	-933,600	275,634		
сен.20	155,5	-11	121	-1710,500	266,018		
окт.20	699,8	-10	100	-6998,000	256,401		
ноя.20	77,8	-9	81	-700,200	246,785		
дек.20	311	-8	64	-2488,000	237,168		
январ.21	233,3	-7	49	-1633,100	227,552		
фев.21	77,8	-6	36	-466,800	217,935		
мар.21	0	-5	25	0,000	208,319		
апр.21	0	-4	16	0,000	198,702		
май.21	0	-3	9	0,000	189,086		
июн.21	77,8	-2	4	-155,600	179,469		
июл.21	155,5	-1	1	-155,500	169,853		
авг.21	0	0	0	0,000	160,236		
сен.21	155,5	1	1	155,500	150,620		
окт.21	77,8	2	4	155,600	141,003		
ноя.21	77,8	3	9	233,400	131,387		

Продолжение Таблицы А.1

дек.21	0	4	16	0,000	121,770		
янв.22	0	5	25	0,000	112,154		
фев.22	0	6	36	0,000	102,537		
мар.22	0	7	49	0,000	92,921		
апр.22	155,5	8	64	1244,000	83,304		
май.22	155,5	9	81	1399,500	73,688		
июн.22	311	10	100	3110,000	64,071		
июл.22	233,3	11	121	2566,300	54,455		
авг.22	155,5	12	144	1866,000	44,838		
сен.22	0	13	169	0,000	35,222		
окт.22	0	14	196	0,000	25,605		
ноя.22	155,5	15	225	2332,500	15,989		
дек.22	77,8	16	256	1244,800	6,372		
Число месяце = 33	$\Sigma=5287,8$	$\Sigma=0,0$	$\Sigma=2992,0$	$\Sigma=-28772,6$	$\Sigma=5287,7$		

$$T_{\text{снижения/роста}} = (k*b/a)*100\% = -6,0\%$$

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Таблица Б.1 – Расчет темпа роста/снижения заболеваемости COVID-19 среди сотрудников ГАУЗ МО «Химкинская областная больница» за период 2020-2022 гг.

	Заболеваемость на 100 тыс. нас. за месяц	Условная нумерация X	X ²	XУ	Ух выравненные уровни	Среднеарифм. заболеваемости за период, а	Начальная скорость ряда, b
апр.20	293,8	-16	256	-4701,273	1078,597	700,442	-23,635
май.20	587,7	-15	225	-8814,887	1054,963		
июн.20	587,7	-14	196	-8227,228	1031,328		
июл.20	2056,8	-13	169	-26738,492	1007,693		
авг.20	1371,2	-12	144	-16454,456	984,058		
сен.20	1175,3	-11	121	-12928,501	960,424		
окт.20	293,8	-10	100	-2938,296	936,789		
ноя.20	489,7	-9	81	-4407,444	913,154		
дек.20	1469,1	-8	64	-11753,183	889,520		
январ.21	195,9	-7	49	-1371,205	865,885		
февр.21	587,7	-6	36	-3525,955	842,250		
мар.21	1175,3	-5	25	-5876,592	818,616		
апр.21	1077,4	-4	16	-4309,500	794,981		
май.21	1273,3	-3	9	-3819,785	771,346		
июн.21	783,5	-2	4	-1567,091	747,712		
июл.21	685,6	-1	1	-685,602	724,077		
авг.21	195,9	0	0	0,000	700,442		
сен.21	783,5	1	1	783,546	676,808		
окт.21	1567,1	2	4	3134,182	653,173		
ноя.21	1371,2	3	9	4113,614	629,538		

Продолжение Таблицы Б.1

дек.21	881,5	4	16	3525,955	605,903		
январ.22	783,5	5	25	3917,728	582,269		
февр.22	489,7	6	36	2938,296	558,634		
мар.22	391,8	7	49	2742,409	534,999		
апр.22	881,5	8	64	7051,910	511,365		
май.22	391,8	9	81	3525,955	487,730		
июн.22	293,8	10	100	2938,296	464,095		
июл.22	391,8	11	121	4309,500	440,461		
авг.22	97,9	12	144	1175,318	416,826		
сен.22	0,0	13	169	0,000	393,191		
окт.22	195,9	14	196	2742,409	369,557		
ноя.22	195,9	15	225	2938,296	345,922		
дек.22	97,9	16	256	1567,091	322,287		
Число месяце = 33	$\Sigma= 23114,6$	$\Sigma=0,0$	$\Sigma=2992,0$	$\Sigma=$ -70715,0	$\Sigma=$ 23114,		

$$T_{\text{снижения/роста}} = (k*b/a)*100\% = -3,4\%$$