

2022

СЕНТЯБРЬ–ОКТАБРЬ  
SEPTEMBER–OCTOBER

Том 21, № 5

Vol. 21, No 5

# Эпидемиология и Вакцинопрофилактика

Epidemiology and Vaccinal Prevention

Научно-практический журнал

Первый Московский государственный медицинский университет  
имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекций,  
связанных с оказанием медицинской помощи (НП «НАСКИ»)

Система мониторинга за побочными проявлениями после иммунизации в России и мире. Современные аспекты и проблем

4

Анализ особенностей геномной организации штаммов чумного микроба, пригодных для создания новой аттенуированной вакцины

49

Иммунологическая эффективность и безопасность новой пневмококковой полисахаридной конъюгированной тринадцативалентной вакцины при иммунизации взрослых и детей (результаты клинических исследований в Российской Федерации)

64

12+

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР:** Брико Н. И., академик РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия)

**ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА:** Акимкин В. Г., академик РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия)

**НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР:** Брусина Е. Б., чл.-корр. РАН, д. м. н., профессор (Кемерово, Россия)

**ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ:** Миндлина А. Я., д. м. н., доцент (Москва, Россия)

**ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ:** Ботвинкин А. Д., д. м. н., профессор (Иркутск, Россия); Ковалишена О. В., д. м. н., профессор (Нижегород, Россия); Костинов М. П., чл.-корр. РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия); Кузин А. А., д. м. н. (Санкт-Петербург, Россия); Полибин Р. В., к. м. н., доцент (Москва, Россия); Савилов Е. Д., д. м. н., профессор (Иркутск, Россия); Семенов Т. А., д. м. н., профессор (Москва, Россия); Ткаченко А. Е., д. м. н., профессор (Москва, Россия); Фельдблюм И. В., д. м. н., профессор (Пермь, Россия); Цвиркун О. В., д. м. н., доцент (Москва, Россия)

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:** Балахонov С. В., д. м. н., профессор (Иркутск, Россия); Борисова В. Н., к. х. н. (Москва, Россия); Васин А. В., д. б. н., (Санкт-Петербург, Россия); Горелов А. В., академик РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия); Жанг Ф., д. м. н. (Харбин, Китай); Зверев В. В., академик РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия); Злобин В. И., академик РАН, д. м. н., профессор (Иркутск, Россия); Иванова О. Е., д. м. н. (Москва, Россия); Ишмухаметов А. А., чл.-корр. РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия); Коломиец Н. Д., д. м. н., профессор (Минск, Республика Беларусь); Коренберг Э. И., д. б. н., профессор (Москва, Россия); Королева И. С., д. м. н. (Москва, Россия); Крамер А., д. м. н., профессор (Грейсвальд, Германия); Львов Д. К., академик РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия); ван дер Линден М., к. м. н. (Аахен, Германия); Малов И. В., д. м. н., профессор (Иркутск, Россия); Медуницын Н. В., академик РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия); Меркулов В. А., д. м. н., профессор (Москва, Россия); Михеева И. В., д. м. н., профессор (Москва, Россия); Наттелл П. А., профессор (Оксфорд, Великобритания); Онищенко Г. Г., академик РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия); Петрунов Б., академик БАН и иностранный член РАН, д. м. н., профессор (София, Болгария); Попова А. Ю., д. м. н., профессор (Москва, Россия); Рудаков Н. В., д. м. н., профессор (Омск, Россия); Стасенко В. Л., д. м. н., профессор (Омск, Россия); Стома И. О., д. м. н. (Гомель, Республика Беларусь); Титов Л. П., чл.-корр. Национальной академии наук Беларуси, иностранный член РАН, д. м. н., профессор (Минск, Республика Беларусь); Тотолян А. А., академик РАН, д. м. н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Саардак А. М. – шеф-редактор

## EPIDEMIOLOGY & VACCINAL PREVENTION

### Scientific and Practical Journal

**EDITOR-IN-CHIEF:** Nikolay I. Briko, the RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of F. Erisman Institute of Public Health, Head of Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine of the Sechenov University (Moscow, Russia)

**DEPUTIE EDITOR-IN-CHIEF:** Vasilij G. Akimkin, the RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of Federal Budget Institution of Science «Central Research Institute of Epidemiology» of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Moscow, Russia)

**SCIENTIFIC EDITOR:** Elena B. Brusina, the RAS corresponding member, Dr. Sci. (Med.), Professor (Kemerovo, Russia)

**EXECUTIVE SECRETARY:** Alla Ya. Mindlina, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor (Moscow, Russia)

**EDITORIAL BOARD MEMBERS:** Alexandr D. Botvinkin, Dr. Sci. (Med.), Professor (Irkutsk, Russia); Olga V. Kovalishena, Dr. Sci. (Med.), Professor (Nizhny Novgorod, Russia); Mikhail P. Kostinov, the RAS corresponding member, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia); Alexandr A. Kuzin, Dr. Sci. (Med.) (St. Petersburg, Russia); Roman V. Polibin, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor (Moscow, Russia); Evgeny D. Savilov, Dr. Sci. (Med.), Professor (Irkutsk, Russia); Tatiana A. Semenenko, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia); Evgeny A. Tkachenko, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia); Irina V. Fel'dblum, Dr. Sci. (Med.), Professor (Perm, Russia); Olga V. Tsvircun, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor (Moscow, Russia)

**EDITORIAL COUNCIL MEMBERS:** Sergey V. Balahonov, Dr. Sci. (Med.), Professor (Irkutsk, Russia); Vera N. Borisova, Cand. Sci. (Chem.) (Moscow, Russia); Andrey V. Vasin, Dr. Sci. (Biol.) (St. Petersburg, Russia); Alexandr V. Gorelov, the RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia); Fengmin Zhang, Dr. Sci. (Med.) (Harbin, China); Vitaliy V. Zverev, the RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia); Vladimir I. Zlobin, the RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Professor (Irkutsk, Russia); Olga E. Ivanova, Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia); Aidar A. Ishmuhametov, the RAS corresponding member, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia); Natalia D. Kolomic, Dr. Sci. (Med.), Professor (Minsk, Republic of Belarus); Eduard I. Korenberg, Dr. Sci. (Biol.), Professor (Moscow, Russia); Irina S. Korolyova, Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia); Alexandr Kramer, Dr. Sci. (Med.), Professor (Greifswald, Germany); Dmitry K. L'vov, the RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia); Mark van der Linden, Cand. Sci. (Med.) (Aachen, Germany); Valery A. Malov, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia); Nikolai V. Medunitsyn, the RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia); Vadim A. Merkulov, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia); Irina V. Mikheeva, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia); Patricia Natte, Professor (Oxford, UK); Gennadiy G. Onishchenko, the RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia); Bogdan Petrunov, Academician of the Bulgarian, foreign member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor (Sofia, Bulgaria); Anna Yu. Popova, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia); Nikolay V. Rudakov, Dr. Sci. (Med.), Professor (Omsk, Russia); Vladimir L. Stasenko, Dr. Sci. (Med.), Professor (Omsk, Russia); Igor O. Stoma, Doctor of Medical Sciences (Gomel, Republic of Belarus); Leonid P. Titov, corresponding member of the National Academy of Sciences of Belarus, foreign member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor (Minsk, Republic of Belarus); Areg A. Totolian, the RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Professor (St. Petersburg, Russia)

A. M. Saardak – editor-in-chief.

Журнал входит в перечень изданий, которые рекомендованы ВАК для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук. С требованиями к статьям авторы могут ознакомиться на сайте: [www.epidemvac.ru](http://www.epidemvac.ru). Полная версия журнала в электронном виде доступна на сайтах журнала и Российской электронной библиотеки ([www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)). DOI: 10.31631/2073-3046. Журнал входит в Ulrich's Periodicals Directory, EBSCO, Scopus. Journal is included in the List of the leading peer-reviewed scientific journals and publications, in which major scientific results of the thesis for the degree of Doctor of Science or Candidate of Science should be published. Recommendations for authors can find out on the website: [www.epidemvac.ru/jour](http://www.epidemvac.ru/jour) Journal is included in the international database Ulrich's Periodicals Directory, EBSCO, Scopus.  
ISSN (Print) 2073-3046  
ISSN (Online) 2619-0494



# В НОМЕРЕ

## Проблемные статьи

- Система мониторинга за побочными проявлениями после иммунизации в России и мире.  
Современные аспекты и проблемы  
Е. В. Бахмутская, О. П. Чернявская, Н. А. Волкова ..... 4

## Оригинальные статьи

- Длительность сохранения IgG антител к новой коронавирусной инфекции COVID-19  
М. А. Юнусова, Е. С. Луценко, Н. Н. Цапкова,  
А. Ю. Бражников, Т. С. Салтыкова, В. С. Юдина ..... 14

- Оценка эффективности иммунизации населения Санкт-Петербурга против новой коронавирусной инфекции (COVID-19)  
М. Г. Дарьина, А. В. Любимова, Ю. С. Светличная,  
А. С. Захватова, А. В. Язенок, С. М. Харит, Б. И. Асланов ..... 21

- Оценка эффективности вакцинации Спутником V от COVID-19 сотрудников  
ОАО «Российские железные дороги»  
Н. А. Костенко, Е. А. Жидкова, А. А. Горяев,  
И. В. Шаньгин, Д. А. Халтурина, Ю. Н. Матвеев,  
В. В. Устюжанин, К. Г. Гуревич ..... 29

- Клинико-эпидемиологические особенности течения COVID-19 у детей в периоды подъема заболеваемости в Москве в 2020–2022 годы  
Э. Р. Самитова ..... 38

- Анализ особенностей геномной организации штаммов чумного микроба, пригодных для создания новой аттенуированной вакцины  
А. В. Григорьевых, Н. О. Бочалгин, С. А. Витязева,  
Р. И. Пещерова, Г. Б. Мухтургин, В. И. Дубровина,  
Л. В. Миронова, С. В. Балахонов ..... 49

- Активация *in vitro* Т-хелперов под влиянием антигенов *Yersinia pestis* у людей, вакцинированных против чумы  
В. А. Кожевников, А. Л. Кравцов, О. М. Кудрявцева,  
Т. Н. Каштанова, С. А. Бугоркова ..... 58

## Практические аспекты эпидемиологии и вакцинопрофилактики

- Иммунологическая эффективность и безопасность новой пневмококковой полисахаридной конъюгированной тринадцативалентной вакцины при иммунизации взрослых и детей (результаты клинических исследований в Российской Федерации)  
И. В. Фельдблюм, М. Х. Алыева, А. В. Бикмиева,  
В. В. Романенко, О. А. Рычкова, А. Н. Галустян ..... 64

- Фармакоэкономическая эффективность вакцинации против пневмококковой инфекции пациентов с сахарным диабетом  
А. В. Рудакова, Н. И. Брико, Ю. В. Лобзин,  
Л. С. Намазова-Баранова, С. Н. Авдеев,  
В. А. Коршунов, М. П. Костинов, Г. Л. Игнатова,  
Е. В. Блинова, А. В. Концевая, Р. Н. Шепель,  
Л. Ю. Дроздова, О. М. Драпкина ..... 78

- Реальность и перспективы пневмококковой вакцинации в условиях пандемии COVID-19 пациентов с хронической обструктивной болезнью легких  
Е. А. Орлова, И. П. Дорфман, О. В. Шаталова,  
М. А. Орлов, Р. М. Мамина, Н. Н. Мочалова ..... 89

- Оценка профилактической эффективности инактивированных противогриппозных вакцин для профилактики сезонного гриппа  
К. В. Жданов, К. Касьяненко, О. В. Мальцев,  
Н. И. Львов, Д. А. Лиознов,  
И. И. Лапиков, К. С. Иванов ..... 98

- Применение ионообменной хроматографии при разработке технологии получения инактивированной вакцины против полиомиелита  
А. Н. Пиняева, А. А. Ковпак, Ю. Ю. Ивин,  
С. Х. Санджиева, А. А. Шишова, И. О. Целых,  
В. Е. Василенко, К. В. Каа, Ж. Х. Мажед,  
Ю. Х. Хапчаев, А. А. Синюгина, А. А. Ишмухаметов ..... 107

## Обзор

- Пандемия продолжается: омикроны, длительный ковид, вакцинация и вакцины  
Е. П. Харченко ..... 120

- Эпидемические очаги COVID-19 в зарубежных закрытых учреждениях долговременного ухода  
В. Г. Акимкин, Н. Г. Давидова, С. В. Углева,  
Ж. Б. Понежева, С. В. Шабалина ..... 138

## Реплика

- Вопросы стандартизации в эпидемиологии  
О. В. Цвиркун ..... 147

## Информация Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов

- XII Съезд Общероссийской общественной организации ВПОЭМП ..... 20

## Информация для авторов:

<https://www.epidemvac.ru/jour/about/submissions>

Журнал зарегистрирован Роскомнадзором РФ: Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-79582 от 27 ноября 2020 г.  
© Учредители: ООО «Нумиком», ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Некоммерческое партнерство «Национальная ассоциация по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи»: <http://nasci.ru>. © Издатель ООО «Нумиком»: ул. Верхняя Красносельская, 10-1-57, 107140, Москва, Россия. Редакция журнала «Эпидемиология и Вакцинопрофилактика»: Макет и верстка – О. Крайнова. Корректор – Е. Л. Ясинская. Адрес: ул. Верхняя Красносельская, 10-1-57, 107140, Москва, Россия. Тел. +7 926 480 73 84. E-mail: [epidemvac@yandex.ru](mailto:epidemvac@yandex.ru). Сайты: [www.epidemvac.ru](http://www.epidemvac.ru), [www.epidemvac.ru/en](http://www.epidemvac.ru/en). Тираж: 2500 экз. Отпечатано в ООО «Тверская фабрика печати»: Беляковский пер., 46, Тверь, Россия. Подписка через ООО «УП УРАЛ-ПРЕСС».

# CONTENTS

## Problem-Solving Article

- Monitoring System for Adverse Events Following Immunization in Russia and the World. Modern aspects and problems  
EV Bakhmutskaya, OP Chernyavskaya, NA Volkova ..... 4

## Original Articles

- The Level of IgG to Coronavirus Infection among the Medical Institution Employees  
MA Yunusova, ES Lutsenko, NN Tsapkova, AYU Brazhnikov, TS Saltykova, VS Yudina ..... 14

- Evaluation of the Effectiveness of Immunization Saint-Petersburg Population against COVID-19  
MG Dar'ina, AV Ljubimova, YuS Svetlichnaja, AS Zahvatova, AV Jazenok, SM Harit, BI Aslanov ..... 21

- Evaluation of the Effectiveness of Vaccination of Russian Railways Employees  
NA Kostenko, EA Jidkova, AA Gorjaev, IV Shangin, DA Khalitourina, YN Matveyev, VV Ustyuzhanin, KG Gurevich ..... 29

- Clinical and Epidemiological Features of COVID-19 in Children in Moscow in 2020–2022  
ER Samitova ..... 38

- Analysis of the Features of the Genomic Organization of Plague Microbe Strains Suitable for the Creation of a New Attenuated Vaccine  
AV Grigorievikh, NO Bochalgin, SA Vityazeva, RI Pescherova, GB Mukhturgin, VI Dubrovina, LV Mironova, SV Balakhonov ..... 49

- Activation of T-helper in vitro under the Influence of *Yersinia pestis* Antigens in People Vaccinated against the Plague  
VA Kozhevnikov, AL Kravtsov, OM Kudryavtseva, TN Kashtanova, SA Bugorkova ..... 58

## Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

- Immunological Efficacy and Safety of a New Pneumococcal Polysaccharide Conjugated Thirteen-Valent Vaccine in the Immunization of Adults and Children (Results of Clinical Studies in the Russian Federation)  
IV Feldblum, MH Alyeva, AV Bikmieva, VV Romanenko, OA Rychkova, AN Galustyan ..... 64

- Cost-Effectiveness of Pneumococcal Vaccination among Patients with Diabetes Mellitus  
AV Rudakova, NI Briko, YuV Lobzin, LS Namazova-Baranova, SN Avdeev, VA Korshunov, MP Kostinov, GL Ignatova, EV Blinova, AV Kontsevaya, RN Shepel, LYU Drozdova, OM Drapkina ..... 78

- The Reality and Prospects of Pneumococcal Vaccination during the COVID-19 Pandemic  
EA Orlova, IP Dorfman, OV Shatalova, MA Orlov, RM Mamina, NN Mochalova ..... 89

- Evaluation of Seasonal Inactivated Influenza Vaccines Prophylactic Efficacy  
KV Zhdanov, K Kasyanenko, OV Mal'cev, NI L'vov, DA Lioznov, II Lapikov, KS Ivanov ..... 98

- Application of Ion Exchange Chromatography in the Development of Technology to Obtain Inactivated Poliovirus Vaccine  
AN Piniaeva, AA Kovpak, YY Ivin, SH Sandzhieva, AA Shishova, IO Tcelykh, VE Vasilenko, KV Kaa, ZhH Mazhed, YuKh Khapchaev, AA Siniugina, AA Ishmukhametov ..... 107

## Review

- The Pandemic is in Progress: Long Covid, Omicrons, Vaccination and Vaccines  
EP Kharchenko ..... 120

- Epidemic Outbreak of COVID-19 in Foreign Closed Long-Term Care Facilities  
VG Akimkin, NG Davydova, SV Ugleva, ZhB Ponezheva, SV Shabalina ..... 138

## Comment

- Issues of Standardization in Epidemiology  
OV Tsvirkun ..... 147

## Information of the Russian Scientific Society of Epidemiologists, Microbiologists and Parasitologists

- XII Congress of Russian Scientific Society Epidemiologists, Microbiologists and Parasitologists ..... 20

## Information for Authors:

<https://www.epidemvac.ru/jour/about/submissions>

## Система мониторинга за побочными проявлениями после иммунизации в России и мире. Современные аспекты и проблемы

Е. В. Бахмутская\*<sup>1,2</sup>, О. П. Чернявская<sup>2</sup>, Н. А. Волкова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное бюджетное учреждение здравоохранения «Центр гигиены и эпидемиологии в г. Москве», Москва

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО Первый Московский Государственный Медицинский Университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва

### Резюме

**Актуальность.** В период пандемии эпидемиологическое благополучие населения всего мира зависит от привитости каждого отдельного человека, как ячейки иммунной прослойки. Только достоверные и открытые сведения о побочных проявлениях после применения вакцин, своевременно полученные в процессе непрерывного мониторинга, могут поддержать доверие и приверженность населения к вакцинации. **Цель.** Оценить систему мониторинга ПППИ в Российской Федерации и рассмотреть её организацию в других странах. **Материалы и методы.** Было проведено описательное эпидемиологическое исследование с обзором нормативных и методических документов, форм федерального статистического наблюдения, сведений из АИС «ОРУИБ» Москвы, актов расследований поствакцинальных осложнений, которые были проведены специалистами филиалов ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в городе Москве», открытых источников, таких как eLIBRARU.ru, cyberleninka.ru, информации с Интернет-сайтов ВОЗ, Интернет-ресурсов по мониторингу ПППИ разных стран и интернет-сайтов производителей вакцин против COVID-19, инструкций к вакцинам. **Результаты и обсуждение.** На сегодняшний день врачу-эпидемиологу, работающему в одном из подразделений, участвующем в мониторинге ПППИ, практически невозможно провести полноценный проспективный и ретроспективный эпидемиологический анализ и сделать однозначные выводы о причинах развития ПППИ только на основании данных из доступных открытых источников и форм государственного статистического наблюдения. **Вывод.** Существует потребность во взаимодействии и обмене информацией между субъектами мониторинга.

**Ключевые слова:** побочные проявления после иммунизации, поствакцинальные осложнения, иммунопрофилактика, мониторинг, вакцины против COVID-19

Конфликт интересов не заявлен.

**Для цитирования:** Бахмутская Е. В., Чернявская О. П., Волкова Н. А. Система мониторинга за побочными проявлениями после иммунизации в России и мире. Современные аспекты и проблемы. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2022;21(5): 4–13. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-5-4-13>

### Monitoring System for Adverse Events Following Immunization in Russia and the World. Modern aspects and problems

EV Bakhmutskaya\*\*<sup>1,2</sup>, OP Chernyavskaya<sup>2</sup>, NA Volkova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Center for Hygiene and Epidemiology in Moscow, Russia

<sup>2</sup> Sechenov University, Russia

### Abstract

**Relevance.** During a pandemic, the epidemiological well-being of the population of the whole world depends on the vaccination of each individual person, as cells of the immune layer. Only reliable and open information about adverse events after the use of vaccines, obtained in a timely manner in the process of continuous monitoring, can support the confidence and adherence of the population to vaccination. **Aim.** To assess the monitoring system for AEFI (Adverse Events Following Immunization) in the Russian Federation and other countries. **Materials and methods.** A descriptive epidemiological study was conducted with a review of regulatory and methodological documents, forms of federal statistical observation, information from the AIS «DRAID» (Analytical Information System «Department of registration and accounting of infectious diseases» program in Moscow, acts of investigation of post-vaccination complications, which were carried out by specialists from the branches of the Center for Hygiene and Epidemiology in Moscow, sources: eLIBRARU.ru, cyberleninka.ru, information from WHO's websites, Internet resources for monitoring AEFIs in different countries and websites of manufacturers of COVID-19 vaccines, instructions for

\* Для переписки: Бахмутская Елена Витальевна, врач-эпидемиолог ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в городе Москве», 129626, Москва, Графский переулок, дом 4, кор. 2. +7 (977) 812-20-04, docepid@mail.ru. ©Бахмутская Е. В. и др.

\*\* For correspondence: Bakhmutskaya Elena V., Epidemiologist, Federal Budgetary Institution of Health Care «Center for Hygiene and Epidemiology in Moscow», 4, building 2, Graftsky lane, Moscow, 129626, Russia. +7 (977) 812-20-04, docepid@mail.ru. ©Bakhmutskaya EV, et al.



vaccines. **Conclusion.** Thus, it is almost impossible for an epidemiologist working in one of the departments that participates in the monitoring of AEFIs to conduct a full-fledged prospective and retrospective epidemiological analysis and draw unambiguous conclusions about the AEFIs based only on data from open sources and forms of state statistical observation. There is a need for interaction and exchange of information between the subjects of monitoring.

**Keywords:** adverse events following immunization, post-vaccination complications, immunoprophylaxis, monitoring, COVID-19 vaccines

No conflict of interest to declare.

**For citation:** Bakhmutskaya EV, Chernyavskaya OP, Volkova NA. Monitoring system for adverse events following immunization in Russia and the world. Modern aspects and problems. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2022;21(5): 4–13 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2022-21-5-4-13>

## Введение

Применение любых лекарственных средств, к которым отнесены и вакцины, как иммунобиологические лекарственные препараты (ИЛП) [1], во все времена не исключало побочный эффект. В период пандемии, вызванной вакциноуправляемым возбудителем, эпидемиологическое благополучие населения всего мира зависит от охвата населения прививками. Возрастающее противодействие вакцинопрофилактике оказывает антивакцинальное движение, оно подрывает доверие населения к иммунизации, манипулируя искажёнными сведениями о нежелательных явлениях после вакцинации. Только достоверные, открытые сведения о побочных проявлениях после применения вакцин, своевременно полученные в процессе непрерывного мониторинга, могут поддержать доверие и приверженность населения вакцинации.

**Цель** – оценить систему мониторинга за побочными проявлениями после иммунизации (ПППИ) в Российской Федерации и других странах.

## Материалы и метод

Был проведен аналитический обзор нормативных и методических документов; форм федерального статистического наблюдения (форма №2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях», форма №5 «Сведения о профилактических прививках» по Москве и Российской Федерации); данных автоматизированной информационной системы Москвы «ОРУИБ»; результатов исследований поствакцинальных осложнений, проведенных специалистами филиалов ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в городе Москве», публикаций из открытых источников, таких как eLIBRARY.ru, cyberleninka.ru; информации с Интернет-сайтов ВОЗ, Интернет-ресурсов по мониторингу ПППИ разных стран и интернет-сайтов производителей вакцин против COVID-19; инструкций к вакцинам.

## Терминология поствакцинальных проявлений

В настоящее время существует большое число определений нежелательных последствий иммунизации. Методические рекомендации по выявлению, расследованию, профилактике побочных

проявлений после иммунизации, утверждённые в апреле 2019 г., ввели новый термин — «побочные проявления после иммунизации» (ПППИ) [2]. Под этим термином понимают любое неблагоприятное с медицинской точки зрения проявление, возникшее после иммунизации, при том, что оно может не иметь причинно-следственной связи с вакциной или процессом вакцинации. ПППИ разделяют на серьёзные и несерьёзные и классифицируют, как связанные, возможно связанные, не связанные или не имеющие достаточно доказательств для определения связи с вакциной или процессом вакцинации.

## Несерьёзные и серьёзные ПППИ

Несерьёзные ПППИ объединяют понятия: побочные действия, нежелательная реакция, нормальные поствакцинальные реакции. Несерьёзные (незначительные) реакции, связанные с введённой вакциной, в нашей стране в настоящее время трактуются как обычные (нормальные) вакцинальные реакции — местные и общие. Местные реакции включают боль, отёк, покраснение в месте инъекции, не превышающее 8 см в диаметре. К общим (системным) относят повышение температуры, дискомфорт, мышечную, головную боль, потерю аппетита. При введении живых вакцин отмечаются также симптомы со стороны тропных органов (кашель, насморк после введения коревой вакцины, увеличение слюнных желез после прививки против эпидемического паротита, кратковременная сыпь после введения краснушной или ветряночной вакцин, учащение стула после прививки против ротавирусной инфекции).

Серьёзные ПППИ, связанные с проведённой вакцинацией, в настоящее время называются в отечественной терминологии поствакцинальными осложнениями (ПВО). В соответствии с Федеральным законом от 17 сентября 1998 г. № 157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» к поствакцинальным осложнениям относятся тяжёлые и (или) стойкие нарушения состояния здоровья вследствие профилактических прививок.

Также серьёзные ПППИ объединяют такие понятия, встречающиеся в специальной литературе, как: серьёзная нежелательная реакция

и нежелательные явления и обозначают непредсказуемую реакцию, которая обычно не описывается в инструкции к ИЛП и может приводить к тяжёлым и стойким нарушениям состояния здоровья.

«Методические рекомендации по выявлению, расследованию и профилактике побочных проявлений после иммунизации» 2019 г. постарались привести отечественную терминологию в соответствие с международной. Однако в практике врачей продолжают использоваться и старые, и новые термины, что усложняет работу и приводит к недопониманию, а также к трудностям дифференциации и учёта ПППИ. Все названные термины имеют смысловые особенности, которые не позволяют назвать их синонимами. Таким образом, у нас в стране назрела необходимость в унификации понятий и переходе к единой терминологии в регистрации ПППИ.

### Системы мониторинга ПППИ в мире

В настоящее время в мире используются две системы постмаркетингового мониторинга безопасности вакцин – пассивная регистрация и активный надзор. Пассивная регистрация – это система спонтанных сообщений, которая формирует базу данных для анализа и принятия решений о связи неблагоприятного события с вакцинацией. Активный надзор – это обязательное выявление и регистрация всех неблагоприятных событий с расследованием каждого случая и установлением причинно-следственной связи с вакцинацией [3,4].

В Великобритании с 1964 г. используется метод «жёлтой карты», который был разработан и внедрён после «талидомидовой трагедии». Программа получила своё название благодаря жёлтому цвету форм-извещений. Сообщения о предполагаемых ПППИ поступают от пациентов, родителей, медицинских работников через Интернет, по почте и телефону. Данные «жёлтых карт» при помощи специального программного обеспечения подвергаются статистическому анализу, а в дальнейшем их оценивает группа экспертов. Все собранные в Великобритании сообщения о серьёзных ПППИ направляются в EudraVigilance (информационная Европейская система сбора и оценки информации о вероятных ПППИ). [4]

Пассивная система мониторинга ПППИ в США, сокращённо VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System), создана в 1990 г. [3]. Данная система контролируется совместно CDC (Centers for Disease Control and Prevention, центрами по контролю и профилактике заболеваний США) и FDA (Food and Drug Administration, управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США). Спонтанные сообщения в VAERS могут направлять медицинские работники, родители, сами пациенты, производители вакцин в виде онлайн-заявки или по электронной почте. Сообщения из VAERS проходят сортировку на серьёзные

и несерьёзные, кодируются и вводятся в специальную базу данных, которая направляется для анализа непосредственно в CDC и FDA, где проводят углублённый описательный и статистический анализ нежелательных событий. В конечном итоге данные VAERS передаются в Уппсальский центр по международному мониторингу лекарственных средств ВОЗ (Uppsala Monitoring Centre – UMC) [5,6].

Мониторинг безопасности вакцин в Канаде предполагает как пассивное, так и активное наблюдение. Система спонтанных сообщений в Канаде, сокращённо CAEFISS (Canadian Adverse Events Following Immunization Surveillance System), принимает сообщения из территориальных органов здравоохранения от медицинских работников и производителей вакцин. Активный надзор за случаями серьёзных побочных реакций у детей осуществляется на базе 12 педиатрических больниц, в которых клиницистами и медсёстрами ведётся активное выявление ПППИ на основе регулярного анализа документации. Разбор всех сообщений о серьёзных ПППИ возложен на многопрофильную группу экспертов. Сообщения о неблагоприятных событиях после иммунизации, произошедших в Канаде, также направляются в Центр мониторинга ВОЗ. [4]

Таким образом, в большинстве стран мира действует система спонтанных сообщений о ПППИ, в некоторых странах она сочетается с активным мониторингом ПППИ, который считается наиболее эффективным и точным, но менее оперативным [3].

### Мониторинг ПППИ в России

В настоящее время осуществляется несколькими ведомствами (рис. 1). Руководитель медицинской организации, где был выявлен случай ПППИ, направляет экстренное извещение (ф. 058/у) в территориальный орган Роспотребнадзора, территориальный орган управления здравоохранением и через АИС «Фармаконадзор 2.0» передаёт электронную форму в Росздравнадзор. В субъекте РФ организуется постоянно действующая региональная иммунологическая комиссия, в которую должны входить представители Роспотребнадзора, Росздравнадзора, а также компетентные специалисты (иммунологи, фтизиатры, эпидемиологи). Комиссия проводит расследование случаев ПППИ с заполнением «Акта расследования побочного проявления после иммунизации». Данный документ направляется для дальнейшего рассмотрения в ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский Центр здоровья детей» Минздрава России или ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России» (в зависимости от федерального округа, в котором проводится расследование) или в случае расследования ПППИ после иммунизации БЦЖ-вакциной – в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский Центр фтизиопульмонологии инфекционных болезней» Минздрава России [2,7].

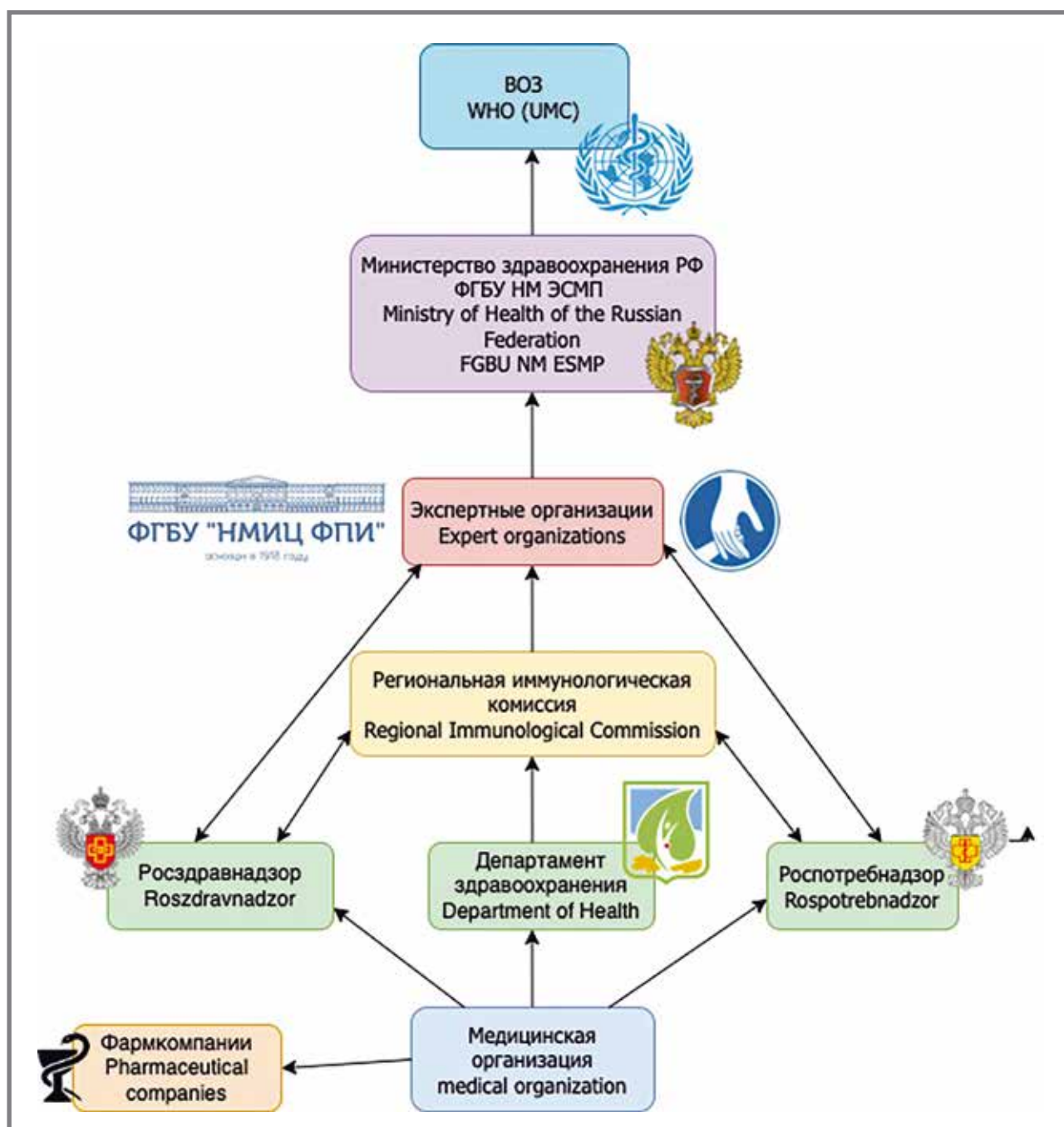
Экспертные организации проводят углублённый анализ актов проведённых расследований, формируют окончательное решение о причине ПППИ и ежегодно направляют результаты экспертиз в Минздрав России, Роспотребнадзор, Росздравнадзор и медицинскую организацию, которая выявила осложнение [2].

С 1997 г. подразделение ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» – Центр экспертизы безопасности лекарственных средств – уполномочено регулярно (не менее 1 раза в 3 месяца) предоставлять сведения о случаях нежелательных реакций в России в УМС [7,8].

Особенности учёта ПППИ и динамика инцидентности случаев ПППИ (ПВО) в Москве

В настоящее время в форме № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» как по Российской Федерации, так и по Москве учитываются только расследованные случаи серьёзных ПППИ, то есть поствакцинальные осложнения (ПВО). Зарегистрированные медицинскими организациями Москвы в АИС «ОРУИБ» случаи ПВО подлежат расследованию с выявлением причин развития осложнений: индивидуальных особенностей организма пострадавшего (состояние здоровья, прививочный анамнез, наличие реакций

**Рисунок 1. Схема мониторинга ПППИ в Российской Федерации**  
**Figure 1. Scheme of AEFI monitoring in the Russian Federation**





на другие ИБЛП, другие лекарственные препараты или их компоненты, аллергены), нарушений в технике иммунизации (проводится опрос медицинского работника, непосредственно проводившего иммунизацию), фактов нарушения хранения, транспортировки, подготовки ИБЛП к введению. Таким образом, учёт случая ПВО происходит только при установлении причинно-следственной связи между осложнением и введённым ИБЛП, которая формулируется в акте расследования ПППИ.

При оценке данных динамики показателей инцидентности поствакцинальных осложнений с 2004 г. по 2021 г. в Российской Федерации и в Москве наблюдается тенденция к снижению [9,10].

Максимальный уровень инцидентности как в Москве, так и в стране в целом отмечается в 2009 г., что, вероятно, связано с увеличением числа осложнений после введения вакцины БЦЖ-М реактогенных серий (№ 512 и № 514) [11] (рис. 2).

Показатели инцидентности ПВО среди детей до 17 лет преобладают над показателями инцидентности среди всего населения России. Среди ПППИ регистрируются чаще в силу наибольшего числа прививок [12] (рис. 3).

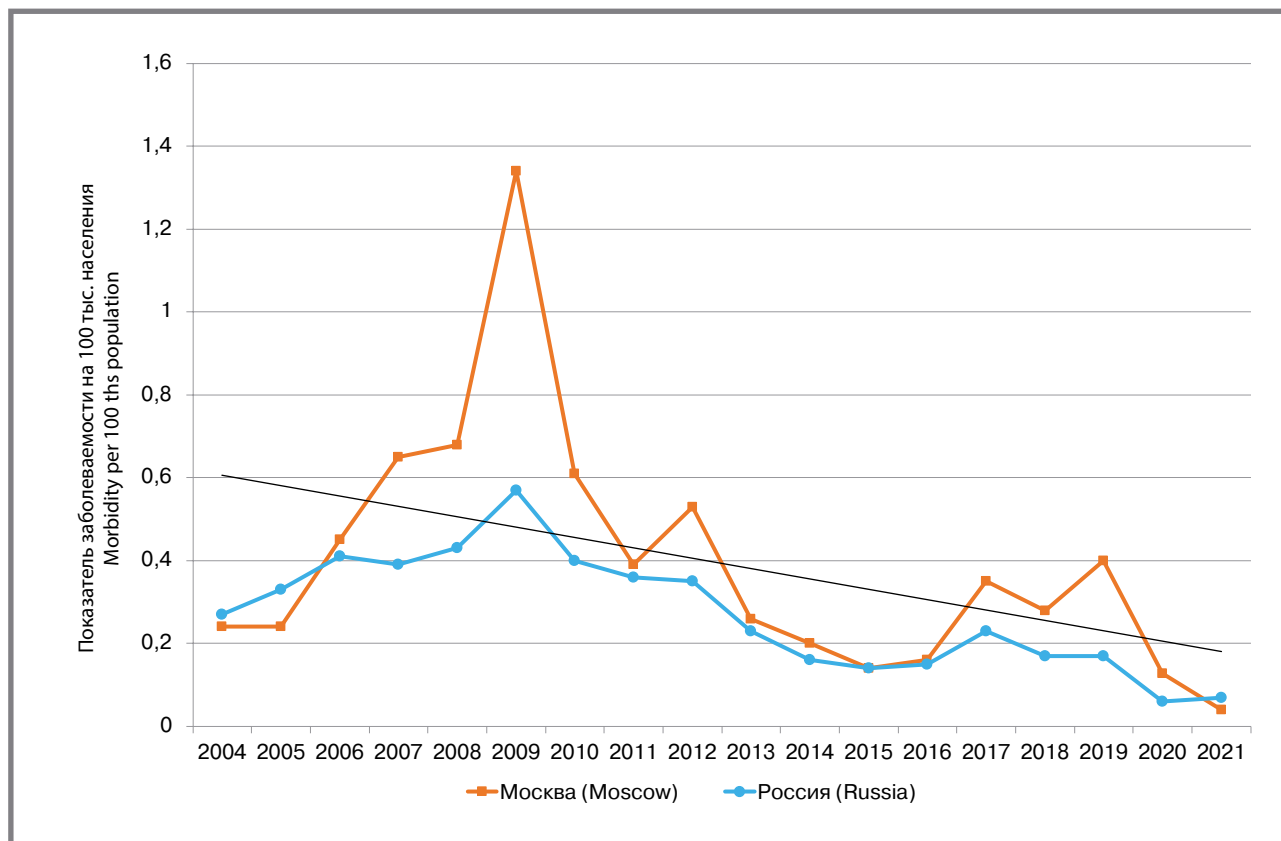
При сравнении показателей инцидентности ПВО по федеральным округам России отмечается их

снижение в среднем на 75,4% в 2020 г. по сравнению с 2019 г., что связано с низкой обращаемостью населения за иммунизацией в связи с неблагоприятной эпидемической обстановкой COVID-19. В 2021 г. ситуация с осложнениями по федеральным округам выглядит неоднозначно, в ряде округов наблюдается снижение инцидентности (СЗФО и ЮФО), но в большинстве – увеличение на 122,8%, что вероятно, связано с увеличением числа обращаемости за иммунизацией населения [12] (рис. 4).

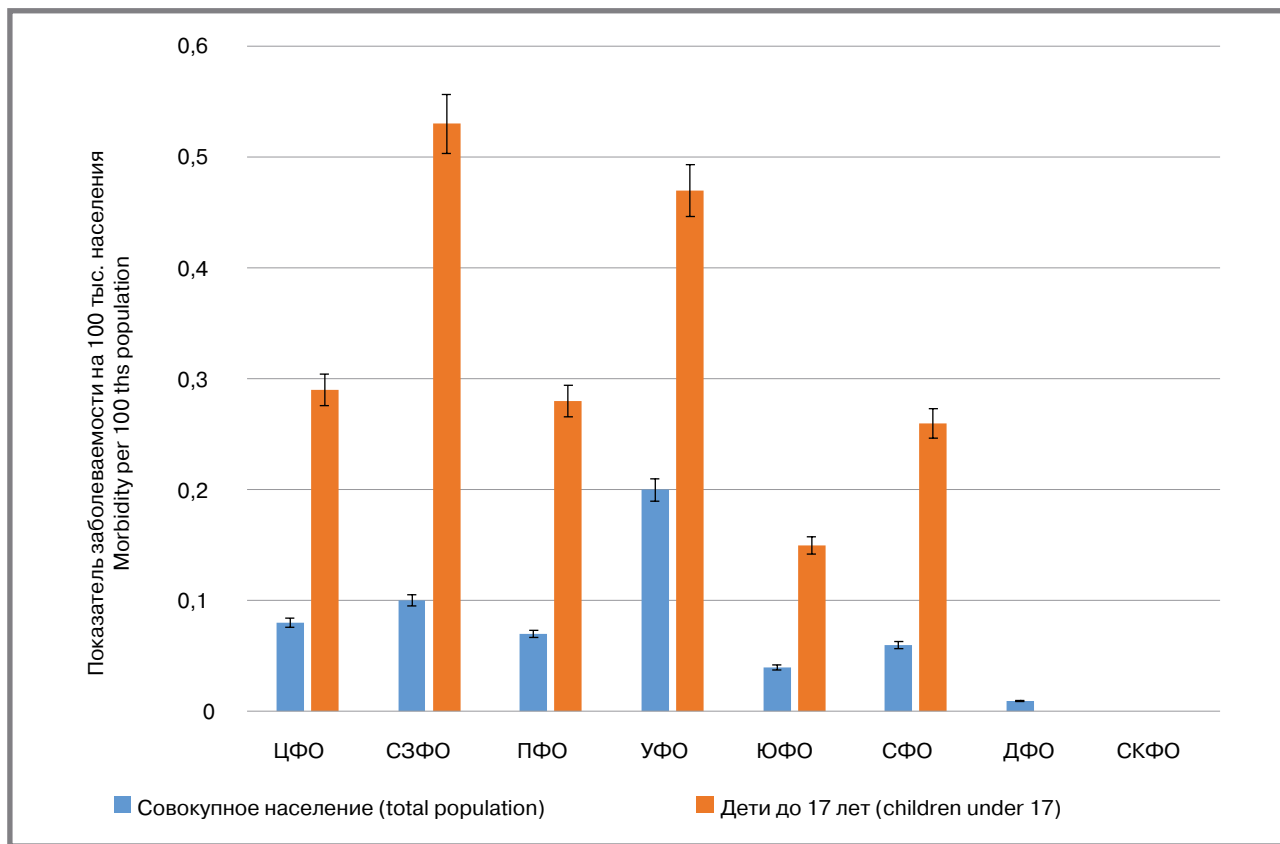
В 2018 г. и 2019 г. в Москве было зарегистрировано 35 и 50 случаев ПВО соответственно, среди них большую часть составили осложнения по введению вакцины АКДС (54,3% и 56,0%). В 2020 г. число зарегистрированных случаев снизилось до 16 (на 68,2%), среди которых большую часть составили осложнения после ПСС и БЦЖ-М (по 37,5%). В 2021 г. было выявлено и учтено по результатам расследований всего 5 случаев осложнений на 5 разных вакцин. Такое изменение структуры распределения случаев в последние годы связано с тем, что в условиях пандемии COVID-19 население обращалось за помощью с очень тяжёлыми осложнениями (сывороточная болезнь и анафилактический шок после ПСС, оститы, холодные абсцессы после БЦЖ-М), при которых экстренно требовалась медицинская помощь [13] (рис.5).

**Рисунок 2. Динамика инцидентности поствакцинальных осложнений в Российской Федерации и Москве в 2004–2021 гг. [9,10]**

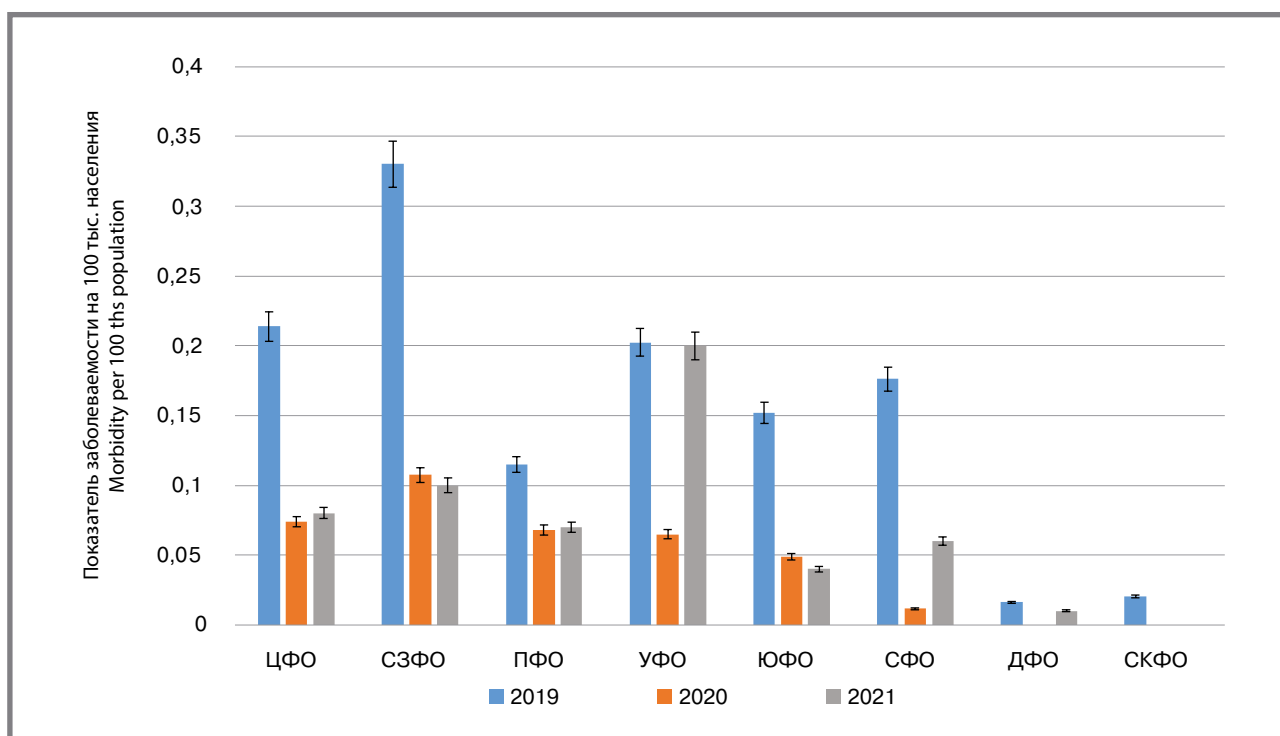
**Figure 2. Dynamics of the incidence of post-vaccination complications in the Russian Federation and Moscow in 2004–2021 [9,10]**



**Рисунок 3. Распределение инцидентности поствакцинальных осложнений среди всего населения и детей до 17 лет в Российской Федерации по федеральным округам в 2021 г. ( $p \leq 0,05$ ) [12]**  
**Figure 3. Distribution of the incidence of post-vaccination complications among the general population and children under 17 in the Russian Federation by federal districts in 2021 ( $p \leq 0.05$ ) [12]**

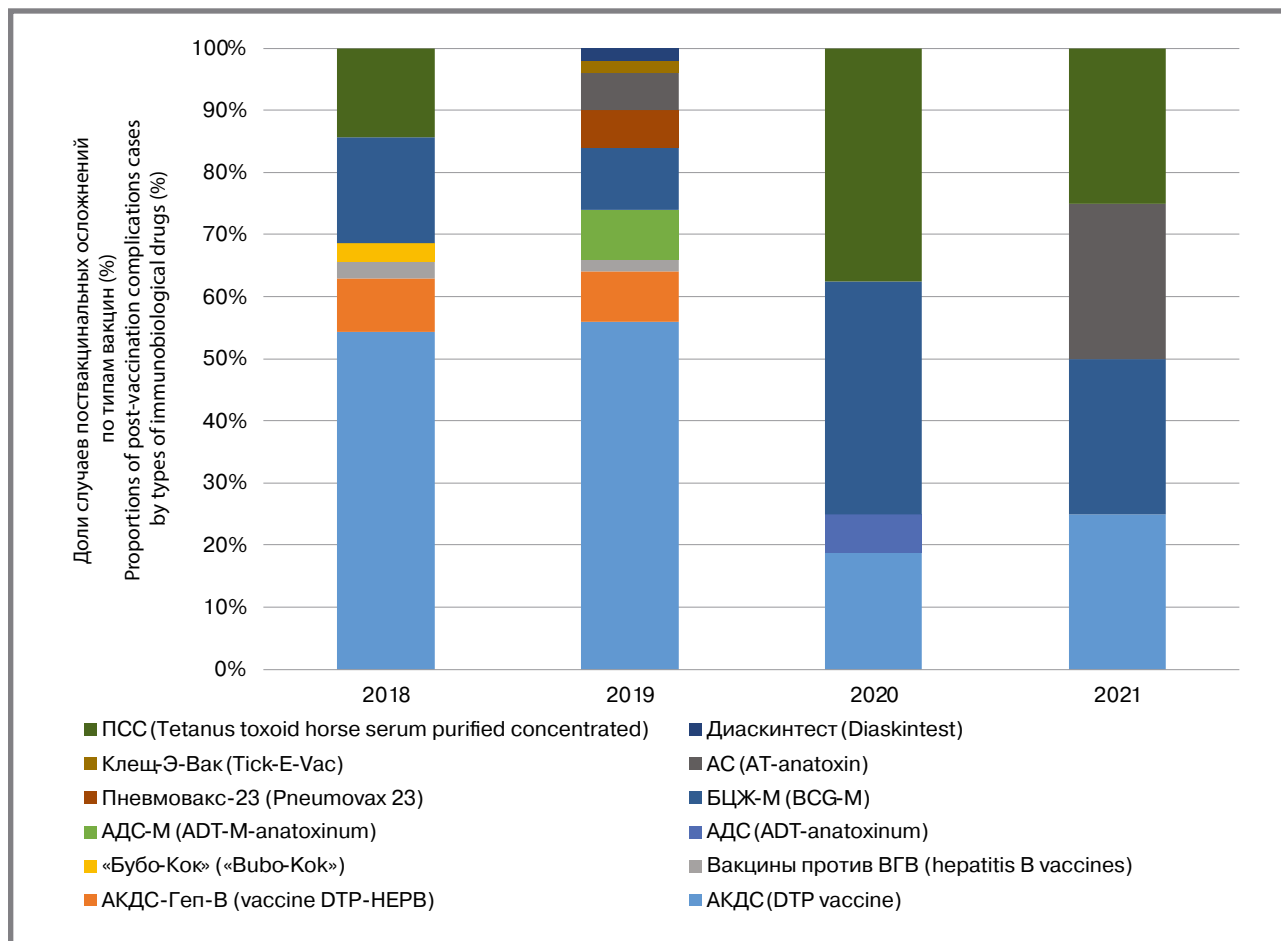


**Рисунок 4. Распределение инцидентности поствакцинальных осложнений среди всего населения Российской Федерации по федеральным округам в 2019–2021 гг. ( $p \leq 0,05$ ) [12]**  
**Figure 4. Distribution of the incidence of post-vaccination complications among the entire population of the Russian Federation by federal districts in 2019–2021 ( $p \leq 0.05$ ) [12]**



**Рисунок 5. Распределение случаев поствакцинальных осложнений в городе Москве по видам иммунобиологических лекарственных препаратов в 2018–2022 гг. [13]**

**Figure 5. Distribution of cases of post-vaccination complications in Moscow by types of immunobiological drugs in 2018–2022 [13]**



**ПППИ после применения вакцин против COVID-19**

Пандемия COVID-19 внесла коррективы в многие аспекты системы эпидемиологического надзора, в том числе остро встал вопрос о мониторинге ПППИ при производстве новых вакцин против COVID-19.

В настоящее время в перечень вакцин, используемых для проведения массовой иммунизации входят следующие препараты: BNT162b2 (Pfizer/BioNTech), mRNA1273 (Moderna), Гам-КОВИД-Вак (НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи), Ad26.COVS.2 (Johnson & Johnson), ChAdOx1-S (AZD1222) (AstraZeneca), BBIBP-CorV (Sinopharm), CoronaVac (Sinovac Biotech) и NVX-CoV2373 (Novavax) [14].

Вакцинация против COVID-19 может сопровождаться лёгкими побочными эффектами (небольшое повышение температуры тела или боль, покраснение кожи в месте инъекции), проявление которых в основном зависит от состояния индивидуального организма. Обычно побочные проявления вакцинации носят лёгкий или умеренный характер и являются непродолжительными. Серьёзные или продолжительные побочные эффекты возникают в очень редких случаях [14].

На данный момент в России зарегистрированы вакцины для профилактики новой коронавирусной инфекции: «Гам-Ковид-Вак» (Спутник V), «Гам-Ковид-Вак М», «Спутник Лайт», «ЭпиВакКорона», «ЭпиВакКорона Н», «Ковивак», «Конвасэл». Официальной информации о ПППИ после введения данных вакцин доступно крайне мало.

Опубликованные исследования безопасности Гам-Ковид-Вак говорят об отсутствии серьёзных ПППИ, связанных с данной вакциной. При проведении клинических исследований III фазы данной вакцины у 45 участников в группе с введением вакцины (0,3%) и у 23 участников в группе плацебо были зарегистрированы осложнения (незначительное повышение температуры тела, головная боль), для которых, однако, не установлена связь с проведённой вакцинацией [15].

Среди частых побочных эффектов на «Спутник Лайт» отмечались: повышение температуры, боль в месте введения, сыпь разной степени выраженности. Также было проведено ещё одно испытание на 300 добровольцах, побочные эффекты выявлены у 14% испытуемых.

При проведении испытания вакцины «ЭпиВакКорона» у испытуемых наблюдались побочные эффекты – гиперемия, отёк, боль в месте введения препарата [16].

В отношении вакцины «Ковивак» информацию о выявленных ПППИ в результате проведения 1–3 фаз испытаний в общем доступе получить на данный момент не удалось [16].

В ходе клинических испытаний вакцины «Конвасэл» (производство ФГУП СПбНИИВС ФМБА России) отмечались такие частые нежелательные проявления, как головная боль, сухость глаз, боль в ушах, раздражение горла, рвота, повышенная потливость, миалгии и артралгии, повышение температуры, недомогание, очень часто регистрировались боль и уплотнение в месте инъекции [17].

В ходе проведения масштабной иммунизации вакциной BNT162b2 (Pfizer) были зарегистрированы серьёзные побочные эффекты (паралич лица у 13 граждан Израиля). Кроме того, было зарегистрировано 29 летальных случаев в Норвегии и 55 – в США, однако непосредственная связь вакцинации с гибелью людей ни в одном случае не была установлена [14].

После иммунизации mRNA1273 (Moderna) у 9,7% человек была зафиксирована общая слабость и повышенная утомляемость, у 2,2% участников исследований отмечены миалгия, артралгия, в единичных случаях – паралич лицевого нерва. После вакцинации были зафиксированы 9 летальных случаев, однако их связь непосредственно с вакцинацией не была установлена [14]. Введение мРНК-вакцин является инъекцией гетерогенного генетического продукта, который потенциально может быть интегрирован в геном прививаемого и вызывать различные сценарии нарушений. Также нуклеиновые кислоты могут служить триггерами развития аутоиммунных реакций, особенно при коллагенозах, что исключает из числа прививаемых лиц с клиническими проявлениями данного заболевания. Как внеклеточная РНК мРНК-вакцина потенциально способна увеличивать проницаемость сосудов за счёт снижения плотности эндотелия, что стимулирует образование тромбов. Соразмерность мРНК-вакцин с нанобъектами не исключает возможности их нейротоксического действия [18].

При проведении иммунизации вакциной AZD1222 (AstraZeneca) были выявлены побочные реакции: покраснение и неприятные ощущения в месте укола, головная и мышечная боль. При этом поствакцинальные осложнения у пожилых пациентов (старше 65 лет) проявлялись реже и были менее выражены. Во время проведения клинических исследований вакцины AZD1222 был зарегистрирован случай воспаления спинного мозга у одного из участников эксперимента, завершившийся гибелью пациента. До тех пор, пока эксперты не установили, что воспаление не связано с прививкой, исследование было

приостановлено [14]. Предполагаемый механизм поражения спинного мозга после иммунизации может заключаться в аутоиммунной реакции вследствие гомологичности последовательностей в белках используемого в вакцине в качестве вектора аденовируса обезьян и последовательностей в белках нервной системы человека [19].

После запуска массовой вакцинации в Европе и Великобритании стали появляться сообщения о редких случаях тяжёлых тромбозов атипичных локализаций, включая тромбозы синусов головного мозга и висцеральных вен, и о других тяжёлых иммунных реакциях, включая иммунную тромбоцитопению и тромботическую микроангиопатию, связанных с применением векторных вакцин AstraZeneca (ChAdOx1) и J&J (Janssen). Синдром возникал через 4–22 дня после введения первой дозы вакцины и проявлялся тромбозами одновременно со снижением количества тромбоцитов и значительным повышением уровня Д-димера. Для описания этого явления были предложены акронимы VITT (vaccine induced immune thrombotic thrombocytopenia – вакцин-индуцированная иммунная тромботическая тромбоцитопения) или TTS (thrombosis with thrombocytopenia syndrome – синдром тромбоза с тромбоцитопенией) [20].

С марта 2021 г. появились сообщения о приостановке использования вакцины AstraZeneca в ряде стран (Дания, Норвегия, Исландия, Германия). Однако в последующем, 7 апреля 2021 г. Европейское агентство по лекарственным средствам (англ. European Medicines Agency, EMA) делает заключение о том, что преимущества вакцины перевешивают риски и что прививочная кампания должна быть продолжена [20].

На русскоязычном сайте компания AstraZeneca разместила информацию о том, что по итогам вакцинации 17 миллионов человек в Европейском Союзе и Великобритании не зафиксировано повышения риска тромбозов, связанного с вакциной против COVID-19, у людей из разных возрастных групп, вне зависимости от пола, партии вакцины или страны её применения [21].

На 25 августа 2021 г. в США было введено более 14,2 млн доз вакцины J&J (Janssen), при этом CDC и FDA идентифицировали 44 подтвержденных случая синдрома тромбоза с тромбоцитопенией [20]. Согласно CDC, мРНК вакцины не повышают риск VITT. После введения 346 млн доз вакцины Moderna в США было подтверждено только 2 случая VITT [18]. На 25 августа 2021 г. имеются данные о 17 случаях VITT при использовании вакцины Pfizer (BioNTech) [20].

Вакцина Спутник V (в составе которой используются аденовирусы, отличные от входящих в вакцины AstraZeneca и J&J (Janssen)) прошла изучение в Аргентине, в котором показано, что на 6 964 344 доз Спутник V было зарегистрировано 2 случая иммунной тромбоцитопении [20].

В общей популяции в среднем частота тромбозов составляет 1–2 случая на 1000 человек в год.



После авиаперелёта длительностью более 4 часов вероятность тромбоза составляет 1 на 4600, что примерно в 50–100 раз выше риска ВИТТ, связанного с вакцинацией [20].

С весны 2021 г. в Москве каждый человек, привитый одной из вакцин против COVID-19, имеет возможность на сайте gosuslugi.ru вести дневник, описывая в нём своё состояние после иммунизации. В дневнике необходимо заполнить форму, содержащую вопросы о жалобах, общих и местных симптомах, о нарушениях со стороны органов и систем, о беременности после иммунизации, о потребовавшейся медицинской помощи [22]. Однако иногда электронные уведомления со ссылкой на форму для заполнения дневника приходят с большой задержкой, что не позволяет вакцинированному, при желании, заполнить форму своевременно и в полной мере оценить своё состояние в поствакцинальном периоде, а также снижает вероятность отклика на уведомление.

#### Обсуждение проблемы ПППИ

Отсутствие унифицированной терминологии ПППИ затрудняет взаимодействие ведомств, участвующих в мониторинге ПППИ.

Чувствительность систем мониторинга безопасности вакцин, стратегии и технические возможности их ведения варьируют в разных странах в связи с различным уровнем развития данных систем, что затрудняет обмен информацией о результатах мониторинга ПППИ.

В России надзор за ПППИ совмещает в себе и метод спонтанных сообщений о несерьёзных ПППИ, и активное расследование серьёзных ПППИ (ПВО). Оба метода дополняют друг друга, однако осуществляются они недостаточно эффективно. Пассивная система на базе АИС «Фармаконадзор 2.0», через которую любой человек, связанный с процессом иммунизации, может отправить информацию о факте ПППИ, на данный момент активно не используется, что снижает возможности данного вида мониторинга. Также следует отметить, что процесс регистрации и отправки формы в АИС «Фармаконадзор 2.0» занимает значительное время и может быть не совсем понятен и доступен всем субъектам обращения ИЛП, что также ограничивает его использование. Поэтому особенно важно создать универсальную форму передачи информации. Она должна быть понятна для заполнения, не перегружена, с доступной и быстрой регистрацией и отправкой формы с обратной связью. Это актуально, как в случае АИС «Фармаконадзор 2.0», так и в случае электронных сертификатов прививок с возможностью заполнения дневников ПППИ, так как это повышает приверженность к передаче сообщений.

Персонализированный мониторинг ПППИ через дневники (самомониторинг) в электронном сертификате прививок, впервые появившийся в России в период борьбы с COVID-19, носит в себе

огромный потенциал не только в отношении прививок против COVID-19, но и при иммунизации против других инфекций.

Расследования случаев ПППИ (ПВО) в активном мониторинге также проводятся недостаточно полноценно, так как не рассматриваются все аспекты, которые могли повлечь за собой развитие ПППИ. При анализе актов расследований случаев ПВО в Москве в 2018–2021 гг. установлено, что нарушения при производстве, транспортировке, хранении ИЛП, постфактум не обнаруживаются. Причинами ПППИ в большом числе случаев устанавливаются индивидуальные особенности организма привитого, при этом в большинстве случаев никакие серьёзные нарушения состояния здоровья и заболевания, которые могли быть причиной неблагоприятного проявления у конкретного человека, в актах не указываются и в прилагаемых выписках из историй болезни не приводятся. Довольно редко среди причин осложнений в актах расследований встречаются нарушения техники вакцинации, обычно они присутствуют в актах расследований случаев осложнений после вакцинации БЦЖ-М, АДС-М, АС-антоксином.

Для активного расследования случаев ПППИ (ПВО) необходим чёткий алгоритм расследования с обязательным тщательным рассмотрением всех аспектов организации и проведения иммунизации, которые могут быть причинами развития осложнений.

В свободном доступе отсутствуют нормативные акты (приказы), регламентирующие работу региональных иммунологических комиссий. Неизвестен состав региональных комиссий, порядок рассмотрения случаев ПВО, периодичность заседаний, так как специалисты ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в городе Москве» не подключены к работе данной комиссии, а никаких официально опубликованных работ по данной тематике не обнаружено. Предлагаем рассмотреть возможность публикации расследованных случаев и/или протоколов работы иммунологических комиссий для обеспечения прозрачности работы по мониторингу ПППИ, информирования других участников мониторинга и поддержания доверия населения к иммунизации.

По данным официальной статистики, которая доступна эпидемиологу, работающему в системе Роспотребнадзора, нельзя оценить состояние инцидентности различных видов ПППИ, а только тех, которые расследованы и учтены в форме федерального статистического наблюдения № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях». Данные по мониторингу несерьёзных ПППИ находятся в ведении Росздравнадзора. Также большой пул информации по мониторингу ПППИ есть у Департамента здравоохранения города Москвы, который имеет доступ к электронным картам и сертификатам прививок пациентов. Однако преемственности и постоянного обмена информацией между учреждениями нет.

В настоящий момент эпидемиологу, работающему в одном из учреждений, которое участвует в мониторинге ПППИ, почти невозможно основываясь только на данных из открытых источников и форм федерального статистического наблюдения провести полноценный ретроспективный и проспективный эпидемиологический анализ. Безусловно, что только при полных сведениях о побочных проявлениях после иммунизации возможна оперативная и точная оценка причин развития ПППИ и их устранения. Анализ причин ПППИ позволит определить факторы и группы риска, для которых возможно подобрать вакцину и наиболее благоприятный период для прививки, таким образом минимизировав вероятность возникновения поствакцинальных реакций, что может положительно сказаться на отношении к иммунизации.

## Заключение

Для успешного мониторинга ПППИ требуется унификация терминов, алгоритмов сбора и передачи информации, анализа данных и проведения расследования. На данном этапе в России наблюдается становление мониторинга за ПППИ в современных условиях жизни, когда недостаточно только индуцированного (активного) мониторинга, и требуются новые методики более быстрого реагирования с привлечением населения и индивидуальным подходом к каждому привитому человеку. При этом необходим постоянный обмен информацией между участниками мониторинга как в отдельно взятой стране, так и между странами. Несмотря на недостатки методов мониторинга, они при должном исполнении позволяют обеспечить отслеживание большей части ПППИ, что позволит своевременно принимать решения по их снижению и предотвращению.

## Литература

1. Федеральный закон № 61 «Об обращении лекарственных средств». Доступно на: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_99350](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350).
2. МР по выявлению, расследованию, профилактике побочных проявлений после иммунизации (утвержденные в апреле 2019 г.). Доступно на: <https://rosdravnadzor.gov.ru/upload/imag-es/2019/10/15/1571128320.33652-1-23583.pdf>.
3. Начарова Е. П., Харит С. М., Лобзин Ю. В., Брико Н. И. Принципы мониторинга неблагоприятных событий после вакцинации в России и мире, Журнал Микробиологии, 2017, № 1: 86–96.
4. Затолочина К. Э., Снегирева И. И., Озерецковский Н. А. и др. Зарубежные системы мониторинга безопасности вакцин. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2013. № 4 (71): 89–94.
5. Shimabukuro T.T., et al. Safety monitoring in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)/Vaccine 33 (2015): 4398–4405.
6. Информация об интерфейсе системы VAERS. Доступно на: <https://vaers.hhs.gov>
7. Затолочина К. Э., Снегирева И. И., Озерецковский Н. А. и др. Особенности методов выявления нежелательных реакций на вакцинацию. Врач-аспирант. 2013. № 6 (61): 96–103.
8. Информация о деятельности ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. Доступно на: [https://www.regmed.ru/content/page/SCEEMP\\_About\\_center](https://www.regmed.ru/content/page/SCEEMP_About_center)
9. Форма федерального статистического наблюдения №2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» по России за 2004–2021 гг.
10. Форма федерального статистического наблюдения №2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» по городу Москве за 2004–2021 гг.
11. Севостьянова Т. А. Осложнения после введения туберкулезных вакцин БЦЖ/БЦЖ-М у детей: Автореф. дис. д-ра мед. наук. Москва; 2017.
12. Динамика заболеваемости по федеральным округам России с сайта ФБУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии» Роспотребнадзора. Доступно на: [https://fcgie.ru/operativnaya\\_statisticheskaya\\_informatsiya.html](https://fcgie.ru/operativnaya_statisticheskaya_informatsiya.html)
13. Данные актов расследований случаев ПВО, проведенных филиалами ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в городе Москве» в 2018–2021 годах.
14. Онищенко Г. Г., Сизикова Т. Е., Лебедев В. Н., Борисевич С. В. Сравнительная характеристика вакцин против COVID-19, используемых при проведении массовой иммунизации. Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2021;21(3):158–166.
15. Logunov D.Y., Dolzhikova I.V., Shcheblyakov D.V., et al. 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. Lancet 2021;397:671–81.
16. Семенова Н. В., Ашвиц И. В., Путин А. В. Вакцинопрофилактика COVID-19. Научное обозрение. Медицинские науки. 2021. № 2:52–56.
17. Инструкция к вакцине «Конавасэл», ЛП-007967-180322 (ФГУП СПбНИИВС ФМБА России). Доступно на: <https://grls.rosminzdrav.ru>
18. Харченко Е. П. Вакцины против Covid-19: сравнения, ограничения, спад пандемии и перспектива ОРВИ. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020;20(1): 4–19.
19. Харченко Е. П. Вакцины против Covid-19: сравнительная оценка рисков аденовирусных векторов. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020; 19 (5): 4–17.
20. Акыншина С. В., Бицадзе В. О., Хизроева Д. Х. и др. Вакцин-индуцированная иммунная тромбоцитопения: определение, риски при использовании разных вакцин и реакция регуляторных органов. Акушерство, Гинекология и Репродукция. 2021;15(5):562–575.
21. Новости официального сайта биофармацевтической компании «АстраЗенека Россия». Доступно на: <https://www.astrazeneca.ru/content/az-ru/media/news/2021/20210315-ru201.html>
22. Интерфейс формы отправки дневника самонаблюдения после вакцинации против COVID-19. Доступно в личном кабинете на: [gossuslugi.ru](https://gossuslugi.ru)

## References

1. Federal Law No 61 «On the Circulation of Medicines». Available at: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_99350](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350). (In Russian)
2. Guidelines for the detection, investigation, prevention of adverse events after immunization (approved in April 2019). Available at: <https://rosdravnadzor.gov.ru/upload/imag-es/2019/10/15/1571128320.33652-1-23583.pdf>. (In Russ.).
3. Nacharova E.P., Kharit S.M., Lobzin Yu.V., Briko N.I. Principles for monitoring adverse events after vaccination in Russia and the world. Journal of Microbiology, 2017, No. 1: 86–96 (In Russ.).
4. Zatolochina K.E., Snegireva I.I., Ozeretskovskiy N.A., Romanov B.K., Mironov A.N. «Foreign Vaccine Safety Monitoring Systems». Epidemiology and vaccine prevention. 2013. No. 4 (71): 89–94 (In Russ.).
5. Shimabukuro T.T., et al. Safety monitoring in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)/Vaccine 33 (2015): 4398–4405.
6. Information about the interface of the VAERS system. Available at: <https://vaers.hhs.gov>
7. Zatolochina K.E., Snegireva I.I., Ozeretskovskiy N.A., et al. Features of methods for detecting adverse reactions to vaccination. PhD student. 2013. No.6(61):96–103 (In Russ.).
8. Information about the activities of the Federal State Budgetary Institution «SCEEMP» of the Ministry of Health of Russia. Available at: [https://www.regmed.ru/content/page/SCEEMP\\_About\\_center](https://www.regmed.ru/content/page/SCEEMP_About_center) (In Russian)
9. Form of federal statistical observation No. 2 «Information on infectious and parasitic diseases» in Russia in 2004–2021 (In Russ.).
10. Form of federal statistical observation No. 2 «Information on infectious and parasitic diseases» Moscow in 2004–2021 (In Russ.).
11. Sevostyanova T.A. Complications after the introduction of tuberculosis vaccines BCG/BCG-M in children: Abstract of the thesis. dis. Dr. med. Sciences. Moscow; 2017 (In Russ.).
12. Dynamics of incidence in the federal districts of Russia from the website of the Federal Center for Hygiene and Epidemiology of Rosпотребнадзора, Russia. Available at: [https://fcgie.ru/operativnaya\\_statisticheskaya\\_informatsiya.html](https://fcgie.ru/operativnaya_statisticheskaya_informatsiya.html) (In Russ.).
13. Data from the acts of investigations of cases of post-vaccination complications conducted by employees of the branches of the Center for Hygiene and Epidemiology in Moscow» in the administrative districts of Moscow, Russia in 2018–2021 (In Russ.).
14. Onishchenko G.G., Sizikova T.E., Lebedev V.N., Borisevich S.V. Comparative characteristics of vaccines against COVID-19 used in mass immunization. Biopreparations. Prevention, diagnosis, treatment. 2021;21(3):158–166 (In Russ.).
15. Logunov D.Y., Dolzhikova I.V., Shcheblyakov D.V., et al. 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. Lancet 2021;397:671–81.
16. N.V. Semenova, I.V. Ashvits, Putin A.V. Vaccine prevention of COVID-19. Scientific review. Medical Sciences. 2021.2: 52–56. (In Russian)
17. Instructions for the vaccine «Konasel», LP-007967-180322 (FSUE SPbNIIVS FMBA of Russia). Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru> (In Russ.).
18. Kharченко E. P. Vaccines against Covid-19: comparisons, limitations, decline in the pandemic and the prospect of SARS. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2020;20(1): 4–19 (In Russ.).
19. Kharченко E. P. Vaccines against Covid-19: comparative risk assessment of adenoviral vectors. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2020; 19(5):4–17 (In Russ.).
20. Akinshina S.V., Bitsadze V.O., Khizroeva D.Kh., et al. Vaccine-induced immune thrombocytopenia: definition, risks of different vaccines, and regulatory response. Obstetrics, Gynecology and Reproduction. 2021;15(5):562–575 (In Russ.).
21. News of the official website of the biopharmaceutical company AstraZeneca Russia. Available at: <https://www.astrazeneca.ru/content/az-ru/media/news/2021/20210315-ru201.html> (In Russ.).
22. Interface of the form for sending self-observation diary after vaccination against COVID-19. Available in personal account at: [gossuslugi.ru](https://gossuslugi.ru) (In Russ.).

## Об авторах

- Елена Витальевна Бахмутская – врач-эпидемиолог, ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в городе Москве», Москва. [dosepid@mail.ru](mailto:dosepid@mail.ru). ORCID 0000-0002-2696-5033.
- Ольга Павловна Чернышская – к. м. н., доцент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Института общественного здоровья Сеченовского Университета, Москва. [chernyavskaya\\_o\\_p@staff.sechenov.ru](mailto:chernyavskaya_o_p@staff.sechenov.ru). ORCID 0000-0002-9981-3487.
- Наталья Александровна Волкова – заведующая эпидемиологическим отделом ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в городе Москве», Москва. [nbidulya@mail.ru](mailto:nbidulya@mail.ru). ORCID 0000-0002-0292-8326.

Поступила: 07.07.2022. Принята к печати: 06.09.2022.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

## About the Authors

- Elena V. Bakhmutskaya – Epidemiologist, Federal Budgetary Institution of Health Care «Center for Hygiene and Epidemiology in Moscow», Russia. [dosepid@mail.ru](mailto:dosepid@mail.ru).
- ORCID 0000-0002-2696-5033.
- Olga P. Chernyavskaya – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine, Institute of Public Health, Sechenov University, Russia. [chernyavskaya\\_o\\_p@staff.sechenov.ru](mailto:chernyavskaya_o_p@staff.sechenov.ru). ORCID 0000-0002-9981-3487.
- Natalia A. Volkova – Head of the epidemiological department of the Federal Budgetary Institution of Health Care «Center for Hygiene and Epidemiology in Moscow», Russia. [nbidulya@mail.ru](mailto:nbidulya@mail.ru). ORCID 0000-0002-0292-8326.

Received: 07.07.2022. Accepted: 06.09.2022.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-5-14-20>

## Длительность сохранения IgG антител к новой коронавирусной инфекции COVID-19

М. А. Юнусова<sup>1</sup>, Е. С. Луценко<sup>1</sup>, Н. Н. Цапкова<sup>2</sup>, А. Ю. Бражников<sup>2</sup>,  
Т. С. Салтыкова<sup>\*2</sup>, В. С. Юдина<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии (НМИЦО) ФМБА России

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России, Москва

### Резюме

**Актуальность.** В условиях пандемии особую значимость приобретают исследования, посвящённые изучению длительности сохранения иммунитета у переболевших COVID-19 и формированию устойчивости к новой коронавирусной инфекции.

**Цель.** Изучить сроки сохранения IgG в сыворотке крови сотрудников медицинского учреждения, переболевших новой коронавирусной инфекцией COVID-19. **Материалы и методы.** Оценка сроков формирования IgG была впервые проведена через 3 недели после перенесённого заболевания у сотрудников НМИЦО ФМБА с апреля 2020 г. по декабрь 2020 г. Далее интервалы забора крови на исследование динамики антител к коронавирусной инфекции составляли 3–4 недели (по 9 заборов крови у каждого). Антитела исследовали методом ИФА; иммунологический метод определения IgG (тест система – «Вектор Бест», полуколичественный анализ). Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета статистических программ SPSS-22 и статистического калькулятора OpenEpi ver. 3. **Результаты и обсуждение.** Доля переболевших COVID-19 сотрудников медицинского учреждения составила 39%, среди них преобладали лица в возрасте от 36 до 55 лет. Было установлено, что иммуноглобулины класса G сохраняются от семи месяцев и более у 56,3% участвовавших в наблюдении (коэффициент позитивности значительно выше 1,2), примерно у 12,7% переболевших IgG в сыворотке крови сохранялись около шести месяцев, у 11, 3% – около трех месяцев. Статистически значимых различий в длительности сохранения иммунитета между мужчинами и женщинами не было обнаружено. **Заключение.** Выявлена статистически значимая прямая связь между возрастом и длительностью сохранения иммунитета.

**Ключевые слова:** COVID-19, SARS-CoV-2, коронавирусная инфекция, IgG

Конфликт интересов не заявлен.

**Для цитирования:** Юнусова М. А., Луценко Е. С., Цапкова Н. Н. Длительность сохранения IgG антител к новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2022;21(5): 14–20. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-5-14-20>

### The Level of IgG to Coronavirus Infection among the Medical Institution Employees

MA Yunusova<sup>1</sup>, ES Lutsenko<sup>1</sup>, NN Tsapkova<sup>2</sup>, AYu Brazhnikov<sup>2</sup>, TS Saltykova<sup>\*\*2</sup>, VS Yudina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>The National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia, Moscow

<sup>2</sup>Sechenov University, Moscow

### Abstract

**Relevance.** In a pandemic, studies on the duration of immunity in those who have recovered from COVID-19 and the formation of resistance to a new coronavirus infection are of particular importance. **Target.** To study the retention time of IgG in the blood serum of employees of a medical institution who recovered from a new coronavirus infection COVID-19. **Materials and methods.** The assessment of the timing of the formation of IgG was first carried out 3 weeks after the illness in employees of The National Medical Research Center for Otorhinolaryngology from April 2020 to December 2020. Further, the intervals for blood sampling to study the dynamics of antibodies to coronavirus infection were 3–4 weeks (9 blood samples for each). Antibodies were examined by ELISA; immunological method for determining IgG (test system – "Vector Best", semi-quantitative analysis). Statistical processing of the study results was carried out using the SPSS-22 statistical software package and the OpenEpi ver. 3. **Results and discussion.** The proportion of employees of a medical institution who recovered from COVID-19 was 39%, among them persons aged 36 to 55 years prevailed. It was found that class G immunoglobulins persist from seven months or more in 56.3% of those participating in the observation (the positivity coefficient is much higher than 1.2), in about 12.7% of those who had been ill, IgG in the blood serum persisted for about six months, in 11, 3% - about three months. There were no statistically significant

\* Для переписки: Салтыкова Татьяна Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 2. +79104218147, [saltykova\\_t\\_s@staff.sechenov.ru](mailto:saltykova_t_s@staff.sechenov.ru). ©Юнусова М. А. и др.

\*\* For correspondence: Saltykova Tatiana S, Cand. Sci. (Med.), associate professor at the Department of Epidemiology and evidence-based medicine of Institute of Public Health (Sechenov University), +79104218147, [saltykova\\_t\\_s@staff.sechenov.ru](mailto:saltykova_t_s@staff.sechenov.ru). ©Yunusova MA, et al.

differences in the duration of immunity between men and women. **Conclusion.** A statistically significant direct relationship was found between age and the duration of immunity.

**Keywords:** COVID-19, SARS-CoV-2, coronavirus infection, IgG

No conflict of interest to declare.

**For citation:** Yunusova MA, Lutsenko ES, Tsapkova NN, et al. The Level of IgG to Coronavirus Infection among the Medical Institution Employees. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2022;21(5): 14–20 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2022-21-5-14-20>

## Введение

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 изменила жизнь всего мира. Пандемия поставила много вопросов перед медицинской наукой, практикой и здравоохранением в целом. В частности, продолжают вызывать вопросы не только патогенез болезни, но и особенности формирования иммунитета после перенесённой инфекции, его напряжённость и длительность сохранения. Именно поэтому учёные не спешат называть точные цифры уровня антител, необходимого для защиты от повторных заражений одними и разными штаммами SARS-CoV-2.

В последнее время появилось много гипотез по поводу формирования иммунитета у реконвалесцентов, например, что наиболее устойчивый иммунитет развивается у тяжело переболевших [1], а более тяжело болеют люди в возрасте 65 лет и старше [2]. Результаты исследования, проведённого в Великобритании по оценке специфического иммунного ответа для SARS-CoV-2, показывают, что стойкий клеточный иммунитет присутствует у подавляющего большинства взрослых через 6 месяцев после бессимптомной инфекции лёгкой и средней степени тяжести [3].

Промежуточные данные другого исследования по оценке иммунитета и реинфекции SARS-CoV-2 позволяют предположить, что наличие в анамнезе инфекции SARS-CoV-2 обеспечивает значительную защиту от повторного заражения как минимум 5 месяцев [4].

Таким образом, понимание того, как иммунная система человека способна поддерживать долгосрочную выработку антител к COVID-19, будет иметь важные последствия для понимания работы иммунной системы в целом.

Исследование, проведённое в Исландии с целью определить, как долго сохраняются в организме человека антитела к коронавирусу COVID-19 после перенесённого заболевания, выявило, что IgG остаются на одном уровне в течение как минимум четырёх месяцев [5]. Это опровергает предположение о возможности повторно заразиться перенесённой болезнью человеку в течение нескольких месяцев после болезни.

Величина, продолжительность и качество иммунологической памяти имеют решающее значение для предотвращения повторного заражения. По результатам ещё одного исследования было обнаружено, что циркулирующие В- и Т-клетки памяти

и нейтрализующие антитела присутствуют у большинства выздоравливающих пациентов примерно через 15 месяцев после заражения SARS-CoV-2, что свидетельствует о длительном иммунном ответе. Авторы показывают, что иммунитет, развивающийся после заболевания, может не обеспечивать полной защиты от повторного заражения [6].

**Цель исследования** – изучить сроки сохранения иммуноглобулинов класса G в сыворотке крови сотрудников медицинского учреждения, переболевших новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

## Материалы и методы

Исследование проводилось в учреждении медицинского профиля Москвы (НМИЦО ФМБА – 537 сотрудников) с участием 211 сотрудников, переболевших новой коронавирусной инфекцией, работавших в красной и зелёной зонах в период перепрофилирования центра под COVID-19. Исследование проводили с апреля 2020 г. по декабрь 2020 г. (9 заборов крови у каждого участника). Интервалы забора крови на исследование динамики IgG к коронавирусной инфекции составляли 3–4 недели. IgG у переболевших определяли в среднем через 3 недели после перенесённого заболевания. Так как не у всех переболевших была возможность получить 9 образцов сывороток крови, то окончательный статистический анализ и выводы были сделаны по выборке из 142 человек.

Метод исследования – ИФА; иммунологический метод определения IgG (тест система – «Вектор Бест», полуколичественный анализ).

Оценку результатов проводили по коэффициенту позитивности, интерпретацию данных согласно классификации применяемого теста: КП – коэффициент позитивности: менее 1,0 – отрицательный результат; от 1,0 до 1,2 – сомнительный результат; больше 1,2 – положительный результат.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета статистических программ SPSS-22 и статистического калькулятора OpenEpi ver. 3.

Для количественных величин (возраст) находили среднее значение, стандартное отклонение и стандартную ошибку среднего. Так как критерий Колмогорова-Смирнова показал, что распределение по возрасту значимо не отличается от нормального, для сравнения средних применялся критерий



## Original Articles

t. Для сравнения номинальных показателей (пол, доля лиц с наличием антител) использовали критерий  $\chi^2$ . Доверительный интервал к долям находили по методу Клоппера-Пирсона. Для оценки влияния возраста на сохранение иммунитета был проведен линейный регрессионный анализ. Уровень статистической значимости различий был принят как  $p \leq 0,05$ .

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета статистических программ SPSS-22 и статистического калькулятора OpenEpi ver. 3.

### Результаты и обсуждение

На момент исследования в центре числилось 537 сотрудников, из которых 211 человек (39%) переболели COVID-19, в том числе работающие в отделе кадров, бухгалтерии и т.д. Распределение заболевших по дням представлено на рисунке 1.

Наибольшее число случаев COVID-19 в медицинском центре регистрировалось с начала апреля по конец мая 2020 г., что совпадало с резким ростом заболеваемости в Москве, где темп прироста характеризовался высокими абсолютными значениями и варьировал в течение марта–апреля 2020 г. от 5,0 до 29,2%, максимальный прирост был отмечен в конце апреля (рис. 1) [2].

При анализе распределения заболевших по полу установлено, что женщины составили 63,4% (95% ДИ 54,89–71,30), а мужчины – 36,6% (95% ДИ 28,70–45,11) (таб. 1). При этом было выявлено, что различия в возрасте мужчин и женщин

по критерию Стьюдента статистически не значимы ( $p = 0,877$ ).

Распределение заболевших по возрастным группам представлено на рисунке 2. Как видно на рисунке 2, большая доля заболевших пришлась на возрастную группу 36–55 лет (62%), меньшая – старше 65 лет (5%).

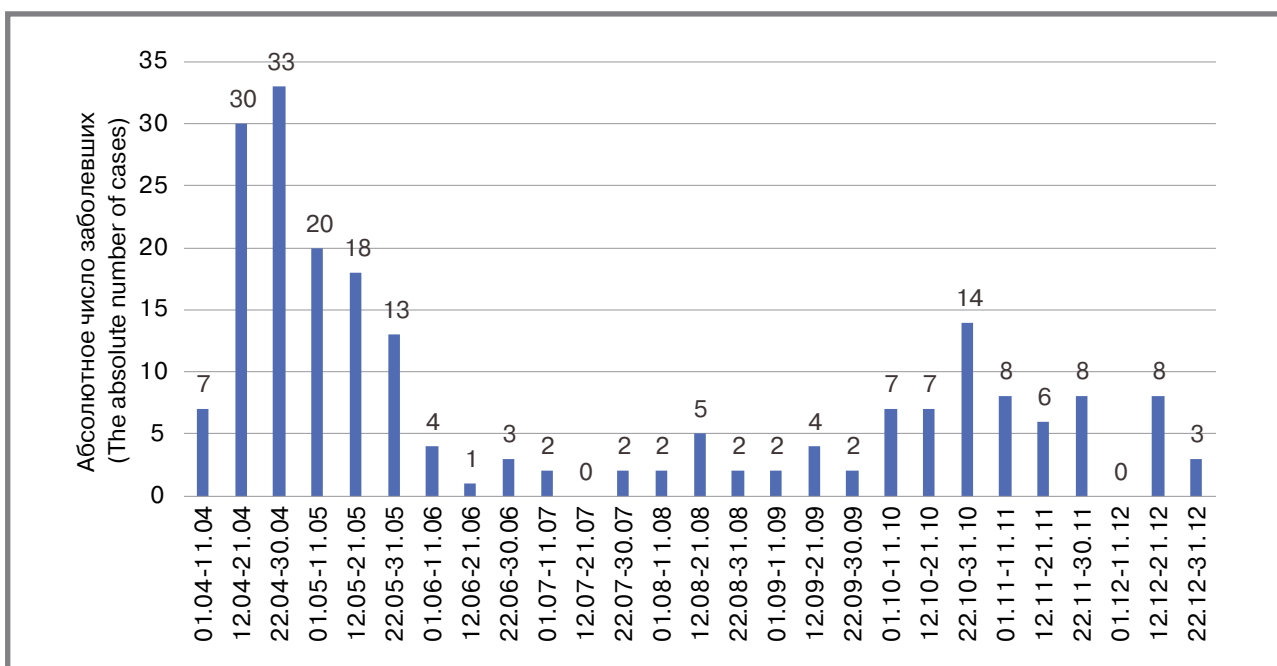
У 83% сотрудников (175 чел.) имелись клинические проявления болезни, 72% болевших перенесли коронавирусную инфекцию в лёгкой форме, 7% – в среднетяжёлой, 4% – в тяжёлой и 17% – бессимптомно. Крайне тяжёлых форм течения болезни и летальных исходов отмечено не было. Как видно из представленного распределения по тяжести заболевания, наибольшее количество сотрудников перенесли COVID-19 в лёгкой (72%) и бессимптомных формах (7%) (рис. 3).

В результате проведенного исследования были установлены сроки сохранения иммуноглобулинов класса G у переболевших медицинских сотрудников (таб. 2). Так как проведение лабораторных анализов закончилось в декабре 2020 г., остаются неизвестными крайние сроки сохранения иммунитета у многих обследуемых лиц, но это не менее 7 месяцев.

Полученные нами данные позволили установить, что у 56,3% переболевших COVID-19 титры IgG по коэффициенту позитивности были значительно выше 1,2 и сохранялись более семи месяцев, то есть до конца срока наблюдения. Примерно у 12,7% переболевших IgG в сыворотке крови на подобном уровне сохранялись около шести месяцев, у 11,3% – около трёх месяцев (таб. 2).

**Рисунок 1. Распределение количества заболевших сотрудников медицинского центра (в абс. числах) с апреля по декабрь 2020 года**

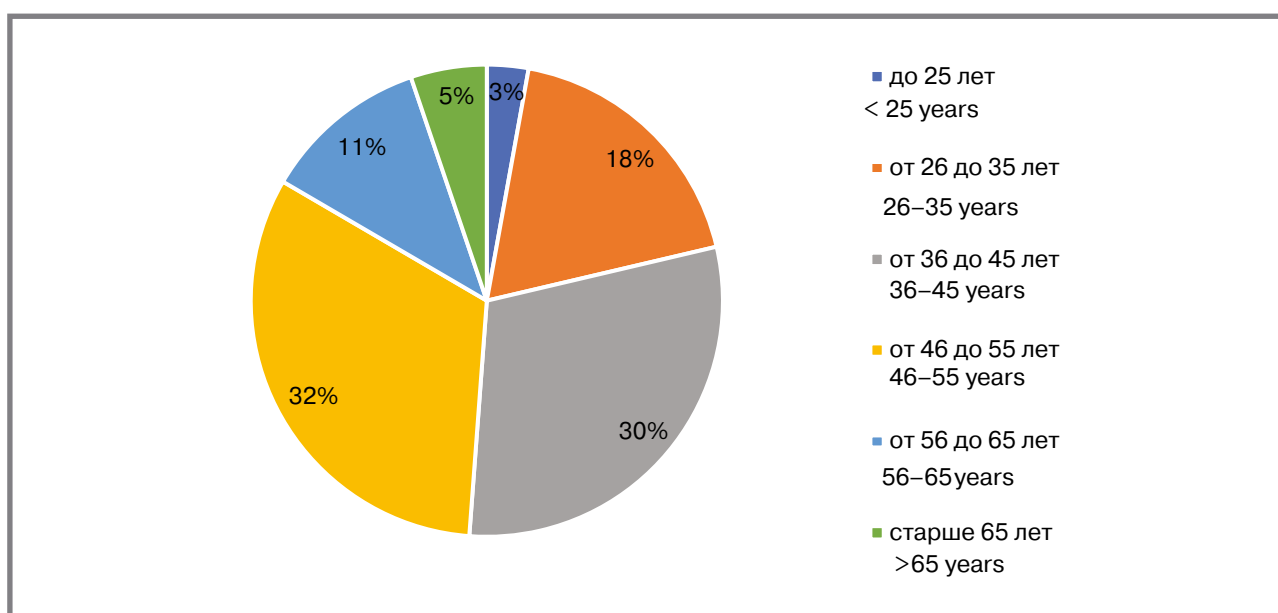
**Figure 1. Distribution of the number of sick employees of the medical center (in absolute numbers) in April–December 2020**



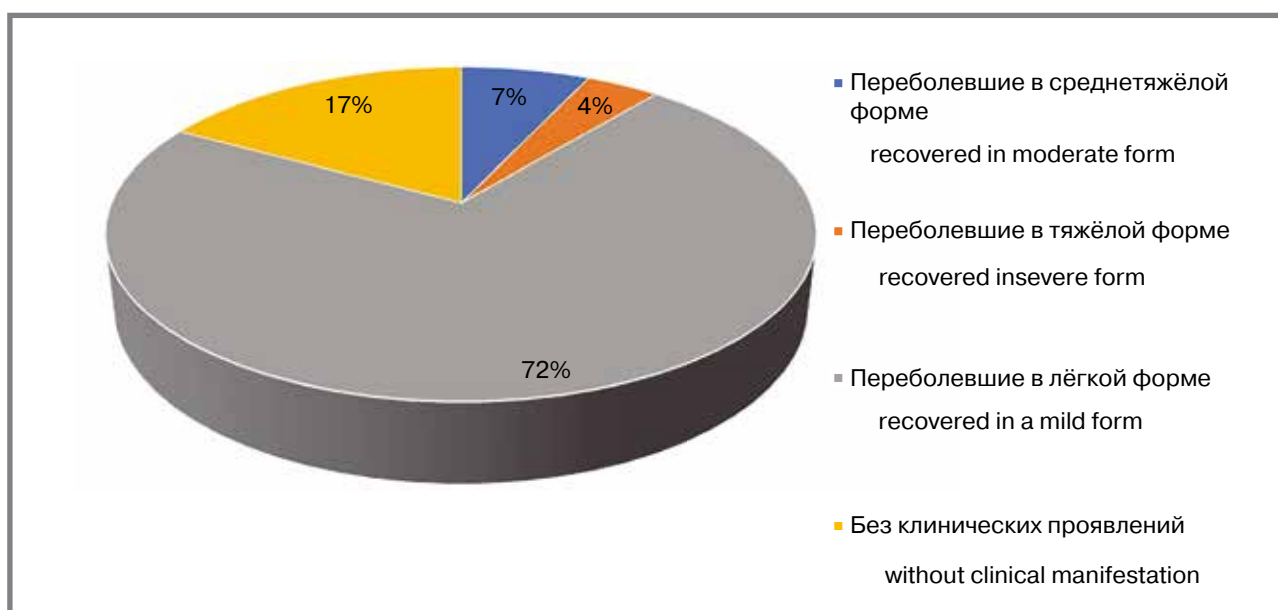
**Таблица 1. Средний возраст мужчин и женщин от 25 до 60 лет**  
**Table 1. Average age of men and women from 25 to 60 years**

Пол (Sex)	N	Среднее (mean)	Стд. Отклонение (standard deviation)	Стд. ошибка среднего (standard error of the mean)
Муж. (male)	52	42,86	11,29	1,57
Жен. (female)	90	43,14	9,75	1,03
Всего (total)	142	43,04	10,31	0,87

**Рисунок 2. Распределение переболевших коронавирусной инфекцией сотрудников медицинского центра по возрастным группам**  
**Figure 2. Distribution of employees of the medical center who recovered from coronavirus infection by age groups**



**Рисунок 3. Распределение переболевших COVID-19 сотрудников медицинского центра по клиническим формам болезни**  
**Figure 3. Distribution of employees of the medical center who recovered from COVID-19 by clinical forms of the disease**



**Таблица 2. Распределение числа положительных результатов и длительность сохранения IgG (в мес.) у переболевших COVID-19 сотрудников медицинского центра**

**Table 2. Distribution of the number of positive results and the duration of IgG- (in months) among employees of the medical center who recovered from COVID-19**

Длительность сохранения IgG (мес.) Duration of IgG retention (months)	Число положительных результатов (абс.) Number of positive results	%	95% ДИ (CI)
1	2	1,41%	0,17–5,00%
2	4	2,82%	0,77–7,06%
3	16	11,27%	6,58–17,65%
4	11	7,75%	3,93–13,44%
5	11	7,75%	3,93–13,44%
6	18	12,68%	7,69–19,29%
7 и >	80	56,34%	47,77–64,64%

Статистически значимых различий в длительности сохранения IgG между мужчинами и женщинами нами не было обнаружено (соответственно 59,6% против 54,4%),  $p = 0,55$  (таб. 3).

Для оценки влияния возраста на сохранение IgG был проведен линейный регрессионный анализ. Установлено, что такая зависимость в интервале от 1 до 7 месяцев может быть описана линейным уравнением:

$Y = 4,1 + 0,04X$ ;  $R = 0,246$ ,  $R^2 = 0,061$ ,  $p = 0,003$  где:

Y – длительность сохранения иммунитета в месяцах  
X – возраст в годах

Таким образом, выявлена слабая, но статистически значимая прямая связь между возрастом переболевших COVID-19 и длительностью сохранения у них IgG (рис. 4). Возрастом можно объяснить 6,1% дисперсии длительности иммунитета.

Исследование в данном медицинском центре Москвы проводилось в первый год эпидемии новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Среди переболевших COVID-19 женщины

составили 63,4% (95% ДИ 54,89–71,30), мужчины – 36,6% (95% ДИ 28,70–45,11) (таб. 1). Был установлен примерный средний возраст переболевших сотрудников для мужчин – 43, 8; для женщин – 43,1 лет, различия статистически не значимы ( $p = 0,877$ ).

Среди сотрудников старше 65 лет было всего 5% заболевших, возможно, это было связано с ограничительными мероприятиями, установленными для данной возрастной категории в тот период. **Наибольшее количество сотрудников (89%) перенесли COVID-19 в лёгкой и бессимптомных формах** (см. рис. 3). Достоверных различий в длительности сохранения IgG между мужчинами и женщинами нами не было обнаружено (соответственно 59,6% и 54,4%,  $p = 0,5$ . (таб. 3). При изучении взаимосвязи степени и длительности сохранения иммунитета к SARS-CoV-2 с полом переболевших, а также с формой течения заболевания, статистически значимых показателей не было получено.

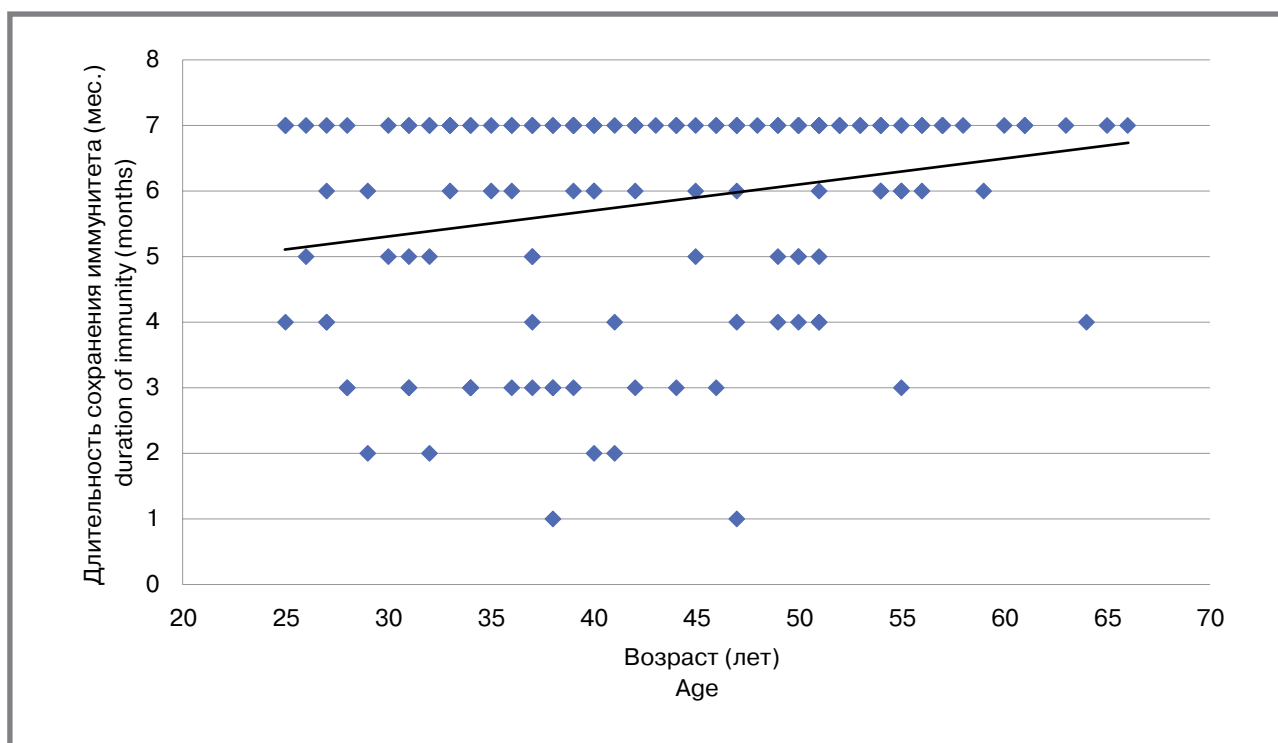
Однако выявлена слабая статистически значимая прямая связь между возрастом и длительностью

**Таблица 3. Длительность сохранения IgG у переболевших COVID-19 сотрудников медицинского центра в зависимости от пола**

**Table 3. The duration of IgG in employees of the medical center who have recovered from COVID-19 depending on gender**

			Длительность иммунитета duration of immunity		Всего total
			Менее 7 мес. 7 and < month	7 и более мес. 7 and > month	
Пол sex	Муж male	Чел.	21	31	52
		%	40,4%	59,6%	100,0%
	Жен female	Чел.	41	49	90
		%	45,6%	54,4%	100,0%
Итого total		чел	62	80	142
		%	43,7%	56,3%	100,0%

**Рисунок 4. Зависимость между возрастом переболевших COVID-19 сотрудников медицинского центра и длительностью сохранения IgG (в мес.)**  
**Figure 4. The relationship between the age of employees of the medical center who recovered from COVID-19 and the duration of IgG (in months)**



сохранения гуморального иммунитета, т.е. с увеличением возраста переболевшего отмечали более длительный срок сохранения IgG к SARS-CoV-2, что частично согласуется с последними данными иностранных публикаций [5].

### Заключение

Установлено, что большинство переболевших COVID-19 медицинских сотрудников центра перенесли болезнь в лёгкой клинической (72%) и бессимптомной (17%) формах.

У большого количества переболевших людей отмечали сохранение значения коэффициента позитивности более 1,2 после перенесённой инфекции (56,3%) от семи месяцев и более.

Проведённые исследования выявили достоверную статистическую связь между возрастом и сроками сохранения IgG у переболевших сотрудников медицинского центра.

Потребуется дальнейшие исследования, чтобы оценить, как эти иммунные реакции сохраняются в долгосрочной перспективе.

### Литература

1. Healthwaters [Internet]. 2021. Доступно на: <https://www.healthwaters.ru/blog/imeyutsya-li-u-vas-immunitet-k-koronavirusnoy-infektsii/>. Ссылка активна на 11 октября 2021.
2. Пшеничная Н. Ю., Лизинфельд И. А., Журавлев Г. Ю. и др. Эпидемический процесс COVID-19 в Российской Федерации: промежуточные итоги. Сообщение 1 // Инфекционные болезни. 2020. Т.18, №3. С. 7-14.
3. Zuo J, Dowell A, Pearce H, et al. Robust SARS-CoV-2-specific T cell immunity is maintained at 6 months following primary infection // *Nature Immunology*. 2021. Vol. 22, N.5. P.620–626.
4. Chen Yu, Zuiani A, Fischinger S, et al. Quick COVID-19 Healers Sustain Anti-SARS-CoV-2 Antibody Production // *Cell*. 2020. Vol.183, N6. P. 1496-1507.
5. Jagannathan P, Wang T. Immunity after SARS-CoV-2 infections // *Nature Immunology*. 2021. Vol.22, N.5. P. 537–544.
6. Marcotte H, Piralla A, Zuo F, et al. *iScience*. 2022 Feb 18;25(2):103743. doi: 10.1016/j.isci.2022.103743

### References

1. Healthwaters [Internet]. 2021. Available at: <https://www.healthwaters.ru/blog/imeyutsya-li-u-vas-immunitet-k-koronavirusnoy-infektsii/>. Accessed: 11 Oct 2021.
2. Pshenichnaya NYu, Lizinfeld IA, Zhuravlev GYu, et al. Epidemic process of COVID-19 in the Russian Federation: interim results. 1th report. *Infekc. bolezni (Infectious diseases)*.2020;18(3):7–14 (In Russ). doi:10.20953/1729-9225-2020-3-7-14
3. Zuo J, Dowell A, Pearce H, et al. Robust SARS-CoV-2-specific T cell immunity is maintained at 6 months following primary infection. *Nature Immunology*. 2021;22(5):620–6. doi: 10.1038/s41590-021-00902-8
4. Chen Yu, Zuiani A, Fischinger S, et al. Quick COVID-19 Healers Sustain Anti-SARS-CoV-2 Antibody Production. *Cell*. 2020;183(6):1496–507. doi: 10.1016/j.cell.2020.10051
5. Jagannathan P, Wang T. Immunity after SARS-CoV-2 infections. *Nature Immunology*. 2021;22(5):537–44. doi: 10.1038/s41590-021-00923
6. Marcotte H, Piralla A, Zuo F, et al. *iScience*. 2022 Feb 18;25(2):103743. doi: 10.1016/j.isci.2022.103743



## Об авторах

- **Мариям Аднановна Юнусова** – врач-эпидемиолог ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии (НМИЦО) ФМБА России, +79997185706, yunusova.mariam@mail.ru, ORCID 0000-0002-3234-0080.
- **Екатерина Сергеевна Луценко** – ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии (НМИЦО) ФМБА России, зав. эпид. отделом, +79997185706, es.lutsenko1972@icloud.com, ORCID 0000-0001-7031-2315.
- **Наталья Николаевна Цапкова** – ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России, доцент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины, +79169078798, tsapkova\_n\_n@staff.sechenov.ru, ORCID 0000-0002-5587-8860.
- **Алексей Юрьевич Бражников** – ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России, доцент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины, +79104947801, brazhnikov\_a\_yu@staff.sechenov.ru, ORCID 000-0002-5587-8860.
- **Татьяна Сергеевна Салтыкова** – ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России, доцент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины, +79104218147, saltykova\_t\_s@staff.sechenov.ru, ORCID 0000-0001-7329-2268.
- **Виктория Сергеевна Юдина** – ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России, аспирант кафедры эпидемиологии и доказательной медицины, +79854256443, yudina\_v\_s@staff.sechenov.ru, ORCID 0000-0002-4925-5421.

Поступила: 02.06.2022. Принята к печати: 09.09.2022.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

## About the Authors

- **Mariam A. Yunusova** – epidemiologist of National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia. +79997185706, yunusova.mariam@mail.ru, ORCID 0000-0002-3234-0080.
- **Ekaterina S. Lutsenko**, – head of the Epidemiological department of National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia. +79997185706, es.lutsenko1972@icloud.com, ORCID 0000-0001-7031-2315.
- **Natalia N. Tsapkova** – Cand. Sci (Med), associate professor at the Department of Epidemiology and evidence-based medicine of Institute of Public Health (Sechenov University), +79169078798, tsapkova\_n\_n@staff.sechenov.ru, ORCID 0000-0002-5587-8860.
- **Alexey Yu. Brazhnikov** – Cand. Sci (Med), associate professor at the Department of Epidemiology and evidence-based medicine of Institute of Public Health (Sechenov University). +79104947801, brazhnikov\_a\_yu@staff.sechenov.ru, ORCID 000-0002-5587-8860.
- **Tatiana S. Saltykova** – Cand. Sci (Med), associate professor at the Department of Epidemiology and evidence-based medicine of Institute of Public Health (Sechenov University). +79104218147, saltykova\_t\_s@staff.sechenov.ru, ORCID 0000-0001-7329-2268.
- **Victoria S. Yudina** – postgraduate at the Department of Epidemiology and evidence-based medicine of Institute of Public Health (Sechenov University), +79854256443, yudina\_v\_s@staff.sechenov.ru, ORCID 0000-0002-4925-5421.

Received: 02.06.2022. Accepted: 09.09.2022.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

## ИНФОРМАЦИЯ ВСЕРОССИЙСКОГО НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА ЭПИДЕМИОЛОГОВ, МИКРОБИОЛОГОВ И ПАРАЗИТОЛОГОВ

## XII Съезд Общероссийской общественной организации ВПОЭМП

Съезд проходил 26–28 октября 2022 г. в Москве с участием более 2500 человек из 87 регионов Российской Федерации и 11 стран ближнего и дальнего зарубежья (Абхазия, Армения, Белоруссия, Вьетнам, Гвинея, Греция, Киргизия, Монголия, Таджикистан, Узбекистан, Южная Осетия).

В число участников вошли специалисты Роспотребнадзора, Министерства здравоохранения Российской Федерации, Российской академии наук, Министерства науки и высшего образования России, Министерства обороны России, Федерального медико-биологического агентства, целью профессиональной деятельности которых является сохранение санитарно-эпидемиологического благополучия страны.

Обширную научную программу Съезда составили Пленарное заседание и 24 тематические секции, на которых было заслушано 14 пленарных и 229 секционных докладов на актуальные темы современной эпидемиологии, микробиологии, паразитологии, вирусологии и вакцинологии. Участие в подготовке докладов приняли 618 ученых и практиков из 29 городов России и зарубежных стран.

В работе общего собрания Съезда приняло участие 340 делегатов из 363 избранных Региональными отделениями в соответствии с квотой представительства 1 делегат от 25 членов отделений (94%).

В ходе Общего отчетно-перевыборного собрания Общероссийской общественной организации «Всероссийское научно-практическое общество эпидемиологов, микробиологов и паразитологов»

были подведены итоги работы Общества в 2018–2022 гг.

Съездом принят отчет Председателя Президиума В.Г. Акимкина о проделанной работе за пятилетний срок с момента проведения XI Съезда ВНПОЭМП.

Состоялись выборы Органов управления и контрольно-ревизионных органов ВНПОЭМП: Правления, Президиума, Председателя Президиума, Ревизионной комиссии Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов на новый пятилетний срок.

Председателем Президиума на следующий пятилетний срок избран академик РАН Василий Геннадьевич Акимкин.

В рамках Общего собрания прошла Церемония награждения медалью имени академика В. И. Покровского с присвоением награждаемым звания Почетного члена «Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов». Награды получили 46 членов Общества за выдающиеся заслуги в области эпидемиологии, микробиологии, паразитологии.

В рамках программы работы Съезда был проведен Конкурс работ молодых ученых по 3 номинациям: «Эпидемиология», «Микробиология», «Диагностика».

Всего было рассмотрено 39 работ, 9 из которых прошли в финал конкурса, победители были награждены почетными дипломами.

<http://www.npoemp.ru/583.html>

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-5-21-28>

## Оценка эффективности иммунизации населения Санкт-Петербурга против новой коронавирусной инфекции (COVID-19)

М. Г. Дарьина<sup>\*1,2</sup>, А. В. Любимова<sup>2</sup>, Ю. С. Светличная<sup>1,2</sup>, А. С. Захватова<sup>1,2</sup>,  
А. В. Язенок<sup>1</sup>, С. М. Харит<sup>3</sup>, Б. И. Асланов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Медицинский информационно-аналитический центр Комитета по здравоохранению г. Санкт-Петербурга

<sup>2</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

<sup>3</sup> Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА, Санкт-Петербург, Россия

### Резюме

**Актуальность.** Вакцинопрофилактика рассматривается как важнейшее и эффективнейшее средство защиты населения планеты от новой коронавирусной инфекции. **Цель.** Оценить эффективность иммунопрофилактики COVID-19 жителей Санкт-Петербурга. **Материалы и методы.** С использованием данных Федерального регистра лиц, больных COVID-19, и Федерального регистра вакцинированных от COVID-19 осуществлён ретроспективный эпидемиологический анализ кумулятивной инцидентности новой коронавирусной инфекции на территории Санкт-Петербурга за двенадцатимесячный период (с 1 декабря 2020 г. по 30 ноября 2021 г.) среди лиц старше 18 лет, вакцинированных (2 863 050 чел.) и не вакцинированных (1 558 030 чел.) от COVID-19 по состоянию на 01.12.2021. **Результаты.** Установлено, что риск заражения новой коронавирусной инфекцией среди вакцинированных лиц статистически значимо ниже, чем среди не вакцинированных  $RR = 0,11$  (95% ДИ 0,109–0,110;  $p < 0,001$ ). Вакцинированные заболевшие COVID-19 реже нуждались в оказании медицинской помощи в стационарных условиях  $RR = 0,30$  (95% ДИ 0,29–0,30;  $p < 0,001$ ). Также среди вакцинированных летальность была ниже  $RR = 0,35$  (95% ДИ 0,33–0,37;  $p < 0,001$ ). **Заключение.** Установлена достоверная профилактическая эффективность применения отечественных вакцин в виде снижения уровня заболеваемости, частоты развития форм заболевания, требующих стационарного лечения; летальности среди вакцинированных лиц, а соответственно, и нагрузки на здравоохранение Санкт-Петербурга в целом.

**Ключевые слова:** COVID-19, SARS-CoV-2, вакцинация, эффективность, госпитализация, летальность

Конфликт интересов не заявлен.

**Для цитирования:** Дарьина М. Г., Любимова А. В., Светличная Ю. С. и др. Оценка эффективности иммунизации населения Санкт-Петербурга против новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2022;21(5): 21–28. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-5-21-28>

### Evaluation of the Effectiveness of Immunization Saint-Petersburg Population against COVID-19

MG Dar'ina<sup>\*\*1,2</sup>, AV Ljubimova<sup>2</sup>, YuS Svetlichnaja<sup>1,2</sup>, AS Zahvatova<sup>1,2</sup>, AV Jazenok<sup>1</sup>, SM Harit<sup>3</sup>, BI Aslanov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Medical Information and Analytical Center of the Health Committee of Saint Petersburg, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup> North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov of the Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia

<sup>3</sup> Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Disease of the Federal Medical and Biological Agency, Saint Petersburg, Russia

### Abstract

**Relevance.** Vaccination is being replaced by the primary and most effective means of protecting the world's population from a new coronavirus infection. **Aim.** Evaluation of the effectiveness of COVID-19 immunization in Saint-Petersburg. **Materials and methods:** We retrospectively studied the epidemiological data on the cumulative incidence of COVID-19 in St. Petersburg among adults vaccinated (1,558,030 people) and unvaccinated (2,863,050 people) for period from December 01, 2020 to November 30, 2021 on 12.01.2021. We analyzed the data presented in the Federal Register of Persons with COVID-19 and the Federal Register

\* Для переписки: Дарьина Мария Геннадьевна, к. м. н., доцент, заведующая городским координационным организационно-методическим отделом СПб ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр»; доцент кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России. 198095, Санкт-Петербург, ул. Шкапина, д. 30. +7 (812) 576-27-10, +7 (812) 576-22-23 (факс), DaryinaM@spbmiac.ru. © Дарьина М. Г. и др.

\*\* For correspondence: Dar'ina Mariya G., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, head of the city coordination organizational and methodological department of Medical Information and Analytical Centre; Associate Professor Epidemiology Department of North-western state medical university named after I.I. Mechnikov. 30, st. Shkapina, St. Petersburg, 198095, Russia. +7 (812) 576-27-10, +7 (812) 576-22-23 (fax), . © Dar'ina MG, et al.

of Those Vaccinated against COVID-19. **Results.** The risk of COVID-19 infection among vaccinated is statistically significantly lower than among unvaccinated RR = 0.11 (95% CI 0.109–0.110;  $p < 0.001$ ). Infected COVID-19 Vaccinated patients were less likely to need for emergency care/hospitalization RR = 0.30 (95% CI 0.29–0.30;  $p < 0.001$ ). Also among the vaccinated mortality was lower RR = 0.35 (95% CI 0.33–0.37;  $p < 0.001$ ). **Conclusion:** We have established reliable preventive effectiveness of the use of domestic vaccines by reducing morbidity, the frequency of development of forms of the disease requiring inpatient treatment; reducing mortality among vaccinated and, accordingly, reducing the burden on the healthcare system of St. Petersburg.

**Keywords:** COVID-19; SARS-CoV-2; immunoprophylaxis, vaccination, effectiveness, hospitalization, mortality  
No conflict of interest to declare.

**For citation:** Dar'ina MG, Ljubimova AV, Svetlichnaja YuS, et al. Evaluation of the Effectiveness of Immunization Saint-Petersburg Population against COVID-19. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2022;21(5): 21–28 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-5-21-28>

### Введение

В настоящее время борьба с глобальной пандемией COVID-19 продолжается. Введение ограничительных социальных мер для снижения распространения вируса SARS-CoV-2 при подъёмах заболеваемости и главное – вакцинопрофилактика рассматриваются как важнейшие и эффективные средства защиты населения планеты от новой коронавирусной инфекции.

В Санкт-Петербург первые 40 доз вакцины для профилактики COVID-19 поступили в сентябре 2020 г. Именно с применения вакцины «Гам-Ковид-Вак» (Спутник V), разработанной Национальным исследовательским центром эпидемиологии и микробиологии имени Н. Ф. Гамалеи Минздрава России, началось сдерживание роста числа заболевших новой коронавирусной инфекцией по вторую волну пандемии. Регулярные поставки вакцины «Гам-Ковид-Вак» с 15 декабря 2020 г. позволили организовать полномасштабную кампанию по иммунизации жителей Санкт-Петербурга.

В конце декабря 2020 г. в Санкт-Петербурге стала доступна вакцина «ЭпиВакКорона», разработанная ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор»» Роспотребнадзора; в феврале 2021 г. – вакцина «КовиВак» Федерального научного центра исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова Российской академии наук; в августе 2021 г. – вакцина «Спутник Лайт» (аналог первого компонента вакцины «Гам-Ковид-Вак»).

По результатам третьего этапа клинических испытаний вакцины «Гам-Ковид-Вак» её эпидемиологическая эффективность составила 91,6%, защита от развития заболевания COVID-19 средней или тяжёлой степени тяжести – 95% [1]. Эпидемиологическая эффективность вакцины «Спутник Лайт» достигает 80% [2]. Официальная информация об эпидемиологической эффективности вакцин «ЭпиВакКорона» и «КовиВак» отсутствует, так как третий этап клинических испытаний данных иммунобиологических препаратов не завершён.

**Цель исследования** – оценить эффективность иммунопрофилактики новой коронавирусной инфекции (COVID-19) среди жителей Санкт-Петербурга.

### Материалы и методы

По данным, представленным в Федеральном регистре лиц, больных COVID-19, и Федеральном регистре вакцинированных от COVID-19, осуществлен ретроспективный эпидемиологический анализ кумулятивной инцидентности новой коронавирусной инфекции (COVID-19) на территории Санкт-Петербурга с 1 декабря 2020 г. по 30 ноября 2021 г. среди лиц старше 18 лет, вакцинированных (2 710 792 чел.) и не вакцинированных (1 710 288 чел.) от COVID-19 по состоянию на 01.12.2021.

Проведена оценка влияния вакцинации против новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, на заболеваемость, госпитализацию и летальность в различных возрастных группах.

Для статистического подтверждения полученных результатов оценки эффективности вакцинации от COVID-19 использовались показатели относительного риска (relative risk (RR)) и коэффициент защищённости при 95% доверительного интервала (95% ДИ) и уровня значимости  $p$  знак меньше-равно 0,05. Анализ данных проводился с использованием программы Epi Info версия 7,2.

### Результаты и обсуждение

По состоянию на 1 декабря 2021 г. с момента регистрации первого случая новой коронавирусной инфекции на территории Санкт-Петербурга в Федеральном регистре лиц, больных COVID-19, учтены сведения о 727 838 пациентах.

По данным Федерального регистра вакцинированных от COVID-19, с даты начала кампании по вакцинации в Санкт-Петербурге всего вакцинировано 2 710 792 (61,3%) жителей города, из них 78,1% от общего числа лиц в возрасте 18–30 лет; 61,5% лиц возрастной группы 31–40 лет; 66,0% – 41–50 лет; 64,2% – 51–60 лет; 59,0% – старше 60 лет.

Из общего числа вакцинированных лиц вакциной Гам-КОВИД-Вак привито 1 992 168 человек (73,5%), ЭпиВакКорона – 35 955 человек (1,3%), КовиВак – 43 972 человек (1,6%), Спутник Лайт – 638 697 человек (23,6%).

**Таблица 1. Заболеваемость и летальность при новой коронавирусной инфекции COVID-19 на территории Санкт-Петербурга в различных возрастных группах среди вакцинированных и невакцинированных лиц**  
**Table 1. Morbidity and mortality in new coronavirus infection COVID-19 in St. Petersburg in different age groups among vaccinated and unvaccinated persons**

Возрастная группа Age group	Численность населения (чел.) Population (pers.)	Количество случаев COVID-19 Number cases COVID-19			Количество госпитализаций случаев COVID-19 Number of hospitalizations cases COVID-19			Количество умерших случаев COVID-19 Number of deaths cases COVID-19		
		Абс.ч. Number	КИ на 100 тыс.нас. Cumulative incidence (100 000 population)	95% ДИ 95% CI	Абс.ч. Number	%	95% ДИ	Абс.ч. Number	%	95% ДИ 95% CI
18–30	731 749	134 853	18 429	18 339–18516	11 950	8,86	8,71–9,01	146	0,11	0,09–0,13
31–40	1 003 139	164 175	16 366	16 294–16439	18 054	11,00	10,85–11,15	574	0,35	0,32–0,38
41–50	768 990	122 767	15 965	15 883–16047	20 906	17,03	16,82–17,24	1113	0,91	0,86–0,96
51–60	691 719	114 067	16 490	16 403–16578	30 618	26,84	26,59–27,10	2588	2,27	2,18–2,36
60 >	1 225 483	191 976	15 665	15601–15730	97 431	50,75	50,53–50,98	25304	13,18	13,03–13,33
<b>Всего: Total:</b>	<b>4 421 080</b>	<b>727 838</b>	<b>16 463</b>	<b>16 428–16497</b>	<b>178 959</b>	<b>24,59</b>	<b>24,49–24,69</b>	<b>29725</b>	<b>4,08</b>	<b>4,04–4,13</b>
Вакцинированные / Vaccinated										
18–30	548 217	14 484	2642	2600–2685	572	3,95	3,64–4,28	16	0,11	0,07–0,18
31–40	584 462	21 801	3730	3682–3779	747	3,43	3,19–3,69	24	0,11	0,07–0,16
41–50	477 666	19 643	4112	4056–4169	997	5,08	4,78–5,39	49	0,25	0,19–0,33
51–60	414 605	19 360	4670	4606–4734	1 549	8,00	7,63–8,39	155	0,80	0,68–0,94
60 >	685 842	32 584	4751	4701–4802	4 914	15,08	14,73–15,51	1 462	4,49	4,27–4,72
<b>Всего: Total:</b>	<b>2 710 792</b>	<b>107 872</b>	<b>3979</b>	<b>3956–4003</b>	<b>8 779</b>	<b>8,14</b>	<b>7,98–8,30</b>	<b>1 706</b>	<b>1,58</b>	<b>1,51–1,66</b>
Невакцинированные / Unvaccinated										
18–30	183 532	120 369	65 585	65 367–65802	11 378	9,45	9,29–9,62	130	0,11	0,09–0,13
31–40	418 677	142 374	34 006	33 862–34149	17 307	12,16	11,99–12,33	550	0,39	0,36–0,42
41–50	291 324	103 124	35 398	35 225–35572	19 909	19,31	19,07–19,55	1064	1,03	0,97–1,10
51–60	277 114	94 707	34 176	34 000–34353	29 069	30,69	30,40–30,99	2433	2,57	2,41–2,60
60 >	539 641	159 392	29 537	29 415–29659	92 517	58,04	57,80–58,29	23 842	14,96	14,78–15,13
<b>Всего: Total:</b>	<b>1 710 288</b>	<b>619 966</b>	<b>36249</b>	<b>36 177–36 321</b>	<b>170 180</b>	<b>27,45</b>	<b>27,34–27,56</b>	<b>28 019</b>	<b>4,52</b>	<b>4,47–4,57</b>



За период наблюдения кумулятивная инцидентность (КИ) новой коронавирусной инфекции среди всего населения Санкт-Петербурга составила 16 463 на 100 тыс. населения. При этом самый высокий показатель заболеваемости COVID-19 отмечался в возрастной группе 18–30 лет (18 429 на 100 тыс. населения), что может быть связано с вовлечением лиц молодого возраста в эпидемический процесс в третью волну пандемии. Наименьший уровень заболеваемости COVID-19 наблюдался среди пациентов возрастной группы 60 лет и старше (15 665 на 100 тыс. населения). Среди заболевших COVID-19 24,6% (4 048 на 100 тыс. населения) нуждались в медицинской помощи в условиях круглосуточного стационара. Летальность среди всех заболевших составила 4,1%, а среди госпитализированных – 15,3%.

Необходимо сделать акцент, что случаи заболевания новой коронавирусной инфекцией регистрировались также среди лиц, вакцинированных против COVID-19. Однако кумулятивная инцидентность инфекции, вызванной SARS-CoV-2, у вакцинированных была в 9 раз ниже (3 979 на 100 тыс. населения, чем среди невакцинированных лиц (36 249 на 100 тыс. населения, RR = 0,11, 95% ДИ 0,109–0,110;  $p < 0,001$ ).

Исследователи США в своих работах продемонстрировали, что за четырехмесячный период (с 01 января по 30 апреля 2021 г.) COVID-19 заболеваемость среди вакцинированных составила 10 на 100 тыс. вакцинированных [3]; в Великобритании за трехмесячный период (с 8 декабря 2020 г. по 10 марта 2021 г.) – 2 997 на 100 тыс. [4]; в Израиле с 20 декабря 2020 г. по 01 февраля 2021 г. – 1 770 на 100 тыс. [5].

Среди всех пациентов с COVID-19 летальность от всех причин смерти составила 4,08% (672 на 100 тыс. населения), при этом максимальное число умерших отмечалось среди пациентов возрастной группы 60 лет и старше (13,2%). Также регистрировались случаи смерти среди вакцинированных пациентов, показатель летальности у

данной когорты больных составил 1,58%, что почти в 2,8 раза ниже уровня летальности среди невакцинированных пациентов с COVID-19 – 4,52%.

В таблице 1 представлены показатели заболеваемости и летальности при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) на территории Санкт-Петербурга среди вакцинированных и невакцинированных лиц с учетом их возраста.

Для оценки влияния вакцинации от новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, на уровень заболеваемости в различных возрастных группах жителей Санкт-Петербурга учитывалась разность рисков (RD), которая составила 0,32269, что свидетельствует в пользу профилактического мероприятия, которое предотвращает 32 269 случаев заболевания на каждые 100 тыс. населения. При этом расчётное число людей, которых необходимо вакцинировать, чтобы предотвратить 1 случай инфекции (NNT), составило 3,1 чел. (табл. 2).

Кроме того, установлено, что влияние вакцинации на показатели заболеваемости COVID-19 в различных возрастных группах уменьшается с увеличением возраста вакцинированных лиц (см. табл. 2, рис. 1). В то же время среди лиц, не вакцинированных против COVID-19, наибольшая заболеваемость наблюдалась в возрастной группе 18–30 лет, наименьшая – в возрастной группе 60 лет и старше, что, по-видимому, связано с различиями в социальной активности и степени соблюдения мер предосторожности, таких как использование маски.

За период наблюдения в стационары Санкт-Петербурга госпитализировано 178 959 пациентов с COVID-19, что составило 24,59% от общего числа заболевших (95% ДИ 24,49–24,69). Удельный вес вакцинированных лиц, госпитализированных в связи с заболеванием новой коронавирусной инфекцией, составил 4,91% от общего количества госпитализированных пациентов, что в 4 раза ниже, чем по данным, опубликованным в США, – 16,8% [6].

Установлено, что среди заболевших COVID-19 после вакцинации медицинская помощь оказывалась

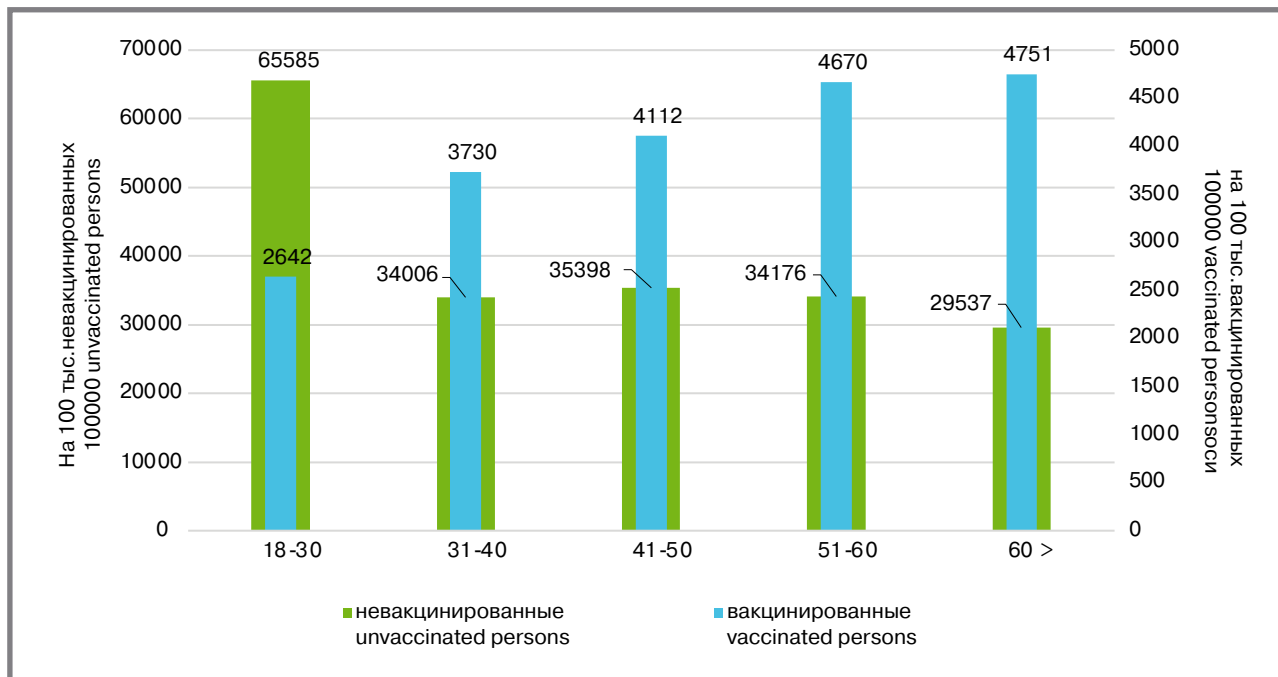
**Таблица 2. Влияние вакцинации против новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, на уровень заболеваемости в различных возрастных группах жителей Санкт-Петербурга**

**Table 2. Effect of vaccination against a new coronavirus infection caused by SARS-CoV-2 on the incidence rate of St. Petersburg residents in different age group**

Возрастная группа Age group	RR	95% ДИ	p	RD	Коэффициент защищённости Protection ratio (%)	NNT
18–30	0,040	0,040–0,041	< 0,001	0,62943	96,0	1,589
31–40	0,110	0,108–0,111	< 0,001	0,30276	89,0	3,303
41–50	0,116	0,114–0,118	< 0,001	0,31286	88,4	3,196
51–60	0,137	0,135–0,139	< 0,001	0,29507	86,3	3,389
60 >	0,161	0,159–0,163	< 0,001	0,24786	83,9	4,035
Всего: Total:	<b>0,110</b>	<b>0,109–0,110</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>0,32269</b>	<b>89,0</b>	<b>3,099</b>



**Рисунок 1. Кумулятивная инцидентность новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, среди вакцинированных и невакцинированных лиц в различных возрастных группах**  
**Figure 1. Cumulative incidence of new SARS-CoV-2 coronavirus infection among vaccinated persons and unvaccinated persons in different age groups**



в стационарных условиях 8,14% пациентам (95% ДИ 7,98–8,30), без вакцинации в 3,4 раза больше – 27,45% пациентам (95% ДИ 27,34–27,56), RR = 0,30 (95% ДИ 0,29–0,30;  $p < 0,001$ ). Соотношение лиц, вакцинированных и госпитализированных, к лицам, не вакцинированным и госпитализированным, составило 1:19, удельный вес госпитализированных вакцинированных лиц от общего количества госпитализированных для лечения новой коронавирусной инфекции – 4,91.

Риск развития форм новой коронавирусной инфекции, требующих лечения в условиях круглосуточного стационара, среди вакцинированных лиц статистически значимо ниже по сравнению

с невакцинированными во всех возрастных группах (табл. 3).

Отмечается рост удельного веса госпитализированных пациентов с COVID-19 при увеличении возраста заболевших как в группе невакцинированных, так и в группе вакцинированных. Так, в группе лиц, вакцинированных от COVID-19, удельный вес госпитализированных статистически значимо увеличивался среди пациентов в возрасте старше 40 лет (рис. 2).

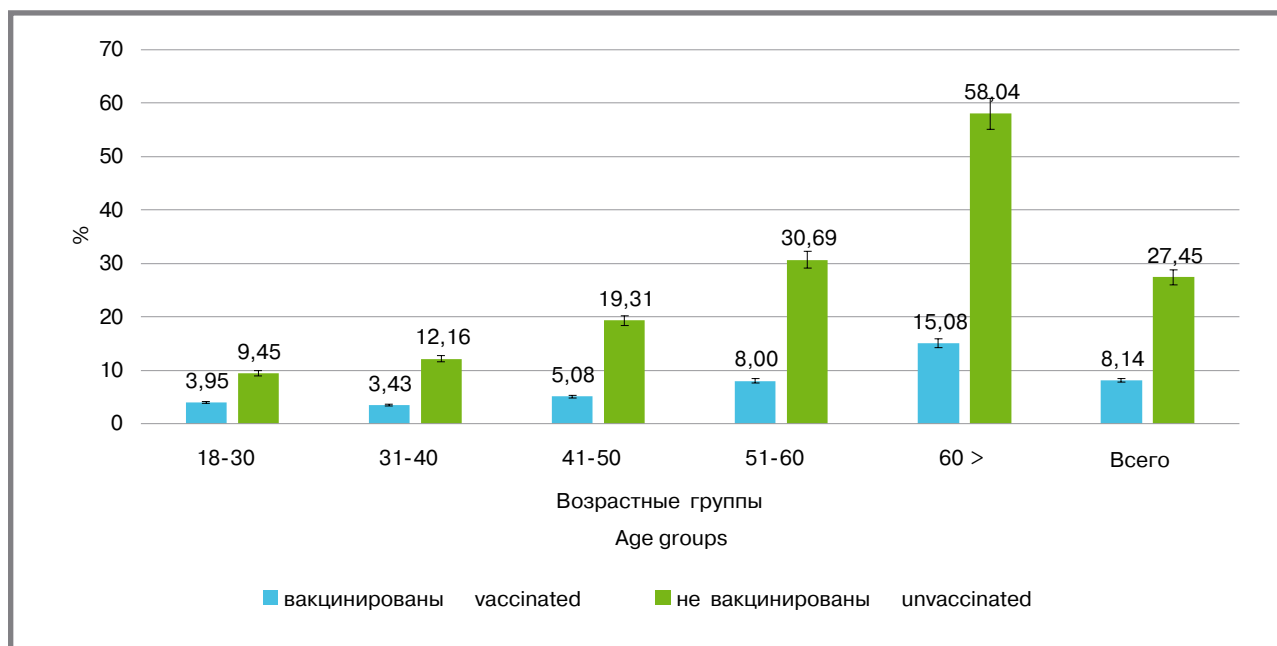
За период наблюдения среди заболевших COVID-19 летальный исход зафиксирован у 29 725 человек, показатель летальности составил 4,08% (95% ДИ 4,04–4,13): среди невакцинированных – 4,52%

**Таблица 3. Влияние вакцинации против новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, на госпитализацию в различных возрастных группах**  
**Table 3. Effect of vaccination against new SARS-CoV-2 coronavirus infection on hospitalization in different age groups**

Возрастная группа Age group	OR	95% ДИ 95% CI	p	% госпитализированных вакцинированных лиц от общего количества госпитализированных % of hospitalized vaccinated persons from the total number of hospitalized persons
18–30	0,42	0,36–0,45	<0,001	4,79
31–40	0,28	0,26–0,30	<0,001	4,14
41–50	0,26	0,25–0,28	<0,001	4,77
51–60	0,26	0,25–0,27	<0,001	5,06
60 >	0,26	0,25–0,27	<0,001	5,04
Всего: Total:	0,30	0,29–0,30	<0,001	4,91

**Рисунок 2. Удельный вес госпитализированных пациентов с COVID-19 среди вакцинированных и невакцинированных в различных возрастных группах**

**Figure 2. Proportion of hospitalized patients with COVID-19 among vaccinated and unvaccinated patients in different age groups**



(95% ДИ 4,47–4,57), среди вакцинированных – 1,58% (95% ДИ 1,51–1,66), RR = 0,35 (95% ДИ 0,33–0,37;  $p < 0,001$ ).

Аналогичные результаты были получены при анализе летальности от COVID-19 за в 32 странах, включая европейские страны и Израиль, при заявленной 72% эффективности вакцинации в защите от летального исхода [7].

В Санкт-Петербурге удельный вес летальных исходов среди вакцинированных лиц составил 5,74% от общего количества умерших пациентов с COVID-19. Риск летального исхода у вакцинированных лиц статистически значимо ниже по сравнению с невакцинированными во всех возрастных группах, за исключением лиц в возрасте 18–30 лет

(табл. 4, рис. 4). В данной возрастной группе летальность одинаковая и самая низкая как среди вакцинированных, так и среди не вакцинированных.

В группе лиц, невакцинированных от COVID-19, максимальный показатель летальности отмечался в возрастной группе старше 60 лет и составил 14,96%, что в три раза выше показателя летальности в той же возрастной группе среди вакцинированных лиц – 4,49%. Таким образом, вакцинация предотвращала риск летального исхода в этой возрастной группе на 65% (рис. 3).

В ряде исследований отмечено, что у вакцинированных заболевание COVID-19 протекает преимущественно в бессимптомной и легкой форме [3,5,9,10]. В то же время исследователи из США показали, что

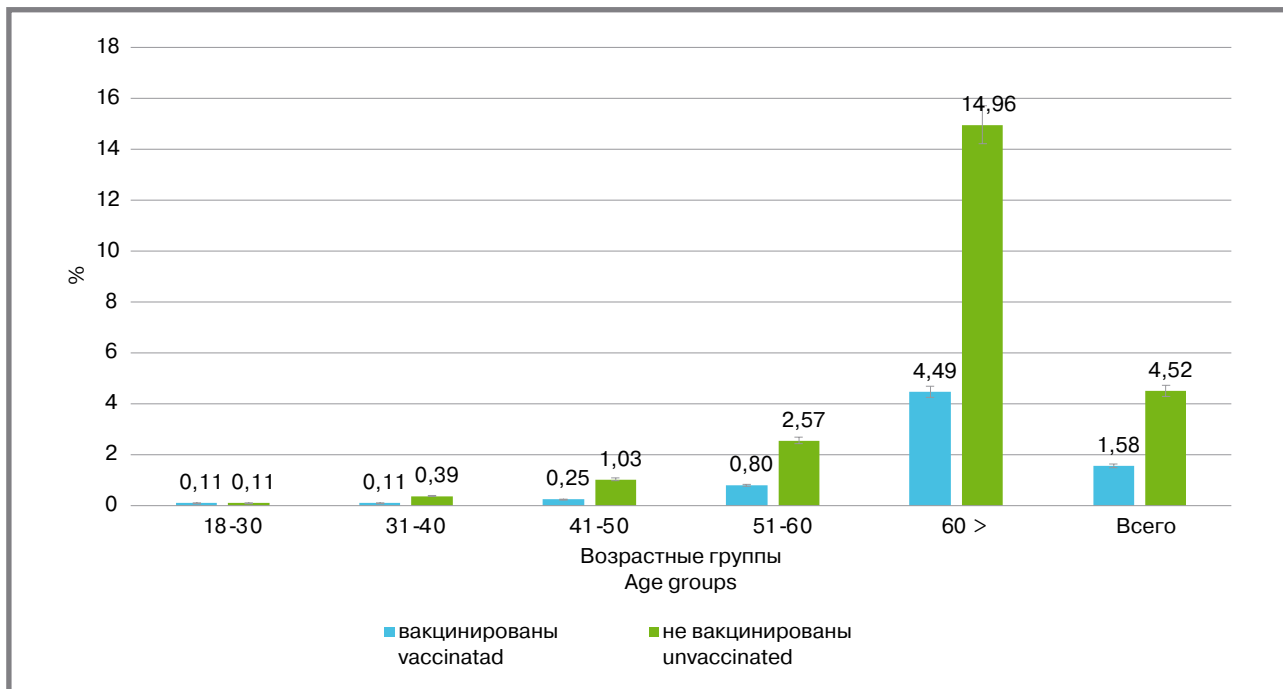
**Таблица 4. Влияние вакцинации против новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, на летальность в различных возрастных группах**

**Table 4. Effect of vaccination against a new coronavirus infection caused by SARS-CoV-2 on mortality in different age groups**

Возрастная группа / Age groups	RR	95% ДИ / 95% CI	p	% летальных исходов у вакцинированных лиц от общего количества летальных исходов пациентов с COVID-19 / % of deaths in vaccinated persons of the total number of deaths in patients with COVID-19
18–30	1,02	0,61–1,72	0,93	10,96
31–40	0,28	0,19–0,43	<0,001	4,18
41–50	0,24	0,18–0,32	<0,001	4,40
51–60	0,31	0,27–0,37	<0,001	5,99
60 >	0,30	0,28–0,32	<0,001	5,78
Всего: / Total:	0,35	0,33–0,37	<0,001	5,74

**Рисунок 3. Удельный вес летальных исходов пациентов с COVID-19 среди вакцинированных и невакцинированных в различных возрастных группах**

**Figure 3. Proportion of COVID-19 patient deaths among vaccinated and unvaccinated patients in different age groups**



вакцинация против COVID-19 положительно влияет, в том числе, и на смертность, не связанную с данным заболеванием. Авторы оценили электронные медицинские карты 6,4 млн вакцинированных в США и сравнили их с 4,6 млн невакцинированных людей с аналогичными демографическими и географическими характеристиками за более чем семи-месячный период (с 14 декабря 2020 г. по 31 июля 2021 г.). В ходе исследования обнаружено, что у реципиентов вакцины Pfizer уровень смертности после первого этапа вакцинации составил 4,2, а после второго этапа – 3,5 на 1000 человек в год соответственно по сравнению с 11,1 в группе непривитых. В то же время у реципиентов вакцины Moderna после первой прививки смертность составила 3,7 человек на 1000 населения в год, после второй – 3,4; в группе непривитых – 11,1 на 1000 человек в год. У привитых вакциной J&J смертность находилась на уровне 8,4 на 1000 человек в год, среди непривитых – 14,7 [8].

В ряде работ приводятся факторы, влияющие на вероятность заражения SARS-CoV-2 вакцинированных, такие как принадлежность к мужскому полу, наличие ослабленной иммунной системы [11], сопутствующие заболевания, высокая вирусная нагрузка, мутированные штаммы возбудителя [12–15], несоблюдение основных

профилактических мер (социальное дистанцирование и использование масок в общественных местах) [16], курение [17].

Таким образом, установлена достоверная профилактическая эффективность применения отечественных вакцин в виде снижения уровня заболеваемости, частоты развития форм заболевания, требующих стационарного лечения; летальности среди вакцинированных лиц, а соответственно и нагрузки на здравоохранение Санкт-Петербурга в целом.

### Заключение

Среди лиц, вакцинированных против COVID-19, кумулятивная инцидентность новой коронавирусной инфекцией в 9 раз ниже по сравнению с невакцинированными.

Риск развития форм новой коронавирусной инфекции, требующих лечения в условиях круглосуточного стационара, среди вакцинированных лиц статистически значимо ниже по сравнению с невакцинированными во всех возрастных группах.

Риск летального исхода у вакцинированных лиц статистически значимо ниже по сравнению с невакцинированными во всех возрастных группах, за исключением лиц в возрасте 18–30 лет.

### Литература/References

1. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, et al. 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. *Lancet* 397 (10275) p. 671–681. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00234-8.

## Original Articles

2. Tikhvatulin AI, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, et al. An open, non-randomised, phase 1/2 trial on the safety, tolerability, and immunogenicity of single-dose vaccine Sputnik Light for prevention of coronavirus infection in healthy adults. *Lancet Reg Health Eur.* 2021, 11:100241.
3. CDC COVID-19 Vaccine Breakthrough Case Investigations Team. COVID-19 vaccine breakthrough infections reported to CDC – United States, January 1 – April 30, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021, 28 May; 70 (21): p. 792–793.
4. Menni C, Klaser K, May A, et al. Vaccine side-effects and SARS-CoV-2 infection after vaccination in users of the COVID Symptom Study app in the UK: a prospective observational study. *Lancet Infect Dis.* 2021, p. 939–949. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00224-3.
5. Dagan N, Barda N, Kepten E, et al. Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *N Engl J Med.* 2021, Apr 15; 384(15):1412–1423. doi: 10.1056/NEJMoa2101765.
6. Tenforde MW, Embi PJ, Levy ME, et al. Influenza and Other Viruses in the Acutely Ill (IVY) Network. Association Between mRNA Vaccination and COVID-19 Hospitalization and Disease Severity. *JAMA.* 2021;326:2043–54. doi:10.1001/jama.2021.19499.
7. Jabłońska K, Aballéa S, Toumi M. The real-life impact of vaccination on COVID-19 mortality in Europe and Israel. *Public Health.* 2021. Sep;198:230–237. DOI: 10.1016/j.puhe.2021.07.037
8. Xu S, Heing-Becker I, Zhang J, et al. COVID-19 Vaccination and Non-COVID-19 Mortality Risk - Seven Integrated Health Care Organizations, United States, December 14, 2020–July 31, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021 Oct 29;70(43):1520–1524.
9. Vaishya R, Gupta BM, Kappi M, et al. Symptomatic post-vaccination SARS-CoV-2 infections in healthcare workers – A multicenter cohort study. *Diabetes Metab Syndr.* 2021 Oct 4; 15 (6):102306.
10. Rovida F, Esposito GL, Rissone M, et al. SARS-CoV-2 vaccine breakthrough infections with the alpha variant are asymptomatic or mildly symptomatic among health care workers. *Nat Commun.* 2021 Oct 15; 12 (1): 6032.
11. Liu C, Sun H, Yi Y, Shen W, et al. Retrospective Analysis of COVID-19 mRNA Vaccine Breakthrough Infections – Risk Factors and Vaccine Effectiveness // medRxiv [Preprint]. 2021 Oct 7:2021.10.05.21264583.
12. Brown CM, Vostok J, Johnson H, et al. Outbreak of SARS-CoV-2 Infections, Including COVID-19 Vaccine Breakthrough Infections, Associated with Large Public Gatherings - Barnstable County, Massachusetts, July 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021 Aug 6;70(31):1059–1062.
13. Naito T, Yan Yan, Yoko Tabe, et al. Real-world evidence for the effectiveness and breakthrough of BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine at a medical center in Japan. *Hum Vaccin Immunother.* 2021 Oct 6:1–2.
14. Hacisuleyman E, Hale C, Saito Y, et al. Vaccine Breakthrough Infections with SARS-CoV-2 Variants. *N Engl J Med.* 2021 Jun 10; 384(23):2212–2218.
15. Jain VK, Yengar KP, Ish P. Elucidating causes of COVID-19 infection and related deaths after vaccination. *Diabetes Metab Syndr.* 2021 Sep-Oct; 15 (5): 102212. doi: 10.1016/j.dsx.2021.102212. Epub 2021 Jul 15.
16. Wang R, Chen J, Hozumi Yu, et al. Emerging vaccine-breakthrough SARS-CoV-2 variants. *ArXiv.* 2021 Sep 9: arXiv:2109.04509v1.
17. Wang L, Wang QQ, Pamela BD, et al. Increased risk for COVID-19 breakthrough infection in fully vaccinated patients with substance use disorders in the United States between December 2020 and August 2021. *World Psychiatry.* 2021 Oct 5.

## Об авторах

- **Мария Геннадьевна Дарьина** – к. м. н., доцент, заведующая городским координационным организационно-методическим отделом Санкт-Петербургского Медицинского информационно-аналитического центра; доцент кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии Северо-Западного государственного медицинского университета имени И. И. Мечникова. +7 (812) 576-27-10, +7 (812) 576-22-23 (факс), DaryinaM@spbmiac.ru. ORCID 0000-0002-6642-4717.
- **Анна Викторовна Любимова** – профессор кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии Северо-Западного государственного медицинского университета имени И. И. Мечникова. +7 (812) 544-22-94, lubimova@gmail.com. ORCID 0000-0001-6765-5122.
- **Юлия Сергеевна Светличная** – начальник сектора госпитальной эпидемиологии городского координационного организационно-методического отдела Санкт-Петербургского Медицинского информационно-аналитического центра; доцент кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии Северо-Западного государственного медицинского университета имени И. И. Мечникова. YSvetlichnaya@spbmiac.ru. ORCID 0000-0002-5001-0210.
- **Анастасия Сергеевна Захватова** – врач-методист сектора госпитальной эпидемиологии городского координационного организационно-методического отдела Санкт-Петербургского Медицинского информационно-аналитического центра; аспирант кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии Северо-Западного государственного медицинского университета имени И. И. Мечникова. AZahvatova@spbmiac.ru. ORCID 0000-0002-7795-430X.
- **Аркадий Витальевич Язенок** – директор Санкт-Петербургского Медицинского информационно-аналитического центра. AYazenok@spbmiac.ru. ORCID 0000-0002-1334-8191.
- **Сусанна Михайловна Харит** – руководитель отдела профилактики инфекционных болезней клинического отдела Санкт-Петербургского детского научно-клинического центра инфекционных болезней. Kharit-s@mail.ru. ORCID 0000-0002-2371-2460.
- **Батырбек Исмаелович Асланов** – заведующий кафедрой эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии Северо-Западного государственного медицинского университета имени И. И. Мечникова. batyra@mail.ru. ORCID 0000-0002-6890-8096.

Поступила: 09.06.2022. Принята к печати: 09.09.2022.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

## About the Authors

- **Mariya G. Dar'ina** – Cand Sci. (Med.), Associate Professor, head of the city coordination organizational and methodological department, Saint Petersburg Medical Information and Analytical Centre; Associate Professor Epidemiology Department of North-western state medical university named after I.I. Mechnikov. +7 (812) 576-27-10, +7 (812) 576-22-23 (fax), DaryinaM@spbmiac.ru. ORCID 0000-0002-6642-4717.
- **Anna V. Lyubimova** – Professor at the Epidemiology Department of North-western state medical university named after I.I. Mechnikov. +7 (812) 544-22-94, lubimova@gmail.com. ORCID 0000-0001-6765-5122.
- **Yuliya S. Svetlichnaya** – head of the hospital epidemiology sector of the city Medical Information and Analytical Centre; Associate Professor of Epidemiology Department of North-western state medical university named after I.I. Mechnikov. YSvetlichnaya@spbmiac.ru. ORCID 0000-0002-5001-0210.
- **Anastasiya S. Zahvatova** – physician-methodist of the hospital epidemiology sector of the St. Petersburg Medical Information and Analytical Centre; postgraduate of Epidemiology Department of North-western state medical university named after I.I. Mechnikov. AZahvatova@spbmiac.ru. ORCID 0000-0002-7795-430X.
- **Arkadij V. Yazenok** – director of the St. Petersburg Medical Information and Analytical Centre. AYazenok@spbmiac.ru. ORCID 0000-0002-1334-8191.
- **Susanna M. Harit** – head of the Department of prevention infectious diseases of the Clinical Department of St. Petersburg Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Disease. Kharit-s@mail.ru. ORCID 0000-0002-2371-2460.
- **Batyrbek I. Aslanov** – head of the Epidemiology Department of North-western state medical university named after I.I. Mechnikov. batyra@mail.ru. ORCID 0000-0002-6890-8096.

Received: 09.06.2022. Accepted: 09.09.2022.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-5-29-37>

## Оценка эффективности вакцинации Спутником V от COVID-19 сотрудников ОАО «Российские железные дороги»

Н. А. Костенко\*<sup>1,2</sup>, Е. А. Жидкова<sup>1,6</sup>, А. А. Горяев<sup>1</sup>, И. В. Шаньгин<sup>1</sup>, Д. А. Халтурина<sup>3</sup>, Ю. Н. Матвеев<sup>4</sup>, В. В. Устюжанин<sup>5</sup>, К. Г. Гуревич<sup>6,7</sup>

<sup>1</sup> ОАО «Российские железные дороги»

<sup>2</sup> ФГБУ «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н. Ф. Измерова»

<sup>3</sup> ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России

<sup>4</sup> Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского

<sup>5</sup> Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики»

<sup>6</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

<sup>7</sup> ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы»

### Резюме

**Актуальность.** Эффективность вакцинации работающего населения от COVID-19 в российских условиях изучена недостаточно. **Цель.** Целью исследования является оценка эффективности вакцинации Гам-КОВИД-Вак (Спутником V) среди работающего населения на примере ОАО «РЖД». **Материалы и методы.** Исследование эффективности вакцинации Спутником V среди работников ОАО «РЖД» в период с 21 января до 31 ноября 2021 г. было проведено методом Кокс-регрессии. **Результаты и обсуждение.** С учётом социально-демографических факторов, эффективность вакцинации против COVID-19 составила для двух прививок Спутника V – 97,8% (95% ДИ 97,8–97,9%), для одной прививки Спутника V или Спутника Лайт – 91,9% (95% ДИ 91,6–92,2%), для ревакцинации Спутником V – 97,9% (95% ДИ 97,6–98,1%). Эффективность вакцинации против COVID-19 с госпитализацией составила для Спутника V – 97,5% (95% ДИ 97,1–97,9%), для одной прививки – 86,1% (95% ДИ 83,7–88,1%), для ревакцинации – 98,2% (95% ДИ 96,3–99,2%). Эффективность вакцинации двумя прививками Спутника V против COVID-19 с летальным исходом оказалась на уровне 95,2% (95% ДИ 93,1–96,6%), а одной прививки – 94,8% (95% ДИ 89–97,6%). Высокая эффективность вакцинации могла быть связана с достаточно молодым возрастным составом работников «РЖД». **Выводы.** Исследование показало высокую эффективность вакцинации Спутником V против COVID-19 среди работающего населения.

**Ключевые слова:** вакцинация, COVID-19, работающие, Спутник-V, ОАО «Российские железные дороги», наблюдательное исследование

Конфликт интересов не заявлен.

**Для цитирования:** Костенко Н. А., Жидкова Е. А., Горяев А. А. и др. Оценка эффективности вакцинации сотрудников ОАО «Российские железные дороги» в период с 21 января до 31 ноября 2021 г. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2022;21(5): 29–37. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-5-29-37>

### Evaluation of the Effectiveness of Vaccination of Russian Railways employees

NA Kostenko\*<sup>1,2</sup>, EA Jidkova<sup>1,6</sup>, AA Goriaev<sup>1</sup>, IV Shangin<sup>1</sup>, DA Khaltourina<sup>3</sup>, YN Matveyev<sup>4</sup>, VV Ustyuzhanin<sup>5</sup>, KG Gurevich<sup>6,7</sup>

<sup>1</sup> JSC "Russian Railways", Russia

<sup>2</sup> Federal Research Budgetary Scientific Institution "Izmerov Research Institute of Occupational Health", Russia

\* Костенко Наталья Алексеевна, ОАО «Российские железные дороги», начальник отдела планирования и организации медицинской помощи Центральной дирекции здравоохранения; м.н.с. ФГБУ «НИИ медицины труда имени академика Н. Ф. Измерова». +79263541918, HYPERLINK "mailto:KostenkoNA@dmo.org" KostenkoNA@dmo.org.rzd.ru

\*\* For correspondence: Kostenko Natalya A., Cand. Sci. (Med.), Head of the Department for Planning and Organization of Medical Care of the Central Directorate of Health, JSC «Russian Railways», Malaya Gruzinskaya Ulitsa., 52a, building 1, Moscow, 123557, Russia. +7 (926) 354-19-18, KostenkoNA@dmo.org.rzd.ru. ©Kostenko NA, et al.



<sup>3</sup> Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of Ministry of Health of the Russian Federation, Russia

<sup>4</sup> Moscow Regional Research and Clinical Institute, Russia

<sup>5</sup> National Research University Higher School of Economics, Russia

<sup>6</sup> The Moscow State University of Medicine and Dentistry, Russia

<sup>7</sup> Research Institute of Health Organization and Medical Management of the Moscow City Health Department, Russia

#### Abstract

**Relevance.** The effectiveness of vaccination of the working population against COVID-19 in the Russian background has not been studied enough. **Aim.** To evaluate the effectiveness of vaccination of the working population with Gam-COVID-Vak (Sputnik V) in the Russian Railways as an example. **Materials & Methods.** The effectiveness of vaccination with Sputnik V among employees of Russian Railways in the period from January 21 to November 31, 2021 was performed with the Cox regression method. **Results.** The effectiveness of Sputnik V against COVID-19 infection with was 97.8% (95% CI 97.8–97.9%) for two doses, 91.9% (95% CI 91.6–92.2%) for a single dose, and 97.9% (95% CI 97.6–98.1%) for revaccination, all after socio-demographic factors adjusted. The effectiveness of vaccination against COVID-19 with hospitalization was 97.5% for two doses of Sputnik V (95% CI 97.1–97.9%), 86.1% (95% CI 83.7–88.1%) for a single dose, and 98.2% (95% CI 96.3–99.2%) for revaccination. The effectiveness against lethal COVID-19 was 95.2% (95% CI 93.1–96.6%) for two doses of Sputnik V and 94.8% (95% CI 89–97.6%) for one dose. The high efficiency of vaccination could be associated with a fairly young age composition of the employees of the Russian Railways. **Conclusions.** The study showed the high effectiveness of vaccination with Sputnik V against COVID-19 among the working population.

**Keywords:** vaccination, Covid-19, employees, Sputnik-V, JSC «Russian Railways», observational study  
No conflict of interest to declare.

**For citation:** NA Kostenko, EA, Jidkova AA, Gorjaev, et al. Evaluation of the effectiveness of vaccination of Russian Railways employees in the period from January 21 to November 31, 2021. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2022;21(5): 29–37 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2022-21-5-29-37>

#### Введение

В условиях пандемии COVID-19 в кратчайшие сроки были разработаны и внедрены в клиническую практику новые вакцины. Поэтому оценка эффективности вакцинопрофилактики новой коронавирусной инфекции имеет первостепенное значение как для контроля возможных новых вспышек, так и для разработки дальнейших стратегий контроля пандемий ОРВИ.

Вакцина Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) стала первой российской вакциной, в отношении эффективности которой есть доказательная база, включая данные клинических [1] и наблюдательных исследований в Аргентине [2,3], Венгрии [4], Сербии [5] и России [6].

Что касается пептидной вакцины Эпиваккорона, опубликованы результаты исследования безопасности, реактогенности и иммуногенности вакцины на небольшой группе добровольцев [7], в то время как результаты клинических исследований пока недоступны.

Российская цельновирусная вакцина КовиВак прошла доклинические исследования [8]. Была получена структурная характеристика антигена в вакцине [9]. Проведены первые клинические испытания [10]. Также опубликованы данные об эффективности других аналогичных цельновирусных вакцин [11].

В то же время данных об эффективности вакцинации Спутником V работающего населения в российских условиях недостаточно.

ОАО «Российские железные дороги» (РЖД) – крупнейший работодатель России – считает

сохранение здоровья сотрудников приоритетным направлением своей деятельности.

В соответствии с российским законодательством ОАО «РЖД» собирало сведения о вакцинации сотрудников, благодаря чему появилась возможность проанализировать эффективность иммунизации.

**Цель исследования** – оценка эффективности вакцинации Спутник V (как наиболее массово применяемой вакциной) работающего населения на примере иммунизации сотрудников ОАО «РЖД».

#### Материалы и методы

Исследование эффективности вакцинации работников ОАО «РЖД» проводилось с 21 января до 31 ноября 2021 г., т.е. в период, когда вакцины против COVID-19 были доступны на территории России (Гам-КОВИД-Вак (Спутник V), ЭпиВакКорона, КовиВак), но до появления в России Омикронштамма SARS-CoV-2, который обладал принципиально иными показателями заразности и летальности.

Источником данных стала база данных кадровой службы ОАО «РЖД». При регистрации факта вакцинации сотрудника от COVID-19 фиксировался номер сертификата. Всего в базе данных содержались записи о 695 908 работниках ОАО «РЖД». Выборка с учётом исключений составила 610 687 человек.

Критерии исключения из выборки:

- переболевшие COVID-19 до 21 января 2021 г. в связи с возможным формированием иммунитета;

- сотрудники дочерних и зависимых обществ (в том числе медицинские работники) в связи с отсутствием полных данных о вакцинации среди них;
- вакцинированные другими вакцинами кроме Спутник V в связи с их небольшой численностью;
- работники в возрасте младше 18 лет;
- повторные случаи Covid-19 не учитывались при анализе.

В качестве зависимых переменных были выбраны заболеваемость COVID-19, госпитализация с COVID-19 и смерть от COVID-19.

Вакцинация считалась завершённой через 14 дней после второй прививки в соответствии с мировой практикой, а в случае вакцинации или ревакцинации «Спутником Лайт» (одна прививка Спутник V) – через 14 дней после прививки.

В ходе анализа в одну группу были объединены работники компании, привитые вакциной Спутник Лайт, а также те, кто был вакцинирован Спутником V, но заболел после первой прививки и не закончил курс вакцинации.

Ревакцинация Спутником V и Спутником Лайт рассматривалась вместе.

Эффективность вакцинации была рассчитана по стандартной для наблюдательных исследований формуле:

$$VE = 1 - ОШ$$

где

VE – эффективность вакцинации;

ОШ – отношение шансов вакцинированных и невакцинированных.

Расчёты были выполнены в программах SPSS и R.

Для анализа эффективности вакцинации с учетом демографических характеристик, как и в ряде других наблюдательных исследований эффективности вакцинации от COVID-19, была использована Кокс-регрессия, в которой

учитывается переменная времени (выживаемость без исхода с 21 января 2021 г. до конца исследования). Показатель В(Exp) в регрессиях представляет собой ОШ. Визуализация данных была также проведена при помощи Кокс-регрессии.

В качестве порога значимости было принято  $p < 0,05$ .

В качестве потенциальных предикторов были использованы пол (1 – мужчины, 2 – женщины), возраст и переменная «Категория работника» (рабочий, служащий, специалист, руководитель). Рабочие были приняты в Кокс-регрессии за единицу и коэффициенты других категорий считались относительно рабочих.

Все данные были агрегированы для анализа в обезличенном виде в соответствии со статьей 24 Хельсинкской декларации и пунктом 9 статьи 6 Федерального закона 27 июля 2006 года № 152-ФЗ «О персональных данных».

### Результаты и обсуждение

По состоянию на 31 ноября 2021 г. вакцинировано было 80,2% работников ОАО «РЖД», ревакцинировано – 2,7%, не вакцинировано – 17,2% (табл. 1).

Вакцинами Гам-КОВИД-Вак (Спутником V) было привито 64,2% работников ОАО «РЖД», Спутник Лайт – 14,2%, ЭпиВакКорона – 2,1%, КовиВак – 0,4%, иностранными вакцинами – 0,005%

Ревакцинированы Спутником Лайт были 2,7%, Гам-КОВИД-Вак (Спутником V) – 0,02%. В связи с малыми значениями эти 2 группы были объединены.

В дальнейшем, за рамками данного исследования, охват вакцинацией и ревакцинацией сотрудников ОАО «РЖД» значительно увеличивался.

Всего к концу ноября 2021 г. COVID-19 переболело 12,4% работников (86 443), в том числе 8,1% (53 632 чел.) – в период исследования,

**Таблица 1. Доля вакцинированных среди работников ОАО «РЖД», вошедших в выборку, по состоянию на 31 ноября 2021 г., по видам вакцин**  
**Table 1. The share of vaccinated among the employees of the Russian Railways in the study sample by 31 November 2021**

	N	%
Не привит(а) Not vaccinated	115 303	17,5%
Гам-КОВИД-Вак (Спутник V), 2 прививки Gam-COVID-Vac (Sputnik V), 2 doses	442 438	64,2%
Спутник Лайт или однократная вакцинация Спутник V Sputnik Light or 1 dose of Sputnik V	92 786	14,1%
Ревакцинация Спутником V Revaccination with Sputnik V	18 662	2,8%
ЭпиВакКорона, 2 прививки EpiVacCorona, 2 doses	6282	1,0%
КовиВак, 2 прививки Covivac, 2 doses	2342	0,4%
Иностранная вакцина A foreign vaccine	37	0,005%

## Original Articles

подавляющее большинство из них болели COVID-19 с симптомами. В базе данных отмечено, что 0,4% сотрудников были госпитализированы с COVID-19 (всего 2779 чел., 2305 чел. в период исследования).

Всего задокументированы 310 смертей от COVID-19, в том числе 246 в период исследования. В таблице 2 представлены исходы в зависимости от вакцинального статуса.

**Таблица 2. Заболеваемость, госпитализация и смертность от COVID-19 среди работников ОАО «РЖД» в соответствии с их вакцинальным статусом в период исследования**

**Table 2. Infection, hospitalization and death from COVID-19 by among the employers of the Russian Railways by Sputnik V vaccination status in the study period**

Нет No		COVID-19 COVID-19		Госпитализация с COVID-19 Hospitalization with COVID-19		Смерть от COVID-19 Death from COVID-19	
		Да Yes	Нет No	Да Yes	Нет No	Да Yes	Нет No
Не привит Not vaccinated	N	72 793	42 534	113 474	1853	115 136	190
	%	61,3%	36,9%	98,4%	1,6%	99,8%	0,2%
Спутник V Sputnik V	N	421 698	4176	425 952	192	426 107	36
	%	98,6%	1,4%	99,95%	0,05%	99,99%	0,01%
Спутник V, одна прививка Sputnik V, 1 dose	N	88 913	3874	92 581	206	92 780	7
	%	95,8%	4,2%	99,8%	0,2%	99,99%	0,01%
Ревакцинация Спутником V Revaccination with Sputnik V	N	18 412	250	18 653	9	18 662	0
	%	98,7%	1,3%	99,95%	0,05%	100%	0%

**Таблица 3. Прогнозирование выживаемости сотрудников ОАО «РЖД» без заражения COVID-19, коэффициенты Кокс-регрессии**

**Table 3. Predicted survival of the employers of the Russian Railways without COVID-19 infection by Sputnik V vaccination status, Cox regression coefficients**

	B	Sig.	Exp(B)	95,0% ДИ для Exp(B) 9.5 CI for Exp(B)	
				Нижний Lower	Верхний Upper
Не привит (0) Not vaccinated (0)	-	< 0,001	-	-	-
Спутник V (1) Sputnik V (1)	-3,827	< 0,001	0,022	0,021	0,022
Спутник V, одна прививка (2) Sputnik V, 1 dose (2)	-2,515	< 0,001	0,081	0,078	0,084
Ревакцинация Спутником V (3) Revaccination with Sputnik V (3)	-3,848	< 0,001	0,021	0,019	0,024
Возраст Age	0,083	< 0,001	1,086	1,064	1,109
Пол (М = 1; Ж = 2) Gender (M = 1; F = 2)	0,015	< 0,001	1,015	1,014	1,016
Рабочие (1) Workers (2)	-	< 0,001	-	-	-
Служащие (2) Office workers (2)	-0,613	< 0,001	0,542	0,526	0,558
Специалисты (3) Specialists (3)	-0,429	< 0,001	0,651	0,614	0,690
Руководители (4) Executives (4)	-0,282	< 0,001	0,754	0,730	0,779

Рисунок 1. Выживаемость без заражения COVID-19 среди сотрудников ОАО «РЖД» в зависимости от статуса вакцинации Спутником V

Figure 1. Survival of the employers of the Russian Railways without COVID-19 infection by Sputnik V vaccination

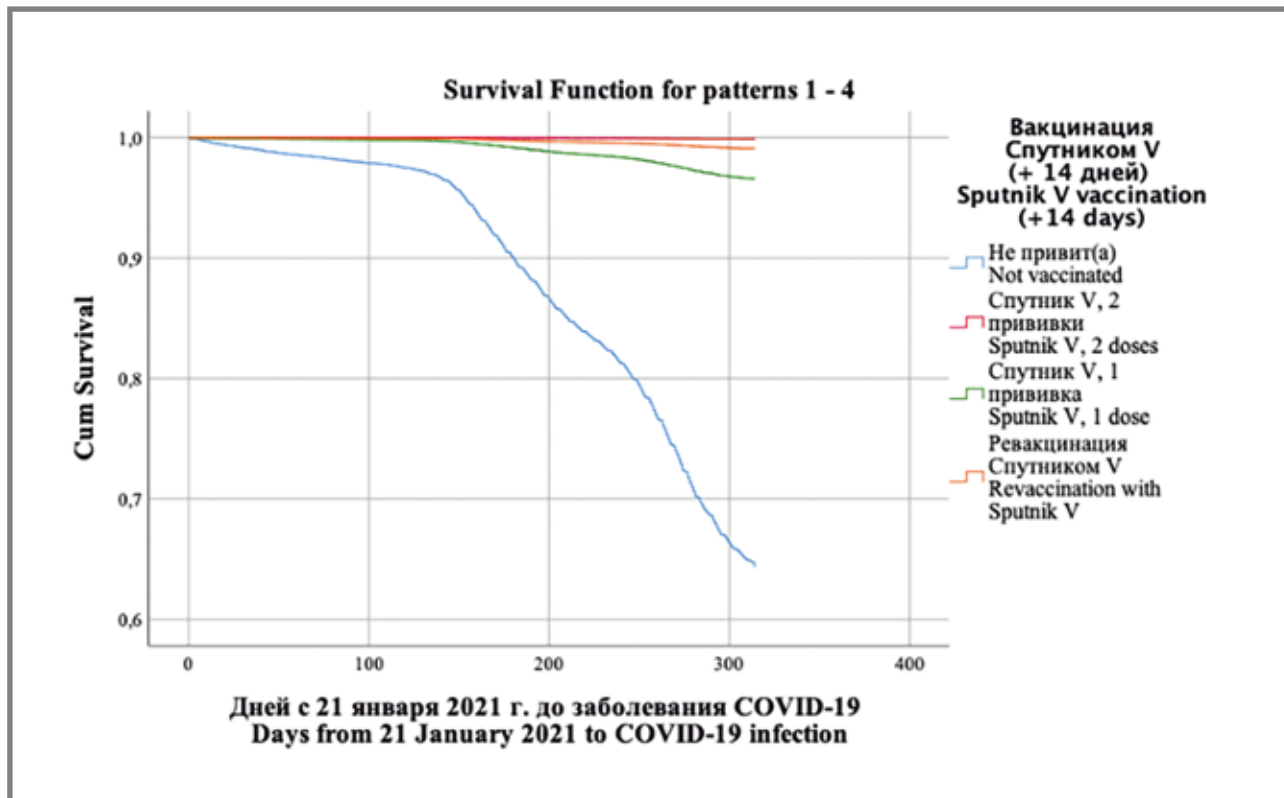


Таблица 4. Прогнозирование выживаемости сотрудников ОАО «РЖД» без COVID-19 с госпитализацией, коэффициенты Кокс-регрессии

Table 4. Predicted survival of the employers of the Russian Railways without COVID-19 with hospitalization by Sputnik V vaccination status, Cox regression coefficients

	B	Sig	Exp(B)	95,0% ДИ для Exp(B) 9.5 CI for Exp(B)	
				Нижний Lower	Верхний Upper
Не привит (0) Not vaccinated (0)	–	< 0,001	–	–	–
Спутник V (1) Sputnik V (1)	-3,693	< 0,001	0,025	0,021	0,029
Спутник V, одна прививка (2) Sputnik V, 1 dose (2)	-1,973	< 0,001	0,139	0,119	0,163
Ревакцинация Спутником V (3) Revaccination with Sputnik V (3)	-4,036	< 0,001	0,018	0,008	0,037
Возраст Age	0,063	< 0,001	1,065	1,061	1,070
Пол (М = 1; Ж = 2) Gender (M = 1; F = 2)	-0,060	0,240	0,942	0,853	1,041
Рабочие (1) Workers (2)	–	< 0,001	–	–	–
Служащие (2) Office workers (2)	-0,611	< 0,001	0,543	0,473	0,623
Специалисты (3) Specialists (3)	-0,350	< 0,001	0,705	0,542	0,917
Руководители (4) Executives (4)	-0,374	< 0,001	0,688	0,593	0,798

## Original Articles

Анализ эффективности вакцинации проводился методом Кокс-регрессии. За временной параметр принят срок от 21 января 2021 г. до наступления исхода (заболевания COVID-19, госпитализации либо смерти от COVID-19), либо до 31 ноября 2021 г. В таблице 3 представлен прогноз выживаемости сотрудников без COVID-19 по регрессионной модели Кокса.

Согласно регрессионной модели Кокса, эффективность вакцинации против COVID-19 с учётом социально-демографических факторов составила:

- для Спутника V – 97,8% (95% ДИ 97,8–97,9%);
- для одной прививки Спутником V или Спутником Лайт – 91,9% (95% ДИ 91,6–92,2%);
- для ревакцинации Спутником V – 97,9% (95% ДИ 97,6–98,1%).

Высокая эффективность вакцинации могла быть связана с достаточно молодым возрастным составом работников ОАО «РЖД». Возраст статистически значимо повышал вероятность заражения COVID-19.

COVID-19 статистически значимо чаще регистрировался среди женщин (Пол = 2), чем среди мужчин (Пол = 1).

С учетом вакцинации, пола и возраста, служащие и специалисты имели более низкие шансы заразиться COVID-19, чем рабочие и руководители. На рисунке 1 представлены кривые выживаемости без COVID-19 в зависимости от вакцинального статуса.

В таблице 4 представлены результаты анализа выживаемости сотрудников ОАО «РЖД» без COVID-19 с госпитализацией с использованием метода Кокс-регрессии.

Согласно регрессионной модели Кокса, эффективность вакцинации против COVID-19 с госпитализацией с учётом социально-демографических факторов составила:

- для Спутника V – 97,5% (95% ДИ 97,1–97,9%);
- для одной прививки Спутником V или Спутником Лайт – 86,1% (95% ДИ 83,7–88,1%);
- для ревакцинации Спутником V – 98,2% (95% ДИ 96,3–99,2%).

Значимым предиктором госпитализации оказался возраст, но не пол. С учётом статуса вакцинации и демографических характеристик рабочие имели повышенный риск попасть в стационар с COVID-19, а служащие – сниженный риск.

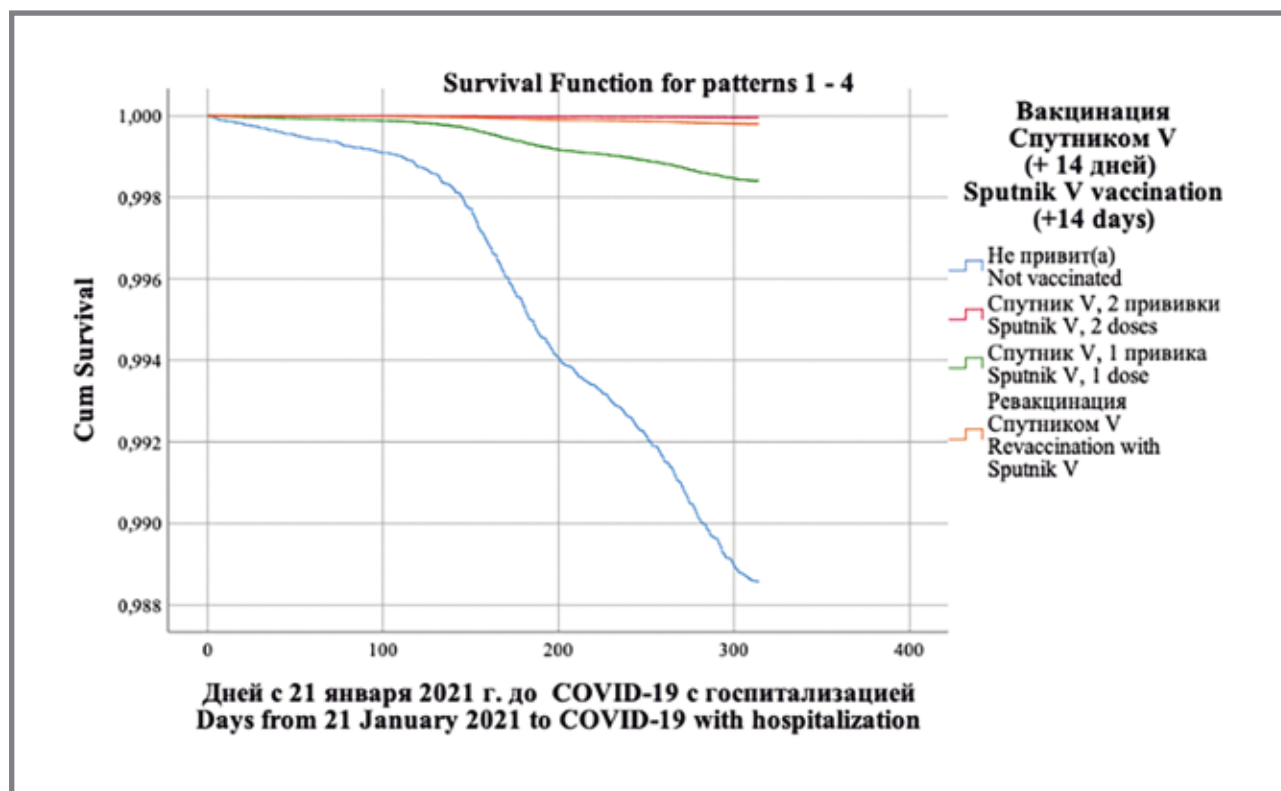
На рисунке 2 представлены кривые выживаемости сотрудников ОАО «РЖД» в зависимости от статуса вакцинации.

В таблице 5 представлены результаты прогнозирования выживания сотрудников ОАО «РЖД» в период исследования без летального COVID-19.

Вакцинация Спутником V статистически значимо снижала риски смерти от COVID-19, при этом её эффективность достигала 95,2% (95% ДИ 93,1–96,6%). Эффективность одной прививки Спутник V составила 94,8% (95% ДИ 89–97,6%).

**Рисунок 2. Выживаемость работников ОАО «РЖД» без COVID-19 с госпитализацией в зависимости от вакцинального статуса**

**Fig. 2. Survival of the employees of the Russian Railways without COVID-19 with hospitalization by Sputnik V vaccination status**





**Таблица 5. Прогнозирование выживаемости сотрудников ОАО «РЖД» без летального COVID-19, коэффициенты Кокс-регрессии**

**Table 5. Predicted survival of the employees of the Russian Railways without lethal COVID-19 by Sputnik V vaccination status, Cox regression coefficients**

	B	Sig.	Exp(B)	95,0% ДИ для Exp(B) 9.5 CI for Exp(B)	
				Нижний Lower	Верхний Upper
Не привит (0) Not vaccinated (0)		< 0,001			
Спутник V (1) Sputnik V (1)	-3,029	< 0,001	0,048	0,034	0,069
Спутник V, одна прививка (2) Sputnik V, 1 dose (2)	-2,959	< 0,001	0,052	0,024	0,110
Ревакцинация Спутником V (3) Revaccination with Sputnik V (3)	-13,633	0,916	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Возраст Age	-0,084	0,541	1,126	1,111	1,142
Пол (М = 1; Ж = 2) Gender (M = 1; F = 2)	0,119	<0,001	0,905	0,703	1,203

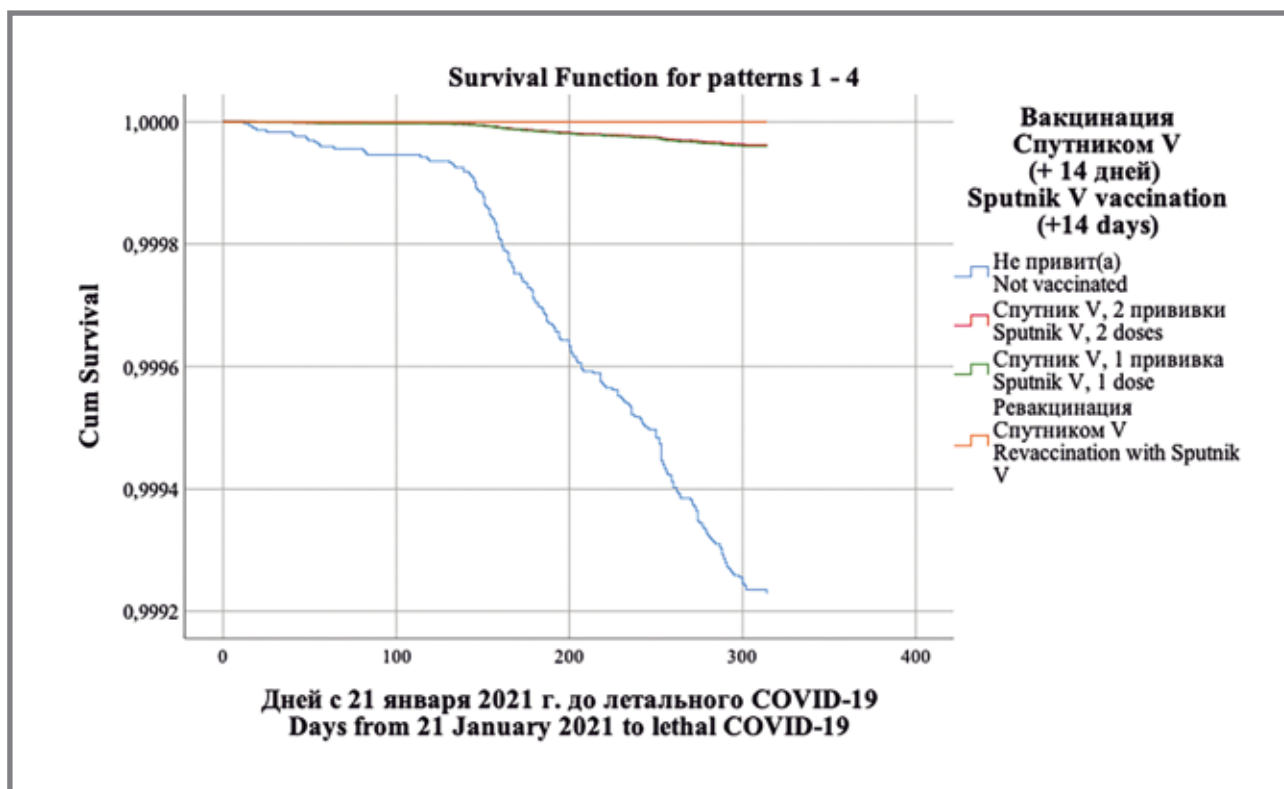
Примечание: анализ воздействия категории работников на вероятность исхода не проводился в связи с малым числом исходов (смертей).  
Note: the analysis of the impact of the category of workers on the probability of outcome was not carried out due to the small number of outcomes (deaths).

В связи с малым числом наблюдений не удалось оценить эффективность ревакцинации Спутником V, при том, что ни один человек не умер от COVID-19 после неё.

Кроме того, статистически значимым предиктором риска смерти от Covid-19 оказался возраст, пол оказался статистически незначимым фактором.

**Рисунок 3. Кокс-регрессия выживаемость без COVID-19 с летальными последствиями среди работников ОАО «РЖД» в зависимости от вакцинального статуса**

**Figure 3. Survival of the employees of the Russian Railways without lethal COVID-19 by Sputnik V vaccination status**



## Original Articles

На рисунке 3 видно, что невакцинированные Спутником V имели значительно более высокие риски смерти от COVID-19, чем вакцинированные.

Так, можно рассчитать приблизительные количества людей, которые не пострадали благодаря вакцинации, путём расчёта риска наступления события в «контрольной» группе (невакцинированные), помноженный на количество вакцинированных. В целом порядка 194 483 человек не заболели благодаря вакцинации, еще 8 633 не были госпитализированы и 885 не умерли (при этом особо отметим, что вакцинация снижает риск смерти на 95,15%).

Пандемия COVID-19 поставила задачу оперативного создания и внедрения в практику эффективных противовирусных вакцин.

Проведённое нами исследование показало, что отечественная вакцина против коронавируса Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) доказала свою эпидемиологическую эффективность в условиях пандемии.

При этом, в соответствии с ожиданиями, вакцинация по полной схеме показала более высокую эффективность, чем одна прививка, а ревакцинация продемонстрировала более высокую эффективность против госпитализации с Covid-19 в сравнении с двумя и, в особенности, с одной прививкой.

На эффективность вакцинации оказывали влияние такие факторы, как возраст и пол, что коррелирует с литературными данными [12,13]. Среди работников ОАО «РЖД» женщины имели несколько более высокий риск заражения COVID-19, но не госпитализации или смерти от COVID-19. Многие исследования показали, что более высокий риск заражения COVID-19 женщин связан с выхаживанием ими больных [14].

Кроме того, мы выявили, что занимаемая должность показывает связь с эффективностью вакцинации. Ранее была показана связь должности сотрудника ОАО «РЖД» с его приверженностью принципам здорового образа жизни и риском развития хронических неинфекционных заболеваний [15]. Подобная связь также может влиять на здоровье человека в целом и, как следствие, на эффективность вакцинации [16].

Особенно важна вакцинация в период пандемии для сотрудников предприятий, работающих в условиях непрерывного производственного цикла, к числу таких предприятий относится ОАО «РЖД». Во время волн подъёма заболеваемости лишь часть сотрудников переводилась на дистанционную

работу (преимущественно офисные работники). Остальные сотрудники продолжали работать, как обычно. В результате снижение объёмов перевозок в условиях пандемии было связано лишь с уменьшением потребности в них. Это свидетельствует об эффективности профилактических мероприятий, проводимых медицинской службой ОАО «РЖД». Отметим, что ранее мы показали эффективность профилактики COVID-19 среди медицинских работников ОАО «РЖД» [17].

Эффективность вакцинации Спутником V против COVID-19 среди сотрудников ОАО «РЖД» оказалась несколько выше, чем, например, в клиническом исследовании Логунова с соавт., включавшем добровольцев в возрасте до 60 лет [1]. Это может быть связано с популяционными особенностями работников ОАО «РЖД», так как выборка исследования не включала лиц из многих групп высокого риска (медицинские, социальные, педагогические работники и др.).

Кроме того, работники ОАО «РЖД» могли обладать более высоким уровнем здоровья в сравнении с россиянами тех же возрастов в связи как с профессиональным отбором (например, машинисты тепловоза), так и с усилиями управления здравоохранения компании по организации профилактических обследований и ведению хронических больных.

Ограничение данного исследования, как и других наблюдательных исследований эффективности вакцинации от COVID-19, заключается в самой природе наблюдательных исследований, отсутствии плацебо-группы.

### Заключение

Проведённое исследование показало эффективность вакцинации против COVID-19 среди работников ОАО «РЖД». Эффект проявлялся в снижении числа заболевших, госпитализаций и смертельных исходов среди привитых по сравнению с непривитыми. При этом две прививки оказались более эффективными, чем одна.

Данное исследование показывает ценность вакцинопрофилактики работающего населения с учётом возможных глобальных вызовов пандемий.

С нашей точки зрения, актуальным для дальнейших исследований является изучение отдалённых последствий заболеваемости COVID-19, а также влияния вакцинации против новой коронавирусной инфекции на заболеваемость и смертность людей от неинфекционных заболеваний.

### Литература

1. Logunov D.Y., Dolzhikova I.V., Shcheblyakov D.V., et al. Gam-COVID-Vac Vaccine Trial Group. 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 // *Lancet*. 2021. Vol. 397, № 10275. P. 671–681. doi:10.1016/S0140-6736(21)00234-8
2. González S., Olszewicki S., Salazar M., et al. Effectiveness of the first component of Gam-COVID-Vac (Sputnik V) on reduction of SARS-CoV-2 confirmed infections, hospitalisations and mortality in patients aged 60–79: a retrospective cohort study in Argentina. *EClinicalMedicine*. 2021. Vol. 40. P. 101126. doi:10.1016/j.eclinm.2021.101126
3. Rearte A., Castell J.M., Rearte R., et al. Effectiveness of rAd26-rAd5, ChAdOx1 nCoV-19, and BBIBP-CorV vaccines for risk of infection with SARS-CoV-2 and death due to COVID-19 in people older than 60 years in Argentina: a test-negative, case-control, and retrospective longitudinal study. *Lancet*. 2022. Vol. 399, № 10331. P. 1254–1264. doi:10.1016/S0140-6736(22)00011-3
4. Vokó Z., Kiss Z., Surján G., et al. Nationwide effectiveness of five SARS-CoV-2 vaccines in Hungary—the HUN-VE study // *Clin. Microbiol. Infect.* 2022. Vol. 28, № 3. P. 398–404. doi:10.1016/j.cmi.2021.11.011
5. Petrović V., Vuković V., Patić A., et al. Immunogenicity of BNT162b2, BBIBP-CorV and Gam-COVID-Vac vaccines and immunity after natural SARS-CoV-2 infection—A comparative study from Novi Sad, Serbia // *PLoS One*. 2022. Vol. 17, № 2. P. e0263468. doi:10.1371/journal.pone.0263468

- Matveeva O, Ershov A. Retrospective Cohort Study of the Effectiveness of the Sputnik V and EpiVacCorona Vaccines against the SARS-CoV-2 Delta Variant in Moscow (June–July 2021). *Vaccines*. 2022. Vol. 10, № 7. P. 984. doi:10.3390/vaccines10070984
- Рыжиков А. Б., Рыжиков Е. А., Боярцева М. П. и др. Простое слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование безопасности, реактогенности и иммуногенности вакцины «ЭпиВакКорона» для профилактики COVID-19 на добровольцах в возрасте 18–60 лет (фаза I–II). *Инфекция и иммунитет*. 2021. Т. 11, № 2. С. 283–296. doi:10.15789/2220-7619-ASB-1699
- Kozlovskaya L.I., Pinaeva A.N., Ignatyev G.M., et al. Long-term humoral immunogenicity, safety and protective efficacy of inactivated vaccine against COVID-19 (CoviVac) in preclinical studies // *Emerg. Microbes Infect.* 2021. Vol. 10, № 1. P. 1790–1806. doi:10.1080/22221751.2021.1971569
- Bagrov D.V., Glukhov G.S., Moiseenko A.V., et al. Structural characterization of  $\beta$ -propiolactone inactivated severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) particles. *Microsc. Res. Tech.* 2022. Vol. 85, № 2. P. 562–569. doi:10.1002/jemt.23931
- Ishmukhametov A.A., Siniugina A.A., Yagovkina N.V., et al. Safety and immunogenicity of inactivated whole virion vaccine CoviVac against COVID-19: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase I/II clinical trial. *medRxiv*. 2022. doi:10.1101/2022.02.08.22270658
- Korang S.K., von Rohden E., Veroniki A.A., et al. Vaccines to prevent COVID-19: A living systematic review with Trial Sequential Analysis and network meta-analysis of randomized clinical trials // *PLoS One*. 2022. Vol. 17, № 1. P. e0260733. doi:10.1186/s13643-020-01516-1
- Shah S., Gui H., Chua P.E.Y., et al. Factors associated with COVID-19 vaccination intent in Singapore, Australia and Hong Kong // *Vaccine*. 2022. Vol. 40, № 21. P. 2949–2959. doi:10.1016/j.vaccine.2022.03.062
- Falahi S., Kenarkoohi A. Host factors and vaccine efficacy: Implications for COVID-19 vaccines. *J. Med. Virol.* 2022. Vol. 94, № 4. P. 1330–1335. doi:10.1002/jmv.27485
- Su Z., Cheshmehzangi A., McDonnell D., et al. Gender inequality and health disparity amid COVID-19 // *Nurs. Outlook*. 2022. Vol. 70, № 1. P. 89–95. doi:10.1016/j.outlook.2021.08.004
- Жидкова Е. А., Гутор Э. М., Вильк М. Ф. и др. Изучение позиции к здоровью и здоровому образу жизни у работников железнодорожной отрасли. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2021. Т. 29, № 52. С. 1350–1357. doi:10.32687/0869-866X-2021-29-52-1350-1357
- Xiao J., Cheung J.K., Wu P., et al. Temporal changes in factors associated with COVID-19 vaccine hesitancy and uptake among adults in Hong Kong: Serial cross-sectional surveys. *Lancet Reg Health West Pac*. 2022. Vol. 23. P. 100441. doi:10.1016/j.lanwpc.2022.100441
- Жидкова Е. А., Костенко Н. А., Горяев А. А., Гуревич К. Г. Особенности заболеваемости и течения COVID-19 у сотрудников ЧУЗ ОАО «РЖД». *Медицина труда и промышленная экология*. 2021. Т. 61, № 8. С. 534–539. doi:10.31089/1026-9428-2021-61-8-534-539

## References

- Logunov D.Y., Dolzhikova I.V., Shcheplyakov D.V., et al. 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. *Lancet*. 2021;397:671–81. doi:10.1016/S0140-6736(21)00234-8
- González S., Olseviczki S., Salazar M., et al. Effectiveness of the first component of Gam-COVID-Vac (Sputnik V) on reduction of SARS-CoV-2 confirmed infections, hospitalisations and mortality in patients aged 60–79: a retrospective cohort study in Argentina. *EclinicalMedicine* 2021; 40: 101126. doi:10.1016/j.eclinm.2021.101126
- Rearte A., Castelli J.M., Rearte R., et al. Effectiveness of rAd26-rAd5, ChAdOx1 nCoV-19, and BBIBP-CoV vaccines for risk of infection with SARS-CoV-2 and death due to COVID-19 in people older than 60 years in Argentina: a test-negative, case-control, and retrospective longitudinal study. *Lancet* 2022; 399: 1254–64. doi:10.1016/S0140-6736(22)00011-3
- Vokó Z., Kiss Z., Surján G., et al. Nationwide effectiveness of five SARS-CoV-2 vaccines in Hungary—the HUN-VE study. *Clin Microbiol Infect* 2022;28:398–404. doi:10.1016/j.cmi.2021.11.011
- Petrović V., Vuković V., Patić A., et al. Immunogenicity of BNT162b2, BBIBP-CoV and Gam-COVID-Vac vaccines and immunity after natural SARS-CoV-2 infection—A comparative study from Novi Sad, Serbia. *PLoS One* 2022; 17: e0263468. doi:10.1371/journal.pone.0263468
- Matveeva O, Ershov A. Retrospective Cohort Study of the Effectiveness of the Sputnik V and EpiVacCorona Vaccines against the SARS-CoV-2 Delta Variant in Moscow (June–July 2021). *Vaccines*. 2022; 10: 984. doi:10.3390/vaccines10070984
- Ryzhikov A.B., Ryzhikov E.A., Bogryantseva M.P., et al. A single blind, placebo-controlled randomized study of the safety, reactogenicity and immunogenicity of the 'EpiVacCorona' Vaccine for the prevention of COVID-19, in volunteers aged 18–60 years (phase I–II). *Infeksiia Immun.* 2021; 11: 283–96. doi:10.15789/2220-7619-ASB-1699
- Kozlovskaya L.I., Pinaeva A.N., Ignatyev G.M., et al. Long-term humoral immunogenicity, safety and protective efficacy of inactivated vaccine against COVID-19 (CoviVac) in preclinical studies. *Emerg Microbes Infect.* 2021; 10: 1790–806. doi:10.1080/22221751.2021.1971569
- Bagrov D.V., Glukhov G.S., Moiseenko A.V., et al. Structural characterization of  $\beta$ -propiolactone inactivated severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) particles. *Microsc Res Tech.* 2022; 85: 562–9. doi:10.1002/jemt.23931
- Ishmukhametov A.A., Siniugina A.A., Yagovkina N.V., et al. Safety and immunogenicity of inactivated whole virion vaccine CoviVac against COVID-19: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase I/II clinical trial. *bioRxiv*. 2022; published online Feb 9. doi:10.1101/2022.02.08.22270658
- Korang S.K., von Rohden E., Veroniki A.A., et al. Vaccines to prevent COVID-19: A living systematic review with Trial Sequential Analysis and network meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS One*. 2022; 17: e0260733. doi:10.1186/s13643-020-01516-1
- Shah S., Gui H., Chua P.E.Y., et al. Factors associated with COVID-19 vaccination intent in Singapore, Australia and Hong Kong. *Vaccine*. 2022; 40: 2949–59. doi:10.1016/j.vaccine.2022.03.062
- Falahi S., Kenarkoohi A. Host factors and vaccine efficacy: Implications for COVID-19 vaccines. *J. Med. Virol.* 2022; 94: 1330–5. doi:10.1002/jmv.27485
- Su Z., Cheshmehzangi A., McDonnell D., et al. Gender inequality and health disparity amid COVID-19. *Nurs Outlook*. 2022; 70: 89–95. doi:10.1016/j.outlook.2021.08.004
- Zhidkova E.A., Gutor E.M., Vilk M.F., et al. The study of attitudes towards health and a healthy lifestyle among employees of the railway industry. *Problems of social hygiene, health care and the history of medicine*. 2021; 29:1350–7. (In Russ). doi:10.32687/0869-866X-2021-29-52-1350-1357
- Xiao J., Cheung J.K., et al. Temporal changes in factors associated with COVID-19 vaccine hesitancy and uptake among adults in Hong Kong: Serial cross-sectional surveys. *Lancet Reg Health West Pac*. 2022; 23: 100441. doi:10.1016/j.lanwpc.2022.100441
- Zhidkova E.A., Kostenko N.A., Goryaev A.A., Gurevich K.G. Peculiarities of the incidence and course of COVID-19 among the employees of the CHUZ JSC «Russian Railways». *Occupational Health and Industrial Ecology*. 2021; 61:534–9. (In Russ). doi:10.31089/1026-9428-2021-61-8-534-539

## Об авторах

- Наталья Алексеевна Костенко** – к. м. н., начальник отдела планирования и организации медицинской помощи Центральной дирекции здравоохранения, ОАО «Российские железные дороги»; м. н. с., НИИ медицины труда имени академика Н. И. Измерова. +7 (926) 354-19-18, KostenkoNA@dmo.org.rzd.ru. <https://orcid.org/0000-0001-6290-6586>.
- Артем Анатольевич Горяев** – заместитель начальника отдела планирования и организации медицинской помощи ОАО «Российские железные дороги». +7 (925) 465-78-91, GoryaevAA@dmo.org.rzd.ru. <https://orcid.org/0000-0003-1620-6233>.
- Иван Владимирович Шангин** – старший инспектор по производственным вопросам отдела планирования и организации медицинской помощи Центральной дирекции здравоохранения ОАО «Российские железные дороги». +7 (499) 260-56-88, shanginiv@dmo.org.rzd.ru. <https://orcid.org/0000-0002-0538-6577>.
- Дарья Андреевна Халтурина** – начальник управления профилактики факторов риска и коммуникационных технологий в здравоохранении ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения. +7 (926) 221-30-24, khaltourina@mednet.ru. <https://orcid.org/0000-0002-1230-9385>.
- Юрий Николаевич Матвеев** – старший лаборант научно-исследовательской лаборатории Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М. Ф. Владимирского. +7 (916) 679-91-41, yumatveyev@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0001-7954-7823>.
- Вадим Витальевич Устюжанин** – стажер-исследователь, Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики». +7 (985) 463-15-50, gimolosttt@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0003-3800-1108>.
- Елена Анатольевна Жидкова** – начальник Центральной дирекции здравоохранения ОАО «Российские железные дороги»; старший преподаватель кафедры ЮНЕСКО «Здоровый образ жизни – залог успешного развития» Московского государственного медико-стоматологического университета им. А. И. Евдокимова. +7 (499) 260-56-86, zhidkovaee@dmo.org.rzd.ru. <https://orcid.org/0000-0002-6831-9486>.
- Константин Георгиевич Гуревич** – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой ЮНЕСКО «Здоровый образ жизни – залог успешного развития», Московского государственного медико-стоматологического университета им. А. И. Евдокимова; ведущий научный сотрудник НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы. +7 (495) 681-88-31, kgurevich@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-7603-6064>.

Поступила: 25.08.2022. Принята к печати: 09.09.2022.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

## About the Authors

- Natalya A. Kostenko** – Cand. Sci. (Med.), Head of the Department for Planning and Organization of Medical Care of the Central Directorate of Health, JSC «Russian Railways»; Junior Research Fellow in the Izmerov Research Institute of Occupational Health. +7 (926) 354-19-18, KostenkoNA@dmo.org.rzd.ru. <https://orcid.org/0000-0001-6290-6586>.
- Artem A. Goryaev** – Deputy Head of the Department of Planning and Organization of Medical Care of the Central Directorate of Healthcare, JSC «Russian Railways». +7 (925) 465-78-91, GoryaevAA@dmo.org.rzd.ru. <https://orcid.org/0000-0003-1620-6233>.
- Ivan V. Shangin** – Senior Inspector for Production Issues of the Department of Planning and Organization of Medical Care of the Central Directorate of Healthcare, JSC «Russian Railways». +7 (499) 260-56-88, shanginiv@dmo.org.rzd.ru. <https://orcid.org/0000-0002-0538-6577>.
- Daria A. Khaltourina** – Head of Department of Risk Factors Prevention and Communication Technologies in Healthcare of Research Institute for Health Organization and Informatics. +7 (926) 221-30-24, khaltourina@mednet.ru. <https://orcid.org/0000-0002-1230-9385>.
- Yury N. Matveev** – Senior Technician of Research Lab, Moscow Regional Research and Clinical Institute. +7 (916) 679-91-41, yumatveyev@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0001-7954-7823>.
- Vadim V. Ustyuzhanin** – trainee researcher, National Research University Higher School of Economics. +7 (985) 463-15-50, gimolosttt@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0003-3800-1108>.
- Elena A. Zhidkova** – Head of the Healthcare Department of JSC «Russian Railways»; Senior Lecturer of the UNESCO Chair «Healthy lifestyle is the key to successful development» of Moscow State University of Medicine and Dentistry. +7 (499) 260-56-86, zhidkovaee@dmo.org.rzd.ru. <https://orcid.org/0000-0002-6831-9486>.
- Konstantin G. Gurevich** – Dr. Sci. (Med.), Professor Head of department UNESCO Chair «Healthy lifestyle is the key to successful development» of Moscow State University of Medicine and Dentistry; Leading Researcher, Research Institute of Health Organization and Medical Management of the Moscow City Health Department. +7 (495) 681-88-31, kgurevich@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-7603-6064>.

Received: 25.08.2022. Accepted: 09.09.2022.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

## Клинико-эпидемиологические особенности течения COVID-19 у детей в периоды подъема заболеваемости в Москве в 2020–2022 годы

Э. Р. Самитова

ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва  
ГБУЗ «Детская городская клиническая больница имени З. А. Башляевой ДЗМ», Москва

### Резюме

**Актуальность.** Пандемия COVID-19 предопределяет актуальность анализа клинико-эпидемиологических особенностей в различные периоды подъема заболеваемости среди детского населения. **Цель.** Выявить клинико-эпидемиологические особенности течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 в Москве среди детей (2020–2022 гг.). **Материалы и методы.** Проведён ретроспективный клинико-эпидемиологический анализ заболеваемости в Москве COVID-19 среди детей за двухлетний период (с 09.03.2020 г. по 30.03.2022 г.). Использованы данные историй болезни 3092 детей с диагнозом U07.1, госпитализированных в инфекционные отделения для детей с COVID-19 ГБУЗ «ДГКБ им. З. А. Башляевой ДЗМ» и материалы отчёта Роспотребнадзора № 970 «Информация о случаях инфекционных заболеваний у лиц с подозрением на новую коронавирусную инфекцию», информационного портала Стопкоронавирус.рф и др. Наличие PHK SARS-CoV-2 было подтверждено методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с обратной транскрипцией. **Результаты и обсуждение.** При анализе проявлений эпидемического процесса COVID-19 среди детского населения Москвы в 2020–2022 гг. выделены пять подъёмов заболеваемости, различавшихся по клинико-эпидемиологическим проявлениям течения COVID-19 в зависимости от геноварианта возбудителя. На протяжении двух лет пандемии имелись существенные различия в возрастной структуре госпитализированных детей. В первый период подъёма заболеваемости (март–июнь 2020 г.) преобладали возрастные группы 7–14 и 14–17 лет, в пятый (январь 2022 г. – март 2022 г.) – дети грудного и младшего возраста. Наиболее часто тяжёлые и критические формы COVID-19 регистрировались при геноварианте дельта за счёт поражения лёгких, реже – при штамме омикрон. Коморбидная патология у детей во все периоды пандемии служила фактором риска тяжёлого течения и неблагоприятного исхода заболевания. На долю детей с коморбидной патологией приходится наибольшее число тяжёлых и критических форм течения COVID-19 в структуре госпитализированных в отделение реанимации. Вовлечённость детей с коморбидной патологией в эпидпроцесс COVID-19 отличалась в каждую волну подъёма заболеваемости: 44,5%, 40%, 22,8%, 16,2%, 37%. В целом сокращалось число детей, госпитализированных в ОПИТ: 3,7%, 4,7%, 4,7%, 3,3%, 3,2%. Благодаря назначению детям из групп риска по тяжёлому течению заболевания вируснейтрализующих моноклональных антител к SARS-CoV-2 в период четвёртой и пятой волн COVID-19 удалось уменьшить количество детей, госпитализированных в ОПИТ, несмотря на высокий подъём заболеваемости, чем в предыдущие волны COVID-19. **Заключение.** Каждый из выделенных пяти подъёмов заболеваемости COVID-19 среди детей имел свои особенности. Удельный вес тяжёлого течения инфекции среди госпитализированных детей составлял 3,7%, 4,7%, 4,7%, 3,3%, 3,3% соответственно волнам подъёма заболеваемости. Во время первых двух волн COVID-19 болезнь протекала в виде ОРВИ (80%). Во вторую волну доля госпитализированных в ОПИТ детей с мультисистемным воспалительным синдромом достигала 57,6%. В третью волну COVID-19 у детей отмечен рост числа случаев двусторонней вирусной пневмонии (34,8%), тяжёлых форм пневмонии (КТ-3-4) у детей с коморбидными заболеваниями. В четвёртый период в структуре госпитализированных в ОПИТ детей дети из группы риска составили 72,3%. В период пятой волны COVID-19 выросло число детей грудного и младшего возраста (49%), госпитализированных в ранние сроки от начала заболевания (44%).

**Ключевые слова:** COVID-19, дети, дети из групп риска, эпидемиологический процесс, SARS-CoV-2

Конфликт интересов не заявлен.

**Для цитирования** Самитова Э. Р. Клинико-эпидемиологические особенности течения COVID-19 у детей в периоды подъёма заболеваемости в Москве в 2020–2022 годы. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2022;21(5): 38–48. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-5-38-48>

\* Для переписки: Самитова Эльмира Растямовна, к.м.н., заместитель главного врача по инфекции ГБУЗ «ДГКБ им. З. А. Башляевой Департамента здравоохранения города Москвы». 125373, Россия, г. Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28. +79852671066, samitova\_rudn@mail.ru. ©Самитова Э. Р.



**Clinical and Epidemiological Features of COVID-19 in Children in Moscow in 2020–2022**

ER Samitova

Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

Children's City Clinical Hospital named after Z. A. Bashlyaeva DZM, Moscow, Russia

**Abstract**

**Relevance.** COVID-19 pandemic predetermines the relevance of the analysis of clinical and epidemiological peculiarities in different periods of morbidity growth in the pediatric population. **Aim.** To identify clinical and epidemiological features of the course of COVID-19 in Moscow among children (2020–2022). **Materials and Methods.** The retrospective clinical and epidemiological analysis of the incidence of COVID-19 among children in Moscow over a two-year period (March 9, 2020 to March 30, 2022) was performed. We used data from case histories of 3092 children diagnosed with U07.1, hospitalized in infectious diseases departments for children with COVID-19 at Bashlyaeva Children's Clinical Hospital of Moscow and materials from Rospotrebnadzor report No 970 «Information about cases of infectious diseases in persons with suspected new coronavirus infection», information portal Stopcoronavirus.rf and others. The presence of SARS-CoV-2 RNA was confirmed by real-time reverse transcription polymerase chain reaction. **Results.** Five upsurges of morbidity differing by clinical and epidemiological manifestations of the course of COVID-19 were distinguished. In the first period of morbidity rise (March–June, 2020) the age groups 7–14 and 14–17 years prevailed, in the fifth period (January 2022–March 2022) infants and young children prevailed. The most frequent severe and critical forms of COVID-19 were registered in the genovariate delta due to lung lesions, less frequently in the omicron strain. Comorbid pathology in children during all periods of the pandemic was a risk factor for severe course and unfavorable outcome of the disease. In general, the number of children hospitalized in intensive care unit (ICU) decreased: 3.7%, 4.7%, 4.7%, 3.3%, 3.2%. Administration of viral neutralizing monoclonal antibodies to SARS-CoV-2 to children at risk for severe disease during the fourth and fifth waves of COVID-19 reduced the number of children hospitalized in the ICU, despite the high morbidity rise than in the previous waves of COVID-19. **Conclusion.** Each of the five identified COVID-19 morbidity bursts among children had its own features. The proportion of severe infection among hospitalized children was 3.7%, 4.7%, 4.7%, 4.7%, 3.3%, 3.3% according to the waves of morbidity rise. During the first two waves of COVID-19, the disease occurred as acute respiratory infections (80%). In the second wave, the proportion of children hospitalized in the ICU with a multisystem inflammatory syndrome reached 57.6%. In the third wave of COVID-19 there was an increase in the number of cases of bilateral viral pneumonia (34.8%), severe forms of pneumonia (CT-3-4) in children with comorbid diseases. In the fourth period the structure of hospitalized children in the ORIT was 72.3% of children from the risk group. During the fifth wave of COVID-19, the number of infants and young children hospitalized increased (49%) in the early period of admission from the onset of the disease (44%).

**Keywords:** COVID-19, children, children at risk, epidemiological process, SARS-CoV-2

No conflict of interest to declare.

**For citation:** Samitova ER. Clinical and Epidemiological Features of COVID-19 in Children in Moscow in 2020–2022. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2022;21(5): 38–48 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-5-38-48>

**Введение**

Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19, болезни, вызванной вирусом SARS-CoV-2, стала глобальной медицинской и экономической катастрофой в масштабах, невиданных за последние 100 лет.

Первые литературные данные свидетельствовали, что доля детей среди заболевших COVID-19 была существенно ниже, чем в других возрастных группах, составляя 1–11% в структуре пациентов с подтвержденной инфекцией, среди них тяжёлые и критические формы наблюдались менее чем в 1%. Кроме того, у детей намного чаще, чем у взрослых, COVID-19 протекал в лёгкой и бессимптомной форме, реже возникала потребность в госпитализации, однако в дальнейшем ситуация изменялась [1–5].

Эпидемиологический процесс пандемии COVID-19 в РФ, как и во всем мире, имел волнообразный

характер. В России было зарегистрировано пять периодов (волн) эпидемиологического подъёма заболеваемости COVID-19. Максимальная заболеваемость была зафиксирована в пятую волну подъёма (10.01.2022–27.02.2022) и составила 905,37 на 100 тыс. населения при средней с 2021 г. по март 2022 г. – 155,3 на 100 тыс. населения. Доля детей в возрасте 0–17 лет в общей структуре заболевших увеличилась с 10% в 2020 г. до 18% в 2022 г. [6–8].

Общее количество подтверждённых случаев новой коронавирусной инфекции в Москве с нарастающим итогом на 20 сентября 2022 г. достигло 3 177 014 человек, из них 330 636 детей (от 0 до 1 года – 45 440; от 2 до 3 лет – 33 084; 4–6 лет – 49 460; 7–14 лет – 142 034; 15–17 лет – 60 618), что составило 10,4% от общего числа заболевших. Госпитализировано в стационар из-за тяжести состояния или из закрытых детских коллективов

\* For correspondence: Samitova Elmira R., Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for infection of the State Medical Institution «Z. A. Bashlyaeva State Clinical Hospital of the Moscow Department of Health». 28 Geroyev Panfilovtsev str., Moscow, 125373, Russia. +7 (985) 267-10-66, samitova\_rudn@mail.ru. © Samitova ER



## Original Articles

16 369 детей (5%), у 101 903 детей (30,8%) зарегистрированы бессимптомные формы течения COVID-19 [7,10,11].

Подъём заболеваемости COVID-19 среди детей наблюдался в период второй волны COVID-19 (с 01.10.2020 г. по 31.12.2020 г.), когда было зарегистрировано 62 014 случаев новой коронавирусной инфекции, что составило 11,9% от общего числа случаев COVID-19 [5–9].

С 01.05.2020 г. по 30.06.2020 г. во время третьей волны COVID-19 отмечался очередной всплеск заболеваемости COVID-19 среди детей, хотя не столь значительный, как в предыдущую волну, – 21 127 детей или 9,1% от общего числа заболевших [11,12].

Так, четвёртый эпидемиологический подъём заболеваемости среди детского населения связан с циркуляцией в тот период геноварианта дельта, пятый – со штаммом омикрон. По данным ВОЗ, в настоящее время циркулирует главным образом штамм коронавируса SARS-CoV-2 омикрон [2,13].

Каждая волна подъёма заболеваемости, вызванной разными штаммами SARS-CoV-2, имеет свои особенности по тяжести течения COVID-19, по вовлечённости в эпидемиологический процесс различных возрастных групп населения. Одним из приоритетных направлений эпидемиологического надзора за COVID-19 является определение групп риска по тяжести заболевания.

С начала пандемии COVID-19 нарастает число публикаций с результатами изучения эпидемиологических и клинических особенностей течения новой коронавирусной инфекции у взрослых, но такой тенденции не видно относительно детского населения [6–9,13–17].

**Цель настоящей работы** – выявить клинико-эпидемиологические особенности течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей (2020–2022 гг.).

**Материалы и методы**

Проведено ретроспективное клинико-эпидемиологическое исследование с целью всесторонней оценки заболеваемости COVID-19 детей в Москве. Использовались данные историй болезни детей, госпитализированных ДГКБ в период пяти волн подъёма заболеваемости COVID-19 (с 09.03.2020 г. по 13.03.2022 г.).

Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов и их законных представителей. Протокол исследования одобрен Этическими комитетами ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора (протокол № 3 от 27.09.2021г.).

В исследовании участвовали 3092 ребенка в возрасте от 1 месяца до 17 лет 11 месяцев и 29 дней с подтверждённым диагнозом COVID-19.

**Критерии включения в исследование**

Дети с диагнозом «Новая коронавирусная инфекция COVID-19» с различными клиническими

формами, лабораторно подтверждённая методом ПЦР и/или ИФА, возраст пациентов от 1 месяца до 17 лет 11 месяцев 29 дней обоих полов, информированное согласие официального представителя пациента на участие в исследовании.

**Критерии исключения**

Возраст пациентов младше 1 месяца или старше 17 лет 11 месяцев 29 дней; досрочная выписка пациента по настоятельной просьбе официального представителя, отказ официального представителя пациента от участия в исследовании в процессе его проведения.

Из электронной базы историй болезни была извлечена следующая информация: пол, возраст пациента, дата заболевания и дата госпитализации, эпидемиологический анамнез, длительность вирусемии, тяжесть заболевания, клиническая форма, коморбидная патология, данные МСКТ органов грудной клетки, перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии, исход (выписан/умер) и дата наступления исхода.

Биологическим материалом для исследования являлись мазки из носа, носоглотки и/или горла на SARS-CoV-2. Исследование биоматериала проводили методом ПЦР в реальном времени.

**Статистическая обработка**

Описательный этап исследования включал расчёт интенсивных и экстенсивных показателей заболеваемости; скорости и темпа прироста/снижения тенденции; длительности госпитализации и пр. Для количественных переменных применялись методы описательной статистики: расчёт среднего значения, дисперсии, стандартного отклонения, стандартной ошибки среднего, доверительного интервала, медианы, 25-го и 75-го процентилей, межквартильного расстояния. Количественные переменные были проверены на нормальность распределения с применением критерия Лиллиефорса. Для качественных переменных применялись расчёт доли и стандартной ошибки доли, 95% доверительного интервала.

Аналитический этап исследования включал использование таблиц сопряжённости, расчёт относительного риска и отношения шансов. Статистическая значимость различий в группах качественных переменных определялась критерием  $\chi^2$  при принятом уровне статистической значимости  $p < 0,05$ . Взаимосвязь между качественными переменными определяли по коэффициенту V Крамера.

Обработка материала проводилась с использованием статистической программы «IBM SPSS V20.0», визуализация данных – «Microsoft Excel 2016».

**Особенность стационара**

В структуру многопрофильного детского стационара ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З. А. Башляевой Департамента

здравоохранения города Москвы входит инфекционный корпус, рассчитанный на 260 инфекционных коек (21 мельцеровский бокс + 155 полубоксов) с наличием 15 реанимационных коек для инфекционных больных. С 09.03.2020 г. в инфекционном корпусе ДГКБ были выделены отделения для госпитализации детей с COVID-19, коечная ёмкость которых менялась в зависимости от масштаба пандемии.

### Результаты и обсуждение

Нами были определены периоды подъёма заболеваемости среди детей, исходя из общих по Москве данных (рис. 1).

Всего выделено 5 эпидемиологических подъёмов (волн) заболеваемости COVID-19: Временной интервал между эпидемиологическими подъёмами заболеваемости составлял от 1,5 до 2 месяцев и возникал благодаря введению ограничительных мероприятий. Противоэпидемические мероприятия могли временно прервать эпидемиологический процесс, но особенность Москвы как крупного мегаполиса с ежедневной миллионной миграцией населения не могла исключить новые завозные случаи, которые и определили новые волны пандемии (каждый новый генотип SARS-CoV-2 на территорию РФ был завозным).

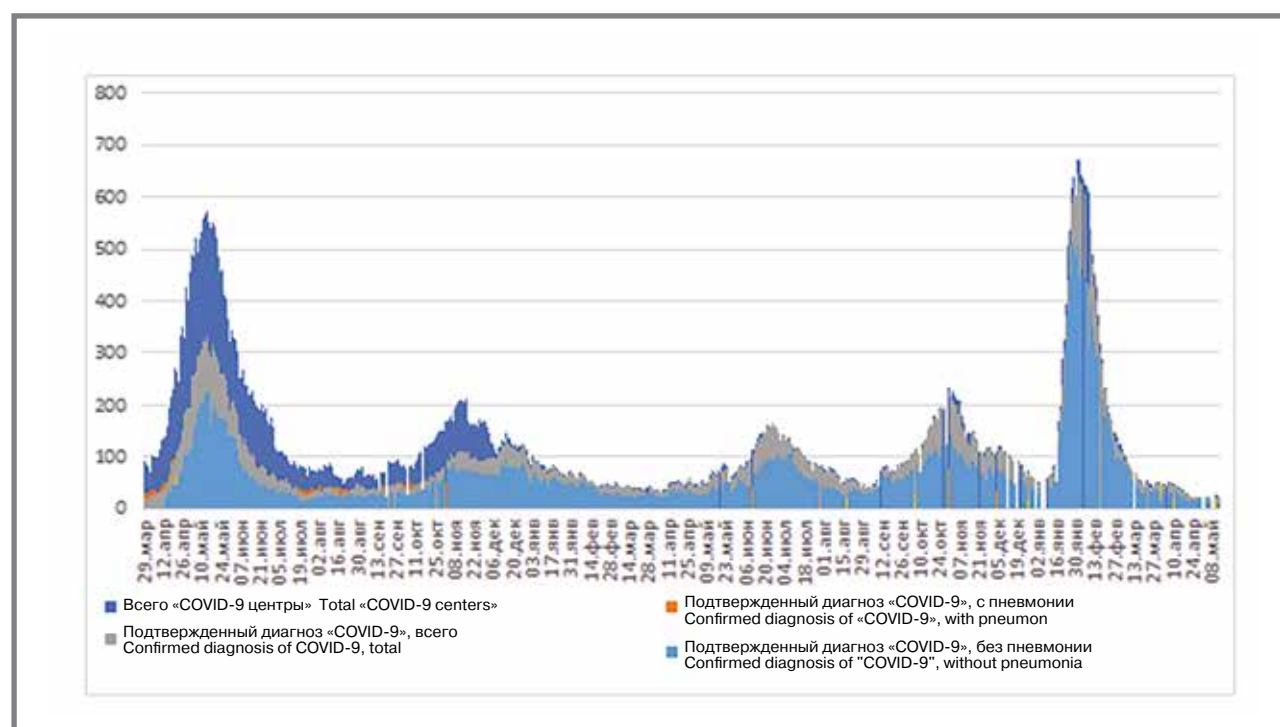
Имелись существенные различия в возрастной структуре госпитализированных детей в различные периоды пандемии (рис. 2). В первую волну подъёма заболеваемости среди госпитализированных преобладали дети из организованных

коллективов: школьники 7–14 лет (33,8%) и дети из закрытых детских учреждений с круглосуточным пребыванием. Во вторую волну пандемии среди госпитализированных детей вырос удельный вес подростков 14–17 лет (32%) и сохранялся высокий процент школьников 7–14 лет (28,8%). В третью волну подъёма заболеваемости COVID-19 выросла до 37,2% среди госпитализированных доля детей-подростков 14–17 лет, число госпитализированных в остальных возрастных группах оставалось сопоставимым. В четвёртый период (волну) пандемии подростки составили 30,2% от всех госпитализированных детей, в других возрастных группах изменений по сравнению с предыдущей волной не было. В пятую волну пандемии COVID-19 резко возросла госпитализация детей грудного возраста (до года), достигнув 25,3% и 23,7% в возрастной группе 1–3 лет ( $p < 0,05$ ). Данное распределение, вероятно, связано с более тяжёлым течением COVID-19 среди детей младшего возраста и, как следствие, их более высокой потребности в госпитализации. При этом в результате введённых ограничений контактов число госпитализированных детей из организованных коллективов было относительно невысоким, а также число переболевших детей школьного возраста способствовало формированию коллективного иммунитета.

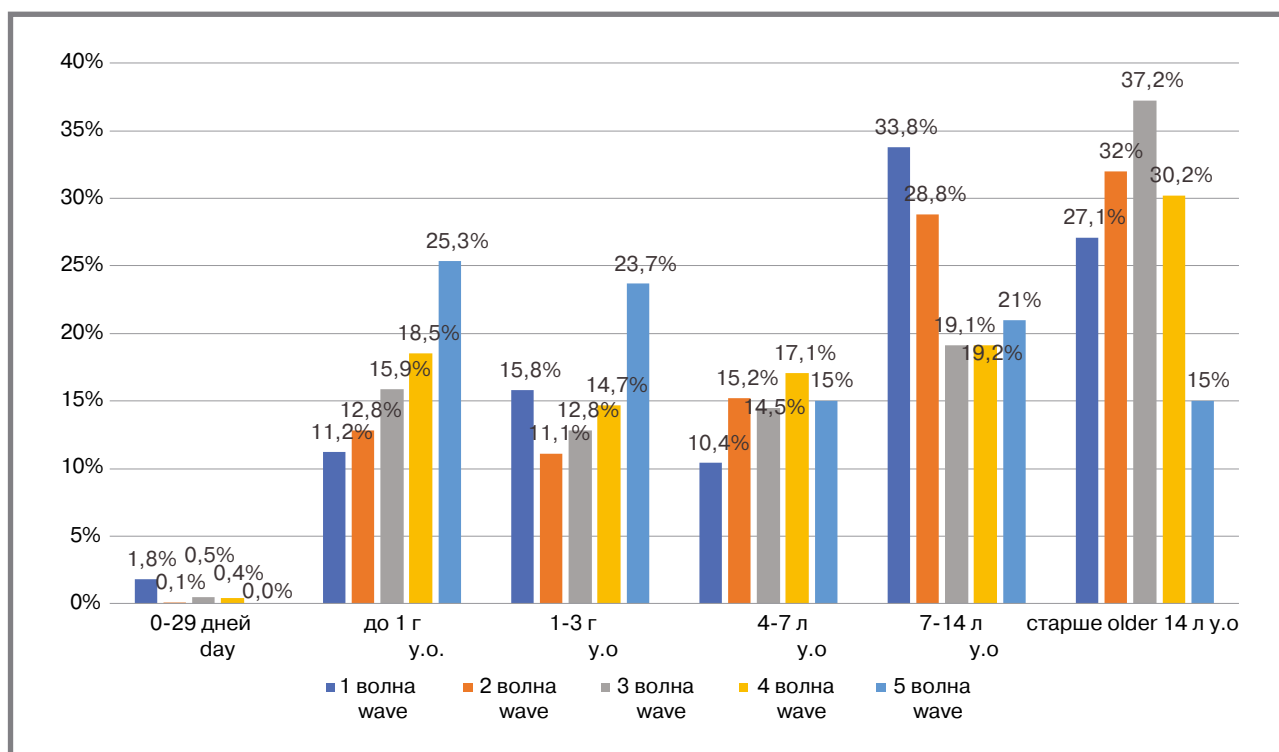
В гендерной структуре госпитализированных детей в ДГКБ в разные подъёмы заболеваемости COVID-19 существенных различий не выявлено, что согласуется с результатами других исследователей [11].

**Рисунок 1. Эпидемиологические подъёмы (волны) заболеваемости COVID-19 среди детей в Москве в 2020–2022 гг. (по обобщённым данным Департамента здравоохранения Москвы)**

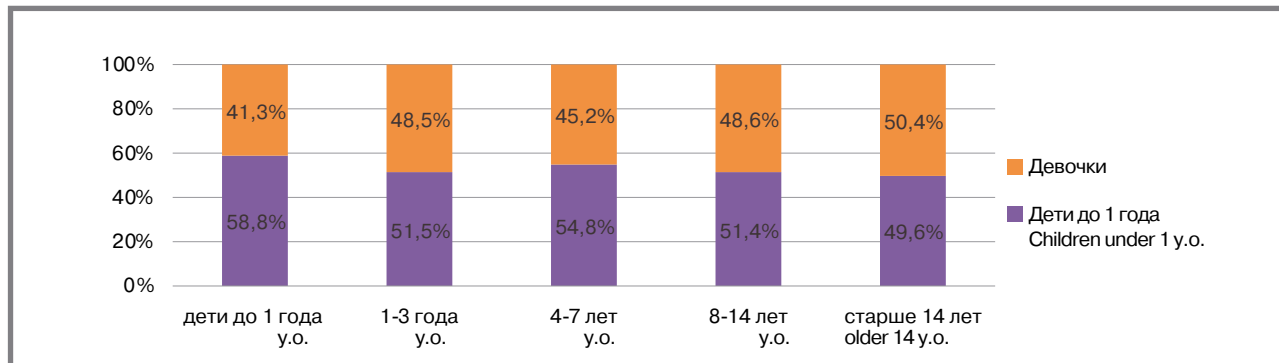
**Figure 1. Epidemiological rise (waves) of COVID-19 disease among children in Moscow in 2020–2022 (based on generalized data from Moscow Health Department)**



**Рисунок 2. Возрастная структура госпитализированных детей с COVID-19 по волнам подъёма заболеваемости**  
**Figure 2. Age structure of hospitalized children with COVID-19 according to the waves of increasing morbidity**



**Рисунок 3. Гендерная структура госпитализированных детей с COVID-19, %**  
**Figure 3. Gender structure of hospitalized children with COVID-19, %**



Эпидемиологический анамнез детей с COVID-19, поступивших в стационар в первую, вторую и третью волны пандемии (рис. 4), указывал на близкий контакт с инфицированным SARS-CoV-2 в семье, в школе или в Центрах содействия семейному воспитанию (соответственно 71,5%, 58,3%, 53,5%). Законные представители 63,7% детей, поступивших в стационар в пятую волну, отрицали какие-либо контакты с заболевшими COVID-19 ( $p < 0,05$ ).

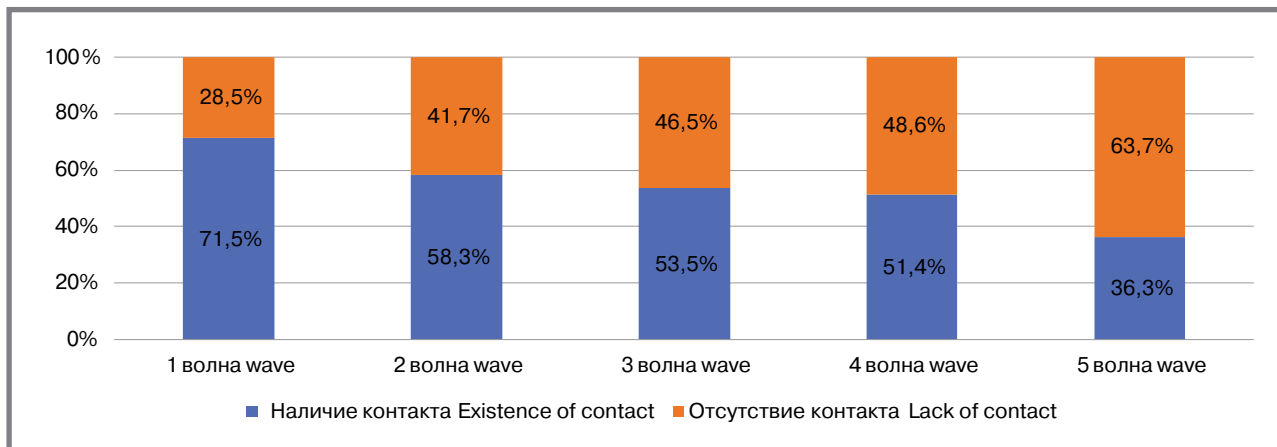
Тяжесть инфекционного процесса определила сроки госпитализации детей с COVID-19 (рис. 5). В первую, вторую и третью волны подъёма заболеваемости дети поступали на 8-й и более день заболевания (соответственно 39,3–43,1%, 32,9–38,8%, 18,1–28,9%), в четвертую волну – 71,8%. В пятую волну пандемии дети грудного и младшего возраста с COVID-19 поступали в первые три дня заболевания (80,3%) ( $p < 0,001$ ) с фебрильной

лихорадкой, которая не купировалась жаропонижающими препаратами, выраженными симптомами интоксикации, фебрильными судорогами (до 5%).

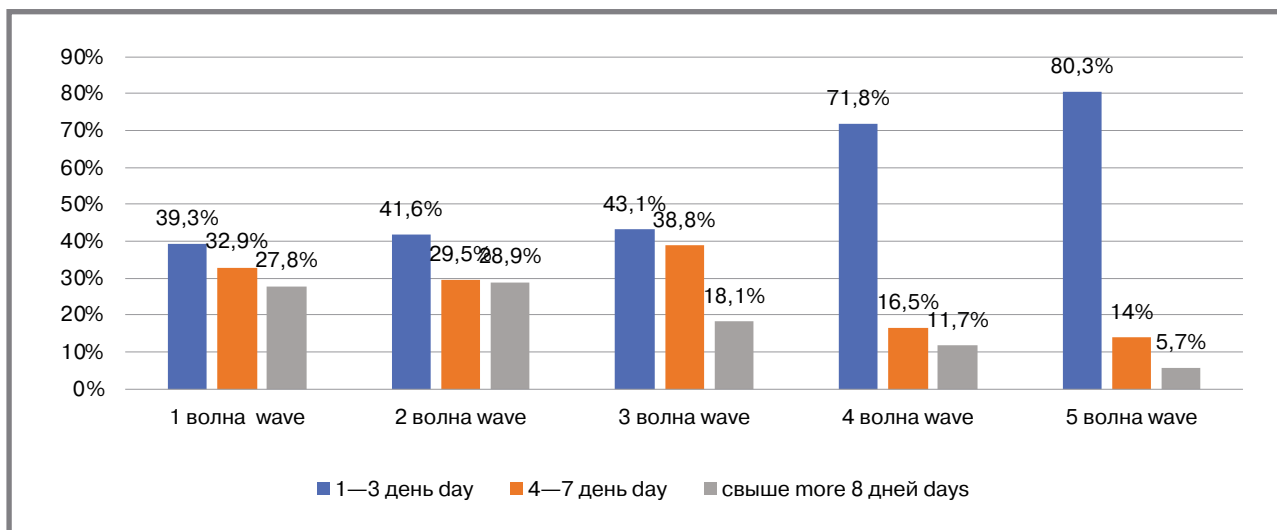
В первую волну COVID-19 выделение вируса до 5 дней отмечено у наибольшего количества детей (56,6%), во вторую волну число детей по длительности выделения SARS-CoV-2 было сопоставимо. Для штамма дельта – третья и четвёртая волны пандемии – характерно поражение нижних дыхательных путей, что предопределяет длительность (более 10 дней) вирусывыделения SARS-CoV-2 у 60,3% детей ( $p < 0,05$ ). В пятую волну подъёма заболеваемости COVID-19 75,3% переболевших выделяли вирус SARS-CoV-2 в течение 6–10 дней.

В первую волну заболеваемости COVID-19 был госпитализирован 871 ребенок, из них часть была

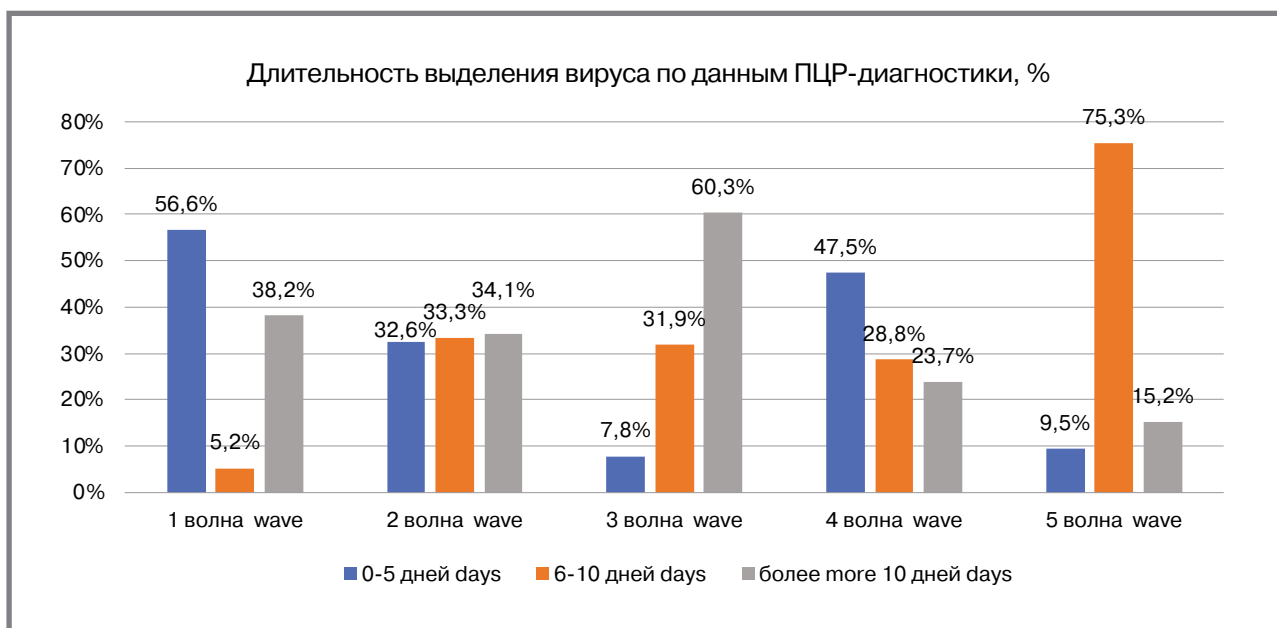
**Рисунок 4. Эпидемиологический анамнез госпитализированных детей с COVID-19 в ДГКБ в 2020–2022 годы, %**  
**Figure 4. Epidemiological history of hospitalized children with COVID-19 in Children’s City Clinical Hospital named after Z. A. Bashlyaeva in 2020-2022, %**



**Рисунок 5. Сроки госпитализации детей с COVID-19 в зависимости от степени развития инфекционного процесса, %**  
**Figure 5. Timing of hospitalization of children with COVID-19 depending on the degree of the infectious process, %**



**Рисунок 6. Длительность вирусывыделения SARS-CoV-2 В (ПЦР носо/ротоглоточных мазков), %**  
**Figure 6. Duration of SARS-CoV-2 B virus release (PCR of nasopharyngeal/ oropharyngeal smears), %**



включена в исследование в соответствии с критериями включения (n = 453). Удельный вес госпитализированных детей с лёгкой формой заболевания составил около 5%, дети были из учреждений закрытого типа с круглосуточным пребыванием; среднетяжёлая форма отмечена у 91,3%, тяжёлая и крайне тяжёлая – у 3,7% детей. Клинические проявления COVID-19 у детей в первую волну подъёма заболеваемости были различными: у 60% – по типу ОРВИ (у 93,7% из них – ринофарингит); у 39,7% – пневмония (КТ-1 – у 68,8%, КТ-2 – у 18,7%, КТ-3 – у 12,5%, рис. 7): 10,6% – гастроинтестинальные проявления. Сыпь от мелкоточечной до пятнисто-папулёзной различной локализации по типу васкулита сочеталась с течением COVID-19 в виде ринофарингита или в гастроинтестинальной форме (табл. 1).

Тяжёлые формы COVID-19 с объёмом поражения лёгких до 50–75% (КТ-3) отмечены в 3,13% случаев от общего числа тяжёлого и критического течения инфекции. С апреля 2020 г. у детей стали регистрироваться тяжёлые и критические формы COVID-19 – мультисистемный воспалительный синдром, связанный с SARS-CoV-2 (MIS-C). Дети с MIS-C находились в ОПИТ, и их доля в отделении составляла 31,25%. В схему лечения входило купирование цитокинового шторма, коррекция дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности, комплексная терапия полиорганной недостаточности и гемодиализация.

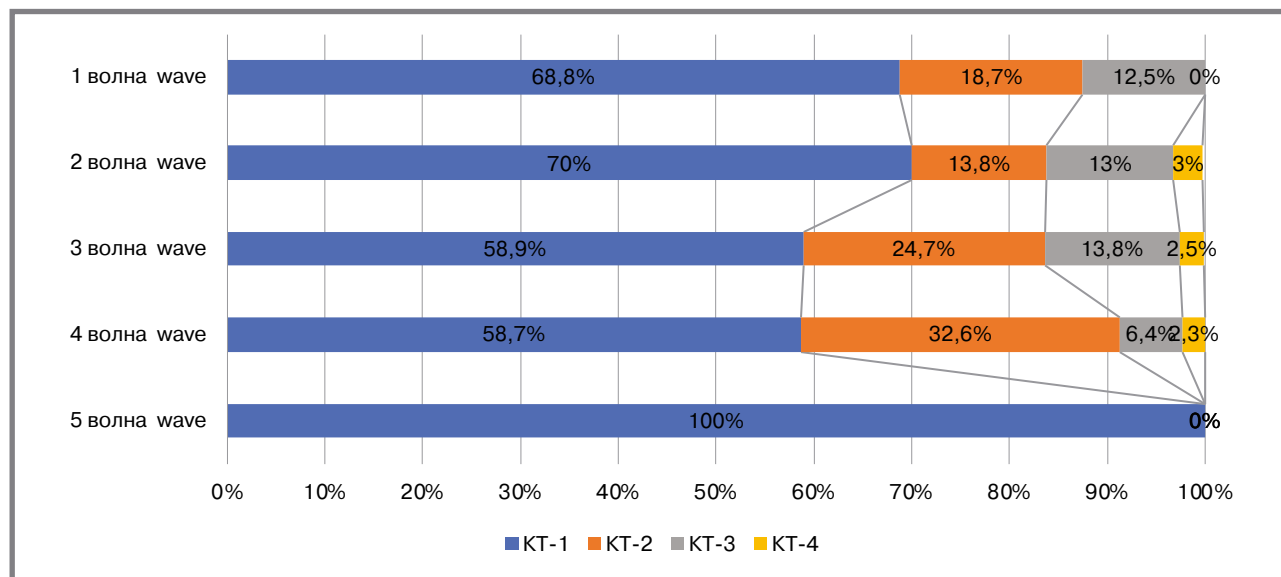
Вторая волна пандемии характеризовалась меньшим подъёмом заболеваемости среди детей. Как указывалось выше, в этот период в основном болели дети школьного возраста и подростки. Во вторую волну COVID-19 было госпитализировано 1237 детей (n= 814). По сравнению с предыдущей волной в клинической картине доминировали лихорадка и респираторный синдром, отмечалось

более гладкое течение болезни, реже наблюдалось поражение нижних дыхательных путей в виде развития вирусной пневмонии. Клинические формы по типу ОРВИ были у 92% детей, из них у 48,9% – ринофарингит, у 28,1% – пневмония (КТ-1 – у 70%, КТ-2 – у 13,8%, КТ-3 – у 13%, КТ-4 – у 3%, см. рис. 7); гастроинтестинальные проявления – у 13,2%, поражения ЦНС и сердечно-сосудистой системы – соответственно у 2,2%, 0,24%. Сыпь отмечалась у 2% детей. Удельный вес госпитализированных детей со средней тяжестью течения COVID-19 составил 95,24%, тяжёлой и критической – 4,76%. Среди госпитализированных в ОПИТ дети с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) составляли 0,98%, с MIS-C – 57,6%. Это было самое большое количество детей с мультисистемным воспалительным синдромом во все пять волн эпидемиологического подъёма заболеваемости COVID-19, при этом без летальных исходов.

Во вторую волну пандемии в стационар начинают поступать дети с тяжёлыми коморбидными заболеваниями, а именно:

- 1) ожирение (ИМТ ≥ 30%), метаболический синдром;
- 2) хроническое заболевание почек, ХПН 5 ст., после трансплантации почек, находящиеся на гемодиализе;
- 3) сахарный диабет 1 типа (гликированный гемоглобин (HbA1c) ≥ 7%);
- 4) онкогематологические заболевания (острые лейкозы, лимфомы и др.);
- 5) иммунодефицитное состояние: первичное (ПИД) или вторичные иммунодефицитные состояния у детей, получающих иммуносупрессивную терапию (ГКС, цитостатики и др.), ВИЧ-инфекция;
- 6) сердечно-сосудистые заболевания (врождённые пороки сердца, трансплантация сердца и артериальная гипертензия и др.);

**Рисунок 7. Объём поражения лёгких у госпитализированных детей с COVID-19**  
**Figure 7. Volume of lung damage in hospitalized children with COVID-19**





**Таблица 1. Клинические варианты заболевания COVID-19 у детей в разные волны подъёма заболеваемости COVID-19, n, %**

**Table 1. Clinical variants of COVID-19 disease in children in different waves of COVID-19 morbidity rise, n, %**

Период COVID-19/ The COVID-19 period	1-я волна COVID-19/ 2nd wave of COVID-19/	2-я волна COVID-19/ 3rd wave of COVID-19/	3-я волна COVID-19/ 3rd wave of COVID-19/	4-я волна COVID-19/ 3rd wave of COVID-19/	5-я волна COVID-19/ 3rd wave of COVID-19/
Всего, n Total, n	453	814	747	778	300
ОРВИ n, % ARVI n, %	273 (60%)	749 (92%)	699 (93,6%)	466 (59,9%)	275 (91,7%)
в том числе, Ринофарингит n, %	256 (93,7%)	367 (48,9%)	316 (45,2%)	79 (16,9%)	220 (80%)
Пневмония n, % Pneumonia n, %, в том числе:	180 (39,7%)	229 (28,1%)	260 (34,8%)	266 (34,1%)	15 (5%)
Пневмония без ДН n, % Pneumonia without DN n, %	158 (34,8%)	182 (22,4%)	195 (26%)	242 (31%)	10 (3,3%)
Пневмония с ДН n, % Pneumonia with DN n, %	22 (4,8%)	47 (5,8%)	65 (8,7%)	24 (3,08%)	5 (1,6%)
Гастроинтестинальная форма n, %/ Gastrointestinal form n, %	48 (10,6%)	108 (13,2%)	87 (11,6%)	106 (13,6%)	52 (17,3%)
Поражение ЦНС n, %/ CNS lesion n, %	-	18 (2,2%)	14 (1,9%)	8 (1%)	
Поражения сердца n, %/ Heart lesions n, %	-	2 (0,24%)	2 (0,27%)	3 (0,38%)	
Сыпь/васкулит rash/vasculitis n, %	12 (2,6%)	16 (2%)	19 (2,5%)	9 (1,15%)	11 (3,6%)
ОРДС ARDS n, %	-	8 (0,98%)	5 (0,66%)	10 (1,28%)	
Септицемия Septicemia n, %	-	1 (0,12%)			
Мультисистемный воспалительный синдром MIS-C n, %	14	55	15	14	0

- 7) хронические заболевания лёгких (муковисцидоз, бронхиальная астма и др.);
- 8) неврологические заболевания (детский церебральный паралич, тяжёлые врождённые аномалии ЦНС, наследственные заболевания и генетические синдромы и др.);
- 9) дети с паллиативным статусом, имеющие коммуникации (трахеостомия, гастростомия, вентрикуло-перитонеальный шунт, вентиляция лёгких под положительным давлением, не связанная с COVID-19, и др.).

Третья волна подъёма заболеваемости пришла на весенне-летний период, что не характерно для респираторных инфекций. В ДГКБ было госпитализировано 1440 детей (n = 747), из них со средней тяжестью течения инфекции – 95,3%, с тяжёлой – 4,7%. Клинические формы по типу ОРВИ регистрировались у 93,6% госпитализированных, из них ринофарингит – у 45,2%; пневмония – 34,8% (КТ-1 – у 59,8%, КТ-2 – у 24,7%, КТ-3 – у 13,8%, КТ-4 – у 2,5%, см. рис. 7). Гастроинтестинальная форма COVID-19 отмечена у 11,6%, поражение

ЦНС и сердечно-сосудистой системы соответственно у 1,9% и 0,27% детей. Сыпь появлялась у 2,5% детей. Среди госпитализированных в ОРИТ – 5,8% с MIS-C и с ОРДС – 0,66% детей.

В четвёртую волну подъёма заболеваемости было госпитализировано 1872 ребёнка (n = 778), из них 96,7% со среднетяжёлым течением и 3,3% – с тяжёлым и критическим. Клинические формы по типу ОРВИ имели место у 59,9% госпитализированных, из них у 16,9% – в виде ринофарингита и у 34,1% – пневмонии (КТ-1 – у 58,7%, КТ-2 – у 32,6%, КТ-3 – у 6,4%, КТ-4 – у 2,3%, см. рис. 7); у 13,6% – в гастроинтестинальной форме; с поражением ЦНС и сердца – соответственно 1,0% и 0,38%, у 1,15% детей отмечалась сыпь. В ОРИТ у 9,6% детей был MIS-C, ОРДС – у 1,28%.

С каждым последующим эпидемиологическим подъёмом заболеваемости COVID-19 в инфекционный процесс вовлекалось всё большее количество детей с различными тяжёлыми коморбидными заболеваниями, что потребовало пересмотреть клинический протокол по лечению детей

## Original Articles

с COVID-19 из групп риска. Благодаря внедрению с ноября 2021 г. вируснейтрализующих моноклональных антител к SARS-CoV-2 для профилактики тяжёлой формы COVID-19 у этой группы детей удалось снизить частоту госпитализации в ОПИТ и избежать летальных исходов.

На смену геноварианта дельта пришел омикрон, который вызвал пятую волну COVID-19. Этот подъём заболеваемости был самым высоким. В этот период было госпитализировано 1620 детей (n = 300). Удельный вес средних форм тяжести составил 96,7%, тяжёлых и критических форм – 3,3%. Клиническая картина складывалась у 17,3% детей младшего возраста с преобладанием гастроинтестинальной формы, у 5% детей с коморбидной патологией – пневмонии (КТ-1 – 100%). MIS-C не зарегистрирован ни у одного ребенка.

С января 2022 г. среди заболевших COVID-19 увеличилось количество детей первых трёх лет жизни. У детей регистрировались сублинии омикрон BA.1, BA.2. Дети первых трёх лет жизни, особенно дети грудного возраста, переносили COVID-19 тяжелее, чем в предыдущие волны пандемии. Среди клинических проявлений преобладали лихорадка фебрильного характера и симптоматика поражения верхних отделов респираторного тракта (ларинготрахеиты, стенозы гортани 1-й степени, обструктивные бронхиты), что требовало применения местной (ингаляционной) гормональной терапии. У более чем 50% детей присутствуют лабораторные маркеры воспаления (повышение уровня СРБ, ферритина, ускорение СОЭ, лейкоцитоз), что является показанием для назначения антибактериальной терапии.

В пятую волну COVID-19 в анамнезе детей старшего возраста отмечен факт перенесённого COVID-19 летом 2021 г., о чём свидетельствуют данные в электронном регистре COVID-19 ДЗМ, а также наличие титров антител класса IgG к SARS-CoV-2 в ранний период болезни; в таких случаях происходило клиническое выздоровление детей и элиминация вируса в носо/ротоглоточных мазках в более короткие сроки.

В Москве диагноз «Вирусная пневмония» регистрировался у 30,7% детей с COVID-19 с марта 2020 г. по март 2022 г. с каждой последующим подъёмом заболеваемости увеличивалось количество детей с большим объём поражения легких (КТ-3–4), однако в период пятой волны подъёма заболеваемости ситуация кардинальным образом изменилась. Если во вторую–четвёртую волны регистрировались КТ-4, то в пятую – волну только КТ-1 и только у детей из группы риска, пневмония у которых имела смешанный бактериально-вирусный характер.

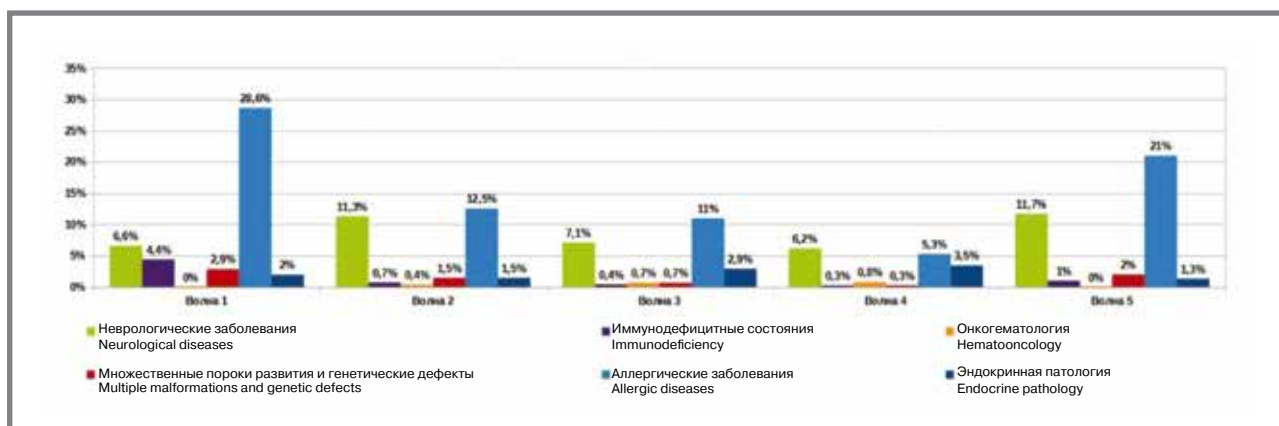
В рассматриваемый период (09.03.2020 г. – 13.03.2022 г.) доля пневмоний среди госпитализированных в ДГКБ пациентов с диагнозом COVID-19 составила 30,7% (82,8% – пневмония без дыхательной недостаточности, 17,2% – с дыхательной недостаточностью); доля клинического варианта острой респираторной вирусной инфекции – 80% (ринофарингит – 63,3% и гастроинтестинальная форма – 12,9%; MIS-C – 1,3%).

Коморбидность определяет тяжесть течения коронавирусной инфекции у детей (рис. 8) [18]. В первую волну COVID-19 28,6% детей имели аллергические заболевания, возможно, частично это связано с весенним периодом 2020 г., неврологические заболевания отмечены у 6,6% детей, иммунодефицитные состояния – у 4,4%, множественные врожденные пороки развития (МВПР) – у 2,9%, эндокринологические заболевания (сахарный диабет, ожирение) – у 2%. Во вторую волну сопутствующие аллергические заболевания имели место у 12,5% детей и почти на таком же уровне неврологические (11,3%), МВПР и эндокринологические заболевания по 1,5%, иммунодефицитные состояния – 0,7%, онкологические заболевания – 0,4%.

В третью волну COVID-19 структура коморбидных заболеваний была представлена следующим образом: аллергические заболевания – 11%, неврологические – 7,1%, эндокринологические – 2,9%, МВПР и онкологические заболевания по 0,7%, иммунодефицитные состояния – 0,4%.

**Рисунок 8. Заболеваемость детей COVID-19 с коморбидной патологией в разные волны подъёма заболеваемости COVID-19, %**

**Figure 8. Incidence of COVID-19 children with comorbid pathology in different waves of COVID-19 morbidity rise, %**



В четвертую волну COVID-19 на коморбидные неврологические заболевания приходилось 6,2%, аллергические – 5,3%, эндокринологические – 3,5%, онкологические – 0,8%, МВПР и иммунодефицитные состояния – 0,4%.

В пятую волну COVID-19» аллергические заболевания составили 21%, возможно, это снова связано с тем, что подъём заболеваемости пришёлся на весенний период 2022 г., неврологические заболевания – 11,7%, МВПР – 2%, эндокринологические (сахарный диабет, ожирение) – 1,3%, иммунодефицитные состояния – 1%.

Таким образом, с каждым подъёмом заболеваемости в эпидемиологический процесс вовлекаются дети с разнообразными коморбидными состояниями, составляя группу риска по тяжёлому течению COVID-19. Особенно страдают дети с онкологическими заболеваниями, с трансплантацией органов (почки, сердце), ревматологическими заболеваниями, принимающие иммуносупрессивную терапию (ретуксимаб, метотрексат и др.), и другими иммунодефицитными состояниями. У детей с иммунодефицитными состояниями регистрировалась генерализованная бактериально-грибковая инфекция, которая усугубляла течение COVID-19. В таких ситуациях приходили на помощь экстракорпоральные методы лечения – гемодиализация, гемосорбция и др.

С ноября 2021 г. детям из группы риска стали доступны вируснейтрализующие моноклональные антитела к SARS-CoV-2 (ВНА) для профилактики тяжёлых форм COVID-19. Благодаря этому сократилась частота госпитализации детей из групп риска COVID-19 с тяжёлой и крайне тяжёлыми формами в стационар и, соответственно, в ОПИТ. Назначение ВНА в стационаре кратковременного пребывания (до 7 дней болезни) детям из группы риска позволило предотвратить тяжёлые и критические формы заболевания.

### Заключение

Анализ проявлений клинико-эпидемиологического процесса COVID-19 среди детей на примере Москвы в 2020–2022 гг. позволил выделить его особенности. В период пандемии в Москве наблюдалось пять эпидемиологических подъёмов заболеваемости COVID-19 среди детей. Каждый из подъёмов различался в разных возрастных группах детей по динамике заболеваемости, её тяжести и уровню госпитализации, в том числе в условиях ОПИТ. В течение пяти периодов подъёма заболеваемости COVID-19 удельный вес тяжёлого течения инфекции менялся – соответственно 3,7%, 4,7%, 4,7%, 3,3%, 3,3%. Можно предположить, что такая смена определялась как циркулирующим в определённый период штаммом SARS-CoV-2, так и противоэпидемиологическими мероприятиями и совершенствованием тактики лечения больных COVID-19 (применение инновационных препаратов – вируснейтрализующих моноклональных антител к SARS-CoV-2 детям

из группы риска, иммуноглобулина против COVID-19).

Во время первых двух волн COVID-19 по сравнению с последующими преобладали клинические формы новой коронавирусной инфекции в виде ОРВИ (80%).

Во вторую волну COVID-19 отмечалось резкое увеличение числа случаев развития мультисистемного воспалительного синдрома, доля госпитализированных в ОПИТ детей с этим диагнозом достигала 57,6% ( $p \leq 0,001$ ).

В третью волну COVID-19 у детей отмечены рост числа случаев двусторонней вирусной пневмонии (34,8%), увеличение длительности вирусывыделения более 10 дней (60,3%), регистрация тяжёлых форм пневмонии (КТ-3-4) у детей с коморбидными состояниями.

Для четвертого периода ковид-19 характерны вирусные пневмонии (34,1% случаев), особенно у детей с метаболическим синдромом, ожирением (ИМТ  $\geq 30$ –35). В структуре госпитализированных в ОПИТ детей из группы риска составили 72,3%.

В период пятой волны COVID-19 выросло число детей грудного и младшего возраста (49%), госпитализированных в ранние сроки от начала заболевания (44%) в связи с отсутствием эффекта лечения в амбулаторных условиях. Родители детей отрицали какие-либо контакты с заболевшими COVID-19, что составило 63,7% и указывает на высокую контагиозность геноварианта омикрон.

MIS-C в общей структуре составил 1,3%, пик заболеваемости пришёлся на второй эпидемиологический подъём, а в пятый подъём не зафиксировано ни одного случая.

Важным моментом исследования стало определение целевых групп детей, в отношении которых наиболее высок риск инфицирования, что позволит оперативно выбирать тактику профилактики тяжёлого течения инфекции.

Несмотря на то, что в цель исследования не входила оценка роли противоэпидемиологических мероприятий, но, безусловно, они повлияли на эпидемиологический процесс COVID-19 (дополнительные каникулы в ДДУ, школах, колледжах, вакцинация взрослых и др.).

Необходимо отметить, что эпидемиологический процесс COVID-19 протекал в детской популяции аналогично взрослой с некоторым отставанием [6]. Установлено, что с каждым последующим циклом подъёма заболеваемости COVID-19 на фоне усиления контагиозности SARS-CoV-2 снижается его патогенность.

В настоящее время материалов для ретроспективного многолетнего анализа заболеваемости COVID-19 недостаточно, но уже можно предположить, что сезонность не влияет на заболеваемость COVID-19 как показал третий подъём заболеваемости в летний период 2021 г.

Необходимо дальнейшее наблюдение за клинико-эпидемиологическими особенностями заболевания

COVID-19 у детей в корреляции с генетическим профилем циркулирующего SARS-CoV-2 [15].

## Литература

1. Методические рекомендации Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей версия 2 (03.07.2020. Доступно на: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020\\_detu\\_COVID-19\\_v2.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020_detu_COVID-19_v2.pdf)
2. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Доступно на: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>
3. Дондурей Е. А., Исанкина Л. Н., Афанасьева О. И. и др. Характеристика COVID-19 у детей: первый опыт работы в стационаре Санкт-Петербурга. Журнал инфектологии. 2020;12(3):56–63. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2020-12-3-56-63>
4. Мескина Е. Р. Предварительный клинико-эпидемиологический анализ первых 1 000 случаев COVID-19 у детей в Московской области/ ЖМЭИ, 2020, 97(3), с.202–213. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-3-2>.
5. Горелов А. В., Николаева С. В., Акимкин В. Г. Новая коронавирусная инфекция у детей в Российской Федерации/ Педиатрия им. Г. Н. Сперанского. 2020;99(6):57–62.
6. Акимкин В. Г., Кузин С. Н., Семенов Т. А. и др. Гендерно-возрастная характеристика пациентов с COVID-19 на разных этапах эпидемии в Москве. Проблемы особо опасных инфекций. 2020;(3):27–35. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-3-27-35>
7. Акимкин В. Г., Кузин С. Н., Семенов Т. А. и др. Характеристика эпидемиологической ситуации по COVID-19 в Российской Федерации в 2020 г. Вестник Российской академии медицинских наук. 2021;76(4):412–22. <https://doi.org/10.15690/vramn1505>
8. Официальный интернет-ресурс для информирования населения по вопросам коронавируса (COVID-19). Доступно на: <https://смонкоронавирус.рф/>.
9. Акимкин В. Г., Попова А. Ю., Плоскирева А. А. и др. COVID-19: эволюция пандемии в России. Сообщение I: проявления эпидемиологического процесса COVID-19 Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2022. 99:269–286 DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-276>
10. Пшеничная Н. Ю., Лизинфельд И. А., Журавлев Г. Ю. и др. Эпидемический процесс COVID-19 в Российской Федерации: промежуточные итоги. Сообщение 2. Инфекционные болезни. 2021;19(1):10–5. <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2021-1-10-15>
11. Мазанкова Л. Н., Самитова Э. Р., Османов И. М. и др. Клинико-эпидемиологические особенности течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей в периоды подъема заболеваемости в городе Москве в 2020–2021 гг. Детские инфекции 2021;20(3):5–10.
12. Брик Н. И., Коршунов В. А., Краснова С. В. и др. Клинико-эпидемиологические особенности госпитализированных с COVID-19 в различные периоды пандемии в Москве. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2022;99(3):287–299. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-272>
13. Задорожный А. В., Пшеничная Н. Ю., Углева С. В. и др. Сравнительный анализ заболеваемости COVID-19 среди населения Москвы и в организованных коллективах в учреждениях общественного проживания в период пандемии. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2021;11(2):36–41. <https://doi.org/10.18565/epidem.2021.11.2.36-41>
14. Борисова Н. И., Котов И. А., Колесников А. А. и др. Мониторинг распространения вариантов SARS-CoV-2 (Coronaviridae: Coronavirinae: Betacoronavirus; Sarbecovirus) на территории Московского региона с помощью таргетного высокопроизводительного секвенирования. Вопросы вирусологии. 2021;66(4):269–78. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-4-203-211>
15. Стародубов В. И., Береговых В. В., Акимкин В. Г. и др. COVID-19 в России: эволюция взглядов на пандемию (часть 1). Вестник РАМН. 2022. Т.77. - №3. - С. 199–207.
16. Акимкин В. Г., Кузин С. Н., Семенов Т. А. и др. Закономерности эпидемического распространения SARS-CoV-2 в условиях мегаполиса. Вопросы вирусологии. 2020; 65(4): 203–11. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-4-203-211>
17. Кутырев В. В., Попова А. Ю., Смоленский В. Ю. и др. Эпидемиологические особенности новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Сообщение 1: Модели реализации профилактических и противоэпидемических мероприятий. Проблемы особо опасных инфекций. 2020;(1):6–13. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-1-6-13>
18. Мазанкова Л. Н., Османов И. М., Самитова Э. Р. и др. COVID-19 и коморбидная патология у детей. Вопросы практической педиатрии, 2022, том 17, №1, с. 16–23. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-1-16-23>.

## References

1. Guidelines Features of clinical manifestations and treatment of the disease caused by a new coronavirus infection (COVID-19) in children. Version 2 (03.07.2020) (In Russ.). Available at: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020\\_children\\_COVID-19\\_v2.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020_children_COVID-19_v2.pdf)
2. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. (In Russ.). Available at <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>
3. Dondurey EA, Isankina LN, Afanasyeva OI, et al. Characteristics of CoVID-19 in children: the first experience in the hospital of St. Petersburg. Journal Infectology. 2020;12(3):56–63 (In Russ.). <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2020-12-3-56-63>
4. Meskina ER. Preliminary clinical and epidemiological analysis of the first 1,000 cases of COVID-19 in children in the Moscow region. MEI, 2020;97(3):202–213 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-3-2>.
5. Gorelov AV, Nikolaeva SV, Akimkin VG. New coronavirus infection in children in the Russian Federation/ Pediatrics. G. N. Speransky. 2020;99(6):57–62 (In Russ.).
6. Akimkin VG, Kuzin SN, Semenenko TA, et al. Gender and age characteristics of patients with COVID-19 at different stages of the epidemic in Moscow. Problems of Particularly Dangerous Infections. 2020;(3):27–35 (In Russ.). <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-3-27-35>
7. Akimkin VG, Kuzin SN, Semenenko TA, et al. Characteristics of the epidemiological situation of COVID-19 in the Russian Federation in 2020. Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences. 2021;76(4):412–22 (In Russ.). <https://doi.org/10.15690/vramn1505>
8. Official internet resource for informing the population about coronavirus (COVID-19) (In Russ.). Available at: <https://смонкоронавирус.рф/>.
9. Akimkin VG, Popova AY, Ploskireva AA, et al. COVID-19: evolution of the pandemic in Russia. Communication I: manifestations of the epidemiological process of COVID-19 Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunology. 2022.99:269–286 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-276>
10. Wheat NYu, Lizinfeld IA, Zhuravlev GYu, et al. Epidemic process of COVID-19 in the Russian Federation: interim results. Communication 2. Infectious Diseases. 2021;19(1):10–5 (In Russ.). <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2021-1-10-15>
11. Mazankova LN, Samitova ER, Osmanov IM, et al. Clinical and epidemiological features of the course of the new coronavirus infection COVID-19 in children during periods of rising morbidity in the city of Moscow in 2020–2021. Pediatric Infections 2021;20(3):5–10 (In Russ.).
12. Brico NI, Korshunov VA, Krasnova SV, et al. Clinical and epidemiological features of patients hospitalized with COVID-19 during different periods of the pandemic in Moscow. Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunology. 2022;99(3):287–299 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-272>
13. Zadorozhny AV, Pshenichnaya NYu, Ugleva SV, et al. Comparative analysis of the incidence of COVID-19 among the population of Moscow and in organized collectives in public accommodation institutions during the pandemic. Epidemiology and Infectious Diseases. Current Issues. 2021;11(2):36–41 (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/epidem.2021.11.2.36-41>
14. Borisova NI, Kotov IA, Kolesnikov AA, et al. Monitoring the distribution of SARS-CoV-2 variants (Coronaviridae: Coronavirinae: Betacoronavirus; Sarbecovirus) in the territory of Moscow Region by means of targeted high-throughput sequencing. Voprosy Virology. 2021;66(4):269–78 (In Russ.). <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-4-203-211>
15. Starodubov VI, Beregovykh VV, Akimkin VG, et al. COVID-19 in Russia: evolution of views on the pandemic (part 1). Vestnik RAMS. 2022. T.77. №3:199–207 (In Russ.).
16. Akimkin VG, Kuzin SN, Semenenko TA, et al. Regularities of epidemic spread of SARS-CoV-2 in megapolis conditions. Voprosy Virology. 2020;65(4):203–11 (In Russ.). <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-4-203-211>
17. Kutuyev VV, Popova AY, Smolensky VYu, et al. Epidemiological features of a new coronavirus infection (COVID-19). Communication 1: Models for the implementation of preventive and anti-epidemic measures. Problems of Especially Dangerous Infections. 2020;(1):6–13 (In Russ.). <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-1-6-13>
18. Mazankova LN, Osmanov IM, Samitova ER, et al. COVID-19 and comorbid pathology in children. Voprosy Practical Pediatrics. 2022;17(1):16–23 (In Russ.). <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-1-16-23>.

## Об авторе

- Эльмира Растямова Самитова – к. м. н., заместитель главного врача по инфекции ГБУЗ «ДГКБ им З. А. Башляевой Департамента здравоохранения г. Москвы». 125373, Россия, г. Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28. +7 (985) 267-10-66, samitova\_rudn@mail.ru. ORCID 0000-0003-4686-0076

Поступила: 10.09.2022. Принята к печати: 09.10.2022.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

## About the Author

- Elmira R. Samitova – Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Infection of the State Medical Institution «Z. A. Bashlyeva State Clinical Hospital of the Moscow Department of Health». 28 Geroev Panfilovtsev str, Moscow, 125373, Russia. +7 (985) 267-10-66, samitova\_rudn@mail.ru. ORCID 0000-0003-4686-0076

Received: 10.09.2022. Accepted: 09.10.2022.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.



<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-5-49-57>

## Анализ особенностей геномной организации штаммов чумного микроба, пригодных для создания новой аттенуированной вакцины

А. В. Григорьевых, Н. О. Бочалгин, С. А. Витязева, Р. И. Пещерова,  
Г. Б. Мухтургин, В. И. Дубровина\*, Л. В. Миронова, С. В. Балахонов

ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт»  
Роспотребнадзор, г. Иркутск

### Резюме

**Актуальность.** На сегодняшний день специфическая профилактика чумы остается наиболее эффективной мерой по предупреждению ухудшения эпидемиологической ситуации по этой особо опасной инфекции на территории Российской Федерации. Разработка новых вакцинных препаратов, созданных на основе авирулентных штаммов *Yersinia pestis* со специфическими генетическими дефектами, может играть решающую роль в вопросах иммунопрофилактики чумы. **Цель.** Определение и сравнительный анализ геномной организации авирулентных штаммов *Y. pestis* I-1, *Y. pestis* I-3536 и вакцинного штамма *Y. pestis* EV линии НИИЭГ. **Материалы и методы.** Особенности генетической структуры трёх штаммов *Y. pestis* были изучены по данным плазмидного скрининга и полногеномного секвенирования. **Результаты и обсуждение.** Установлено, что штаммы *Y. pestis* I-1 и *Y. pestis* I-3536, подобно *Y. pestis* EV, лишены хромосомной *pgm*-области. Анализ последовательности *Y. pestis* I-1 показал, что данный штамм лишён плазмиды *pMT1*, при этом отдельные её гены были найдены в структуре хромосомы и уникальной плазмиды размером 340 кб. Выявлено, что штамм *Y. pestis* I-3536 утратил плазмиду *pCD1*, однако гомологичные данной плазмиде фрагменты были обнаружены в структуре его генома. **Вывод.** Полученные данные позволяют рекомендовать *Y. pestis* I-1 и *Y. pestis* I-3536 в качестве основы для разработки современной живой аттенуированной вакцины против чумы.

**Ключевые слова:** *Yersinia pestis*, вакцинный штамм, живая аттенуированная вакцина, плазмидный анализ, полногеномное секвенирование, чума

Конфликт интересов не заявлен

**Для цитирования:** Григорьевых А. В., Бочалгин Н. О., Витязева С. А. и др. Анализ особенностей геномной организации штаммов чумного микроба, пригодных для создания новой аттенуированной вакцины. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2022;21(5): 49–57. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-5-49-57>

### Analysis of the Features of the Genomic Organization of Plague Microbe Strains Suitable for the Creation of a New Attenuated Vaccine

AV Grigorievych, NO Bochalgin, SA Vityazeva, RI Pescherova, GB Mukhturgin, VI Dubrovina\*\*,  
LV Mironova, SV Balakhonov

Irkutsk Antiplague Research Institute of Rosпотребнадзор, Russia

### Abstract

**Relevance.** To date, the specific prevention of plague remains the most effective measure to prevent the deterioration of the epidemiological situation for this especially dangerous infection in the territory of the Russian Federation. The development of new vaccine preparations created on the basis of avirulent strains of *Yersinia pestis* with specific genetic defects, can play a crucial importance in the issues of plague immunoprophylaxis. **Aim.** Determination and comparative analysis of the genomic organization of avirulent strains *Y. pestis* I-1, *Y. pestis* I-3536 and vaccine strain *Y. pestis* EV line NIIEG. **Materials and methods.** The features of the genetic structure of three *Y. pestis* strains were studied using plasmid screening and whole genome sequencing. **Results and discussion.** It was found that the *Y. pestis* I-1 and *Y. pestis* I-3536 strains, like *Y. pestis* EV, lack the chromosomal *pgm* region. Analysis the genome sequence of *Y. pestis* I-1 showed that this strain is devoid of the plasmid *pMT1*, while its individual genes were found in the chromosome structure and the unique 340 kb plasmid. It was revealed that the *Y. pestis* strain I-3536 lost the plasmid *pCD1*, however, fragments homologous to this plasmid were found in the structure of its genome. **Conclusion.** The data

\* Для переписки: Дубровина Валентина Ивановна, д. б. н., заведующая лабораторией патофизиологии ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора, 664047, г. Иркутск, ул. Трилиссера, 78. +7 (3952) 22-01-35; e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru. dubrovina-valya@mail.ru. ©Григорьевых А. В. и др.

\*\* For correspondence: Dubrovina Valentina I., Dr. Sci. (Biol.), Head of the Pathophysiological Laboratory of Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rosпотребнадзор, 78, Trilissera St., Irkutsk, 664047, Russia. +7 (3952) 22-01-35; e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru. dubrovina-valya@mail.ru. ©Grigorievych AV, et al.



obtained allow us to recommend *Y. pestis* I-1 and *Y. pestis* I-3536 as the basis for the development of a modern live attenuated plague vaccine.

**Keywords:** *Yersinia pestis*, vaccine strain, live attenuated vaccine, analysis of plasmids, whole genome sequencing, plague  
No conflict of interest to declare.

**For citation:** Grigorievikh AV, Bochalgin NO, Vityazeva SA et al. Analysis of the Features of the Genomic Organization of Plague Microbe Strains Suitable for the Creation of a New Attenuated Vaccine. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2022;21(5): 49–57 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2022-21-5-49-57>

## Введение

Вакцинопрофилактика является ключевым мероприятием, снижающим риск возникновения спорадических случаев и вспышек чумы на энзоотических территориях, а также предотвращения завозных случаев заболевания, которые могут возникнуть при возвращении людей из неблагополучных по данной инфекции стран [1,2]. Для осуществления специфической профилактики чумы на территории Российской Федерации доступны два препарата: живая сухая чумная вакцина, разработанная на основе штамма *Y. pestis* EV линии НИИЭГ, и вакцина чумная молекулярная микроинкапсулированная, которая состоит из рекомбинантных F1-антигена и V-антигена (LcrV) [3].

В нашей стране живая чумная вакцина (ЖЧВ) с 1942 г. активно применяется для иммунизации лиц, проживающих на территориях природных очагов чумы [1]. В основе утраты штаммом *Y. pestis* EV своей вирулентности лежит спонтанная делеция хромосомной *pgm*-области размером 102 тыс. п.н. [4], в состав которой входит оперон *hmsHFRS*, а также геномный остров *HPI*, продукты генов которого играют важную роль в вирулентности чумного микроба [5]. Многолетняя практика использования ЖЧВ наглядно показывает её иммунологическую эффективность [6]. Однако вакцинный штамм не лишён недостатков. Так, несмотря на его более выраженные, по сравнению с убитой вакциной, защитные свойства, у иммунизированных *Y. pestis* EV грызунов и приматов часто возникали местные и системные побочные реакции [7]. Кроме того, этот штамм проявляет избирательную вирулентность в отношении отдельных видов нечеловеческих приматов [7], а его испытания на людях показали высокую реактогенность [8]. В силу этих особенностей ЖЧВ не отвечает требованиям профиля безопасности, рекомендованного ВОЗ [9]. Стоит отметить, что *pgm*-отрицательные изоляты способны восстанавливать свою вирулентность в присутствии внешнего источника железа. Установлено, что добавление небольшого количества хлорида железа при внутривенном или интраназальном введении мышам *Y. pestis* EV приводит к развитию у них системной и легочной чумы [10]. Таким образом, ЖЧВ может представлять опасность для людей с нарушением обмена железа, например гемохроматозом. Так, в США зафиксировано два летальных случая лабораторного заражения исследователей

с этим дефектом штаммами *Y. pestis* с делецией *pgm*-области [11]. Позднее способность *pgm*-изолятов вызывать заболевание на фоне гемохроматоза была доказана на мышах с нокаутом по гену гемоювелина [12].

Отечественная субъединичная вакцина была зарегистрирована МЗ РФ в 2018 г. [3]. Она состоит из капсульного и V-антигенов, в качестве продуцентов которых выступают рекомбинантные штаммы *Y. pseudotuberculosis* EV11M/ pFSK3/9 и *E. coli* BL21(DE3)/pETV-I-3455. Данная вакцина рекомендована для иммунопрофилактики военнослужащих, действующих в условиях ЧС [2]. Используемые в её составе компоненты обладают наиболее выраженной иммуногенностью среди антигенов чумного микроба, в частности, анализ образцов сывороток крови лиц, ранее перенёвших чуму, показал возможность сохранения антител к F1 и LcrV спустя более чем 10 лет с момента заражения [13]. Кроме того, применение комбинации антигенов может обеспечить защиту вакцинированных от заражения штаммами *Y. pestis*, несущими делецию *caf1*-оперона или обладающими структурно отличающимся вариантом LcrV [14]. Безопасность и иммуногенность F1-V-вакцин подтверждена в ряде клинических испытаний [15], её защитные свойства не раз были оценены в опытах на различных животных моделях. Показано, что двухкомпонентные вакцины способны предохранять грызунов от подкожного и аэрозольного заражения *Y. pestis* [16, 17], их защитное действие сравнимо с эффектом от иммунизации животных штаммом *Y. pestis* EV [17] и намного превосходит эффективность убитой вакцины. При этом эксперименты, проводимые на нечеловеческих приматах, дали спорные результаты: вакцины на основе F1 и V обеспечивали выживание яванских макаков при аэрозольном заражении и макаков-резусов при подкожном введении *Y. pestis* [18], но не смогли обеспечить адекватную защиту зелёных мартишек [19], что вносит неопределённость в вопрос о возможности защищать людей подобными препаратами. Слабым звеном F1-V-вакцин является и их способность преимущественно стимулировать иммунный ответ по Th2-пути, что было показано в опытах на макаках-резусах [18] и в ходе клинических испытаний. Также установлено, что иммунизация мышей *Y. pestis* KIM5 стимулирует образование CD4 и CD8 T-клеток, распознающих антигены, отличные

от F1 и LcrV [20], что диктует необходимость в пересмотре состава разрабатываемых субъединичных вакцин.

В связи с этим сохраняется необходимость как в совершенствовании имеющихся средств иммунопрофилактики чумы, так и в разработке принципиально новых препаратов, в том числе ослабленных вакцин нового поколения, созданных на основе авирулентных штаммов *Y. pestis* с чётко контролируемыми генетическими дефектами [21], что позволит повысить эффективность и безопасность разрабатываемых специфически профилактических средств. Указанная задача требует проведения детального анализа характеристик генетической структуры кандидатных вакцинных штаммов чумного микроба.

**Цель работы** – определение и сравнительный анализ геномной организации авирулентных штаммов *Y. pestis* И-1, *Y. pestis* И-3536 и вакцинного штамма *Y. pestis* EV линии НИИЭГ.

### Материалы и методы

В ходе выполнения работы были изучены три штамма *Y. pestis* subsp. *pestis*: *Y. pestis* И-1, выделенный от человека в 1923 г. (г. Чита), *Y. pestis* И-3536, селекционированный на основе штамма *Y. pestis* EV линии НИИЭГ, полученные из отдела «Коллекция патогенных бактерий» ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора, и вакцинный штамм *Y. pestis* EV линии НИИЭГ. Культивирование штаммов чумного микроба проводили на агаре Хоттингера (рН 7,2) при 28 °С в течение 48 часов.

С целью оценки возможности реверсии исходной вирулентности штаммов *Y. pestis* И-1 и И-3536 проведён ряд пассажей на биопробных животных, которых заражали микробной взвесью, приготовленной в концентрации  $1 \times 10^7$  м.к./мл. В качестве экспериментальной модели служили 15 морских свинок массой 200–250 г и 10 беспородных белых мышей, имевших стандартные условия содержания и вес (18–20 г), которых получили из питомника ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора (РД 42-26-3...3738, НПО «Вектор», Новосибирск). Животных выводили из эксперимента под наркозом в соответствии с Правилам надлежащей лабораторной практики и Директивой № 2010/63/ЕС «О защите животных, используемых для научных целей» [22]. Исследование одобрено локальным этическим комитетом института (протокол № 5 от 01.11.2021 г.).

**Плазмидный скрининг штаммов чумного микроба** проводился по методу, предложенному Т. Kieser [23], в модификации С. В. Балахонова [24]. Размеры плазмид определяли путём постановки электрофореза в 0,7% агарозного геле. Были изучены плазмидные профили как исходных культур, так и прошедших пассаж через лабораторных животных. В качестве молекулярного маркера

был использован четырехплазмидный референсный штамм *Y. pestis* И-2638 (рMT1, рCD1, рPCP1 и рTP33). Анализ электрофоретического разделения велся с использованием трансиллюминатора Bio-Rad Gel Doc XR+ (США), системы видеофиксации «DNA Analyzer» и программы «Quantity One ver. 4.6.0».

Выделение тотальной ДНК бактериальных штаммов было выполнено по методу фенол-хлороформной экстракции, а также при помощи набора реагентов «DNAeasy Blood & Tissue Kit» (Германия).

Подготовка библиотек ДНК для проведения нанопорового секвенирования была произведена по протоколу Native barcoding genomic DNA с применением комплекта реактивов для подготовки образцов «Legation Sequencing Kit» SQK-LSK109 (Великобритания) и наборов баркодов для мультиплексирования двухцепочечной ДНК «Native Barcoding Expansion» EXP-NBD104 и EXP-NBD114 (Великобритания). Секвенирование выполнено на приборе Oxford Nanopore MinION (Великобритания).

Геномные библиотеки для секвенирования на приборе Illumina MiSeq™ System (исходных данных нанопорового секвенирования, а также демультиплексирование сырых прочтений были проведены с применением программы MinKNOW и инструмента Guppy ver. 3.6.0. Парные риды, полученные на приборе Illumina MiSeq, были качественно оценены с помощью программного обеспечения FastQC ver. 0.11.9 и предварительно обработаны с использованием инструмента Trimmomatic ver. 0,40 [25]. Оценка покрытия и количества ридов для каждого отсекументированного генома проводилась посредством пакета Proch::N50 ver. 1.3.0.

Гибридная сборка данных секвенирования, полученных на обеих платформах, произведена при помощи ассемблера SPAdes ver. 3.13.0 [26]. Полученные последовательности были аннотированы при использовании программы Prokka ver. 1.12 [27]. С помощью инструмента Roary ver. 3.13.0 [28] данные аннотации были изучены с целью поиска коровых, группоспецифических и уникальных генов. Альтернативный подход к сборке геномов заключался в картировании ридов на последовательности хромосомы и плазмид референсного штамма *Y. pestis* CO92. Анализ крупных генетических перестроек был проведён с применением метода множественного выравнивания в программе Mauve ver. 2.4.0 [29]. В целях поиска биосинтетических генных кластеров использовался программный инструмент antiSMASH ver. 5.0 [30].

### Результаты и обсуждение

**Анализ плазмидного профиля** Анализ штамма *Y. pestis* И-1 показал наличие в его составе плазмид массой 45 и 6 МДа, что соответствует рCD1 и рPCP1. В структуре штамма *Y. pestis* И-3536 обнаружены две плазмиды с молекулярной массой

## Original Articles

61 и 6 МДа (pMT1 и pPCP1). Взятый в работу штамм *Y. pestis* EV НИИЭГ содержал типичные для него плазмиды pMT1, pCD1 и pPCP1 с молекулярным весом 61, 45 и 6 МДа. Показано, что плазмидный состав штаммов *Y. pestis* И-1 и И-3536 не претерпел изменений при проведении пассажа через биопробных животных.

**Полногеномное секвенирование.** По результатам гибридной сборки *de novo* геномов трёх штаммов *Y. pestis* число контигов в полученных последовательностях варьировалось от 3 до 4.

При использовании метода, основанного на картировании ридов на геном референсного штамма *Y. pestis* C092 (табл. 1), было показано, что протяжённость кольцевой хромосомы *Y. pestis* И-3536 составляет 4,5 Мб, для данного штамма характерно наличие двух плазмид – pMT1 размером 95,7 кб и pPCP1 размером 7,8 кб, что подтверждается данными плазмидного анализа. Геном штамма *Y. pestis* EV НИИЭГ представлен кольцевой хромосомой размером порядка 4,5 Мб и тремя плазмидами pMT1, pCD1 и pPCP1, имеющими длину 94,5; 70 и 7,8 кб соответственно.

В отличие от двух других штаммов, для *Y. pestis* И-1 характерен меньший размер хромосомы (порядка 4,3 Мб), а его плазмидный профиль представлен тремя плазмидами: pCD1 и pPCP1 длиной 68,5 и 7,8 кб и дополнительной плазмидой размером 340 кб, которая ранее не была определена по данным скрининга, что может быть связано с большей разрешающей способностью

полногеномного анализа. Обнаруженная плазида не выявлялась в геноме других ранее изученных штаммов *Y. pestis*, и, вероятно, является следствием генетических перестроек, возникших в ходе лабораторных пассажей культуры *Y. pestis* И-1.

В геномах штаммов исследуемой выборки было предсказано наличие 4140-4227 белок-кодирующих последовательностей, 70-73 локуса, кодирующих тРНК, от 19 до 22 последовательностей рРНК и по одному гену тмРНК (см. табл. 1). Путём выравнивания аннотированных последовательностей *Y. pestis* установлено, что в состав их пангенома входит 4391 locus, при этом 3957 генов являются коровыми. Среди выявленных группоспецифических генов 98 локусов были общими для *Y. pestis* EV и *Y. pestis* И-1, а 123 гена были характерны для чумных микробов EV и И-3536. Количество уникальных локусов варьировалось в зависимости от штамма микроба и было максимальным для *Y. pestis* И-1 (123 гена).

Поиск генов, кодирующих факторы патогенности микроба (табл. 2), показал, что в структуру хромосомы изученных штаммов входят кластеры *waal*, *waalI* и *wab*, связанные с синтезом липополисахарида, ряд локусов, детерминирующих биосинтез липида А, в т.ч. гены поздних ацилтрансфераз *LpxL*, *LpxP* и *MsbB*, гены липопротеина *Lpp* и белка *Ail*, а также локусы *rsa* оперона, кодирующие факторы синтеза и сборки рН6-антигена.

Установлено, что в состав плазмиды pMT1, выявленной у *Y. pestis* EV и *Y. pestis* И-3536,

**Таблица 1. Особенности геномной организации исследованных штаммов**  
**Table 1. Features of the genomic organization of the studied strains**

Показатель Index <i>Y. pestis</i> EV		Наименование штамма Name strain		
		<i>Y. pestis</i> И-1	<i>Y. pestis</i> И-3536	
Структура генома, размер п.н. Genome structure, bp size	Хромосома Chromosome	4 553 041	4 296 984	4 553 148
	pMT1	94 506	–	95 741
	pCD1	70 336	68 592	–
	pPCP1	7897	7897	7897
Число контигов Number of contigs		4	4	3
GC-состав, % GC composition, %		47,6	47,6	47,6
Общее число ORF Total number		4317	4286	4230
Белок-кодирующие последовательности Protein coding sequences		4227	4190	4140
тРНК		70	73	70
рРНК		19	22	19
тмРНК		1	1	1

**Таблица 2. Структура элементов генома изучаемых штаммов *Y. pestis***  
**Table 2. Structure of genome elements of the studied *Y. pestis* strains**

Наименование штамма Name strain	Количество выявленных генов факторов вирулентности Number of identified virulence factor genes				
	Хромосома Chromosome	pMT1	pCD1	pPCP1	NN, 340 kb
<i>Y. pestis</i> EV	95	5	42	1	–
<i>Y. pestis</i> И-1	104	–	42	1	2
<i>Y. pestis</i> И-3536	95	5	–	1	–

входят гены *caf1*-оперона, детерминирующие синтез и сборку F1-антигена, и ген мышинового токсина *Ymt*. Организация плазмиды *pPCP1* была одинаковой для всех штаммов и включала ген активатора плазмидогена *Pla*. В свою очередь плазида *pCD1*, присутствующая в геноме *Y. pestis* И-1 и *Y. pestis* EV, включала 42 локуса, в числе которых были обнаружены псевдоген белка адгезина *YadA*, гены компонентов аппарата секреции третьего типа (*Ysc*), эффекторные белки *Yops* и регуляторные факторы T3SS. Определено, что в геноме штамма *Y. pestis* И-1 присутствуют гены оперона *caf1*, имеющие хромосомную, а не плазмидную локализацию. Также в структуре хромосом данного изолята выявлено девять копий псевдогена инвазина *InvA*, который в геноме двух других штаммов присутствовал в количестве двух копий.

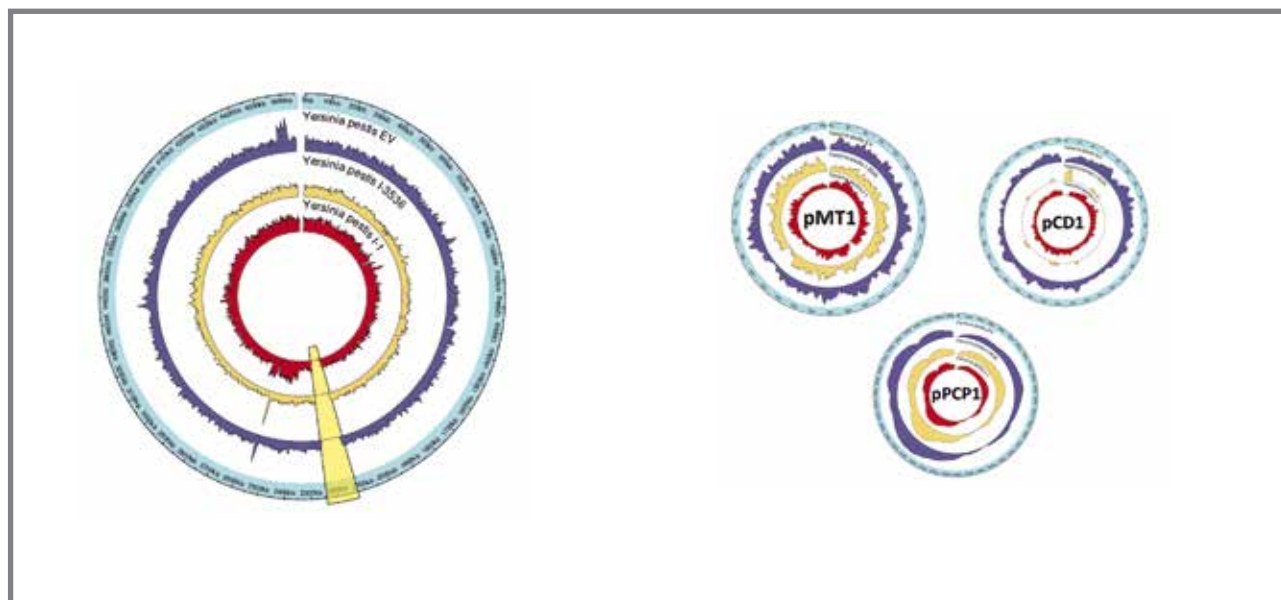
Показано, что в структуре генома всех штаммов отмечается наличие делеции хромосомного локуса *pgm* размером 102 тыс. п.н (рис. 1). Потеря данной области, а также ряда плазмидных генов

обуславливают авирулентность *Y. pestis* И-1 и *Y. pestis* И-3536, что позволяет рассматривать данные штаммы в качестве перспективных кандидатов для последующей разработки на их основе живой ослабленной вакцины. Особый интерес представляет *Y. pestis* И-1, утрата *pgm*-локуса у которого произошла независимо от штаммов линии EV.

Было установлено, что несмотря на результаты скринингового исследования и сборки генома *Y. pestis* И-1, свидетельствующих об отсутствии в его составе плазмиды *pMT1*, сравнение последовательности этого штамма с геномом *Y. pestis* CO92 выявило наличие участков гомологичных данной плазмиде в составе хромосомы, а также плазмиды длиной 340 кб. Аналогичным образом показано, что в структуре генома *Y. pestis* И-3536 присутствуют последовательности гомологичные утраченной этим штаммом плазмиды *pCD1*.

В дальнейшем было выполнено множественное выравнивание хромосомных последовательностей штаммов *Y. pestis* И-1 и И-3536 относительно

**Рисунок 1. Карта глубины покрытия ридов изучаемых штаммов относительно генома референсного штамма *Y. pestis* CO92. 1а – покрытие хромосомных последовательностей, выделенный сегмент соответствует делеции *pgm*-локуса. 1б – покрытие последовательностей плазмид**  
**Figure 1. Map of the depth of read coverage of the studied strains relative to the genome of the reference strain *Y. pestis* CO92. The segment highlighted in Figure 1a corresponds to the deletion of the *pgm* locus. 1a – coverage of chromosome sequences, the selected segment corresponds to the deletion of the *pgm* locus. 1b - coverage of plasmid sequences**





Original Articles

генома *Y. pestis* EV с целью отражения таких крупных эволюционных изменений, как инверсии, транслокации, события горизонтального переноса генов (рис. 2).

По данным выравнивания установлено, что нуклеотидная последовательность *Y. pestis* И-3536 содержит обширную область размером 146 кб, инвертированную относительно генома *Y. pestis* EV. Также в отличие от контрольной последовательности в геноме штамма *Y. pestis* И-1 было выявлено присутствие значительного числа негомологичных участков.

Также в этой работе проведен анализ гена оротатфосфорибозилтрансферазы *pyrE*, который ранее был охарактеризован в качестве горячей точки мутаций для штаммов линии *Y. pestis* EV [31]. Установлено, что штамм *Y. pestis* И-3536, подобно *Y. pestis* EV линии НИИЭГ, характеризуется наличием делеции длиной 6 п.н., расположенной на 3'-конце *pyrE* (рис. 3). В отличие от них, *Y. pestis* И-1 подобно штаммам дикого типа содержит интактную последовательность данного локуса.

В процессе выполнения исследования был осуществлён поиск кластеров, отвечающих за синтез

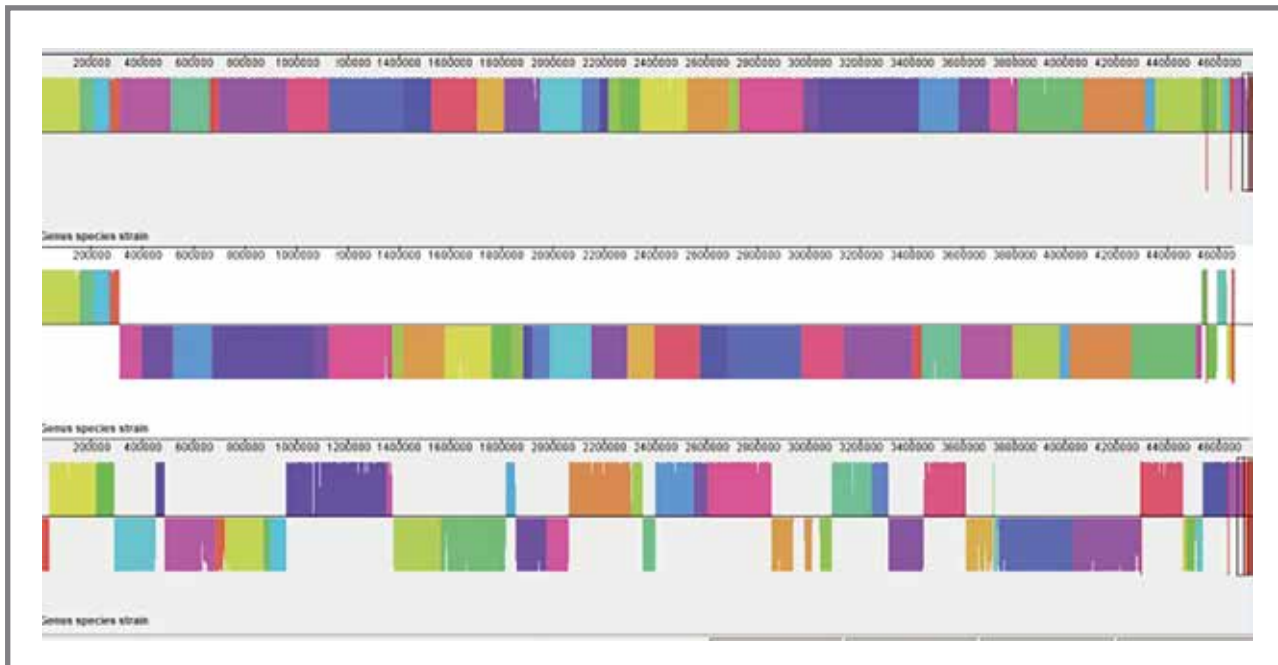
бактериальных вторичных метаболитов. Было выявлено восемь подобных регионов (табл. 3).

Особый интерес вызвал кластер, предположительно связанный с синтезом сидерофора пуртебактина/авароферрина. В настоящий момент накоплены данные о немаловажной роли транспортных систем переходных металлов в выживании *Y. pestis* в макроорганизме и их влиянии на патогенез чумы [5]. В составе выявленного кластера (рис. 4) обнаружены две копии гена, кодирующего белок, относящийся к семейству аэробактинсинтетаз *IucA/IucC*, гены сидерофоржелезоредуктазы *FhuF*, аспаратаминотрансферазы, L-орнитин-N(5)-оксигеназы и ацетилтрансферазы, локус *gndA*, кодирующий НАДФ-зависимую фосфоглюконатдегидрогеназу, две копии гена УТФ-глюкозо-1-фосфатуридилтрансферазы *GalU*, гены компонентов ABC-транспортной системы железа – АТФ-связывающего белка, двух пермеаз транспортера железа ABC, субстрат-связывающего белка, TopV-зависимого рецептора сидерофоров.

Отмечено, что для *Y. pestis* И-1 и *Y. pestis* И-3536 организация генного кластера идентична. Иная картина характерна для *Y. pestis* EV – в геноме

**Рисунок 2. Сравнение геномной структуры исследуемых штаммов: 1 – *Y. pestis* EV; 2 – *Y. pestis* И-3536; 3 – *Y. pestis* И-1**

**Figure 2. Comparison of the genomic structure of the studied strains: 1 – *Y. pestis* EV; 2 – *Y. pestis* I-3536; 3 – *Y. pestis* I-1**



**Рисунок 3. Структура целевого участка гена *pyrE* штаммов *Y. pestis***

**Figure 3. Structure of the target region of the *pyrE* gene of the *Y. pestis* strains**

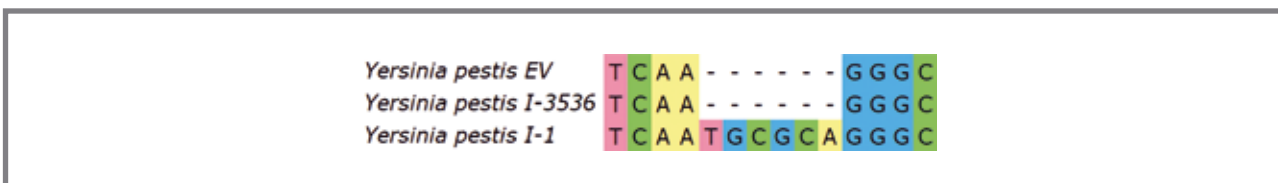
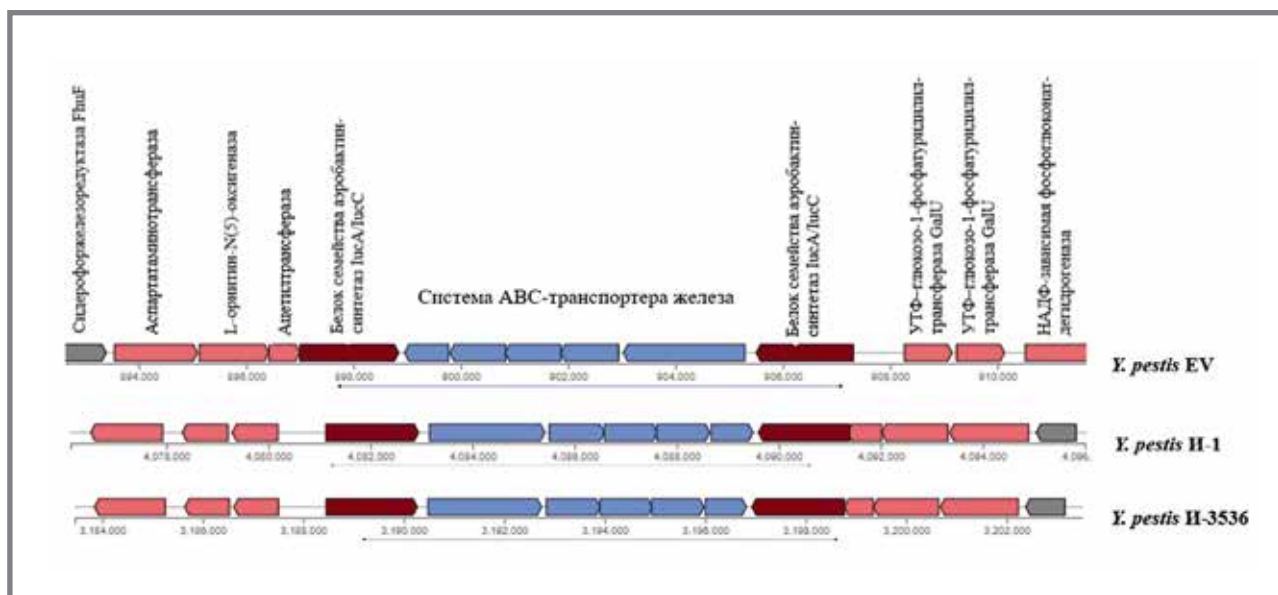




Таблица 3. Данные скрининга биосинтетических кластеров  
Table 3. Screening data for biosynthetic clusters

Наименование Name	Известный кластер с наибольшим сходством Known Cluster with Most Similarity	Процент сходства, % Similarity percentage, %
Кластер синтеза тиопептидных антибиотиков Cluster for the synthesis of thiopeptide antibiotics	–	–
Гены, подобные поликетид-синтазам Genes similar to polyketide synthase	TaxIIAids A	15
Кластер синтеза сидерофора Cluster of siderophore synthesis	Путребактин/ авароферрин Putrebactin/Avaroferrin	100
Гены, кодирующие синтез серлактона Genes encoding serlactone synthesis	–	–
Гены, подобные нерибосомным пептидсинтазам Genes similar to nonribosomal peptide synthetases	Колицин V Colicin V	1
Кластеры, кодирующий синтез сидерофора Clusters encoding siderophore synthesis	Аэробактин Aerobactin	66
Гены нерибосомных пептидсинтаз Genes of nonribosomal peptide synthetases	Колицин V Colicin V	1
Кластер, кодирующий β-лактонсодержащий ингибитор протеазы Cluster encoding a β-lactone-containing protease inhibitor	Колицин V Colicin V	1

Рисунок 4. Структура обнаруженного кластера генов синтеза сидерофора  
Figure 4. Structure of the detected siderophore synthesis gene cluster



этого штамма наблюдается инверсия и транслокация этой структуры. Остается открытым вопрос о возможной роли данного кластера в вирулентности и реактогенности чумного микроба, что требует проведения его дальнейшего изучения.

Таким образом, в рамках работы осуществлено изучение геномной организации двух авирулентных штаммов *Y. pestis* II-1 и *Y. pestis* II-3536, а также уточнена генетическая структура вакцинного штамма *Y. pestis* EV. Согласно полученным данным, для всех трёх штаммов характерна

делеция хромосомной области *rgm*, что по аналогии с *Y. pestis* EV даёт возможность использования *Y. pestis* II-1 и *Y. pestis* II-3536 в качестве основы для создания вакцинной культуры. Особый интерес вызвал штамм *Y. pestis* II-3536, для которого характерна потеря плазмиды *pCD1* (при наличии в структуре генома гомологичных плазмиде участков), что в теории может свидетельствовать о более низкой реактогенности этого штамма по сравнению с *Y. pestis* EV и сохранение его иммуногенности из-за наличия плазмиды *pMT1*.

В свою очередь, *Y. pestis* И-1 утратил плазмиду рМТ1, последовательности гомологичные которой обнаружены в составе хромосомы и плазмиды протяженностью 340 кб.

## Литература

1. Бугоркова С. А., Девдариани З. Л., Шуковская Т. Н., Кутырев В. В. Исторические и современные представления о проблеме специфической профилактики чумы. Проблемы особо опасных инфекций. 2013;(3):63–9.
2. Микшис Н. И., Кутырев В. В. Современное состояние проблемы разработки вакцин для специфической профилактики чумы. Проблемы особо опасных инфекций. 2019;(1):50–63.
3. Вакцина чумная молекулярная микроинкапсулированная (ВЧММ). Бактериология. 2018;3(1):74–5.
4. Кутырев В. В., Ерошенко Г. А., Куклева Л. М. и др. Сравнительная генетическая характеристика вакцинного штамма *Yersinia pestis* EV и его предполагаемых «вирулентных производных». Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2009;(3):50–6.
5. Perry R.D., Bobrov A.G., Fetherston J.D. The role of transition metal transporters for iron, zinc, manganese, and copper in the pathogenesis of *Yersinia pestis*. *Metallomics*. 2015;7(6): 965–78.
6. Бывалов А. А., Кутырев В. В. Современное состояние проблемы совершенствования средств вакцинопрофилактики чумы. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2011;(2):97–104.
7. Meyer K.F., Smith G., Foster L., Brookman M., Sung M. Live, Attenuated *Yersinia pestis* Vaccine: Virulent in Nonhuman Primates, Harmless to Guinea Pigs. *The Journal of Infectious Diseases*. 1974;29(1):85–120.
8. Meyer K.F. Effectiveness of live or killed plague vaccines in man. *Bull. World Health Organ*. 1970;42(5):653–6.
9. WHO Target Product Profile for Plague Vaccines. [Internet]. 2018 [Cited 07 Aug 2018]. Доступно на: [http://www.who.int/blueprint/what/norms-standards/Plague\\_vaccines\\_workshop-23-april-2018/en/](http://www.who.int/blueprint/what/norms-standards/Plague_vaccines_workshop-23-april-2018/en/).
10. Mellado-Sanchez G., Ramirez K., Drachenberg C.B., et al. Characterization of systemic and pneumonic murine models of plague infection using a conditionally virulent strain. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*. 2013;36(2):113–28.
11. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Fatal laboratory-acquired infection with an attenuated *Yersinia pestis* Strain—Chicago, Illinois, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011;60(7):201–5.
12. Quenee L.E., Hermanas T.M., Ciletti N., et al. Hereditary hemochromatosis restores the virulence of plague vaccine strains. *J Infect Dis*. 2012;206(7):1050–8.
13. Li B., Du C., Zhou L., Bi Y., Wang X., et al. Humoral and cellular immune responses to *Yersinia pestis* infection in long-term recovered plague patients. *Clin Vaccine Immunol*. 2012;19(2):228–34.
14. Davis K.J., Fritz D.L., Pitt M.L., et al. Pathology of experimental pneumonic plague produced by fraction 1-positive and fraction 1-negative *Yersinia pestis* in African green monkeys (*Cercopithecus aethiops*). *Arch Pathol Lab Med*. 1996;120(2):156–63.
15. Hu J., Jiao L., Hu Y., et al. One year immunogenicity and safety of subunit plague vaccine in Chinese healthy adults: An extended open-label study. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14(11): 2701–2705.
16. Jones S.M., Day F., Stagg A.J., Williamson E.D. Protection conferred by a fully recombinant sub-unit vaccine against *Yersinia pestis* in male and female mice of four inbred strains. *Vaccine*. 2000;19(2–3):358–66.
17. Qi Z., Zhou L., Zhang Q., et al. Comparison of mouse, guinea pig and rabbit models for evaluation of plague subunit vaccine F1+rV270. *Vaccine*. 2010;28(6):1655–60.
18. Qiu Y., Liu Y., Qi Z., et al. Comparison of immunological responses of plague vaccines F1+rV270 and EV76 in Chinese-origin rhesus macaque, *Macaca mulatta*. *Scand J Immunol*. 2010; 72(5): 425–33.
19. Pitt M.L.M. Non-human primates as a model for pneumonic plague. Gaithersburg, MD: Animal Models and Correlates of Protection for Plague Vaccines Workshop; 2004.
20. Philipovskiy A.V., Smiley S.T. Vaccination with live *Yersinia pestis* primes CD4 and CD8 T cells that synergistically protect against lethal pulmonary *Y. pestis* infection. *Infect Immun*. 2007;75(2):878–85.
21. Cote C.K., Biryukov S.S., Klimko C.P., et al. Protection Elicited by Attenuated Live *Yersinia pestis* Vaccine Strains against Lethal Infection with Virulent *Y. pestis*. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(161):1–25.
22. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council. *Official Journal of the European Union*. 2010;276(53):33–79.
23. Kieser T. Factors affecting the isolation of CCC DNA from *Streptomyces lividans* and *Escherichia coli*. *Plasmid*. 1984;12(1):19–36.
24. Витязева С. А., Балахонов С. В., Пещерова Р. И., Шестопалов М. Ю. Методические рекомендации по определению плазмидного состава патогенных штаммов бактерий семейства *Enterobacteriaceae*. Иркутск; 2018;12.
25. Bolger A.M., Lohse M., Usadel B. Trimmomatic: a flexible trimmer for Illumina sequence data. *Bioinformatics*. 2014;30(15):2114–20.
26. Antipov D., Korobeynikov A., McLean J.S., Pevzner P.A. HybridSPAdes: an algorithm for hybrid assembly of short and long reads. *Bioinformatics*. 2016;32(7):1009–15.
27. Seemann T. Prokka: rapid prokaryotic genome annotation. *Bioinformatics*. 2014;30(14):2068–9.
28. Page A.J., Cummins C.A., Hunt M., et al. Roary: rapid large-scale prokaryote pan genome analysis. *Bioinformatics*. 2015; 31(22):3691–3.
29. Darling A.C., Mau B., Blattner F.R., Perna N.T. Mauve: multiple alignment of conserved genomic sequence with rearrangements. *Genome Res*. 2004;14(7):1394–403.
30. Medema M.H., Blin K., Cimermancic P., et al. AntiSMASH: rapid identification, annotation and analysis of secondary metabolite biosynthesis gene clusters in bacterial and fungal genome sequences. *Nucleic Acids Res*. 2011;39:W339–46.
31. Cui Y., Yang X., Xiao X., et al. Genetic variations of live attenuated plague vaccine strains (*Yersinia pestis* EV76 lineage) during laboratory passages in different countries. *Infect Genet Evol*. 2014;26:172–9.

## References

1. Bugorkova S.A., Devdariani Z.L., Shchukovskaya T.N., Kutyrev V.V. Historical and Modern Views on the Problem of Specific Plague Prophylaxis. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2013;(3):63–9 (In Russ.).
2. Mikshis N.I., Kutyrev V.V. Current State of the Problem of Vaccine Development for Specific Prophylaxis of Plague. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2019;(1):50–63 (In Russ.).
3. Molecular micro-encapsulated plague vaccine (MMPV). *Bakteriologiya*. 2018;3(1):74–5 (In Russ.).
4. Kutyrev V.V., Eroshenko G.A., Kukleva L.M., et al. Comparative genetic characteristics of the vaccine strain *Yersinia pestis* EV and its proposed «virulent derivatives». *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2009;(3):50–6 (In Russ.).
5. Perry R.D., Bobrov A.G., Fetherston J.D. The role of transition metal transporters for iron, zinc, manganese, and copper in the pathogenesis of *Yersinia pestis*. *Metallomics*. 2015;7(6): 965–78.
6. Byvalov A.A., Kutyrev V.V. Current state of the problem of improving the tools for plague vaccine prophylaxis. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2011;(2):97–104 (In Russ.).
7. Meyer K.F., Smith G., Foster L., Brookman M., Sung M. Live, Attenuated *Yersinia pestis* Vaccine: Virulent in Nonhuman Primates, Harmless to Guinea Pigs. *The Journal of Infectious Diseases*. 1974;29(1):85–120.
8. Meyer K.F. Effectiveness of live or killed plague vaccines in man. *Bull. World Health Organ*. 1970;42(5):653–6.
9. WHO Target Product Profile for Plague Vaccines. [Internet]. 2018 [Cited 07 Aug 2018]. Доступно на: [http://www.who.int/blueprint/what/norms-standards/Plague\\_vaccines\\_workshop-23-april-2018/en/](http://www.who.int/blueprint/what/norms-standards/Plague_vaccines_workshop-23-april-2018/en/).
10. Mellado-Sanchez G., Ramirez K., Drachenberg C.B., et al. Characterization of systemic and pneumonic murine models of plague infection using a conditionally virulent strain. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*. 2013;36(2):113–28.
11. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Fatal laboratory-acquired infection with an attenuated *Yersinia pestis* Strain—Chicago, Illinois, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011;60(7):201–5.
12. Quenee L.E., Hermanas T.M., Ciletti N., et al. Hereditary hemochromatosis restores the virulence of plague vaccine strains. *J Infect Dis*. 2012;206(7):1050–8.
13. Li B., Du C., Zhou L., Bi Y., Wang X., et al. Humoral and cellular immune responses to *Yersinia pestis* infection in long-term recovered plague patients. *Clin Vaccine Immunol*. 2012;19(2):228–34.
14. Davis K.J., Fritz D.L., Pitt M.L., et al. Pathology of experimental pneumonic plague produced by fraction 1-positive and fraction 1-negative *Yersinia pestis* in African green monkeys (*Cercopithecus aethiops*). *Arch Pathol Lab Med*. 1996;120(2):156–63.
15. Hu J., Jiao L., Hu Y., et al. One year immunogenicity and safety of subunit plague vaccine in Chinese healthy adults: An extended open-label study. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14(11): 2701–2705.

16. Jones S.M., Day F., Stagg A.J., Williamson E.D. Protection conferred by a fully recombinant sub-unit vaccine against *Yersinia pestis* in male and female mice of four inbred strains. *Vaccine*. 2000;19(2-3):358-66.
17. Qi Z., Zhou L., Zhang Q, et al. Comparison of mouse, guinea pig and rabbit models for evaluation of plague subunit vaccine F1+rV270. *Vaccine*. 2010;28(6):1655-60.
18. Qiu Y., Liu Y., Qi Z., et al. Comparison of immunological responses of plague vaccines F1+rV270 and EV76 in Chinese-origin rhesus macaque, *Macaca mulatta*. *Scand J Immunol*. 2010; 72(5): 425-33.
19. Pitt M.L.M. Non-human primates as a model for pneumonic plague. Gaithersburg, MD: *Animal Models and Correlates of Protection for Plague Vaccines Workshop*; 2004.
20. Philipovskiy A.V., Smiley S.T. Vaccination with live *Yersinia pestis* primes CD4 and CD8 T cells that synergistically protect against lethal pulmonary *Y. pestis* infection. *Infect Immun*. 2007;75(2):878-85.
21. Cote C.K., Biryukov S.S., Klimko C.P., et al. Protection Elicited by Attenuated Live *Yersinia pestis* Vaccine Strains against Lethal Infection with Virulent *Y. pestis*. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(161):1-25.
22. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council. *Official Journal of the European Union*. 2010;276(53):33-79.
23. Kieser T. Factors affecting the isolation of CCC DNA from *Streptomyces lividans* and *Escherichia coli*. *Plasmid*. 1984;12(1):19-36.
24. Vityazeva S.A., Balakhonov S.V., Peschero R.I., Shestopalov M.Yu. Guidelines for determining the plasmid composition of pathogenic strains of bacteria of the Enterobacteriaceae family. *Irkutsk*; 2018;12 (In Russ.).
25. Bolger A.M., Lohse M., Usadel B. Trimmomatic: a flexible trimmer for Illumina sequence data. *Bioinformatics*. 2014;30(15):2114-20.
26. Antipov D., Korobeynikov A., McLean J.S., Pevzner P.A. HybridSPAdes: an algorithm for hybrid assembly of short and long reads. *Bioinformatics*. 2016;32(7):1009-15.
27. Seemann T. Prokka: rapid prokaryotic genome annotation. *Bioinformatics*. 2014;30(14):2068-9.
28. Page A.J., Cummins C.A., Hunt M., et al. Roary: rapid large-scale prokaryote pan genome analysis. *Bioinformatics*. 2015; 31(22):3691-3.
29. Darling A.C., Mau B., Blattner F.R., Perna N.T. Mauve: multiple alignment of conserved genomic sequence with rearrangements. *Genome Res*. 2004;14(7):1394-403.
30. Medema M.H., Blin K., Cimermanic P, et al. AntiSMASH: rapid identification, annotation and analysis of secondary metabolite biosynthesis gene clusters in bacterial and fungal genome sequences. *Nucleic Acids Res*. 2011;39:W339-46.
31. Cui Y., Yang X., Xiao X., Anisimov A.P., Li D., Yan Y., et al. Genetic variations of live attenuated plague vaccine strains (*Yersinia pestis* EV76 lineage) during laboratory passages in different countries. *Infect Genet Evol*. 2014; 26: 172-9.

## Об авторах

- **Алексей Викторович Григорьевых** – м. н. с. отдела микробиологии чумы ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора. +7 (914) 934-20-50, grigorievykh-av@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-6563-9938.
- **Никита Олегович Бочалгин** – врач-бактериолог лаборатории холеры ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора. +7 (395) 222-02-35, sublica@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3053-6514.
- **Светлана Александровна Витязева** – к. м. н., заведующая отдела микробиологии чумы ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора. +7 (3952) 22-01-35, adm@chumin.irkutsk.ru. ORCID: 0000-0003-0959-4987.
- **Геннадий Борисович Мухтургин** – врач-бактериолог лаборатории экспериментальных животных ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора +7 (3952) 22-01-35, adm@chumin.irkutsk.ru. ORCID 0000-0002-0340-8584.
- **Валентина Ивановна Дубровина** – д. б. н., заведующая лабораторией патофизиологии ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора. +7 (395) 222-02-35, dubrovina-valya@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8561-6207, ScopusID 6603504416.
- **Лилия Валерьевна Миронова** – д. м. н., заместитель директора по лабораторно-диагностической работе ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора. +7 (3952) 22-01-35, mironova-lv@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-8481-6442.
- **Сергей Владимирович Балахонov** – д. м. н., профессор, директор, ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора. +7 (3952) 22-01-35, balakhonov.irk@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4201-5828, ScopusID 6602291694.

Поступила: 14.07.2022. Принята к печати: 06.09.2022.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

## About the Authors

- **Alexey V. Grigorievykh** – junior researcher of department of plague microbiology of the Irkutsk Research Antiplague Institute of Siberia and Far East. +7 (914) 934-20-50, grigorievykh-av@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-6563-9938.
- **Nikita O. Bochalgin** – bacteriologist of the cholera laboratory of the Irkutsk Research Antiplague Institute of Siberia and Far East. +7 (395) 222-02-35, sublica@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3053-6514.
- **Svetlana A. Vityazeva** – Cand. Sci. (Med.), chief of department of plague microbiology, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East. +7 (3952) 22-01-35, adm@chumin.irkutsk.ru. ORCID 0000-0003-0959-4987.
- **Gennadiy B. Mukhturgin** – bacteriologist, laboratory of experimental animals, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East. +7 (3952) 22-01-35, adm@chumin.irkutsk.ru. ORCID 0000-0002-0340-8584.
- **Valentina I. Dubrovina** – Dr. Sci. (Biol.), Head of the Pathophysiological Laboratory, Irkutsk Research Anti-Plague Institute of Siberia and Far East. +7 (395) 222-02-35, dubrovina-valya@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8561-6207. ScopusID 6603504416.
- **Liliya V. Mironova** – Dr. Sci. (Med.), chief of the cholera laboratory of the Irkutsk Research Antiplague Institute of Siberia and Far East. +7 (3952) 22-01-35, mironova-lv@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-8481-6442.
- **Sergey V. Balakhonov** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of Irkutsk Research Anti-Plague Institute of Siberia and Far East. +7 (3952) 22-01-35, balakhonov.irk@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4201-5828. ScopusID 6602291694.

Received: 14.07.2022. Accepted: 06.09.2022.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-5-58-63>

## Активация *in vitro* Т-хелперов под влиянием антигенов *Yersinia pestis* у людей, вакцинированных против чумы

В. А. Кожевников\*, А. Л. Кравцов, О. М. Кудрявцева,  
Т. Н. Каштанова, С. А. Бугоркова

ФКУЗ Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб»,  
Россия

### Резюме

**Актуальность.** Поиск информативных маркеров для оценки иммунологической эффективности вакцины живой чумной (ВЧЖ) остается актуальной научной задачей. **Цель.** Провести сравнительную оценку уровня активации Т-лимфоцитов хелперов привитых против чумы людей по маркерам CD69 и HLA-DR в тесте *in vitro* с использованием в качестве специфического стимулятора ультразвукового дезинтеграта клеток *Y. pestis*, выращенных при температуре 28°C (УЗДК). **Материалы и методы.** Проведен цитофлуориметрический анализ образцов крови 45 лиц, привитых против чумы. Выявлена зависимость результата цитологического анализа по двум исследуемым клеточным маркерам от показателя иммунорегуляторного индекса у вакцинируемого донора на момент прививки. **Результаты.** Установлено, что для впервые вакцинированных лиц характерна более интенсивная и длительная специфическая активация Т-хелперов по маркеру ранней активации, в то время как у ревакцинированных с иммунорегуляторным индексом на момент прививки выше 1,5 более интенсивная клеточная реакция была по маркеру поздней активации. **Выводы.** Подтверждена возможность количественной оценки иммунологической эффективности вакцинации против чумы, основанной на выявлении маркеров активации лимфоцитов при стимуляции специфическим антигеном.

**Ключевые слова:** вакцина чумная живая, иммунологическая эффективность, проточная цитофлуориметрия  
Конфликт интересов не заявлен.

**Для цитирования:** Кожевников В. А., Кравцов А. Л., Кудрявцева О. М. и др. Активация *in vitro* Т-хелперов под влиянием антигенов *Yersinia pestis* у людей, вакцинированных против чумы. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2022;21(5): 58–63. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-5-58-63>

### Activation of T-helper *in vitro* under the Influence of *Yersinia pestis* Antigens in People Vaccinated against the Plague

VA Kozhevnikov, AL Kravtsov, OM Kudryavtseva, TN Kashtanova, SA Bugorkova  
Russian Research Anti-Plague Institute "Microbe", Russia

### Abstract

**Relevance.** The search for informative markers for assessing the immunological efficacy of a live plague vaccine remains an urgent scientific task. The goal of the study **Aims** was to make a comparative assessment of the level helper T-cells activation by CD69 and HLA-DR markers, in people, vaccinated against plague, in an *in vitro* test, using the disintegrated by ultrasonic *Y. pestis* cells, grown at temperature 28 °C as a specific stimulator. **Materials & Methods.** A cytofluorimetric analysis of blood samples of 45 individuals vaccinated against the plague was carried out. The dependence of the result of cytological analysis of the two studied cell markers on the immunoregulatory index (IRI) of the vaccinated donor at the time of vaccination was revealed. **Results.** It was found that for newly vaccinated individuals, the T-helpers were more intensive and prolonged by the early activation marker, while for those revaccinated with the immunoregulatory index, at the time of vaccination more than 1.5, the more intense cellular response was by the late activation marker. **Conclusions.** Thus, the possibility of quantitative evaluation of the immunological efficacy of vaccination against plague, based on the identification of lymphocyte activation markers when stimulated with a specific antigen, is confirmed.

**Keywords:** plague live vaccine, immunological efficacy, flow cytofluorimetry  
No conflict of interest to declare.

**For citation:** Kozhevnikov VA\*\*, Kravtsov AL, Kudryavtseva OM et al. Activation of T-helper *in vitro* under the Influence of *Yersinia pestis* Antigens in People Vaccinated against the Plague. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2022;21(5): 58–63 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-5-58-63>

\* Для переписки: Кожевников Виталий Александрович, младший научный сотрудник отдела иммунологии ФКУЗ Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб», 410005, Россия, г. Саратов, ул. Университетская, 46. +7 (927) 919-84-42, 787868@mail.ru. ©Кожевников В. А. и др.

\*\* For correspondence: Kozhevnikov Vitaly A., junior researcher Department of Immunology Russian Research Anti-Plague Institute «Microbe», 46, Universitetskaya str., Saratov, 410005, Russia. +7 (927) 919-84-42, 787868@mail.ru. ©Kozhevnikov VA, et al.



### Введение

Задача оценки иммунологической эффективности вакцины живой чумной (ВЧЖ), используемой для специфической профилактики чумы, до конца не решена, так как клеточные механизмы антибактериальной защиты при этой инфекции недостаточно изучены [1,2] и нормативная база, регламентирующая определение уровня клеточного противочумного иммунитета у людей, на сегодняшний день отсутствует [2–5]. Успешность решения данной задачи во многом зависит от автоматизации и стандартизации цитологических исследований [6,7], направленных на выявление ключевых параметров реактивности клеток иммунной системы привитых против чумы лиц в условиях *in vitro* [5,8].

Для оценки клеточного противочумного иммунитета у людей предложен проточно-цитофлуориметрический метод *in vitro*, основанный на выявлении маркера ранней клеточной активации CD69 на поверхности CD4<sup>+</sup> Т-хелперов, стимулированных в крови капсульным антигеном чумного микроба [9]. В других исследованиях [2] интенсивность специфической антигенреактивности Т-лимфоцитов крови человека оценивали методом проточной цитометрии в клеточных тестах *in vitro* по маркерам ранней (CD25) и поздней (HLA-DR) активации, что позволило установить зависимость результатов анализа от используемого стимулирующего антигена – пестина ПП или комплекса водорастворимых антигенов *Yersinia pestis*. Показана возможность применения антигенного комплекса на основе F1 и клеточных оболочек чумного микроба в антигенспецифических тестах *in vitro*, в которых напряжённость противочумного иммунитета оценивалась по продукции клетками памяти в плазму крови биомаркерных цитокинов [8].

Всё это свидетельствует, что для оценки у людей клеточного противочумного иммунитета в системе *in vitro* продолжается поиск, как новых информативных клеточных маркеров, так и более эффективных специфических стимуляторов иммунного ответа. В случае применения в качестве стимулятора ультразвукового дезинтеграта клеток *Y. pestis*, выращенных при температуре 28 °С (общая фракция антигенов чумного микроба), метод проточной цитометрии регистрировал в тестах *in vitro* более интенсивную специфическую активацию Т-клеток памяти иммунных лабораторных животных, чем при использовании очищенного препарата капсульного антигена [10]. Однако с клетками крови человека такие исследования не проводились.

**Цель настоящей работы** – оценка уровня активации Т-хелперов привитых против чумы людей по маркерам CD69 и HLA-DR в тесте *in vitro* с использованием в качестве специфического стимулятора иммунного ответа ультразвукового дезинтеграта клеток *Y. pestis*, выращенных при температуре 28 °С.

### Материалы и методы

Исследованы образцы крови 45 человек, привитых накожно ВЧЖ из штамма *Y. pestis* EV линии НИИЭГ. Среди обследуемых лиц было 5 человек, впервые вакцинированных ВЧЖ (группа I), 40 человек ревакцинированных (группа II) через 12 месяцев после первичной прививки. Результаты исследования учитывали в различные сроки: до вакцинации и через 1, 6 и 12 месяцев после прививки.

Имунофенотипирование лимфоцитов в образцах цельной крови проводили по Lyse/NoWash протоколу проточно-цитофлуориметрических исследований, разработанному фирмой BD Biosciences (USA) [11], чтобы максимально стандартизировать процедуру пробоподготовки для цитометрического анализа, повысить её производительность и полностью исключить клеточные потери [12]. Для окраски клеток крови применяли четырёхцветный реагент меченых моноклональных антител Cyto-Stat CD45-FITC, CD4-PE, CD8-ECD, CD3-PC5 (Becton Dickinson, USA), с помощью которого в крови определяли относительное содержание Т-хелперов (CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>) и цитотоксических Т-клеток (CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>) для вычисления индивидуальных значений иммунорегуляторных индексов (ИРИ) [4]. В тесте *in vitro* со специфическим стимулятором интенсивность активации Т-хелперов оценивали через 24 ч инкубации [9].

В качестве специфического стимулятора применяли ультразвуковой дезинтегратор клеток вакцинного штамма *Y. pestis* EV НИИЭГ (УЗДК) в 0,9% изотоническом растворе натрия хлорида. Бактерии выращивали на агаре Хоттингера (pH 7,2) в течение 48 часов при температуре 28 °С и инактивировали нагреванием при 60 °С в течение 80 мин. В опытные и контрольные образцы крови (100 мкл) добавляли соответственно по 10 мкл УЗДК или стерильного 0,9% изотонического раствора натрия хлорида для выявления возможной спонтанной активации лимфоцитов [10].

Для определения относительного содержания в опытных и контрольных образцах активированных Т-хелперов с фенотипами CD45<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD69<sup>+</sup> и CD45<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup> применяли четырёхцветный коктейль конъюгированных с флуорохромами моноклональных антител CD45-FITC, HLA-DR – ECD, CD4-PC5, CD69-PC7 (Becton Dickinson, USA). Взвеси меченых моноклональными антителами лейкоцитов исследовали на лазерном проточном цитофлуориметре DakoCytomation (Дания), используя для визуализации, анализа и статистической обработки экспериментальных данных программное обеспечение Summit v. 4.3 Built 2445 (Dako). Коэффициент стимуляции (КС) лимфоцитов крови в условиях *in vitro* рассчитывали по формуле [2]:  $КС = (C - D) / C \times 100$  (в %), где С и D – относительный (абсолютный) уровень содержания популяций (субпопуляций) лимфоцитов крови в опытной



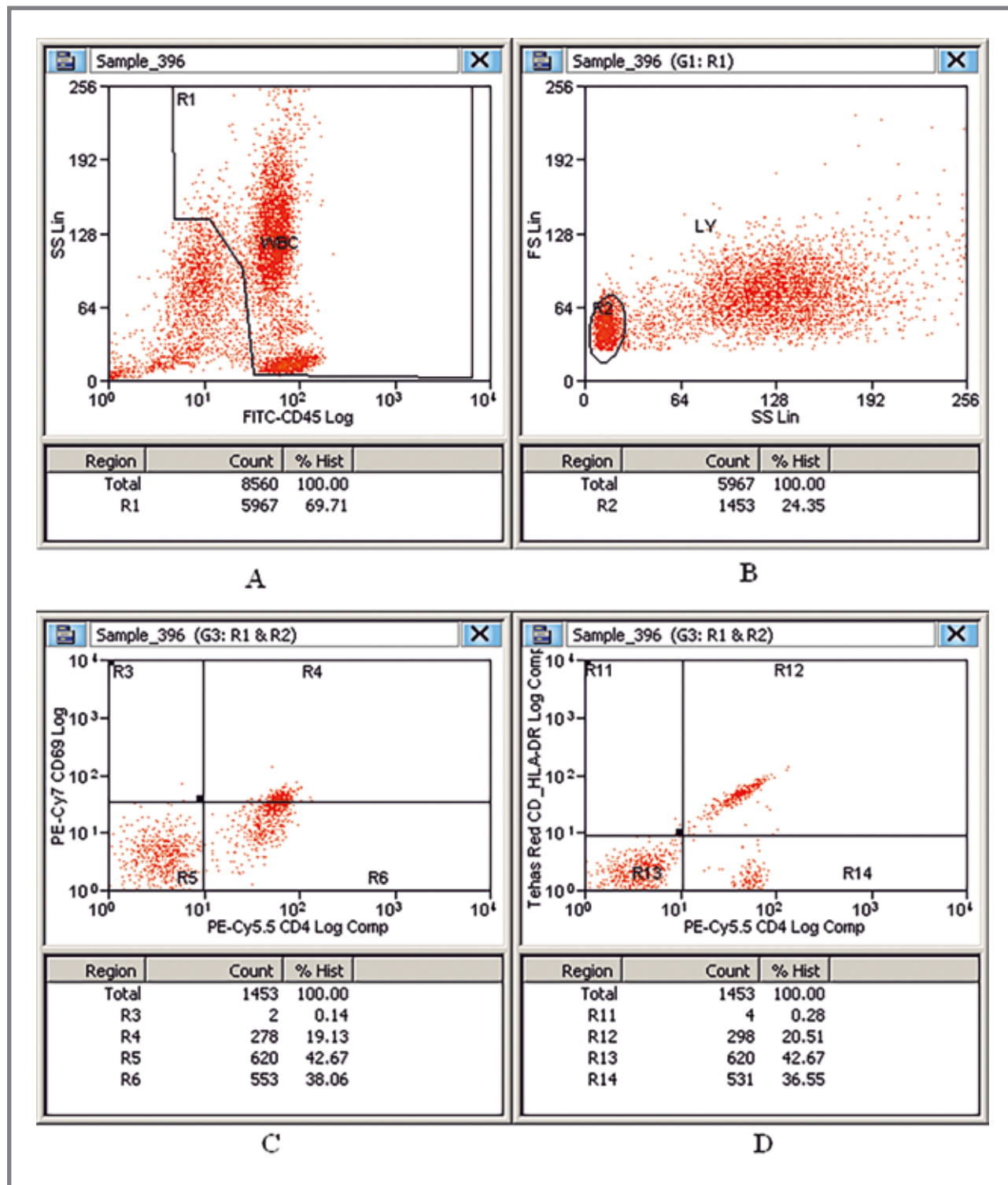
и контрольной пробе соответственно. Для определения статистической значимости различий результатов анализа по исследуемым показателям применяли t-критерий Стьюдента. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение**

На рисунке 1 представлены характерные цитогаммы, полученные при использовании нами протокола цитометрического анализа, позволяющего идентифицировать CD4<sup>+</sup> Т-хелперы в общей

**Рисунок 1. Протокол экспресс анализа лейкоцитов крови человека с мечеными моноклональными антителами CD45 – FITC, CD4 – PC7, CD69 – PC5.5, HLA-DR – PE для определения степени активации Т-лимфоцитов хелперов по маркерам CD69 и HLA-DR**

**Figure 1. Protocol for express analysis of human blood leukocytes with labeled monoclonal antibodies CD45 – FITC, CD4 – PC7, CD69 – PC5.5, HLA-DR – PE to determine the degree of activation of T- helper lymphocytes by CD69 and HLA-DR markers**



популяции лейкоцитов цельной крови человека и проводить быстрое определение относительно числа клеток этой субпопуляции, положительных по двум исследуемым маркерам активации. Дифференцированные по степени гранулярности цитоплазмы (по боковому светорассеянию, SS – side scatter) неповреждённые лимфоциты, моноциты и гранулоциты отделяли по интенсивной флуоресценции маркера CD45 (CD45<sup>+</sup> «bright» cells) от слабо флуоресцирующих повреждённых лейкоцитов и клеточного дебриса (CD45<sup>+</sup> «dim» cells) в область R1 цитограммы (рис. 1 А).

Это позволяло путём гейтирования по R1 – G1:R1 (см. рис. 1. В) автоматически исключать фракцию повреждённых и лизированных клеток из последующего цитометрического анализа. Затем по параметрам светорассеяния на цитограмме выделяли характерную для лимфоцитов крови область R2 и за счёт дополнительного гейтирования по R2 (G3:R1&R2) из анализа исключали моноциты и гранулоциты. В суммарной лимфоцитарной популяции по маркеру CD4 идентифицировали CD4<sup>+</sup> Т-хелперы и подсчитывали (в %) активированные Т-хелперы, позитивные по маркерам ранней и поздней активации, как клетки с фенотипами CD45<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD69<sup>+</sup> (рис. 1. С) и CD45<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup> (рис. 1. D) соответственно.

По литературным данным известно, что реактивность организма на антигенную стимуляцию зависит от содержания в крови Т-хелперов и, как следствие, от значения ИРИ, определяемого по соотношению CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> [13]. Среди обследованных лиц в группе II нами было выделено две подгруппы: А – лица со значениями ИРИ >1,5 (2,1 ± 0,09) и В – с ИРИ < 1,5 (1,3 ± 0,13).

Проведённые исследования показали (табл. 1, 2), что во все сроки обследования Т-хелперы не подвергались *in vitro* спонтанной активации по маркерам CD69 и HLA-DR. Различия по относительному количеству CD45<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> CD69<sup>+</sup> и CD45<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup> лимфоцитов до и после вакцинации (ревакцинации) для контрольных образцов в исследуемых группах были статистически не достоверны.

В опытных образцах крови с добавленным УЗДК до ревакцинации (группа II) регистрировали сравнительно слабую активацию лимфоцитов по исследуемым маркерам, но для подгруппы А этот показатель был выше. Вероятно, у лиц с ИРИ >1,5 к году после прививки ещё сохранялся приобретённый клеточный противочумный иммунитет в отличие от подгруппы В.

Через месяц после вакцинации (группа I) в ответ на стимуляцию лимфоцитов УЗДК отмечали

**Таблица 1. Количество активированных *in vitro* Т-хелперов (в %) по маркеру CD69**  
**Table 1. The number of T-helpers activated *in vitro* (in%) for the CD69 marker**

Срок обследования Examination period	Группа group	ИРИ immunoregulatory index	Образец		КС, stimulation factor, %	
			Опыт (специфическая активация) Experience (specific activation)	Контроль (спонтанная активация) Control (spontaneous activation)		
До вакцинации (ревакцинации) Before vaccination (revaccination)	I	1,8 ± 0,12	3,6 ± 0,62	3,0 ± 0,78	16,7	
	II	A	2,1 ± 0,09	6,0 ± 0,35*	4,4 ± 0,47	26,7
		B	1,3 ± 0,13	5,5 ± 0,70	5,0 ± 0,89	9,1
Через 1 месяц после прививки 1 month after vaccination	I	1,9 ± 0,31	16,6 ± 1,80*	5,3 ± 1,65	68,1	
	II	A	2,3 ± 0,23	9,6 ± 1,14*	3,3 ± 0,61	65,6
		B	1,1 ± 0,07	7,5 ± 1,72	5,4 ± 1,57	28,0
Через 6 месяцев после прививки 6 months after vaccination	I	2,0 ± 0,14	14,5 ± 2,32*	7,4 ± 1,40	48,9	
	II	A	2,2 ± 0,10	9,7 ± 1,91	6,4 ± 1,53	34,0
		B	1,2 ± 0,25	7,9 ± 2,23	6,1 ± 2,07	22,8
Через 1 год после прививки 1 year after vaccination	I	1,8 ± 0,16	8,4 ± 1,14*	4,6 ± 0,52	45,2	
	II	A	2,0 ± 0,21	10,8 ± 1,11*	4,1 ± 0,94	62,0
		B	1,1 ± 0,15	9,1 ± 2,77	4,9 ± 1,63	46,2

Примечание: \*достоверность различия опыта и контроля ( $p < 0,05$ ).

Note: \*significance of differences between experiment and control ( $p < 0.05$ ).

Таблица 2. Количество активированных *in vitro* Т-хелперов (в %) по маркеру HLA-DR  
 Table 2. The number of T-helpers activated *in vitro* (in %) for the HLA-DR marker

Срок обследования Examination period	Группа group	ИРИ immuno- regulatory index	Образец		КС,% stimulation factor,%
			Опыт (специфическая активация) Experience (specific activation)	Контроль (спонтанная активация) Control (spontaneous activation)	
До вакцинации (ревакцинации) Before vaccination (revaccination)	I	>1,5	10,7 ± 0,46	10,2 ± 0,35	4,7
	II	A	11,3 ± 0,41*	9,8 ± 0,32	13,3
		B	<1,5	11,5 ± 0,93	11,0 ± 1,10
Через 1 месяц после прививки 1 month after vaccination	I	>1,5	10,5 ± 1,53	11,9 ± 2,08	- 13,3
	II	A	12,0 ± 1,04	11,7 ± 0,53	2,5
		B	<1,5	11,2 ± 1,07	11,8 ± 0,87
Через 6 месяцев после прививки 6 months after vaccination	I	>1,5	9,9 ± 1,47	11,1 ± 1,69	- 12,1
	II	A	13,0 ± 1,11*	10,3 ± 0,86	20,8
		B	<1,5	12,2 ± 0,94	12,8 ± 1,02
Через 1 год после прививки 1 year after vaccination	I	>1,5	10,9 ± 1,40	8,9 ± 1,16	18,3
	II	A	12,8 ± 0,71	10,3 ± 0,55	19,5
		B	<1,5	11,1 ± 0,68	10,0 ± 0,78

Примечание: \* достоверность различия опыта и контроля ( $p < 0,05$ ).

Note: \*significance of differences between experiment and control ( $p < 0.05$ ).

статистически достоверное увеличение в образцах крови содержания клеток с фенотипом CD45<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> CD69<sup>+</sup> (в 3 раза выше, чем до прививки) и значимое ( $p < 0,001$ ) увеличение КС. У добровольцев из группы II также регистрировали интенсивную активацию Т-хелперов по маркеру CD69, но преимущественно в подгруппе А. В подгруппе В, несмотря на увеличение КС в 3 раза, различие по количеству активных Т-хелперов CD69 в ответ на специфическую стимуляцию до и через 1 месяц после ревакцинации было недостоверным.

Через 6 и 12 месяцев после прививки (группа I) сохранялся достоверный сдвиг в сторону активации Т-хелперов по CD69. В группе II также наблюдали, но только через 12 месяцев после ревакцинации, активацию Т-хелперов по маркеру CD69, причем значительную в подгруппе А. В подгруппе В, несмотря на тенденцию некоторого увеличения доли Т-хелперов CD69 в ответ на специфическую стимуляцию, достоверного отличия показателей в опыте и контроле не наблюдали.

Экспрессия лимфоцитами антигена DR главного комплекса гистосовместимости II класса ассоциирована с их поздней и длительной активацией. Считается, что усиление экспрессии рецептора HLA-DR на поверхности Т-хелперов вакцинированных против чумы доноров под влиянием антигенов *Y. pestis* свидетельствует о наличии циркулирующих

в крови Т-клеток памяти, способных эффективно распознавать антигены чумного микроба и стремительно активироваться [5]. В наших исследованиях, при использовании в качестве специфического антигена УЗДК, достоверное увеличение доли клеток с фенотипом CD45<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup> было зарегистрировано до ревакцинации и через 6 месяцев после прививки только в подгруппе А.

### Заключение

Таким образом, комплекс антигенов, входящих в состав ультразвуковых дезинтеграторов клеток чумного микроба, обладает стимулирующим потенциалом *in vitro* в отношении Т-хелперов вакцинированных против чумы доноров. Максимумы антигенспецифической активности по маркерам CD69 и HLA-DR приходятся соответственно на 1-й и 6-й месяцы после прививки, что согласуется с результатами, ранее полученными в опытах с капсульным антигеном чумного микроба [9] и комплексом водорастворимых антигенов *Y. pestis* [2]. Установлена зависимость результата цитологического анализа по двум исследуемым клеточным маркерам от показателя ИРИ у вакцинируемого донора на момент прививки. Для лиц, впервые вакцинированных, была характерна более интенсивная и длительная активация Т-хелперов по маркеру ранней активации,

в то время как у ревакцинированных (подгруппа А) более интенсивной клеточная реакция была по маркеру поздней активации.

Полученные в работе экспериментальные данные подтверждают возможность количественной

оценки иммунологической эффективности вакцинации против чумы по эпидемическим основаниям, основанной на выявлении маркеров активации лимфоцитов при стимуляции специфическим антигеном.

## Литература

1. Silva M.T., Restana N.T. The in vivo life of facultative intracellular bacterial parasites: role in pathogenesis. *Immunobiology* 2013; 218(3):325–337. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2012.05.0112>.
2. Куличенко А. Н., Абзаева Н. В., Гостищева С. Е. и др. Использование антигенспецифических клеточных тестов in vitro для оценки формирования поствакцинального противочумного иммунитета. *Инфекция и иммунитет*. 2017; 7(2): 203–8. DOI: 10.15789/2220-7619-2017-2-203-208
3. Богачёва Н. В., Крючков А. В., Дармов И. В. и др. Экспериментальная оценка методом проточной цитофлуориметрии уровня клеточной иммунологической памяти у лиц, вакцинированных против чумы и сибирской язвы. *Клин. лаб. Диагностика*. 2013; 1:48–53.
4. Бугоркова С. А., Шуковская Т. Н., Микшис Н. И. и др. Комплексное иммунологическое исследование вакцинированных живой чумной вакциной лиц, проживающих на территории Прикаспийского песчаного очага чумы в Республике Калмыкия. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2018; 17(3):38–50. DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-3-38-50
5. Дятлов И. И., Фирстова В. В., Бондаренко Н. Л. и др. Стратегия оценки поствакцинального иммунитета против чумы и туляремии. *Аллергология и иммунология*. 2016; 17(2):112–4.
6. Bolton D., Roederer M. Flow cytometry and the future of vaccine development. *Expert Rev. Vaccines*. 2009; 8(6):779–789.
7. Кравцов А. Л., Шмелькова Т. П., Ключева С. Н., Смолькова Е. А. Применение проточной цитометрии при разработке вакцин против особо опасных инфекций: современные достижения и перспективы. *Эпидемиол. и Вакцинопрофил.*, 2011; 4(59):53–60.
8. Дубровина В. И., Корытов К. М., Пятидесятникова А. Б. и др. Опыт применения комплексного антигенно-опроба для оценки выраженности специфического противочумного ответа. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(2):41–46. doi: 10.29413/ABS.2021-6.2.4
9. Firstova V.V., Tyurin E.A., Kravchenko T.B., et al. The in vitro evaluation of anti-plague cellular immunity by quantitative analysis of IFN- $\alpha$  synthesis and the appearance of activation molecules on the surface of T-helper cells. In: Almeida A.M.P. and Leal N.C., editors. *Advances in Yersinia Research. Advances in Experimental Medicine and Biology* 954. Springer Science + Business Media New York; 2012. P. 173–7. DOI 10.1007/978-1-4614-3561-7\_22
10. Leal E.A., Moreira J.D., Nunes F.F., et al. Humoral and cellular immune response of mice challenged with *Yersinia pestis* antigenic preparations. *Braz. J. Infect. Diseases*. 2017; 21(6):620–6. DOI: 10.1016/j.bjid.2017.09.001
11. Direct Immunofluorescence Staining of Whole Blood using a Lyse/No-Wash Procedure. *BD Bioscience Resources and Tools*. Доступно на: <https://www.bdbioscience.com/en-us/resources/protocols/stain-lyse-no-wash>.
12. Vera E.J., Chew Y.V., Nicholson L., et al. Standardization of flow cytometry for whole blood immunophenotyping of islet transplant and transplant clinical trial recipients. *PLoS ONE*. 2019; 22; 14(5):e0217163. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217163>.
13. Макарова В. Г., Устинова О. Ю., Долгих О. В., Зазумённых А. Д. Иммунологический профиль и состояние поствакцинального иммунитета к инфекциям, управляемым средствами иммунопрофилактики у детей в условиях комбинированной аэрогенной экспозиции химическими веществами техногенного происхождения. *Здоровье населения и среда обитания*. 2013; 11(248):27–29.

## References

1. Silva M.T., Restana N.T. The in vivo life of facultative intracellular bacterial parasites: role in pathogenesis. *Immunobiology* 2013; 218(3):325–337. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2012.05.011>.
2. Kulichenko A.N., Abzaeva N.V., Gostishcheva S.E., et al. The use of antigen-specific in vitro cell tests to assess the formation of post-vaccination anti-plague immunity. *Infection and immunity*. 2017; 7(2): 203–8 (In Russ.). DOI: 10.15789/2220-7619-2017-2-203-208
3. Bogacheva N.V., Kryuchkov A.V., Darmov I.V., et al. Experimental evaluation of the level of cellular immunological memory by flow cytometry in individuals vaccinated against plague and anthrax. *Wedg. lab. diagnostics* 2013; 11:48–53 (In Russ.).
4. Bugorkova S. A., Shchukovskaya T. N., Mikshis N. I., et al. Comprehensive immunological study of persons vaccinated with a live plague vaccine, living in the territory of the Caspian sandy focus of plague in the Republic of Kalmykia. *Epidemiology and vaccination*. 2018; 17(3):38–50 (In Russ.). DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-3-38-50.
5. Dyatlov I.I., Firstova V.V., Bondarenko N.L., Karaulov A.V. Strategy for assessing post-vaccination immunity against plague and tularemia. *Allergology and Immunology*. 2016; 17(2):112–4 (In Russ.).
6. Volton D., Roederer M. Flow cytometry and the future of vaccine development. *Expert Rev. Vaccines*. 2009; 8(6): 779–789.
7. Kravtsov A.L., Shmelkova T.P., Klyueva S.N., Smolkova E.A. The use of flow cytometry in the development of vaccines against especially dangerous infections: current achievements and prospects. *Epidemiol. and Vaccinoprofil.* 2011; 4(59):53–60 (In Russ.).
8. Dubrovina, Korytov, Pyatidesyatnikova A.B., et al. Experience in the use of complex antigenic preparation of a plague microbe to assess the severity of a specific anti-plague response. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(2):41–46 (In Russ.). doi: 10.29413/ABS.2021-6.2.49
9. Firstova V.V., Tyurin E.A., Kravchenko T.B., et al. The in vitro evaluation of anti-plague cellular immunity by quantitative analysis of IFN- $\alpha$  synthesis and the appearance of activation molecules on the surface of T-helper cells. In: Almeida A.M.P. and Leal N.C., editors. *Advances in Yersinia Research. Advances in Experimental Medicine and Biology* 954, DOI 10.1007/978-1-4614-3561-7\_22, Springer Science + Business Media New York; 2012. P. 173–7.
10. Leal E.A., Moreira J.D., Nunes F.F., et al. Humoral and cellular immune response of mice challenged with *Yersinia pestis* antigenic preparations. *Braz. J. Infect. diseases*. 2017; 21(6):620–6. DOI: 10.1016/j.bjid.2017.09.001
11. Direct Immunofluorescence Staining of Whole Blood using a Lyse/No-Wash Procedure. *BD Bioscience Resources and Tools*. Available at: <https://www.bdbioscience.com/en-us/resources/protocols/stain-lyse-no-wash>.
12. Vera E.J., Chew Y.V., Nicholson L., et al. Standardization of flow cytometry for whole blood immunophenotyping of islet transplant and transplant clinical trial recipients. *PLoS ONE*. 2019; 22; 14(5):e0217163. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217163>.
13. Makarova V.G., Ustinova O.Yu., Dolgikh O.V., Zagumenykh A.D. Immunological profile and the state of post-vaccination immunity to infections controlled by means of immunoprophylaxis in children under conditions of combined aerogenic exposure to chemicals of technogenic origin. *Population health and habitat*. 2013; 11(248):27–29 (In Russ.).

## Об авторах

- **Виталий Александрович Кожевников** – младший научный сотрудник отдела иммунологии ФКУЗ Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб», 410005, Россия, г. Саратов, ул. Университетская, 46.
- **Александр Леонидович Кравцов** – д. б. н., ведущий научный сотрудник отдела иммунологии ФКУЗ Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб», 410005, Россия, г. Саратов, ул. Университетская, 46.
- **Ольга Михайловна Кудрявцева** – к. б. н., старший научный сотрудник отдела иммунологии ФКУЗ Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб», 410005, Россия, г. Саратов, ул. Университетская, 46.
- **Татьяна Николаевна Каштанова** – младший научный сотрудник отдела иммунологии ФКУЗ Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб», 410005, Россия, г. Саратов, ул. Университетская, 46.
- **Светлана Александровна Бугоркова** – д. м. н., заведующая отделом иммунологии ФКУЗ «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб», 410005, Россия, г. Саратов, ул. Университетская, 46.

Поступила: 20.04.2022. Принята к печати: 20.09.2022.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

## About the Authors

- **Vitaliy A. Kozhevnikov** – Junior Researcher, Immunology Department, Russian Research Anti-Plague Institute «Microbe», 46, Universitetskaya str., Saratov, 410005, Russia.
- **Alexander L. Kravtsov** – Dr. Sci. (Biol.), Leading Researcher, Department of Immunology, Russian Research Anti-Plague Institute «Microbe», 46, Universitetskaya str., Saratov, 410005, Russia.
- **Olgia M. Kudryavtseva** – Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Department of Immunology, Russian Research Anti-Plague Institute «Microbe», 46, Universitetskaya str., Saratov, 410005, Russia.
- **Tatyana N. Kashtanova** – Junior Researcher, Immunology Department, Russian Research Anti-Plague Institute «Microbe», 46, Universitetskaya str., Saratov, 410005, Russia.
- **Svetlana A. Bugorkova** – Dr. Sci. (Med.), head of the department of immunology of Russian Research Anti-Plague Institute «Microbe», 46, Universitetskaya str., Saratov, 410005, Russia.

Received: 20.04.2022. Accepted: 20.09.2022.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.



## Иммунологическая эффективность и безопасность новой пневмококковой полисахаридной конъюгированной тринадцативалентной вакцины при иммунизации взрослых и детей (результаты клинических исследований в Российской Федерации)

И. В. Фельдблюм<sup>\*1</sup>, М. Х. Алыева<sup>1</sup>, А. В. Бикмиева<sup>1</sup>, В. В. Романенко<sup>2</sup>, О. А. Рычкова<sup>3</sup>, А. Н. Галустьян<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, г. Пермь

<sup>2</sup>МАУ «Детская городская клиническая больница № 11», г. Екатеринбург

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень

<sup>4</sup>ООО «Медицинские технологии», Санкт-Петербург

### Резюме

**Актуальность.** Необходимость создания отечественной пневмококковой поливалентной вакцины является одним из основных направлений «Стратегии развития вакцинопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 года». **Цель.** Оценка иммунологической эффективности и безопасности Вакцины пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной тринадцативалентной при иммунизации взрослых и детей в Российской Федерации. **Материалы и методы.** Иммунологическая эффективность и безопасность Вакцины пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной тринадцативалентной (ПКВ13) были изучены в проспективном сравнительном рандомизированном двойном слепом исследовании в параллельных группах у взрослых добровольцев в возрасте от 18 до 65 лет и многоцентровом открытом сравнительном исследовании в параллельных группах у детей раннего возраста. В рамках клинического исследования взрослых 60 добровольцев были рандомизированы в две группы по схеме 1:1 (группа I, n = 30; группа II, n = 30). Клиническое исследование ревакцинации у детей включало 119 участников в возрасте 15 месяцев, которые были распределены по схеме 1:1:1 (группа I, n = 39; группа II, n = 40; группа III, n = 40). Референтная вакцина в обоих исследованиях – Превенар®13 (Пфайзер Инк., США). **Результаты исследования.** Клиническое исследование у взрослых показало отсутствие статистически значимой разницы между исследуемыми группами по результатам первичных (доле добровольцев с концентрацией серотип-специфических IgG к каждому из 13 серотипов пневмококка равной или превышающей уровень 0,35 мкг/мл ( $p > 0,039$ ) до вакцинации и через 4 недели после вакцинации) и вторичных критериев оценки эффективности. Таким образом, доказана сопоставимость иммуногенности ПКВ13 с препаратом сравнения Превенар®13 при однократном внутримышечном введении здоровым добровольцам в возрасте 18–65 лет. Безопасность в обеих группах была также сопоставима, зарегистрировано 15 местных реакций, в том числе 7 НЯ у добровольцев группы I, получивших исследуемый препарат, и 8 НЯ у добровольцев группы сравнения. Статистически значимых различий в частоте зарегистрированных НЯ между группами не выявлено. Аналогичные результаты получены и при иммунизации детей. Для всех 13 серотипов новой ПКВ13 в отношении референтного препарата как первичные, так и вторичные критерии оценки иммуногенности при ревакцинации детей достигнуты (Difference  $\leq 10\%$ , соотношения СГК и СГТ  $\geq 0,5$ , соответственно), что доказывает не меньшую эффективность Вакцины пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной тринадцативалентной по сравнению с референтной вакциной Превенар®13. В ходе проведения клинического исследования у детей всего было зарегистрировано 27 НЯ, которые имели связь с введением вакцин и были представлены местными и системными реакциями (5 НЯ у участников исследования из группы I (5/39) 12,8%, 18 НЯ у участников исследования из группы II (18/40) 45,0% и 4 НЯ у участников исследования из группы III (4/40) 10%). СНЯ в данном исследовании зарегистрировано не было. **Заключение.** Полученные результаты клинических исследований у детей и взрослых позволяют рекомендовать вакцину ПНЕМОТЕКС® для иммунизации с целью профилактики

\* Для переписки: Фельдблюм Ирина Викторовна, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой эпидемиологии и гигиены ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, 614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26, кафедра эпидемиологии. +7(342) 218-16-68, [epidperm@mail.ru](mailto:epidperm@mail.ru). ©Фельдблюм И. В. и др.



пневмококковой инфекции, как взрослых, так и детей по схеме 2+1 в рамках Национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям Российской Федерации.

**Ключевые слова:** вакцина пневмококковая конъюгированная, безопасность, иммунологическая эффективность, взрослые, дети

Конфликт интересов не заявлен.

**Для цитирования:** Фельдблюм И. В., Алыева М. Х., Бикмиева А. В. и др. Иммунологическая эффективность и безопасность новой пневмококковой полисахаридной конъюгированной тринадцативалентной вакцины при иммунизации взрослых и детей (результаты клинических исследований в Российской Федерации). Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2022;21(5): 64–77. <https://doi:10.31631/2073-3046-2022-21-5-64-77>

### Immunological Efficacy and Safety of a New Pneumococcal Polysaccharide Conjugated Thirteen-Valent Vaccine in the Immunization of Adults and Children (Results of Clinical Studies in the Russian Federation)

IV Feldblum<sup>\*1</sup>, MH Alyeva<sup>2</sup>, AV Bikmieva<sup>1</sup>, VV Romanenko<sup>2</sup>, OA Rychkova<sup>3</sup>, AN Galustyan<sup>4</sup>

<sup>1</sup>State Educational Institution of Higher Professional Education Perm State Medical University named after E.A. Wagner Ministry of Health of Russian Federation, Perm, Russia

<sup>2</sup>Municipal Autonomous Institution «Children's City Clinical Hospital No. 11», Yekaterinburg, Russia

<sup>3</sup>Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Tyumen State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Tyumen, Russia

<sup>4</sup>LLC «Medical technologies», St. Petersburg, Russia

#### Abstract

**Relevance.** The need to create a domestic pneumococcal polyvalent vaccine is one of the main directions of the «Strategy for the development of vaccine prevention of infectious diseases for the period up to 2035». **Aim.** To evaluate the immunological efficacy and safety of the pneumococcal polysaccharide conjugate adsorbed thirteen-valent (PCV13) vaccine in the immunization of adults and children in the Russian Federation. **Materials and methods.** The immunological efficacy and safety of the pneumococcal polysaccharide conjugated adsorbed thirteen-valent vaccine were studied in a prospective comparative randomized double-blind study in parallel groups in adult volunteers aged 18 to 65 years and a multicenter open comparative study in parallel groups in young children. In a clinical study of adults, 60 volunteers were randomized into two groups according to the 1:1 scheme (group I, n = 30; group II, n = 30). A clinical study in children included 119 volunteers aged 15 months who were divided according to the 1:1:1 scheme (group I, n = 39; group II, n = 40; group III, n = 40). The reference vaccine in both studies is Prevenar® 13 (Pfizer Inc., USA).

**Results.** A clinical study in adults showed no statistically significant difference between the study groups according to the results of primary (the proportion of volunteers whose concentration of serotype-specific IgG to each of the 13 pneumococcal serotypes is equal to or exceeds the level of 0.35 mcg/ml ( $p > 0.039$ ) before vaccination and 4 weeks after vaccination) and secondary criteria for evaluating effectiveness. Thus, the results obtained indicate a comparable level of immunogenicity of PCV13 with the comparison drug Prevenar®13 with a single intramuscular injection to healthy volunteers aged 18–65 years. Safety in both groups was comparable, 15 local reactions were registered, including 7 in group I volunteers who received the test drug, and 8 in comparison group volunteers. There were no statistically significant differences in the frequency of registered adverse events between the groups. Similar results were obtained with the immunization of children. For all 13 serotypes of the new PCV13 in relation to the reference drug, both primary and secondary criteria for assessing immunogenicity during immunization of children have been achieved (Difference  $\leq 10\%$  and GMC and GMT Ratio  $\geq 0.5$ , respectively), which proves no less effectiveness of the pneumococcal polysaccharide conjugated adsorbed thirteen-valent vaccine compared with the reference vaccine Prevenar® 13. During the clinical study, a total of 27 adverse events were registered in children, which were associated with the introduction of vaccines and were represented by local and systemic reactions (5 AEs in study participants from group I (5/39) 12.80%, 18 AEs in study participants from group II (18/40) 45.0% and 4 AEs in study participants from group III (4/40) 10%). No SAEs were registered in this study.

**Conclusion.** The obtained results of the researches in children and adults allow us to recommend the preparation pneumococcal polysaccharide conjugate adsorbed thirteen-valent vaccine for immunization in order to prevent pneumococcal infection, both adults and children according to the 2+1 scheme within the National vaccination schedule and the calendar of preventive vaccinations according to epidemic indications of the Russian Federation.

**Keywords:** pneumococcal conjugate vaccine, safety, immunological efficacy, adults, children

No conflict of interest to declare.

**For citation:** Feldblum IV, Alyeva MH, Bikmieva AV, et al. Immunological efficacy and safety of a new pneumococcal polysaccharide conjugated thirteen-valent vaccine in the immunization of adults and children (results of clinical studies in the Russian Federation). *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2022;21(5): 64–77 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2022-21-5-64-77>

\* For correspondence: Feldblum Irina V., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Epidemiology and Hygiene of State Educational Institution of Higher Professional Education Perm State Medical University named after E.A. Wagner Ministry of Health of Russian Federation, 26, Petropavlovskaya st., Perm, 614000, Russia., Department of Epidemiology. +7(342) 218-16-68, [epidperm@mail.ru](mailto:epidperm@mail.ru). ©Feldblum IV, et al.

**Введение**

Инфекционные заболевания, вызываемые пневмококком, являются глобальной проблемой ввиду широкой распространенности и высокого патогенного потенциала *Streptococcus pneumoniae*. Данный микроорганизм присутствует в носоглотке 40–60% детей и 5–30% взрослых [1–3]. В качестве пускового фактора развития пневмококковых заболеваний обычно выступает острая респираторная вирусная инфекция. Поражение вирусом эпителия дыхательных путей способствует интенсивной колонизации и инвазии бактерий, в том числе их аспирации в альвеолы [4]. Распространение *S. pneumoniae* в пределах дыхательных путей приводит к развитию неинвазивных (поверхностных) воспалительных заболеваний – синусита, среднего отита, конъюнктивита, острого бронхита, внебольничной (небактериальной) пневмонии. Инвазивными пневмококковыми заболеваниями являются менингит, пневмония с бактериемией, септицемия, эндокардит, артрит и другие. Инвазивные инфекции отличаются высокой летальностью и большим количеством осложнений [5,6]. В структуре причин инвалидности населения РФ приоритетные ранговые места занимают пневмококковая и менингококковая инфекции [7–9].

К наиболее распространенным формам пневмококковой инфекции относятся пневмония, менингит и острый средний отит [6,10].

Заболеваемость внебольничной пневмонией в РФ в последнее десятилетие сохраняет тенденцию к росту и является одной из основных причин, определяющих летальность при инфекционных заболеваниях: 50,4% у взрослых и 35% у детей [8].

Заболеваемость пневмококковым менингитом в РФ также характеризуется тенденцией к росту. По данным Российского референс-центра по мониторингу за бактериальными менингитами, пневмококковый менингит составляет 27% от числа гнойных бактериальных менингитов. В возрастной структуре заболевших преобладают дети до 5 лет. Летальность колеблется от 22% до 32%. Наибольшее число летальных исходов отмечается среди лиц старше 65 лет [7,11].

Пневмококк играет лидирующую роль и в этиологии острого среднего отита, вызывая от 30 до 50% случаев данного заболевания [12]. Более половины заболевших – дети в возрасте до 5 лет, у которых довольно часто наблюдается хронизация инфекционного процесса с последующим снижением и/или потерей слуха [13,14].

Таким образом, высокая распространенность пневмококковой инфекции среди населения, многообразие клинических форм, высокий уровень инвалидизации и летальности в сочетании с отсутствием возможности эффективного воздействия на источник возбудителя инфекции в силу широкого распространения носительства, а также неконтролируемость путей передачи обусловили

значимость вакцинопрофилактики в борьбе с этой инфекцией.

В настоящее время к применению разрешены два типа пневмококковых вакцин (ПКВ): полисахаридные и конъюгированные [15]. Данные препараты характеризуются высоким профилем безопасности и иммуногенности [16]. ПКВ эффективна и безопасна при использовании среди людей различных возрастных групп, а также широкого круга пациентов, страдающих различными хроническими заболеваниями. Для специфической профилактики пневмококковой инфекции у детей используются конъюгированные вакцины, которые обладают рядом важных преимуществ перед полисахаридными: иммуногенность при вакцинации детей раннего возраста (до двух лет), выработка Т-клеточного иммунного ответа, элиминация носительства, формирование эффекта популяционного иммунитета среди невакцинированных лиц [17,6,15]. Иммунопрофилактика взрослым проводится как конъюгированными, так и полисахаридными вакцинами [17,15].

В современных условиях специфическая профилактика пневмококковой инфекции рассматривается не только как средство снижения заболеваемости и смертности, но и как элемент стратегии по снижению резистентности пневмококка к антибактериальным препаратам [18–22].

Плановая вакцинация детей и вакцинация взрослых из групп риска против пневмококковой инфекции в нашей стране началась в 2014 г. с применением ПКВ13 [6,23,24]. До этого в отдельных регионах проводилась селективная иммунизация детей и взрослых с применением ПКВ13, ПКВ7 и ППСВ23. Эффективность пневмококковой вакцинации многократно доказана на примере разных стран и наиболее выражена в снижении показателей заболеваемости инвазивными инфекциями – менингитом и септицемией – вакцинированных [25–27]. Также среди привитого населения снижается заболеваемость средним отитом, пневмонией, уменьшается распространенность носительства *S. pneumoniae* [28–29]. Так, по данным проекта по оценке смены и распространения серотипов возбудителя пневмококковой инфекции (PSERENADE), на основании эпидемиологического надзора на 44 территориях по всему миру установлено, что плановая иммунизация младенцев конъюгированной ПКВ привела к снижению заболеваемости инвазивной пневмококковой инфекцией на 85% среди детей и взрослых всех возрастов через 6 лет после внедрения [30].

В свете вышеизложенного и в соответствии с основными направлениями принятой в Российской Федерации «Стратегии развития иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 года» наличие отечественной пневмококковой вакцины, производимой на территории страны, стратегически важно для бесперебойного

обеспечения доступности населения иммунобиологическими лекарственными препаратами.

Российская биофармацевтическая компания Нанолек совместно с компанией SK bioscience (Южная Корея) осуществляют проект производства конъюгированной пневмококковой вакцины, который будет реализован на биомедицинском комплексе (БМК) Нанолек, расположенном в Кировской области, полностью сертифицированном по международным стандартам GMP (Надлежащая производственная практика) и ISO (Международная Организация по Стандартизации). В 2022 г. завершен процесс проработки технологии производства пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной тринадцативалентной вакцины (ПКВ13) на БМК Нанолек. Вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная тринадцативалентная зарегистрирована в РФ под торговым наименованием ПНЕМОТЕКС® (РУ ЛП-007205).

Вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная тринадцативалентная прошла полный объем необходимых исследований, включающих доклинические исследования (ДКИ) и клинические исследования (КИ) I–III фазы. Двойное слепое исследование III фазы по оценке иммуногенности и безопасности вакцины пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной тринадцативалентной у взрослых 50 лет и старше, ранее не получавших пневмококковую вакцину, проходило в 2014 г., включало 750 добровольцев из 14 исследовательских центров Южной Кореи. По результатам исследования была доказана сопоставимость эффективности Вакцины пневмококковой полисахаридной конъюгированной тринадцативалентной с вакциной ППВ23 (Вакцина пневмококковая, поливалентная, Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды) – референтная вакцина, при соизмеримой частоте нежелательных явлений между группами.

Далее вакцина в 2015 г. изучалась в детской популяции. Было проведено многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование фазы III по оценке иммуногенности и безопасности вакцины на базе 16 исследовательских центров Южной Кореи и трёх – на Филиппинах. В исследование было включено 534 ребенка в возрасте от 1,5 до 12 месяцев, которых прививали по схеме 3+1. В качестве референтного препарата использовалась вакцина Превенар®13 (вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная, Пфайзер Инк, США). В результате доказана не меньшая эффективность ПКВ13 по сравнению с вакциной Превенар®13 с сопоставимой иммуногенностью и активностью в отношении формирования функциональных антител, при этом по параметрам безопасности вакцины были сходными [31,32].

**Цель настоящего исследования** – оценка иммунологической эффективности и безопасности Вакцины пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной тринадцативалентной при иммунизации взрослых и детей в Российской Федерации.

#### Материалы и методы

Иммунологическая эффективность и безопасность Вакцины пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной тринадцативалентной были изучены в проспективном сравнительном рандомизированном двойном слепом исследовании в параллельных группах у взрослых добровольцев в возрасте от 18 до 65 лет и многоцентровом открытом сравнительном исследовании в параллельных группах детей раннего возраста.

Исследуемая Вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная тринадцативалентная (исследуемый препарат, ИП) представляет собой гомогенную суспензию для внутримышечного введения, содержащую капсулярные полисахариды 13 серотипов пневмококка: 1, 3, 4, 5, 6А, 6В, 7F, 9V, 14, 18С, 19А, 19F и 23F, индивидуально конъюгированные с дифтерийным белком CRM197 и адсорбированные на алюминия фосфате. Референтная вакцина (препарат сравнения, РС) в обоих исследованиях – Превенар®13 (Пфайзер Инк., США).

Клинические исследования с участием взрослых и детей проводились в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации всемирной медицинской ассоциации (2013 г.), трёхсторонним соглашением по Надлежащей клинической практике и регламентировались действующим законодательством РФ. Все субъекты исследования были застрахованы в соответствии с законодательством Российской Федерации.

Клиническое исследование с участием взрослых проводилось на базе ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера» Минздрава России и включало 60 добровольцев в возрасте от 18 до 65 лет, соответствовавших требованию протокола по критериям включения и исключения, которые в соотношении 1:1 были распределены на две группы. Добровольцам из группы I была введена ПКВ13 однократно, внутримышечно в объеме 0,5 мл; добровольцам из группы II – вакцина Превенар®13, однократно, внутримышечно в объеме 0,5 мл.

С целью оценки эффективности (иммуногенности) ПКВ13 определяли уровень специфических антител в сыворотках крови добровольцев до и на 28-й день после вакцинации.

Концентрацию серотип-специфических IgG определяли методом серотип специфического ИФА (PnPs ELISA) для антигенов 1, 3, 4, 5, 6А, 6В, 7F, 9V, 14, 18С, 19А, 19F, 23F. Величину титра серотип-специфических функциональных антител в опсонофагоцитарной реакции устанавливали методом МОРА (Мультиплексный анализ

## Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

опсонизации – Multiplexed opsonization assay). Уровни специфических антитоксических антител к дифтерийному анатоксину определяли методом ИФА с использованием стандартизованных тест-систем.

Иммуногенность устанавливали по первичному критерию оценки иммуногенности – доли добровольцев, у которых концентрация серотип-специфических IgG к 13 капсулярным антигенам пневмококка равна или превышает уровень в 0,35 мкг/мл через 4 недели после вакцинации и вторичным критериям – по среднему геометрическому значению концентрации серотип-специфических иммуноглобулинов класса G (СГК IgG) к 13 капсулярным антигенам пневмококка через 4 недели после вакцинации; по среднему геометрическому значению титров (СГТ) серотип-специфических функциональных антител к 13 капсулярным антигенам пневмококка в опсонофагоцитарной реакции (ОФР) через 4 недели после вакцинации; по доле добровольцев, у которых титр серотип-специфических функциональных антител в ОФР равен или превышает уровень 1:8 через 4 недели после вакцинации; по уровню специфических антитоксических антител к дифтерийному анатоксину через 4 недели после вакцинации.

Изучение иммуногенности в отношении дифтерии в данном клиническом исследовании обусловлено тем, что в качестве белка-носителя для полисахаридов в вакцинах используется белок CRM197, антитела к которому, возможно, обеспечивают гуморальный иммунитет против дифтерии. Белок CRM197, подобно дифтерийному токсину, представляет собой одну полипептидную цепь из 535 аминокислот (58,4 кДа), состоящую из двух субъединиц (связанных дисульфидными мостиками). CRM197 является нетоксичным производным дифтерийного токсина и характеризуется одной мутацией, а именно, заменой глицина на глутаминовую кислоту в положении 52. Имеются данные, что по сравнению с анатоксином столбняка подавление иммунного ответа, вызванное носителями, меньше, особенно когда существует много отдельных полисахаридов, связанных с одним и тем же белком-носителем. Учитывая, что этот белок является иммуногеном, а также потенциальный положительный эффект иммунизации указанным белком в ходе вакцинации пневмококковыми вакцинами (включая бустер-эффект у лиц, предварительно вакцинированных против дифтерии), в ходе исследования была проведена оценка возможного влияния вакцинации исследуемым препаратом и препаратом сравнения Превенар®13 на уровень антител к дифтерийному анатоксину, хотя не ожидалось, что увеличение концентрации антител окажется достаточным для того, чтобы заменить вакцинации/ревакцинации противодифтерийной вакциной.

Безопасность вакцин оценивалась по частоте и выраженности местных и системных реакций,

зафиксированных субъективно (данные дневников самонаблюдения, жалобы добровольцев) и объективно (физикальное обследование врачом-исследователем). Учитывались частота и выраженность нежелательных явлений/серьёзных нежелательных явлений (НЯ/СНЯ), проводился анализ клинически значимых отклонений от референсных значений показателей лабораторных и инструментальных исследований, жизненно-важных показателей и данных физикального обследования.

Клиническое исследование с участием детей было мультицентровым и проводилось на базе ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера» Минздрава России, г. Пермь; ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России, г. Тюмень; ООО «Медицинские технологии», Санкт-Петербург; МАУ «Детская городская клиническая больница № 11», г. Екатеринбург и состояло из двух этапов: первичная двукратная вакцинация детей в возрасте 2 и 4,5 месяца и ревакцинация в возрасте 15 месяцев.

Критерии включения детей в исследование: здоровые (согласно рассмотрению медицинского анамнеза и данным физикального обследования) дети мужского или женского пола в возрасте 15 месяцев, привитые двукратно в рамках первичной вакцинации (2 и 4,5 мес.) вакциной для профилактики пневмококковых инфекций; не имеющие противопоказаний к проведению вакцинации; при наличии добровольно и собственноручно подписанной родителем/усыновителем ребёнка до выполнения любой из процедур исследования формы информированного согласия на участие в исследовании и способности родителей/усыновителей ребёнка выполнять требования протокола (посещение всех запланированных визитов, заполнение дневника наблюдения за ребёнком, возможность участия ребёнка в исследовании на всем его протяжении и т.п.).

В рамках данного исследования участники могли получать любые назначенные врачом препараты для лечения сопутствующих заболеваний, а также профилактические препараты, за исключением тех, которые могли затруднить интерпретацию полученных в ходе исследования данных.

Сопутствующая терапия (кроме запрещённых по Протоколу препаратов) по поводу острых заболеваний могла быть назначена и/или продолжена в соответствии с показаниями. Было разрешено использовать жаропонижающее средство (парацетамол, ибупрофен) при повышении температуры тела после вакцинации.

В ходе первого этапа исследования дети, не имеющие противопоказаний к проведению вакцинации согласно возрасту в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок (НКПП) РФ, могли быть привиты профилактическими прививками против дифтерии, коклюша (бесклеточный коклюшный компонент), столбняка, полиомиелита и гемофильной инфекции



Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

(допускалось использовать для вакцинации комбинированные лекарственные препараты – Пентаксим®, Инфанрикс Гекса®). Введение инактивированных вакцин НКПП могло назначаться в один день с введением ИП/ПС различными шприцами в разные участки тела.

В многоцентровом открытом сравнительном исследовании ревакцинации детей раннего возраста принимало участие 119 детей, которые были разделены на три параллельные группы: группа I, n = 39; группа II, n = 40; группа III, n = 40. В группу I были включены дети, привитые в рамках первичной вакцинации первого этапа исследования двукратно в 2 и 4,5 месяца Вакциной пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной тринадцативалентной. Детям первой группы был введён ИП однократно внутримышечно в верхне-наружную поверхность средней трети бедра в объёме 0,5 мл (1 доза). В группу II – дети, привитые двукратно в рамках первичной иммунизации первого этапа исследования в 2 и 4,5 мес. препаратом Превенар®13. Детям второй группы был введён ПС однократно внутримышечно в верхне-наружную поверхность средней трети бедра в объёме 0,5 мл (1 доза). В группу III – дети, привитые двукратно в рамках первичной вакцинации в 2 и 4,5 мес. вакциной Превенар®13 в рамках рутинной практики. Детям третьей группы был введён ИП однократно внутримышечно в верхне-наружную поверхность средней трети бедра в объёме 0,5 мл (1 доза) (рис. 1).

В соответствии с планом статистического анализа для целей настоящего исследования оценивали

порог не меньшей иммуногенности (non-inferiority margin).

По первичному критерию оценки иммуногенности:

1. Различия  $\leq 10\%$  – различия в долях участников, достигших концентрации антител не менее 0,35 мкг/мл для каждого серотипа через 30 дней после ревакцинации не более 10% при оценке по нижнему пределу 95% ДИ.

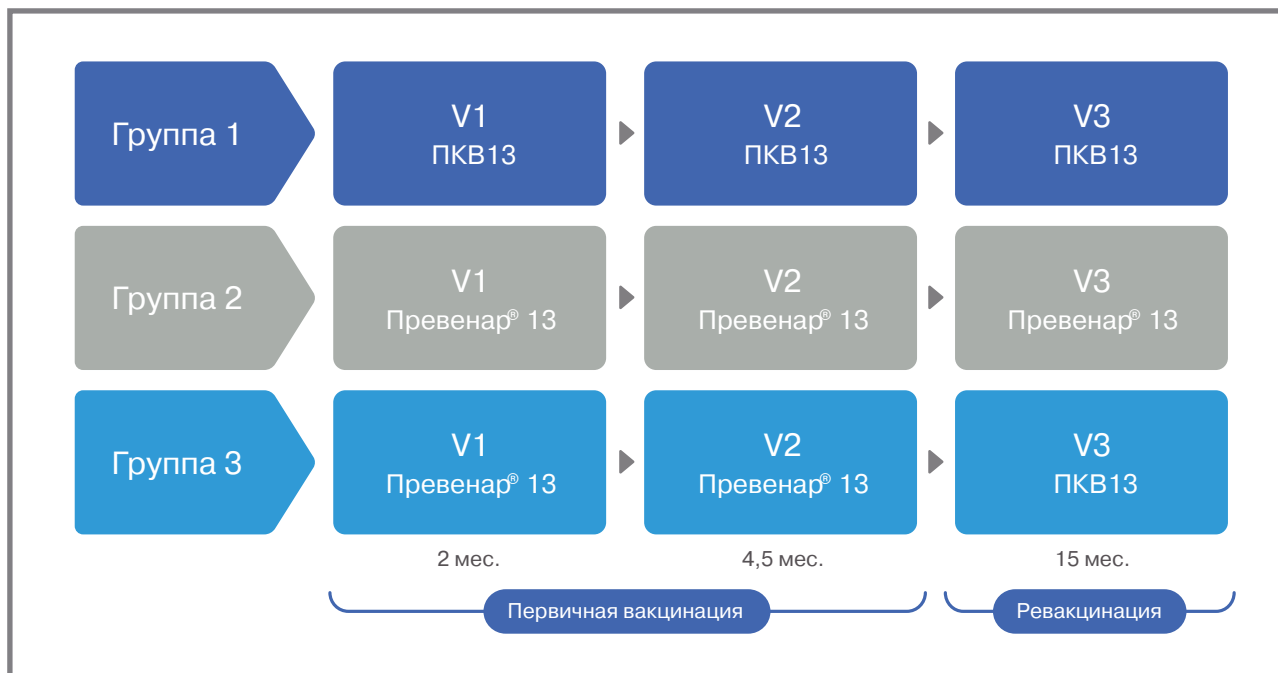
По вторичному критерию оценки иммуногенности:

1. Соотношение СГК  $\geq 0,5$  – соотношение величин СГК IgG в сыворотках крови привитых ИП/ПС к 13 капсулярным антигенам пневмококка, определенных методом PnPs ELISA, через 30 дней после ревакцинации не менее 0,5 при оценке по нижней границе 95% ДИ.
2. Соотношение СГТ  $\geq 0,5$  – соотношение величин СГТ серотип-специфических функциональных антител в сыворотках крови привитых ИП/ПС к 13 капсулярным антигенам пневмококка, определенных методом МОРА, через 30 дней после ревакцинации не менее 0,5 при оценке по нижней границе 95% ДИ.

Безопасность вакцин оценивалась по частоте и выраженности местных и системных реакций, зарегистрированных по субъективным (данные дневников наблюдения за ребёнком, зарегистрированные жалобы родителей/усыновителей ребёнка) и объективным (осмотр врачом-исследователем) данным в течение 7 дней после введения ИП/ПС; частоте и выраженности НЯ в течение 30 дней после введения каждой из вакцин;

**Рисунок 1. Дизайн многоцентрового проспективного сравнительного клинического исследования эффективности и безопасности вакцины для профилактики пневмококковых инфекций при проведении ревакцинации с участием здоровых детей**

**Figure 1. Design of a multicenter prospective comparative clinical study of the efficacy and safety of the vaccine for the prevention of pneumococcal infections during revaccination with healthy children**





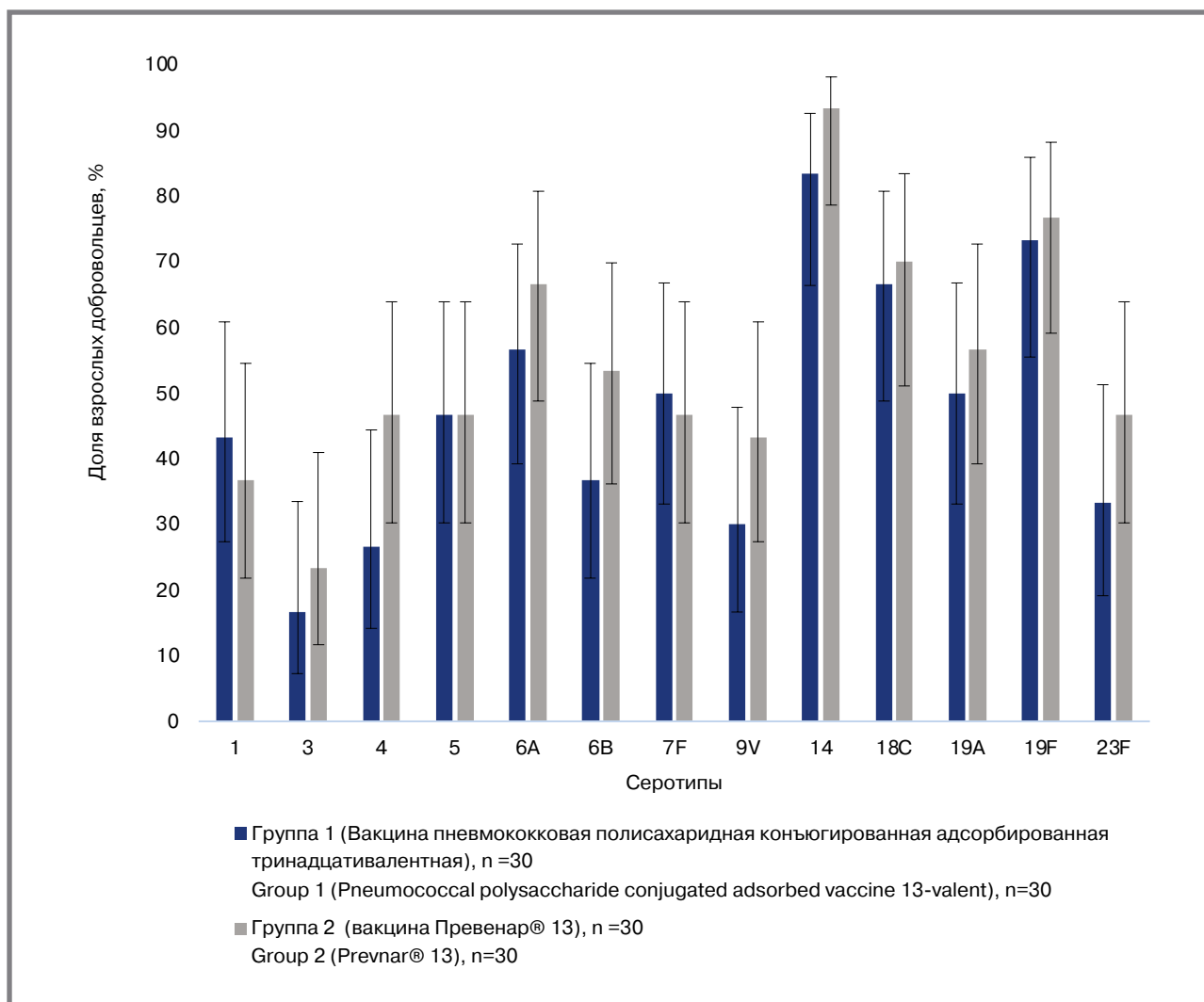
частоте СНЯ, связанных с применением препарата в каждой группе; доли участников с НЯ отдельно в каждой группе ревакцинации; доли участников, применявших в ходе исследования жаропонижающие препараты, и длительности применения жаропонижающих препаратов; частоте клинически значимых отклонений лабораторных показателей в обеих группах.

Статистическую обработку и оформление результатов исследования проводили с помощью пакета статистических программ MS EXCEL 2013 и NCSS 2021 Statistical Software. Демографические данные и клинико-лабораторные характеристики оценивали у всех детей, включённых в исследование. Частоту развития местных и системных реакций, НЯ/СНЯ и других признаков в группах (частотный анализ) сравнивали с помощью критерия  $\chi^2$  с поправкой на правдоподобие. Для интерпретации основных лабораторных показателей, данных антропометрии и параметров оценки жизненно-важных показателей, полученных в ходе

исследования, использовали описательную статистику. Величины подобных показателей представлены в виде среднего значения, стандартного отклонения, стандартной ошибки среднего, верхнего и нижнего пределов доверительных интервалов, медианы, минимального и максимального значений. Сравнение показателей лабораторных исследований, показателей антропометрии и параметров оценки жизненно-важных показателей между группами проводили с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) или критерия Н-Краскела-Уоллиса в зависимости от типа распределения данных, оцененных с помощью критерия Шапиро-Уилка. При выявлении различий использовали уточняющие критерии Тьюки-Крамера и Z-тест Данна. Для анализа параметров оценки клинической значимости использовали точный критерий Фишера. При внутригрупповых исследованиях лабораторных показателей и показателей антропометрии использовали T-критерий для зависимых выборок или критерий Вилкоксона,

**Рисунок 2. Доля взрослых добровольцев, у которых концентрация серотип-специфических IgG к 13 капсульным антигенам пневмококка  $\geq 0,35$  мкг/мл до вакцинации, % (95% ДИ)**

**Figure 2. Proportion of adult volunteers with serotype-specific IgG to 13 pneumococcal capsular antigens  $\geq 0.35$   $\mu\text{g}/\text{mL}$  before vaccination, % (95% CI)**



в зависимости от типа распределения данных, оцененных с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для анализа параметров оценки клинической значимости использовали точный критерий Q-Кохрена. Сравнение параметров оценки жизненно-важных показателей внутри групп проводили с помощью критерия Q-Фридмана. Для анализа параметров оценки клинической значимости использовали точный критерий Q-Кохрена. Для сравнения исходных данных концентраций и титров серотип-специфических антител IgG использовали логарифмическое преобразование.

**Результаты и обсуждение**

**Иммунизация взрослых**

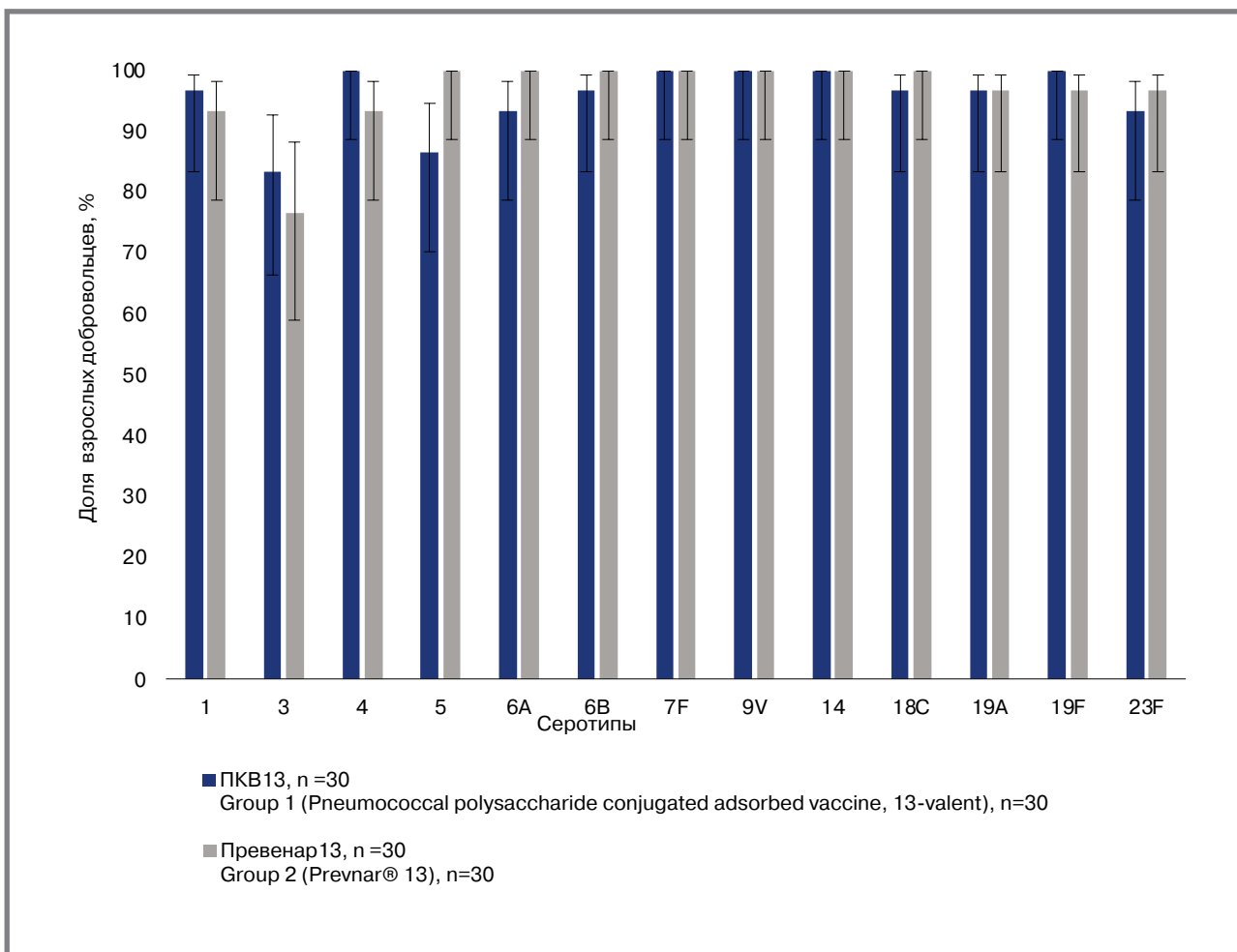
Для анализа первичного критерия иммуногенности (эффективности) вакцин проведена межгрупповая сравнительная оценка доли добровольцев, у которых концентрация серотип-специфических IgG к 13 капсулярным антигенам пневмококка  $\geq 0,35$  мкг/мл через 4 недели после вакцинации (рис. 2, 3). После введения Вакцины пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной тринадцативалентной

уровень серопротекции достигал 100% для серотипов 4, 7F, 9V, 14, 19F, для остальных серотипов – не менее 83%. Установлено отсутствие статистически значимых различий в уровне серопротекции между группами добровольцев. Концентрация серотип-специфических IgG к каждому из 13 серотипов пневмококка была равна или превышала 0,35 мкг/мл ( $p > 0,039$ ) до вакцинации и через 4 недели после вакцинации.

В отношении вторичных критериев иммуногенности (титры серотип-специфических функциональных антител к каждому из 13 капсулярных антигенов пневмококка  $\geq 1:8$  через 4 недели после вакцинации) выявлено отсутствие статистически значимых различий между группами I и II.

Также не было статистически значимых различий в значении СГК серотип-специфических иммуноглобулинов класса G и СГТ серотип-специфических функциональных антител для серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 23F. Для серотипа 19F значение СГК серотип-специфических иммуноглобулинов класса G в группе II превышало таковое значение в группе I и составило 15,52 и 8,39 мкг/мл соответственно. Также в группе II

**Рисунок 3. Доля добровольцев, у которых концентрация серотип-специфических IgG к 13 капсулярным антигенам пневмококка  $\geq 0,35$  мкг/мл через 4 недели после вакцинации, % (95%-й ДИ)**  
**Figure 3. Proportion of volunteers with serotype-specific IgG to 13 pneumococcal capsular antigens  $\geq 0.35$   $\mu\text{g/mL}$ , 4 weeks after vaccination, % (95% CI)**



для указанного серотипа было значимо выше значение СГТ серотип-специфических функциональных антител по сравнению с группой I. Значение СГТ серотип-специфических функциональных антител для серотипа 19F в группе I составило 1805,08, в группе II – 3430,12. Следует отметить, что, несмотря на указанные выше различия между группой I и II, количество добровольцев, имевших концентрацию серотип-специфических IgG  $\geq 0,35$  мкг/мл было сопоставимо в исследуемых группах. В группе I доля серопозитивных по серотипу 19F добровольцев через 4 недели после вакцинации составила 100% (95% ДИ 88,65–100,00), в группе II – 96,67% (95% ДИ 83,33–99,41).

Различий между группами добровольцев по уровню специфических антитоксических антител к дифтерийному анатоксину через 4 недели после вакцинации не выявлено ( $p = 0,82$ ). Различий в кратности увеличения уровня антител через 4 недели после вакцинации между исследуемыми группами также не выявлено ( $p = 0,43$ ). Полученные в исследовании данные позволяют сделать вывод об отсутствии негативного влияния на уровень антител к дифтерийному анатоксину как у Вакцины пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной тринадцативалентной, так и у вакцины Превенар®13.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о сопоставимом уровне иммуногенности (эффективности) Вакцины пневмококковой

полисахаридной конъюгированной адсорбированной тринадцативалентной с препаратом сравнения Превенар®13 при однократном внутримышечном введении здоровым добровольцам в возрасте 18–65 лет.

По критериям безопасности вакцины также были сопоставимы. В ранний период поствакцинального наблюдения (в течение 2 часов после иммунизации) объективно, при нахождении добровольцев под наблюдением в поликлинике, а также через 6 часов после иммунизации (по результатам телефонных разговоров врачей-исследователей с добровольцами) нежелательных явлений на введение препаратов выявлено не было. Добровольцы чувствовали себя хорошо, жалоб не предъявляли.

Всего за весь период поствакцинального наблюдения объективно на основании осмотров врачами-исследователями, а также субъективно, на основании анализа дневников самонаблюдения зарегистрировано 19 НЯ у 16 добровольцев, которые были расценены врачами-исследователями как поствакцинальные реакции разной степени выраженности. У добровольцев, которым вводился исследуемый препарат, зарегистрировано 9 НЯ (у 8 человек), у добровольцев, которым вводился Превенар®13 – 10 НЯ (у 8 человек). Суммарные данные о количестве добровольцев, у которых были зарегистрированы местные и системные НЯ и степень их выраженности, представлены в таблице 1.

**Таблица 1. Количество взрослых добровольцев, у которых были зарегистрированы местные и системные НЯ в течение первых 7 суток наблюдения после вакцинации**  
**Table 1. Number of adult volunteers who had local and systemic AEs during the first 7 days of observation after vaccination**

Характер НЯ Characteristic of AE	Степень выраженности Intensity	Количество добровольцев, у которых были зарегистрированы НЯ Number of volunteers with reported AEs				$\chi^2$
		Группа 1 Group 1 (n=30)		Группа 2 Group 2 (n=30)		
		Абс. Abs.	% $\pm$ m	Абс. Abs.	% $\pm$ m	
Местные Реакции Local reactions	Отсутствует Absence	23	76.7 $\pm$ 7.72	22	73.3 $\pm$ 8.07	0.08 p=0.76
	Слабая Mild	7	23.3 $\pm$ 7.72	8	26.7 $\pm$ 8.07	
	Средняя Moderate	0	0.0	0	0.0	-
	Сильная Severe	0	0.0	0	0.0	-
Системные реакции Systemic reactions	Отсутствует Absence	28	93.3 $\pm$ 4.56	28	93.3 $\pm$ 4.56	-
	Слабая Mild	0	0.0	0	0.0	-
	Средняя Moderate	2	6.7 $\pm$ 4.56	1	3.3 $\pm$ 3.28	-
	Сильная Severe	0	0.0	1	3.3 $\pm$ 3.28	-

Всего зарегистрировано 15 местных реакций (болезненность, отёк, гиперемия в месте введения препарата), в том числе 7 НЯ у добровольцев группы I и 8 НЯ у добровольцев группы II. Все местные поствакцинальные реакции характеризовались слабой степенью выраженности, прошли самостоятельно без применения корригирующей терапии.

Зарегистрированы 4 системных НЯ, проявлявшихся повышением температуры тела: 2 НЯ средней степени выраженности у добровольцев группы I и 2 НЯ (средней и сильной степени выраженности) у добровольцев группы II. Добровольцу группы II, имевшему сильную системную реакцию (повышение температуры тела до 38,7 °С), потребовалось применение корригирующей терапии для нормализации температуры тела (приём парацетамола внутрь двукратно в разовой дозе 500 мг).

Остальные системные поствакцинальные реакции прошли самостоятельно без применения корригирующей терапии.

Статистически значимых различий в частоте зарегистрированных поствакцинальных реакций между группами не выявлено.

Анализ влияния введения вакцины на показатели клинического и биохимического анализов крови, общего анализа мочи показал, что лабораторные показатели, регистрируемые в динамике наблюдения, колебались в пределах физиологической нормы, существенного отклонения от фоновых значений не отмечено.

Аллергизирующих свойств у ПКВ13 не выявлено – показатели сывороточного IgE не претерпевали значительных изменений в динамике наблюдения.

Результаты проведённых лабораторных исследований подтвердили, что введение исследуемой вакцины не оказывает негативного влияния на основные показатели клинического и биохимического анализов крови и общего анализа мочи.

Отрицательной динамики показателей жизненно-важных функций и ЭКГ в течение 28 дней наблюдения после вакцинации, как в группе назначения исследуемой вакцины, так и в группе препарата сравнения не выявлено.

Таким образом, по результатам исследования Вакцины пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной тринадцативалентной при однократном внутримышечном введении здоровым добровольцам в возрасте 18–65 лет можно сделать вывод о ее сопоставимости по параметрам иммуногенности и безопасности с вакциной Превенар®13.

#### Иммунизация детей

В ходе оценки иммуногенности Вакцины пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной тринадцативалентной и референтной вакцины установлено, что исходные концентрации серотип-специфических IgG к каждому

из 13 серотипов пневмококка в исследуемых группах были сопоставимы ( $p > 0,05$ ).

Для групп сравнения I и II достигнут порог не меньшей иммуногенности в 10% при оценке первичной конечной точки – доли участников с концентрацией антител не менее 0,35 мкг/мл для каждого серотипа через 30 дней после ревакцинации ИП/ПС по нижнему пределу 95% ДИ. По серотипам 5, 9V, 14, 19A доли участников с концентрацией антигенов равной или превышающей 0,35 мкг/мл в группе I превосходили таковые в группе II более чем на 10%. Для групп сравнения III и II (ИП/ПС) также достигнут порог не меньшей иммуногенности в 10% по первичной конечной точке. По серотипам 1, 3, 4, 9V, 14, 19A, 19F доли участников исследования с концентрацией антигенов равной или превышающей 0,35 мкг/мл в группе III были выше таковых, чем в группе II, более чем на 10% (рис. 4).

В ходе клинического многоцентрового открытого сравнительного исследования доказано, что проведение иммунизации детей пневмококковыми вакцинами по регламентированной НКПП РФ схеме 2+1 позволяет достичь необходимого иммунного ответа и обеспечивает не меньшую эффективность для всех 13 серотипов Вакцины пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной тринадцативалентной в отношении референтного препарата Превенар® 13 по первичному критерию оценки иммуногенности.

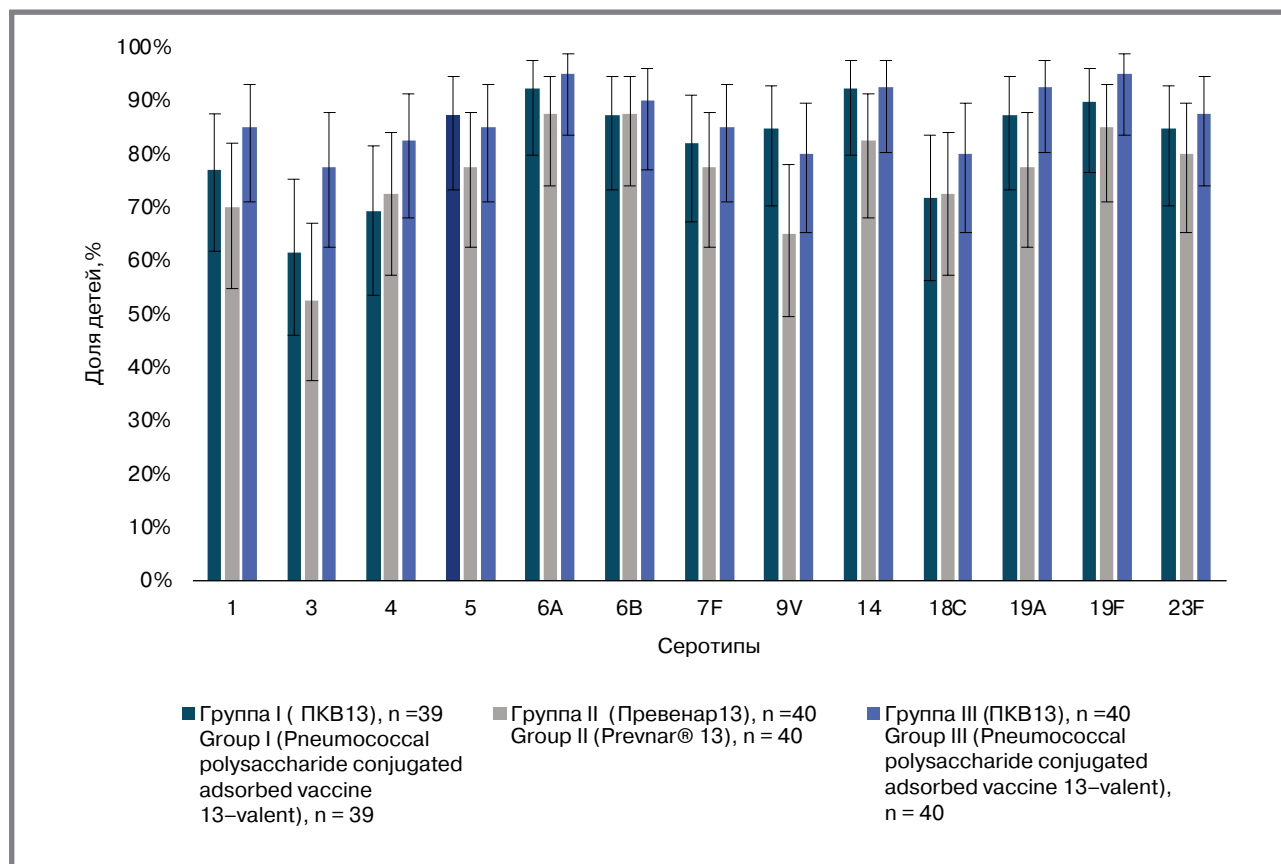
Анализ данных по соотношению СГК IgG в сыворотках крови к 13 капсулярным антигенам пневмококка через 30 дней после бустерной вакцинации при оценке по нижней границе 95% ДИ показал, что соотношение СГК IgG между группами I и II по всем серотипам находилось выше границы не меньшей эффективности (0,5), заданной протоколом настоящего исследования, и укладывалось в диапазон от 0,832 (для серотипа 19F) до 1,746 (для серотипа 14).

Соотношение СГК IgG между группами III и II (ИП/ПС) по всем серотипам также находилось выше границы не меньшей эффективности (0,5), заданной протоколом настоящего исследования, и было в диапазоне от 1,011 (для серотипа 19F) до 1,997 (для серотипа 14).

Анализ данных по соотношению СГТ серотип-специфических функциональных антител в сыворотках крови к 13 капсулярным антигенам пневмококка через 30 дней после бустерной вакцинации при оценке по нижней границе 95% ДИ показал, что соотношение СГТ IgG между группами I и II по всем серотипам находилось выше границы не меньшей эффективности (0,5), заданной протоколом настоящего исследования и было в диапазоне от 0,600 (для серотипа 23F) до 1,460 (для серотипа 5).

Соотношение СГТ IgG в сыворотках крови к 13 капсулярным антигенам пневмококка через 30 дней после бустерной вакцинации при оценке

**Рисунок 4. Доля детей с концентрацией IgG  $\geq 0,35$  мкг/мл, % (95% ДИ) через 4 недели после вакцинации**  
**Figure 4. Proportion of children with IgG concentration  $\geq 0.35$   $\mu\text{g}/\text{mL}$ , % (95% CI), 4 weeks after vaccination**



по нижней границе 95% ДИ показал, что соотношение между группами III и II (ИП/ПС) по всем серотипам также находилось выше границы не меньшей эффективности (0,5), заданной протоколом настоящего исследования и было в диапазоне от 0,790 (для серотипа 9V) до 2,150 (для серотипа 6A).

Таким образом, для всех 13 серотипов ПКВ13 в отношении референтного препарата вторичные критерии оценки иммуногенности достигнуты (Соотношение СГК  $\geq 0,5$  и Соотношение СГТ  $\geq 0,5$ ).

Оценка других показателей иммунного ответа методами PnPs ELISA и МОРА до и через 30 дней после ревакцинации доказала иммуностимулирующее сопоставимое действие ИП/ПС. Прирост серотип-специфических иммуноглобулинов класса G и серотип-специфических функциональных антител наблюдали для всех 13 серотипов во всех изученных группах привитых, что свидетельствует о высокой иммуногенности препаратов и их потенциальной эффективности в отношении пневмококковой инфекции (рис. 5).

Результаты исследования в отношении вторичных критериев оценки эффективности свидетельствуют о не меньшей эффективности исследуемого препарата в отношении референтного препарата после проведения бустерной вакцинации по схеме 2+1 для обеспечения наиболее полноценного

и выраженного иммунного ответа в отношении каждого из серотипов, входящих в состав пневмококковых вакцин.

В ходе исследования всего было зарегистрировано 56 нежелательных явлений (НЯ) у 26 участников. Связь с введением ИП/ПС имели 27 НЯ, представленные местными и системными реакциями (5 НЯ в группе I – 5/39 (12,8%), 18 НЯ в группе II – 18/40 (45,0%) и 4 НЯ в группе III – 4/40 (10%).

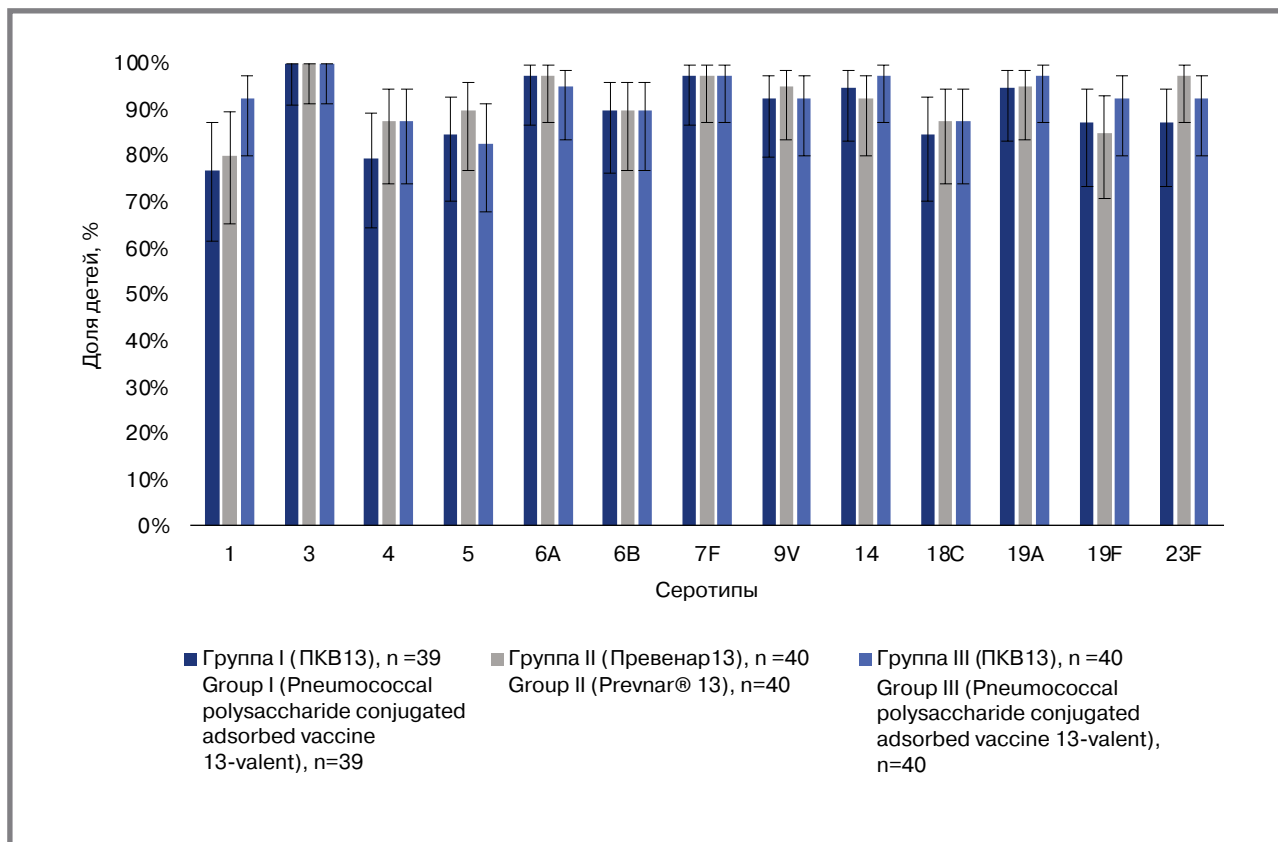
В течение 30 дней поствакцинального периода частота и выраженность НЯ в группе I отмечена у 25,64% детей (10/39), включая 8 НЯ лёгкой степени тяжести (8/39 – 10,52%) и 2 НЯ средней степени тяжести (2/39 – 5,12%); соответственно в группе II – у 87,50% детей (35/40), включая 25 НЯ лёгкой степени тяжести (25/40 – 62,50%) и 9 НЯ средней степени тяжести (9/40 – 22,50%); в группе III – у 27,50% детей (11/40), включая 11 НЯ лёгкой степени тяжести (11/40 – 27,50%).

При статистической обработке данных с использованием критерия  $\chi^2$  с поправкой на правдоподобность установлены статистически значимые различия между группами II и I, III по частоте развития НЯ, связанных с введением ИП/ПС, – НЯ легкой ( $\chi^2 = 8,662$ ,  $p = 0,013$ ) и средней степеней тяжести ( $\chi^2 = 6,176$ ,  $p = 0,046$ ), а также не связанных с введением ИП/ПС НЯ средней степени тяжести ( $\chi^2 = 8,098$ ,  $p = 0,017$ ). Выявлены также статистически значимые различия между группами



**Рисунок 5. Доля детей с титром серотип-специфических функциональных антител  $\geq 1:8$  в % через 4 недели после вакцинации**

**Figure 5. Proportion of children with a serotype-specific functional antibody titer  $\geq 1:8$  in %, 4 weeks after vaccination**



II и I, III по общему количеству НЯ, связанных с ИП/ПС ( $\chi^2 = 16,518$ ,  $p = 0,000$ ) и не связанных с ИП/ПС ( $\chi^2 = 10,645$ ,  $p = 0,005$ ), а также по суммарной оценке степени тяжести НЯ ( $\chi^2 = 42,959$ ,  $p = 0,000$ ).

Серьёзных нежелательных явлений в данном исследовании зарегистрировано не было.

В группе I доля участников с НЯ составила 12,8% (5 детей с 10 НЯ из 39 участников), в группе II – 40% (16 детей с 35 НЯ из 40 участников), в группе III – 12,5% (5 детей с 11 НЯ из 40 участников). Доля участников с НЯ в группах I и III, привитых Вакциной пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной тринадцативалентной, была достоверно меньше, чем в группе II, вакцинированных Превенар® 13 ( $\chi^2 = 11,093$ ,  $p = 0,004$ ).

На основании проведённого анализа продемонстрирована сопоставимость реактогенности вакцин по показателям: боль в месте инъекции при пальпации, гиперемия, отёчность. По параметру «инфильтрат» отмечено статистически значимое отличие. Данная местная нежелательная реакция возникала у 10% детей в группе II, что статистически значимо больше, чем показатели в группах I (2,56%) и III (0%), ( $\chi^2 = 6,176$ ,  $p = 0,046$ ), таким образом, отмечен благоприятный профиль безопасности по параметру «реактогенность» у Вакцины пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной в сравнении с Превенар®13.

В группе I один из 39 участников нуждался в назначении жаропонижающего препарата, в группе II – 7 из 40 участников (17,5%), в группе III не отмечено назначение жаропонижающего препарата.

Оценка безопасности исследуемых препаратов по результатам лабораторных исследований крови и мочи выявила сопоставимость динамики лабораторных показателей и отсутствие патологических изменений, связанных с вакцинацией.

По данным физикального осмотра выявлено два клинически значимых отклонения при осмотре кожных покровов в группе II. По остальным органам и системам отклонений не зарегистрировано. Межгрупповой и внутрigrupповой анализ продемонстрировал отсутствие значимых различий в частоте и динамике отклонений. Полученные в исследовании данные позволяют сделать вывод о сопоставимости влияния ИП/ПС на основные органы и системы организма.

В ходе исследования клинически значимых отклонений в показателях антропометрии не выявлено.

Результаты оценки безопасности настоящего клинического исследования ревакцинации детей свидетельствуют о сопоставимости Вакцины пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной тринадцативалентной и препарата сравнения Превенар®13 по заявленным параметрам.

Таким образом, в ходе клинического исследования III фазы бустерной вакцинации у детей в возрасте 15 месяцев, которые получили две дозы первичной вакцинации, была доказана эффективность и безопасность ПКВ13 для профилактики пневмококковых инфекционных заболеваний.

Вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная тринадцативалентная может быть использована для профилактики пневмококковой инфекции, вызываемой *Streptococcus pneumoniae*. CDC. Доступно на: <https://www.cdc.gov/pneumococcal/clinicians/streptococcus--pneumoniae.html> (accession: 08.07.2021).

может применяться не только в рамках первичной вакцинации и ревакцинации, но и для завершения курса прививок, начатого другой пневмококковой вакциной, в частности в рамках сочетанного применения с препаратом Превенар®13.

Полученные результаты клинических исследований у детей и взрослых позволяют рекомендовать вакцину ПНЕМОТЕКС® для иммунизации с целью профилактики пневмококковой инфекции как у взрослых, так и у детей по схеме 2+1 в рамках Национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям Российской Федерации.

### Литература

- Regev-Yochay G., Raz M., Dagan R., et al. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* by adults and children in community and family settings. *Clin Infect Dis*. 2004; – Vol. 38 (5). P. 632–639. DOI: 10.1086/381547
- Kelly M. S., Surette M. G., Smieja M., et al. Pneumococcal colonization and the nasopharyngeal microbiota of children in Botswana. *Pediatr Infect Dis J*. 2018. Vol. 37 (11). P. 1176–1183. DOI: 10.1097/INF.0000000000002174
- Streptococcus pneumoniae*. CDC. Доступно на: <https://www.cdc.gov/pneumococcal/clinicians/streptococcus--pneumoniae.html> (accession: 08.07.2021).
- File, T. M. Jr. *Streptococcus pneumoniae* and community – acquired pneumonia: a cause for concern. *Am J Med*. 2004. Vol. 117, suppl 3A (3). P. 39S–50S. DOI: 10.1016/j.amjmed.2004.07.007
- Брико Н. И., Фельдблюм И. В., Бикмиева А. В. и др. Вакцинопрофилактика взрослого населения против пневмококковой инфекции. *Антибиотики и Химиотерапия*. – 2019. Т. 64 (1–2). С. 37–43. DOI: 10.24411/0235W2990W2019W10007
- Баранов А. А., Намазова–Баранова Л. С., Брико Н. И. и др. Клинические рекомендации по профилактике пневмококковой инфекции у детей. Доступно на: [https://krasgmu.ru/index.php?page\[common\]=download&md=341dee5ca0aaa123004b1790413d655e&cid=11&oid=197422](https://krasgmu.ru/index.php?page[common]=download&md=341dee5ca0aaa123004b1790413d655e&cid=11&oid=197422) (дата обращения: 08.07.2021).
- Белошицкий Г. В., Королева И. С., Королева М. А. Эпидемиологическая характеристика пневмококкового менингита в российской федерации в 2019 году, Управляемые и другие социально-значимые инфекции: диагностика, лечение и профилактика: материалы Российской научно-практической онлайн конференции (3–4 февраля, 2021 г.). Журнал инфектологии. 2021. Т. 13 (1), прил. 1. С. 16.
- Брико, Н.И., Коршунов В.А., Ломоносов К. С. Пневмококковая инфекция в Российской Федерации: состояние проблемы. –// Вестник РАМН. – 2021. – Т. 76 (1). – С. 28–42. DOI: 10.15690/vrnm1404
- Королева, М. А., Грицай М. И., Королева И. С. Уровень и структура летальности при менингококковой инфекции в Российской Федерации. Управляемые и другие социально-значимые инфекции: диагностика, лечение и профилактика: материалы Российской научно-практической онлайн конференции (3–4 февраля, 2021 г.). Журнал инфектологии. 2021. Т. 13 (1), прил. 1. С. 68.
- Backhaus E., Berg S., Andersson R., et al. Epidemiology of invasive pneumococcal infections: manifestations, incidence and case fatality rate correlated to age, gender and risk factors. *BMC Infect Dis*. 2016;16:367. DOI: 10.1186/s12879-016-1648-2
- Global Burden of Disease Collaborative Network. *Global Burden of Disease Study 2017 (GBD 2017) results*. Washington: Institute for Health Metrics and Evaluation; 2018. Доступно на: <http://ghdx.healthdata.org/gbdresults-tool> (accessed November 2020).
- Bergenfelz, C., Hakansson A. P. *Streptococcus pneumoniae* otitis media pathogenesis and how it informs our understanding of vaccine strategies. *Curr Otorhinolaryngol Rep*. 2017; Vol. 5 (2). – P. 115–124. DOI: 10.1007/s40136-017-0152-6
- Monasta L., Ronfani L., Marchetti F., et al. Burden of disease caused by otitis media: systematic review and global estimates. *PLoS One*. 2012;7(4): e36226. DOI: 10.1371/journal.pone.0036226
- Mustafa G., Al Aidaroos A. Y., Al Abaidani I. S., et al. Incidence and economic burden of acute otitis media in children aged up to 5 years in three Middle Eastern countries and Pakistan: A multinational, retrospective, observational study. *Epidemiol Glob Health*. 2017;7(2):123–130. DOI: 10.1016/j.jegh.2016.12.004
- Feldman, C., Anderson, R. Recent advances in the epidemiology and prevention of *Streptococcus pneumoniae* infections. 2020. Vol. 9. P. F1000 Faculty Rev–338. DOI: 10.12688/f1000research//F1000Res
- Oosterhuis-Kafeja, F., Beutels, P. Van Damme P. Immunogenicity, efficacy, safety and effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines (1998–2006). *Vaccine*. 2007. Vol. 25 (12). P. 2194–212. DOI: 10.1016/j.vaccine.2006.11.032
- Чучалин А. Г., Брико Н. И., Авдеев С. Н. и др. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых. Пульмонология. 2019. Т. 29. № 1. С. 19–34.
- Majumder M., Rahman S., Cohall D., et al. Antimicrobial stewardship: fighting antimicrobial resistance and protecting global public health. *Infect Drug Resist*. 2020;13:4713–4738. DOI: 10.2147/IDR.S290835.
- Buchy P., Ascioğlu S., Buisson Y., et al. Impact of vaccines on antimicrobial resistance. *Int J Infect Dis*. 2020;90:188–96. DOI: 10.1016/j.ijid.2019.10.005.
- Loo J.D., Conklin L., Knoll M. D., et al. Methods for a systematic review of pneumococcal conjugate vaccine dosing schedules. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(suppl 2):S182–S187. DOI: 10.1097/INF.0000000000000085.
- Klugman K. P., Black S. Impact of existing vaccines in reducing antibiotic resistance: Primary and secondary effects. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2018;115(51):12896–12901.
- Национальный календарь профилактических прививок [с изменениями и дополнениями от 16 июня 2016 г., 13 апреля 2017 г., 24 апреля 2019 г., 14 сентября 2020 г.] // Приложение № 1 к приказу Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2014 г. № 125н. – Доступно на: <https://base.garant.ru/70647158/53f89421bbdaf741eb2d1ecc4ddb4c33/> (дата обращения: 10.07.2021).
- Костинов М. П., Елаина Т. Н., Филатов Н. Н. и др. Ожидаемые эпидемиологический и клинический эффекты вакцинации против пневмококковой инфекции в России. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2018. – Т. 7 (2). – С. 107–114. DOI: 10.24411/2305-3496-2018-12013
- Palmu A. A., Jokinen J., Borys D., et al. Effectiveness of the ten-valent pneumococcal Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10) against invasive pneumococcal disease: a cluster randomised trial. *Lancet*. 2013;381 (9862):214–222. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61854-6
- Tregnaighi M. W., Sáez–Llorens X., López P., et al. Efficacy of pneumococcal nontypable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) in young Latin American children: A double-blind randomized controlled trial. *PLoS Med*. 2014;11(6):e1001657. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001657
- Conklin L., Loo JD, Kirk J., et al. Systematic review of the effect of pneumococcal conjugate vaccine dosing schedules on vaccine–type invasive pneumococcal disease among young children. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(suppl 2):S109–118. DOI: 10.1097/INF.00000000000000078
- Løvlie A, Vestheim D. F., Aaberge I. S., Steens A. Changes in pneumococcal carriage prevalence and factors associated with carriage in Norwegian children, four years after introduction of PCV13. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):29. DOI: 10.1186/s12879-019-4754-0
- Cohen O., Knoll M., O'Brien K., et al. Pneumococcal conjugate vaccine (PCV) product assessment. Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health [website]. USA, 2017. Доступно на: <https://www.jhsph.edu/ivac/wp-content/uploads/2018/05/pcv-product-assessment-april-25-2017.pdf> (accession: 10.07.2021).
- Feikin D. R., Kagucia E. W., Loo J. D., et al. Serotype-specific changes in invasive pneumococcal disease after pneumococcal conjugate vaccine introduction: a pooled analysis of multiple surveillance sites. *PLoS Med*. 2013;10(9):e1001517. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001517
- Пневмококковые вакцины: Документ по позиции ВОЗ в отношении их использования в условиях вспышки. Доступно на: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/341200/WER96013-05-110-rus.pdf>.
- Отчет по клиническому исследованию NBP606\_PCVT\_III\_2013
- Отчет по клиническому исследованию NBP606\_PCVA\_III\_2013

### References

- Regev-Yochay G., Raz M., Dagan R., et al. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* by adults and children in community and family settings. *Clin Infect Dis*. 2004; – Vol. 38 (5). P. 632–639. DOI: 10.1086/381547
- Kelly M. S., Surette M. G., Smieja M., et al. Pneumococcal colonization and the nasopharyngeal microbiota of children in Botswana. *Pediatr Infect Dis J*. 2018. Vol. 37 (11). P. 1176–1183. DOI: 10.1097/INF.0000000000002174
- Streptococcus pneumoniae*. CDC. Available at: <https://www.cdc.gov/pneumococcal/clinicians/streptococcus--pneumoniae.html> (accession: 08.07.2021).
- File, T. M. Jr. *Streptococcus pneumoniae* and community – acquired pneumonia: a cause for concern. *Am J Med*. 2004;117(suppl 3A):39S–50S. DOI: 10.1016/j.amjmed.2004.07.007

5. Briko N. I., Feldblum I. V., Bikmieva A. V., et al. Vaccination of the adult population against pneumococcal infection. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2019;64(1–2):37–43. DOI: 10.2441/1/0235W2990W2019W10007
6. Baranov A. A., Namazova-Baranova L. S., Briko N. I. et al. Clinical guidelines for the prevention of pneumococcal infection in children. Available at: [https://krasgmu.ru/index.php?page\[common\]=download&md=341dee5ca0aaa123004b1790413d655e&cid=11&oid=197422](https://krasgmu.ru/index.php?page[common]=download&md=341dee5ca0aaa123004b1790413d655e&cid=11&oid=197422) (accessed 07/08/2021).
7. Beloshitsky G. V., Koroleva I. S., Koroleva M. A. Epidemiological characteristics of pneumococcal meningitis in the Russian Federation in 2019, Controlled and other socially significant infections: diagnosis, treatment and prevention: materials of the Russian scientific and practical online conference (February 3–4, 2021). *Journal of Infectology*. 2021;13(1):16.
8. Briko N. I., Korshunov V. A., Lomonosov K. S. Pneumococcal infection in the Russian Federation: the state of the problem. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. – 2021;76(1):S. 28–42. DOI: 10.15690/vramn1404
9. Koroleva M. A., Gritsay M. I., Koroleva I. S. The level and structure of mortality in meningococcal infection in the Russian Federation. Controlled and other socially significant infections: diagnosis, treatment and prevention: materials of the Russian scientific and practical online conference (February 3–4, 2021). *Journal of Infectology*. 2021;13(1):S. 68.
10. Backhaus E., Berg S., Andersson R., et al. Epidemiology of invasive pneumococcal infections: manifestations, incidence and case fatality rate correlated to age, gender and risk factors. *BMC Infect Dis*. 2016;16:367. DOI:10.1186/s12879-016-1648-2
11. Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2017 (GBD 2017) results. Washington: Institute for Health Metrics and Evaluation; 2018. Available at: <http://ghdx.healthdata.org/gbdresults-tool> (accessed November 2020).
12. Bergenfelz C., Hakansson A. P. Streptococcus pneumoniae otitis media pathogenesis and how it informs our understanding of vaccine strategies. *Curr Otorhinolaryngol Rep*. 2017;5(2):115–124. DOI: 10.1007/s40136-017-0152-6
13. Monasta L., Ronfani L., Marchetti F., et al. Burden of disease caused by otitis media: systematic review and global estimates. *PLoS One*. 2012;7(4): e36226. DOI: 10.1371/journal.pone.0036226
14. Mustafa G., Al Aidaroos A. Y., Al Abaidani I. S., et al. Incidence and economic burden of acute otitis media in children aged up to 5 years in three Middle Eastern countries and Pakistan: A multinational, retrospective, observational study. *Epidemiol Glob Health*. 2017;7(2):123–130. DOI: 10.1016/j.jegh.2016.12.004
15. Feldman, C., Anderson, R. Recent advances in the epidemiology and prevention of Streptococcus pneumoniae infections. 2020;9:F1000 Faculty Rev–338. DOI: 10.12688/f1000research//F1000Res
16. Oosterhuis-Kafeja, F., Beutels, P. Van Damme P. Immunogenicity, efficacy, safety and effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines (1998–2006). *Vaccine*. 2007;25(12):2194–212. DOI: 10.1016/j.vaccine.2006.11.032
17. Chuchalin A. G., Briko N. I., Avdeev S. N. et al. Federal clinical guidelines for the vaccination of pneumococcal infection in adults. *Pulmonology*. 2019;29(1):19–34.
18. Majumder M., Rahman S., Cohall D., et al. Antimicrobial stewardship: fighting antimicrobial resistance and protecting global public health. *Infect Drug Resist*. 2020;13:4713–4738. DOI: 10.2147/IDR.S290835.
19. Buchy P., Asciglu S., Buisson Y., et al. Impact of vaccines on antimicrobial resistance. *Int J Infect Dis*. 2020;90:188–96. DOI: 10.1016/j.ijid.2019.10.005.
20. Loo J. D., Conklin L., Knoll M. D., et al. Methods for a systematic review of pneumococcal conjugate vaccine dosing schedules. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(suppl 2):S182–S187. DOI: 10.1097/INF.0000000000000085.
21. Klugman K. P., Black S. Impact of existing vaccines in reducing antibiotic resistance: Primary and secondary effects. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2018;115(51):12896–12901.
22. National schedule of preventive vaccinations [as amended and supplemented on June 16, 2016, April 13, 2017, April 24, 2019, September 14, 2020]. Appendix No. 1 to the order of the Ministry of Health of the Russian Federation of March 21, 2014 No. 125n. Available at: <https://base.garant.ru/70647158/53f89421bbdaf741eb2d1ecc4ddb4c33/> (accessed 10.07.2021).
23. Kostinov M. P., Elagina T. N., Filatov N. N., et al. Expected epidemiological and clinical effects of vaccination against pneumococcal infection in Russia. *Infectious diseases: news, opinions, training*. 2018;7(2):107–114. DOI: 10.2441/1/2305-3496-2018-12013
24. Palmu A. A., Jokinen J., Borys D., et al. Effectiveness of the ten-valent pneumococcal Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10) against invasive pneumococcal disease: a cluster randomised trial. *Lancet*. 2013;381(9862):214–222. DOI:10.1016/S0140-6736(12)61854-6
25. Tregnaghi M. W., Sáez–Llorens X., López P., et al. Efficacy of pneumococcal nontypable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) in young Latin American children: A double-blind randomized controlled trial. *PLoS Med*. 2014;11(6):e1001657. DOI:10.1371/journal.pmed.1001657
26. Conklin L., Loo J. D., Kirk J., et al. Systematic review of the effect of pneumococcal conjugate vaccine dosing schedules on vaccine–type invasive pneumococcal disease among young children. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(suppl 2):S109–118. DOI: 10.1097/INF.0000000000000078
27. Lovlie A., Vestheim D. F., Aaberge I. S., Steens A. Changes in pneumococcal carriage prevalence and factors associated with carriage in Norwegian children, four years after introduction of PCV13. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):29. DOI: 10.1186/s12879-019-4754-0
28. Cohen O., Knoll M., O'Brien K., et al. Pneumococcal conjugate vaccine (PCV) product assessment. Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health [website]. USA, 2017. Доступно на: <https://www.jhsph.edu/ivac/wp-content/uploads/2018/05/pcv-product-assessment-april-25-2017.pdf> (accession: 10.07.2021).
29. Feikin D. R., Kagucia E. W., Loo J. D., et al. Serotype–specific changes in invasive pneumococcal disease after pneumococcal conjugate vaccine introduction: a pooled analysis of multiple surveillance sites. *PLoS Med*. 2013;10(9):e1001517. DOI:10.1371/journal.pmed.1001517
30. Pneumococcal vaccines: WHO position paper on their use in outbreak settings. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/341200/WER96013-05-110-eng.pdf>.
31. Report of the Clinical trial NBP606\_PCVT\_III\_2013
32. Report of the Clinical trial NBP606\_PCVA\_III\_2013

## Об авторах

- **Ирина Викторовна Фельдблюм** – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой эпидемиологии и гигиены ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера Минздрава России, г. Пермь. +7 (912) 885-32-36, irinablum@mail.ru. ORCID 0000-0003-4398-5703.
- **Мая Ходжамурадовна Альева** – к. м. н., ассистент кафедры эпидемиологии и гигиены ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера Минздрава России, г. Пермь. +7 (908) 277-26-58, alyeva.mx@mail.ru. ORCID 0000-0002-4467-4707.
- **Алина Валерьевна Бикмиева** – к. м. н., доцент кафедры эпидемиологии и гигиены ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера Минздрава России, г. Пермь. +7 (906) 878-51-33, polushckina.a@yandex.ru. ORCID 0000-0002-0517-3424.
- **Виктор Васильевич Романенко** – заслуженный врач России, д. м. н., ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Муниципальное автономное учреждение «Детская городская клиническая больница № 11», г. Екатеринбург. +7 (343) 374-13-79, romanenko.v47@gmail.com. ORCID 0000-0002-9977-8845.
- **Ольга Александровна Рычкова** – д. м. н., доцент, заведующая кафедрой инфекционных болезней, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава РФ, главный аллерголог-иммунолог ДЗ ТО, г. Тюмень. ORCID 0000-0002-2566-5370.
- **Анна Николаевна Галустян** – к. м. н., доцент, главный врач ООО «Медицинские технологии», Санкт-Петербург; заведующая кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. +7 (921) 953-66-83, dr.galustyan@gmail.com. ORCID 0000-0002-0200-5097.

Поступила: 14.09.2022. Принята к печати: 09.10.2022.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

## About the Authors

- **Irina V. Feldblum** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Epidemiology and Hygiene, Perm State Medical University named after E.A. Wagner, Perm, Russia. +7 (912) 885 32 36, irinablum@mail.ru. ORCID 0000-0003-4398-5703.
- **Maya H. Alyeva** – Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Epidemiology and Hygiene, Perm State Medical University named after E.A. Wagner, Perm, Russia. +7 (908) 277-26-58, alyeva.mx@mail.ru. ORCID 0000-0002-4467-4707.
- **Alina V. Bikmieva** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Epidemiology and Hygiene, Perm State Medical University named after E.A. Wagner, Perm, Russia. +7 (906) 878-51-33, polushckina.a@yandex.ru. ORCID 0000-0002-0517-3424.
- **Viktor V. Romanenko** – Honored Doctor of Russia, Dr. Sci. (Med) Ural State Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, Municipal Autonomous Institution «Children's City Clinical Hospital No. 11», Yekaterinburg, Russia. +7 (343) 374-13-79, romanenko.v47@gmail.com. ORCID 0000-0002-9977-8845.
- **Olga A. Rychkova** – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Infectious Diseases, Allergology and Immunology Tyumen State Medical University, chief allergist-immunologist DH TR, Tyumen, Russia. ORCID 0000-0002-2566-5370.
- **Anna N. Galustyan** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Chief physician of Medical Technologies LLC; Head chair of Pharmacology with course of clinical pharmacology and Pharmacoeconomics of Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia. +7 (921) 953-66-83, dr.galustyan@gmail.com. ORCID 0000-0002-0200-5097.

Received: 14.09.2022. Accepted: 09.10.2022.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

## Фармакоэкономическая эффективность вакцинации против пневмококковой инфекции пациентов с сахарным диабетом

А. В. Рудакова\*<sup>1,2</sup>, Н. И. Брико<sup>3</sup>, Ю. В. Лобзин<sup>1,4</sup>, Л. С. Намазова-Баранова<sup>5,6</sup>, С. Н. Авдеев<sup>7</sup>, В. А. Коршунов<sup>3</sup>, М. П. Костинов<sup>3,8</sup>, Г. Л. Игнатова<sup>9</sup>, Е. В. Блинова<sup>9</sup>, А. В. Концевая<sup>10</sup>, Р. Н. Шепель<sup>10</sup>, Л. Ю. Дроздова<sup>10</sup>, О. М. Драпкина<sup>10</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России», Санкт-Петербург

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России

<sup>3</sup> ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

<sup>4</sup> ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

<sup>5</sup> ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

<sup>6</sup> НИИ педиатрии и охраны здоровья детей Центральной клинической больницы РАН

<sup>7</sup> ФГБУ НИИ Пульмонологии ФМБА России, Москва

<sup>8</sup> ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова», Москва

<sup>9</sup> ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

<sup>10</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Москва

### Резюме

**Актуальность.** Пациенты с сахарным диабетом относятся к группе риска развития различных инфекций, в том числе инфекций нижних дыхательных путей. Вакцинопрофилактика обеспечивает снижение количества обусловленных пневмонией госпитализаций и летальных исходов. **Цель.** Оценка фармакоэкономических аспектов вакцинации против пневмококковой инфекции 40- и 65-летних пациентов с сахарным диабетом второго типа (СД2). **Материал и методы.** Анализ был проведён с позиции системы здравоохранения. Оценка осуществлялась методом марковского моделирования на основе российских эпидемиологических данных с учётом результатов зарубежных исследований. Оценивались схемы вакцинации 1 дозой 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины (ПКВ13) с введением через 1 год 1 дозы пневмококковой 23-валентной полисахаридной вакцины (ППВ23) и вакцинации только 1 дозой ПКВ13. Временной горизонт исследования – 5 лет. Затраты и продолжительность жизни дисконтировали на 3,5% в год. **Результаты.** Вакцинация 65-летних пациентов с СД2 характеризуется крайне высокой экономической эффективностью: инкрементальные затраты на 1 дополнительный QALY (год жизни с поправкой на качество) при вакцинации ПКВ13 + ППВ23 – 189,27 тыс. руб., а вакцинация ПКВ13 влечёт за собой снижение затрат на 371,92 руб. в расчёте на 1 вакцинированного. При вакцинации 40-летних пациентов инкрементальные затраты на 1 дополнительный QALY составят для вакцинации ПКВ13 + ППВ23 491,31 тыс. руб., а ПКВ13 – 55,31 тыс. руб. **Заключение.** Вакцинация против пневмококковой инфекции 40- и 65-летних пациентов с СД2 снижает обусловленную ею заболеваемость и смертность и является экономически высоко эффективной. Вакцинация ПКВ13 с последующим введением

\* Для переписки: Рудакова Алла Всеволодовна, д. фарм. н., профессор, с. н. с. отдела организации медицинской помощи Детского научно-клинического центра инфекционных болезней ФМБА; профессор кафедры управления и экономики фармации Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9. +7(921) 908-73-49, [rudakova\\_a@mail.ru](mailto:rudakova_a@mail.ru). ©Рудакова А. В. и др.



ППВ23 обеспечивает увеличение количества предотвращённых случаев заболевания и обусловленных им летальных исходов по сравнению с вакцинацией только ПКВ13, но при этом требует дополнительных затрат.

**Ключевые слова:** пневмония, вакцинация, сахарный диабет 2 типа, эффективность затрат

Конфликт интересов. Публикация подготовлена с использованием материалов научно-исследовательской работы, выполненной при финансовой поддержке компании ООО «Пфайзер Инновации». Авторы не получали финансовую поддержку от компании ООО «Пфайзер Инновации», связанную с подготовкой данной статьи. Статья отражает позицию авторов, которая может отличаться от позиции компании ООО «Пфайзер Инновации».

**Для цитирования:** Рудакова А. В., Брико Н. И., Лобзин Ю. В. и др. Фармакоэкономическая эффективность вакцинации против пневмококковой инфекции пациентов с сахарным диабетом. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2022;21(5): 78–88. <https://doi:10.31631/2073-3046-2022-21-5-78-88>

### Cost-Effectiveness of Pneumococcal Vaccination among Patients with Diabetes Mellitus

AV Rudakova<sup>\*1,2</sup>, NI Briko<sup>3</sup>, YuV Lobzin<sup>1,4</sup>, LS Namazova-Baranova<sup>5,6</sup>, SN Avdeev<sup>7</sup>,

VA Korshunov<sup>3</sup>, MP Kostinov<sup>3,8</sup>, GL Ignatova<sup>9</sup>, EV Blinova<sup>9</sup>, AV Kontsevaya<sup>10</sup>, RN Shepel<sup>10</sup>, LYu Drozdova<sup>10</sup>, OM Drapkina<sup>10</sup>

<sup>1</sup>Federal State-Financed Institution Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency, Saint Petersburg

<sup>2</sup>Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

<sup>3</sup>I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow

<sup>4</sup>North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg

<sup>5</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

<sup>6</sup>Research Institute of Pediatrics and Child Health at the Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Moscow

<sup>7</sup>Research Institute of Pulmonology under the Federal Medical Biological Agency, Moscow

<sup>8</sup>Research Institute of Vaccines and Serums named after I.I. Mechnikov, Moscow

<sup>9</sup>South Ural State Medical University, Chelyabinsk

<sup>10</sup>Federal State Institution «National Medical Research Center for Preventive Medicine», Moscow

#### Abstract

**Relevance.** Patients with diabetes mellitus have an increased risk of developing various infections, including those of the lower respiratory tract. Immunization with anti-pneumococcal vaccines reduces pneumonia-related hospitalizations and deaths.

**Aim.** Evaluate the cost-effectiveness of vaccination against pneumococcal infection in 40- and 65-year-old patients with type 2 diabetes mellitus (DM2). **Material and methods.** The analysis was carried out from the perspective of the healthcare system. The Markov model based on Russian epidemiological data, taking into account the results of foreign studies, was used. Vaccination schedules with 1 dose of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) followed by 1 dose of pneumococcal 23-valent polysaccharide vaccine (PPV23) and vaccination with only 1 dose of PCV13 were evaluated. The time horizon of the study is 5 years. Costs and life expectancy were discounted by 3.5% per year. **Results.** Vaccination of 65-year-old patients with type 2 diabetes is characterized by extremely high cost-effectiveness (the incremental cost effectiveness ratio – ICER – for PCV13+PPV23 vaccination is 189.27 thousand rubles/QALY, and PCV13 vaccination entails a cost reduction of 371.92 rubles per 1 vaccinated). When vaccinating 40-year-old patients, the ICER for PCV13 + PPV23 vaccination is 491.31 thousand rubles/QALY, and for PCV13 – 55.31 thousand rubles/QALY. **Conclusion.** Vaccination against pneumococcal disease in 40- and 65-year-old patients with DM2 reduces the associated morbidity and mortality and is highly cost-effective. Compared to PCV13 vaccination alone, vaccination with PCV13 followed by the introduction of PPV23 provides an increase in the number of prevented cases of the disease and the deaths caused by it, but at the same time requires additional costs.

**Keywords:** pneumonia, vaccination, type 2 diabetes, cost-effectiveness

Conflict of interest. The publication was prepared with the use of materials of the research work, which was financially supported by Pfizer Innovations LLC. The authors did not receive financial support from Pfizer Innovations LLC related to preparation of this article. The article reflects the authors' position, which may differ from the position of Pfizer Innovations LLC.

**For citation:** Rudakova AV, Briko NI, Lobzin YuV, et al. Cost-effectiveness of pneumococcal vaccination among patients with diabetes mellitus. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2022;21(5): 78–88 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2022-21-5-78-88>

## Введение

Пациенты с сахарным диабетом 2 типа (СД2) относятся к группе риска развития пневмококковых инфекций [1]. Основным способом профилактики пневмококковой инфекции является вакцинация [3]. Неоспоримым доказательством

эффективности защиты от пневмококковых инфекций пожилых лиц, в том числе с СД, стали данные крупномасштабного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого проспективного исследования CAPITA. В исследование были включены 84 496 участников (из них 5211 – лица

\* For correspondence: Rudakova Alla V., Dr. Sci. (Pharm), Professor, Federal State-Financed Institution Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency, 9, st. Professor Popov, St. Petersburg, 197022, Russia. +7 (921) 908-73-49, [rudakova\\_a@mail.ru](mailto:rudakova_a@mail.ru). ©Rudakova AV, et al.



Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

с СД) в возрасте 65 лет и старше, получивших ПКВ13 или плацебо. ПКВ13 продемонстрировала 75% вакцин-специфичную эффективность в отношении инвазивных пневмококковых инфекций и 45,5% в отношении внебольничных бактериальных пневмоний, вызванных вакцин-специфичными серотипами [4]. Позже был проведён ретроспективный анализ данных с оценкой эффективности ПКВ13 у лиц с хронической патологией (СД, заболеваниями сердца, лёгких и т.д.). У лиц с СД эффективность ПКВ13 в отношении внебольничных пневмоний (вакцин-специфичных серотипов) составила 89,5% (ДИ 65,5–96,8) [1]. Результаты отечественных исследований убедительно доказывают эффективность вакцинопрофилактики

пневмококковой инфекции у коморбидных пациентов, в том числе пациентов с СД, на протяжении как минимум 5 лет наблюдения [5,6].

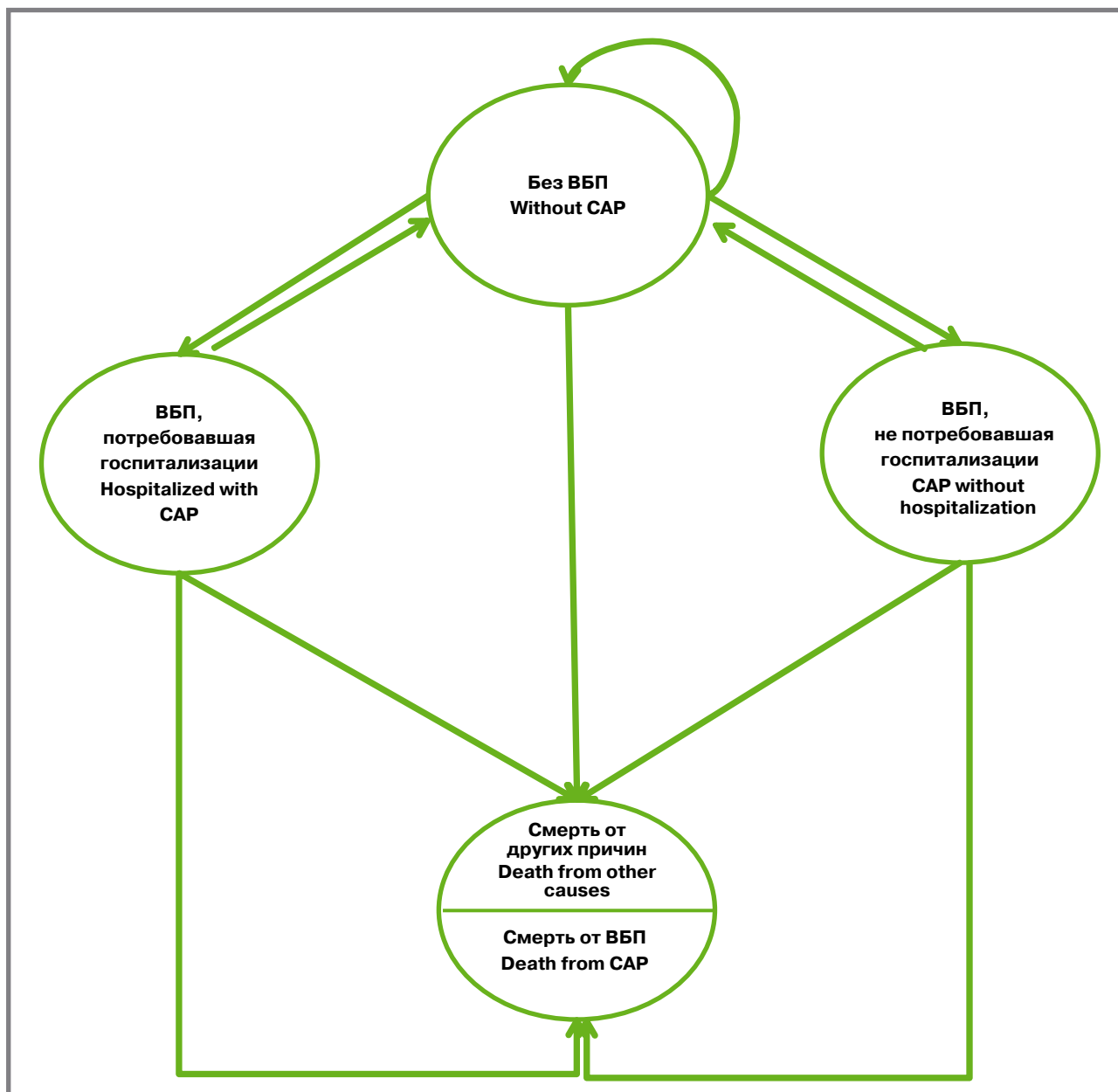
Режим вакцинации лиц с СД определён в Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом [2].

Вакцинация против пневмококковой инфекции требует существенных затрат системы здравоохранения, в связи с чем при расширении Национального календаря профилактических прививок необходимо оценить её экономическую целесообразность.

**Цель работы** – оценка клинико-экономической эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции пациентов с СД2 в возрасте 40 и 65 лет.

**Рисунок 1. Модель развития пневмококковой инфекции у взрослых**  
**ВБП – внебольничная пневмония**

**Figure 1. Model of development of pneumococcal infection in adults**  
**CAP – community-acquired pneumonia**



**Материалы и методы**

Анализ проводили методом марковского моделирования с позиции системы здравоохранения для 40- и 65-летних пациентов. Модель представлена на рисунке 1. Продолжительность марковского цикла – 1 год.

**Заболеваемость пневмококковой внебольничной пневмонией**

Заболеваемость пневмококковой внебольничной пневмонией (ВБП) в группе 65-летних пациентов рассчитывалась с учётом того, что в ряде выборочных исследований в группе граждан в возрасте 60–65 лет и старше была выявлена более высокая заболеваемость пневмонией по сравнению с официально зарегистрированной – 1287,65–1303,0 на 100 тыс. населения [8, 9]. Известно, что при формировании статистической информации существуют организационные и методологические проблемы, нередко существенно снижающие достоверность данных [10,11]. В связи с этим в базовом варианте заболеваемость пневмонией была принята равной средней величине заболеваемости, выявленной в исследованиях [8] и [9] – 1295 на 100 тыс. населения данной возрастной группы. С учетом доли пневмоний пневмококковой этиологии от общего количества пневмоний, потребовавших госпитализации, равной 43,7% [12], заболеваемость пневмококковой пневмонией у 65-летних граждан без дополнительных факторов риска в базовом варианте была принята равной 565,92 на 100 тыс. населения.

Учитывали, что по результатам эпидемиологических исследований, проведенных в США, заболеваемость у пациентов с СД2 в 3 раза выше, чем в популяции в целом [1,13].

В соответствии с эпидемиологическими данными по РФ предполагали, что заболеваемость 40-летних пациентов в 1,45 раза ниже, чем 65-летних [7].

В рамках анализа чувствительности оценивали также вариант со снижением заболеваемости в 2 раза по сравнению с базовым вариантом.

**Частота госпитализации при ВБП**

В соответствии с результатами экспертной оценки предполагали, что госпитализируются 70% пациентов с ВБП.

**Летальность при ВБП**

Эпидемиологические данные по РФ показали, что смертность от пневмонии у граждан старше трудоспособного возраста в 2011–2019 гг. – 7,9% от общего количества заболевших [7]. Данная величина сопоставима с результатами зарубежных исследований (30-дневная смертность при ВБП, в Австралии – 6,22% [14], в США после ВБП, потребовавшей госпитализации, – 13,0% [15].

В соответствии с расчётными данными принимали, что смертность от пневмонии у

40-летних пациентов с СД2 в 1,2 раза ниже, чем у 65-летних [7].

В рамках анализа чувствительности оценивали также вариант со снижением летальности в 2 раза по сравнению с базовым вариантом.

**Смертность от других причин**

Смертность от других причин соответствовала данным Росстата [16].

**Режим вакцинации**

В соответствии с клиническими рекомендациями, утвержденными МЗ РФ, принимали, что все пациенты вакцинируются 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной (ПКВ13), а через 1 год – 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакциной (ППВ23) [3]. Кроме того, для ситуации с недостатком финансирования оценивали вариант с вакцинацией только ПКВ13.

**Охват серотипов пневмококка**

Охват серотипов при ВБП ПКВ13 – 45,6%, ППВ23 – 58,8% [17].

**Качество жизни пациентов**

Российские исследования качества жизни крайне немногочисленны и касаются пациентов в возрасте 25–64 года [18]. В связи с этим при расчёте были использованы зарубежные данные. Исходное качество жизни пациентов при расчёте было принято равным 0,7542. Предполагали, что заболевание ВБП, потребовавшей госпитализации, снижает продолжительность жизни с учётом качества на 0,006 QALY (QALY – Quality-Adjusted-Life-Year – годы жизни с поправкой на качество), а ВБП, не потребовавшей госпитализации, – на 0,004 QALY [19].

**Временной горизонт исследования**

Временной горизонт исследования – 5 лет.

**Эффективность вакцин в отношении ВБП, вызванной вакцинными серотипами**

Эффективность ПКВ13 у пациентов с СД2 была принята равной 89,5% [1], ППВ23 – 20% у 65-летних и 23% у 40-летних пациентов [20].

**Затраты на вакцинацию**

Затраты на вакцинацию рассчитывали на основе зарегистрированных цен с учётом НДС (ПКВ13 – 1518,63 руб., ППВ23 – 1521,99 руб.). Затраты на осмотр перед вакцинацией не учитывали, поскольку предполагали, что вакцинация осуществляется при плановом визите. В рамках анализа чувствительности оценивали варианты с увеличением и снижением затрат на вакцинацию на 15%.

**Затраты на терапию пневмококковых инфекций**

Затраты на терапию пневмококковых инфекций соответствовали

**Таблица 1. Количество случаев внебольничной пневмонии (ВБП) и обусловленных ею летальных исходов при вакцинации и без вакцинации в расчёте на 100 тыс. чел. (временной горизонт – 5 лет)**  
**Table 1. The number of cases of community-acquired pneumonia (CAP) and death from CAP with and without vaccination per 100 thousand people (time horizon – 5 years)**

Параметры Variables	Без вакцинации Without vaccination	ПКВ13 PCV13	ПКВ13 + ППВ23 PCV13 + PPV23	Различие ПКВ13 vs без вакцинации Difference between PCV13 and Without vaccination	Различие ПКВ13 + ППВ23 vs без вакцинации Difference between PCV13 + PPV23 and Without vaccination	Различие ПКВ13 + ППВ23 vs ПКВ13 Difference between PCV13 + PPV23 and PCV13
<i>65-летние пациенты 65-old patients</i>						
Внебольничная пневмония Community-acquired pneumonia	7960	4717	4507	-3244	-3454	-210
Летальные исходы ВБП, Death from CAP	629	373	356	-256	-273	-27
<i>40-летние пациенты 40-old patients</i>						
Внебольничная пневмония Community-acquired pneumonia	5726	3391	3218	-2335	-2509	-174
Летальные исходы ВБП, Death from CAP	377	223	212	-154	-165	-11

**Таблица 2. Клинико-экономическая эффективность вакцинации против пневмококковой инфекции (базовый вариант)**

**Table 2. Cost-effectiveness of pneumococcal vaccination (base case)**

Параметры Variables	Без вакцинации Without vaccination	ПКВ13 PCV13	ПКВ13 + ППВ23 PCV13 + PPV23	Различие ПКВ13 vs без вакцинации Difference between PCV13 and Without vaccination	Различие ПКВ13 + ППВ23 vs без вакцинации Difference between PCV13 + PPV23 and Without vaccination	Различие ПКВ13 + ППВ23 vs ПКВ13 Difference between PCV13 + PPV23 and PCV13
<i>65-летние пациенты 65-old patients</i>						
Продолжительность жизни, лет Life expectancy, years	4,37478	4,38069	4,38107	0,00591	0,00629	0,00038
Продолжительность жизни с учётом качества, QALY Quality-adjusted life expectancy, QALY	3,28430	3,28913	3,28945	0,00483	0,00515	0,00032
Затраты на вакцинацию, руб. Vaccination cost, rbl.	0	1518,63	2987,35	1518,63	2987,35	1468,72
Затраты на терапию ВБП, руб. Cost of CAP therapy, rbl.	4639,57	2749,02	2626,59	-1890,55	-2012,98	-122,43
Общая величина прямых медицинских затрат, руб. Total direct cost, rbl.	4639,57	4267,65	5613,94	-371,92	974,37	1346,29

Таблица 2. Продолжение  
Table 2. Continuation

Параметры Variables	Без вакци- нации Without vaccination	ПКВ13 PCV13	ПКВ13 + ППВ23 PCV13 + PPV23	Различие ПКВ13 vs без вакци- нации Difference between PCV13 and Without vaccination	Различие ПКВ13 + ППВ23 vs без вакци- нации Difference between PCV13 + PPV23 and Without vaccination	Различие ПКВ13 + ППВ23 vs ПКВ13 Difference between PCV13 + PPV23 and PCV13
Затраты/ эффективность, тыс. руб./доп. QALY Cost-effectiveness, thousand rbl./ QALY				Вакцинация доминирует Vaccination dominates	189,27	4205,43
Затраты/ эффективность, тыс. руб./доп. год жизни Cost-effectiveness, thousand rbl./ LYG				Вакцинация доминирует Vaccination dominates	154,93	3522,66
Затраты/ эффективность, тыс. руб./ предотвращённый ле- тальный исход пневмококковой инфекции Cost-effectiveness, thousand rbl./ prevented fatal outcome of pneumonia				Вакцинация доминирует Vaccination dominates	357,13	8112,66
<i>40-летние пациенты 40-old patients</i>						
Продолжительность жизни, лет Life expectancy, years	4,60520	4,60871	4,60897	0,00351	0,00377	0,00026
Продолжительность жизни с учё- том качества, QALY Quality-adjusted life expectancy, QALY	3,46954	3,47243	3,47265	0,00289	0,00311	0,00022
Затраты на вакцинацию, руб. Vaccination cost, rbl.	0	1518,63	2987,35	1518,63	2987,35	1468,72
Затраты на терапию ВБП, руб. Cost of CAP therapy, rbl.	3332,65	1973,72	1872,57	-1358,93	-1460,08	-101,16
Общая величина прямых меди- цинских затрат, руб. Total direct cost, rbl.	3332,65	3492,35	4859,92	159,7	1527,27	1367,57
Затраты/ эффективность, тыс. руб./доп. QALY Cost-effectiveness, thousand rbl./ QALY				55,31	491,31	6182,29
Затраты/ эффективность, тыс. руб./доп. год жизни Cost-effectiveness, thousand rbl./ LYG				45,53	405,27	5240,53
Затраты/ эффективность, тыс. руб./ предотвращённый ле- тальный исход пневмококковой инфекции Cost-effectiveness, thousand rbl./prevented fatal outcome of pneumonia				103,89	924,72	8339,29

тарифам ОМС по Санкт-Петербургу на 2021 г. (ВБП, потребовавшая госпитализации, – 87361,4 руб., ВБП, не потребовавшая госпитализации, – 3634,9 руб.).

#### Дисконтирование

При проведении клинико-экономического анализа затраты и продолжительность жизни дисконтировали на 3,5% в год.





**Таблица 3.**  
**Клинико-экономическая эффективность вакцинации против пневмококковой инфекции (анализ чувствительности)**  
**Table 3. Cost-effectiveness of pneumococcal vaccination (sensitivity analysis)**

Варианты Analysis options	Затраты/эффективность, тыс. руб./QALY Cost-effectiveness, thousand rbl./QALY		Затраты/эффективность, тыс. руб./дополнительный год жизни Cost-effectiveness, thousand rbl./LYG		Затраты/эффективность, тыс. руб./предотвращённый летальный исход пневмококковой инфекции Cost-effectiveness, thousand rbl./prevented fatal outcome of pneumonia	
	ПКВ13 vs без вакцинации PCV13 vs Without vaccination	ПКВ13 + ППВ23 vs без вакцинации PCV13+PPV23 vs Without vaccination	ПКВ13 vs без вакцинации PCV13 vs Without vaccination	ПКВ13 + ППВ23 vs без вакцинации PCV13+PPV23 vs Without vaccination	ПКВ13 vs без вакцинации PCV13 vs Without vaccination	ПКВ13+ППВ23 vs без вакцинации PCV13+PPV23 vs Without vaccination
Базовый Base case	Вакцинация доминирует Vaccination dominates	189,27	4205,43	154,93	3522,66	8112,66
Снижение заболеваемости в 2 раза 2-fold reduction of CAP incidence	236,55	768,29	8788,90	629,02	7362,90	16935,19
Снижение летальности в 2 раза по сравнению с базовым вариантом 2-fold reduction of CAP case-fatality rate	Вакцинация доминирует Vaccination dominates	369,00	8059,03	308,42	7042,15	16197,45
Цена вакцин на 15% ниже, чем в базовом варианте The price of vaccines is 15% lower than in the base case	Вакцинация доминирует Vaccination dominates	102,22	3517,25	83,68	2946,21	6785,10
Цена вакцин на 15% выше, чем в базовом варианте The price of vaccines is 15% higher than in the base case	Вакцинация доминирует Vaccination dominates	276,31	4893,61	226,19	4099,11	9440,23

65-летние пациенты с СД2

Таблица 3. Клинико-экономическая эффективность вакцинации против пневмококковой инфекции (анализ чувствительности)  
Table 3. Cost-effectiveness of pneumococcal vaccination (sensitivity analysis)

Варианты Analysis options	Затраты/эффективность, тыс. руб./QALY Cost-effectiveness, thousand rbl./QALY		Затраты/эффективность, тыс. руб./дополнительный год жизни Cost-effectiveness, thousand rbl./LYG			Затраты/эффективность, тыс. руб./предотвращённый летальный исход пневмококковой инфекции Cost-effectiveness, thousand rbl./prevented fatal outcome of pneumonia		
	ПКВ13 vs без вакцинации PCV13 vs Without vaccination	ПКВ13+ППВ23 vs без вакцинации PCV13+PPV23 vs Without vaccination	ПКВ13 vs без вакцинации PCV13 vs Without vaccination	ПКВ13+ППВ23 vs без вакцинации PCV13+PPV23 vs Without vaccination	ПКВ13 + ППВ23 vs ПКВ13 PCV13 + PPV23 vs PCV13	ПКВ13 vs без вакцинации PCV13 vs Without vaccination	ПКВ13+ППВ23 vs без вакцинации PCV13+PPV23 vs Without vaccination	ПКВ13+ППВ23 vs ПКВ13 PCV13+PPV23 vs PCV13
Базовый Base case	55,31	491,31	6182,29	405,27	5240,53	103,89	924,72	8339,29
Снижение заболеваемости в 2 раза 2-fold reduction of CAP incidence	580,52	1451,29	12818,27	1197,26	10866,44	1089,46	2729,19	24764,17
Снижение летальности в 2 раза по сравнению с базовым вариантом 2-fold reduction of CAP case-fatality rate	106,98	956,99	11755,76	809,46	10478,55	205,45	1845,18	23880,17
Цена вакцин на 15% ниже, чем в базовом варианте The price of vaccines is 15% lower than in the base case	Вакцинация доминирует Vaccination dominates	347,16	5186,35	286,37	4396,30	Вакцинация доминирует Vaccination dominates	653,41	10026,11
Цена вакцин на 15% выше, чем в базовом варианте The price of vaccines is 15% higher than in the base case	252,09	635,46	7178,23	524,18	6084,75	134,20	1196,04	13876,74

40-летние пациенты с СД2

**Результаты и обсуждение**

Анализ показал, что вакцинация позволяет существенно снизить количество случаев ВБП и обусловленных ею летальных исходов (табл. 1).

Как видно из таблицы 1, вакцинация ПКВ13 + ППВ23 100 тыс. 65-летних граждан позволит предотвратить за 5 лет 3454 случая заболевания ВБП и 273 летальных исхода ВБП. Вакцинация ПКВ13 + ППВ23 100 тыс. 40-летних граждан позволит предотвратить 2509 случаев заболевания ВБП и 165 обусловленных ею летальных исходов.

Вакцинация ПКВ13 100 тыс. 65-летних граждан позволит предотвратить 3244 случаев ВБП и 256 летальных исходов пневмококковой инфекции. Вакцинация ПКВ13 40-летних граждан обеспечит предотвращение 2335 случаев заболевания ВБП и 154 летальных исхода на 100 тыс. вакцинированных.

Из таблицы 2 видно, что вакцинация 65-летних пациентов с СД2 характеризуется крайне высокой экономической эффективностью (инкрементальные затраты на 1 дополнительный QALY при вакцинации ПКВ13 + ППВ23 – 189,27 тыс. руб., а вакцинация ПКВ13 влечёт за собой снижение затрат на 371,92 руб. в расчёте на одного вакцинированного).

При вакцинации 40-летних пациентов с СД2 ПКВ13 инкрементальные затраты на 1 дополнительный QALY составят 55,31 тыс. руб., а при вакцинации ПКВ13 + ППВ23 – 491,31 тыс. руб.

Надёжность результатов оценивалась в рамках анализа чувствительности (табл. 3).

Из таблицы 3 видно, что коэффициент «затраты/эффективность» чувствителен к изменению таких параметров модели, как заболеваемость ВБП, обусловленная ею смертность и цены вакцин.

В Российской Федерации в настоящее время отсутствует официально установленный порог готовности платить за 1 QALY. В настоящее время в ряде стран есть опубликованные данные по использованию данного порога при принятии решения о возмещении затрат на те или иные вмешательства [21]. В Чехии и Польше данный порог, в соответствии с рекомендациями ВОЗ, соответствует утроенной величине ВВП на душу населения [22,23]. Вероятно, в Российской Федерации в настоящее время возможно использовать аналогичный подход. В 2021 г. ВВП на душу населения в РФ – 900,1 тыс. руб., т.е. ориентировочный порог готовности платить за 1 QALY в настоящее время составляет около 2,7 млн руб.

Таким образом, вакцинация 40- и 65-летних пациентов с СД2 как ПКВ13, так и ПКВ13 + ППВ23 может рассматриваться как экономически эффективное вмешательство и быть рекомендована к применению в клинической практике.

Расчёт на 1 QALY является универсальным показателем, он подходит для любых медицинских вмешательств, поскольку каждое из них влияет либо на продолжительность жизни, либо на её качество, либо на оба этих параметра. Кроме того, в ряде случаев оценивали и такой параметр, как затраты на 1 дополнительный год жизни без учёта качества [24]. Данный показатель весьма важен в Российской Федерации, поскольку отечественные данные по оценке качества жизни пациентов крайне немногочисленны, а зарубежные данные по влиянию пневмококковой инфекции на качество жизни варьируют в достаточно широких пределах [25]. Кроме того, в настоящем исследовании оценивался объём затрат в расчёте на 1 дополнительно предотвращённый летальный исход.

Ранее проведённое фармакоэкономическое исследование показало высокую экономическую эффективность вакцинации граждан с факторами риска развития пневмококковой инфекции в РФ [26]. Однако необходимо учитывать, что изменение со временем эпидемиологических и ценовых параметров требует регулярного пересмотра фармакоэкономической эффективности вакцинации.

Проведённое исследование характеризуется рядом ограничений. Так, при проведении анализа не учитывалось влияние вакцинации на частоту инвазивных пневмококковых инфекций. Кроме того, эффективность ПКВ13 в отношении снижения заболеваемости ВБП у 40-летних пациентов соответствовала при расчёте результатам, полученным на популяции пожилых пациентов в исследовании CAPITA.

**Заключение**

Вакцинация против пневмококковой инфекции 40- и 65-летних пациентов с СД2 снижает обусловленную ею заболеваемость и смертность и является экономически высокоэффективной. Вакцинация ПКВ13 с последующим введением ППВ23 обеспечивает увеличение количества предотвращённых случаев заболевания и обусловленных им летальных исходов по сравнению с вакцинацией только ПКВ13, но при этом требует дополнительных затрат.

**Литература**

- Huijts SM, et al. Post-hoc analysis of a randomized controlled trial: Diabetes mellitus modifies the efficacy of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in elderly. *Vaccine*. 2017 Apr 12. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.01.071>.
- Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (10-й выпуск). Под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. Москва, 2021. DOI:10.14341/DM12802.
- Клинические рекомендации. Внебольничная пневмония у взрослых. – 2021. [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/654\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/654_1)
- Bonten MJ, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med*. 2015 Mar 19;372(12):1114–25.
- Изнатова Г. Л., Блинова Е. В., Антонов В. Н., Гребнева И. В. Анализ влияния вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с сахарным диабетом. *Терапевтический архив*. 2019, 91(11):54–59. DOI:10.26442/00403660.2019.11.000424
- Изнатова Г. Л., Антонов В. Н. Пятилетний анализ эффективности вакцинации пневмококковой инфекции у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2018;28(2):185–192. DOI:10.18093/0869-0189-2018-28-2-185-192

7. Брико Н. И., Коршунов В. А., Ломоносов К. С. Пневмококковая инфекция в Российской Федерации: состояние проблемы. Вестник Российской академии медицинских наук. - 2021. - Т. 76. - №1. - С. 28–42. doi: 10.15690/vramn1404
8. Романенко В. В., Сомова А. В. Эпидемиологические особенности внебольничной пневмонии в Свердловской области. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2014;2:59–65.
9. Чучалин А. Г., Онищенко Г. Г. Реализация противоэпидемических мероприятий по профилактике пневмококковых инфекций в зонах паводкового наводнения в Приамурье. Пульмонология. 2015, 25 (3):5–18. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-3-303-311>
10. Гусев А. В. Перспективы дальнейшего развития службы медицинской статистики путем перехода к управлению на основе данных. Врач и информационные технологии. 2018;2:6–22.
11. Кобякова О. С., Поликарпов А. В., Голубев Н. А. и др. Трансформация медицинской статистики в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Журнал социальной гигиены здравоохранения и истории медицины 2021;29(6):1439–1445.
12. Захаренков И. А., Рачина С. А., Дехнич Н. Н. и др. Этиология тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых: результаты первого российского многоцентрового исследования. Терапевтический архив. 2020;92(1):36–42. DOI: 10.26442/00403660.2020.01.000491
13. Shea KM, et al. Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions. *Open Forum Infect Dis.* 2014 May 27;1(1):ofu024.
14. Dirmesropian S, Liu B, Wood JG, et al. Pneumonia hospitalisation and case-fatality rates in older Australians with and without risk factors for pneumococcal disease: implications for vaccine policy. *Epidemiol Infect.* 2019 Jan, 147:e118. doi: 10.1017/S0950268818003473. PMID: 30869015, PMCID: PMC6518507.
15. Ramirez JA, Wiemken TL, Peyrani P, et al. University of Louisville Pneumonia Study Group. Adults Hospitalized With Pneumonia in the United States: Incidence, Epidemiology, and Mortality. *Clin Infect Dis.* 2017 Nov 13;65(11):1806–1812. doi: 10.1093/cid/cix647. PMID: 29020164.
16. Женщины и мужчины России. 2020: Статистический сборник. Росстат. - М., 2020:239.
17. Муравьев А. А., Чагарян А. Н., Иванчик Н. В. и др. Козлов Р. С. Эпидемиология серотипов S. pneumoniae, выделенных у лиц старше 18 лет: здоровых носителей, пациентов с острым средним отитом, внебольничной пневмонией и инвазивной пневмококковой инфекцией (исследование «SPECTRUM»). Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019;21(4):275–281.
18. Концевая А. В., Шальнова С. А., Баланова Ю. А. и др. Качество жизни российской популяции по данным исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016;15(5):84–90.
19. Feldman C, Dlamini SK, Madhi SA, et al. The cost-effectiveness of using pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) versus pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23), in South African adults. *PLoS One.* 2020 Jan 29;15(1):e0227945. doi: 10.1371/journal.pone.0227945. PMID: 31995597, PMCID: PMC6988977.0,2
20. Lawrence H, Pick H, Baskaran V, et al. Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against vaccine serotype pneumococcal pneumonia in adults: A case-control test-negative design study. *PLoS Med.* 2020 Oct 23;17(10):e1003326. doi: 10.1371/journal.pmed.1003326. PMID: 33095759, PMCID: PMC7584218.
21. Cameron D, Ubels J, Norström F. On what basis are medical cost-effectiveness thresholds set? Clashing opinions and an absence of data: a systematic review. *Glob Health Action.* 2018;11(1):1447828. doi: 10.1080/16549716.2018.1447828. PMID: 29564962, PMCID: PMC5930346.
22. Macroeconomics and health: Investing in health for economic development. Report of the commission on macroeconomics and health to the WHO [Internet]. Geneva, 2001. Доступно на: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42435/1/924154550X.pdf>
23. Gulácsi L, Rotar AM, Niewada M, et al. Health technology assessment in Poland, the Czech Republic, Hungary, Romania and Bulgaria. *Eur J Health Econ.* 2014;15:S13–S25.
24. O'Reilly R, Yokoyama S, Boyle J, et al. The impact of acute pneumococcal disease on health state utility values: a systematic review. *Qual Life Res.* 2021 Jul 17. doi: 10.1007/s11136-021-02941-y. Epub ahead of print. PMID: 34273067.
25. Tang YK, Guo X, Ma XY, et al. [Progress on economic evaluation of pneumococcal vaccine]. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.* 2021 Jul 6,55(7):896–902. Chinese. doi:10.3760/cta.j.cn112150-20200723-01049. PMID: 34304429.
26. Рудакова А. В., Брико Н. И., Лобзин Ю. В. и др. Вакцинация взрослых против пневмококковой инфекции в Российской Федерации: социальные и фармакоэкономические аспекты. Журнал инфектологии. 2018. Т. 10. № 3. С. 11–22.

## References

1. Huijts SM, et al. Post-hoc analysis of a randomized controlled trial: Diabetes mellitus modifies the efficacy of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in elderly. *Vaccine.* 2017 Apr 12. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.01.071>
2. Клинические рекомендации «Алгоритм специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (10-й выпуск). Ed.: I.I. Dedova, M.V. Shestakova, A.Yu. Majorova. Moscow (In Russ.). 2021. DOI:10.14341/DM12802
3. Клинические рекомендации. Внебольничная пневмония у взрослых. 2021 (In Russ.). Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/654\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/654_1)
4. Bonten MJ, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med.* 2015 Mar 19,372(12):1114–25.
5. Ignatova G.L., Blinova E.V., Antonov V.N., Grebneva I.V. Анализ влияния вакцино-профилактики пневмококковой инфекции у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с сахарным диабетом. Терапевтический архив. 2019;91(11): 54–59 (In Russ.). DOI:10.26442/00403660.2019.11.000424.
6. Ignatova G.L., Antonov V.N. Pyatiletnij analiz effektivnosti vakcinacii pnevmo-kokkovoj infekcii u pacientov s hronicheskoj obstruktivnoj boleznyu legkih. *Pul'monologiya.* 2018;28(2):185–192 (In Russ.). DOI:10.18093/0869-0189-2018-28-2-185-192.
7. Briko N.I., Korshunov V.A., Lomonosov K.S. Pnevmo-kokkovaya infekciya v Rossijskoj Federacii: sostoyanie problem. *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk.* 2021;76(1):28–42 (In Russ.). doi: 10.15690/vramn1404
8. Romanenko V.V., Somova A.V. Epidemiologicheskie osobennosti vnebol'nicnoj pnevmonii u Sverdlovskoj oblasti. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2014;(2):59–65(In Russ.).
9. Chuchalin A.G., Onishchenko G.G. Realizaciya protivoepidemicheskikh meropriyatij po profilaktike pnevmo-kokkovykh infekcij v zonah pavodkovogo navodneniya v Priamur'e. *Pul'monologiya.* 2015;25(3):5–18 (In Russ.). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-3-303-311>
10. Gusev A.V. Perspektivy dal'nejshego razvitiya sluzhby medicinskoj statistiki pu-tem perekhoda k upravleniyu na osnove dannyh. *Vrach i informacionnye tekhnologii.* 2018;2:6–22 (In Russ.).
11. Kobayakova O.S., Polikarpov A.V., Golubev N.A., et al. Transformaciya medicinskoj statistiki v period pandemii novoj koronavirusnoj infek-cii (COVID-19). *Zhurnal social'noj gigieny zdoravoohraneniya i istorii mediciny* 2021;29(6):1439–1445 (In Russ.).
12. Zaharenkov I.A., Rachina S.A., Dekhnic N.N., et al. Etiologiya tyazheloj vnebol'nicnoj pnevmonii u vzroslykh: rezul'taty pervogo rossijskogo mnogocentrovogo issledovaniya. *Tерапевтический архив.* 2020;92(1):36–42 (In Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2020.01.000491
13. Shea KM, et al. Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions. *Open Forum Infect Dis.* 2014 May 27;1(1):ofu024 (In Russ.).
14. Dirmesropian S, Liu B, Wood JG, et al. Pneumonia hospitalisation and case-fatality rates in older Australians with and without risk factors for pneumococcal disease: implications for vaccine policy. *Epidemiol Infect.* 2019;147:e118. doi: 10.1017/S0950268818003473. PMID: 30869015, PMCID: PMC6518507.
15. Ramirez JA, Wiemken TL, Peyrani P, et al. University of Louisville Pneumonia Study Group. Adults Hospitalized With Pneumonia in the United States: Incidence, Epidemiology, and Mortality. *Clin Infect Dis.* 2017;65(11):1806–1812. doi: 10.1093/cid/cix647. PMID: 29020164.
16. Zhenshchiny i muzhchiny Rossii. 2020: Stat. sb./Rosstat. - М., 2020:239 (In Russ.).
17. Murav'ov A.A., Chagaryan A.N., Ivanchik N.V., et al. Epidemiologiya serotipov S. pneumoniae, vydelennyh u lic starshe 18 let: zdoro-vyh nositelej, pacientov s ostrym srednim otitom, vnebol'nicnoj pnevmoniej i invazivnoj pnevmo-kokkovoj infekciej (issledovanie «SPECTRUM»). *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya.* 2019;21(4):275–281 (In Russ.).
18. Koncevaia A. V., Shal'nova S. A., Balanova Yu. A., et al. Kachestvo zhizni rossijskoj popu-lyacii po dannyh issledovaniya ESSE-RF. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilak-tika,* 2016;15(5):84–90 (In Russ.).
19. Feldman C, Dlamini SK, Madhi SA, et al. The cost-effectiveness of using pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) ver-sus pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23), in South African adults. *PLoS One.* 2020;15(1):e0227945. doi: 10.1371/journal.pone.0227945. PMID: 31995597, PMCID: PMC6988977.0,2
20. Lawrence H, Pick H, Baskaran V, Daniel P, et al. Effect-iveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against vaccine serotype pneumococcal pneumonia in adults: A case-control test-negative design study. *PLoS Med.* 2020;17(10):e1003326. doi: 10.1371/journal.pmed.1003326. PMID: 33095759, PMCID: PMC7584218.
21. Cameron D, Ubels J, Norström F. On what basis are medical cost-effectiveness thresholds set? Clashing opinions and an absence of data: a systematic review. *Glob Health Action.* 2018;11(1):1447828. doi: 10.1080/16549716.2018.1447828. PMID: 29564962, PMCID: PMC5930346.
22. Macroeconomics and health: Investing in health for economic development. Report of the commission on macroeconomics and health to the WHO [Internet]. Geneva, 2001 Available at: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42435/1/924154550X.pdf>
23. Gulácsi L, Rotar AM, Niewada M, et al. Health technology assessment in Poland, the Czech Republic, Hungary, Romania and Bulgaria. *Eur J Health Econ.* 2014;15:S13–S25.
24. O'Reilly R, Yokoyama S, Boyle J, et al. The impact of acute pneumococcal disease on health state utility values: a systematic review. *Qual Life Res.* 2021 Jul 17. doi: 10.1007/s11136-021-02941-y. Epub ahead of print. PMID: 34273067.
25. Tang YK, Guo X, Ma XY, et al. [Progress on economic evaluation of pneumococcal vaccine]. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.* 2021 Jul 6,55(7):896–902. Chinese. doi: 10.3760/cta.j.cn112150-20200723-01049. PMID: 34304429.
26. Rudaikova A.V., Briko N.I., Lobzin Yu.V., et al. Vakcinaciya vzroslykh protiv pnevmo-kokkovoj infekcii v Rossijskoj Federacii: social'nye i farmakoekonomicheskie aspekty. *Zhurnal infektologii.* 2018. Т. 10. № 3. С. 11–22 (In Russ.).



Об авторах

About the Authors

- **Алла Всеволодовна Рудакова** – д. фарм. н., профессор, с. н. с. отдела организации медицинской помощи Детского научно-клинического центра инфекционных болезней ФМБА; профессор кафедры управления и экономики фармации Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета. +7 (921) 908-73-49, rudakova\_a@mail.ru.
  - **Николай Иванович Брико** – академик РАН, профессор, д. м. н., директор института общественного здоровья им. Ф. Ф. Эрисмана, заведующий кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины ИОЗ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). +7 (499) 248-31-00, +7 (499) 248-04-13, nbrico@mail.ru.
  - **Юрий Владимирович Лобзин** – академик РАН, профессор, д. м. н., президент Детского научно-клинического центра инфекционных болезней ФМБА, заведующий кафедрой инфекционных болезней СЗГМУ имени И. И. Мечникова, главный внештатный специалист по инфекционным болезням у детей МЗ РФ. +7 (812) 234-60-04, niidi@niidi.ru.
  - **Лейла Сеймуровна Намазова-Баранова** – академик РАН, профессор, д. м. н., заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н. И. Пирогова, руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, Главный внештатный детский специалист по профилактической медицине МЗ РФ. +7 (499) 134-30-83, leyla.s.namazova@gmail.com.
  - **Сергей Николаевич Авдеев** – академик РАН, профессор, д. м. н., заведующий кафедрой пульмонологии лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); руководитель клинического отдела ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, Главный внештатный специалист пульмонолог МЗ РФ. +7 (495) 395-63-93, avdeev\_s\_n@staff.sechenov.ru.
  - **Владимир Андреевич Коршунов** – к. м. н., доцент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины ИОЗ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) +7 (499) 248-30-00, kvan2009@mail.ru.
  - **Михаил Петрович Костин** – член-корр. РАН, профессор, д. м. н., заведующий лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова, профессор кафедры эпидемиологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). kostinov\_m\_p@staff.sechenov.ru.
  - **Галина Львовна Игнатова** – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой терапии Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ЮУГМУ МЗ РФ. iglign@mail.ru.
  - **Елена Владимировна Блинова** – к. м. н., доцент кафедры терапии Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ЮУГМУ МЗ РФ. blinel@mail.ru.
  - **Анна Васильевна Концевая** – д. м. н., заместитель директора по научной и аналитической работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России.
  - **Руслан Николаевич Шепель** – к. м. н., заместитель директора по перспективным направлениям медицинской деятельности ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Главный внештатный специалист-терапевт Центрального федерального округа. +7 (499) 553-68-84, r.n.shepel@mail.ru.
  - **Любовь Юрьевна Дроздова** – к. м. н., руководитель лаборатории поликлинической терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Главный внештатный специалист по медицинской профилактике Минздрава России. LDrozдова@gnicpm.ru.
  - **Оксана Михайловна Драпкина** – академик РАН, профессор, д. м. н., директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Главный внештатный специалист-терапевт Минздрава России, 7 (495) 623-8636, drapkina@bk.ru.
- Поступила: 25.08.2022. Принята к печати: 10.11.2022.  
 Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.
- **Alla V. Rudakova** – Dr. Sci. (Pharm), Professor, Senior researcher of Department of the organization of medical care in the Federal State-Financed Institution Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency, Professor of Department of Management and Economics of Pharmacy, St. Petersburg Chemical and Pharmaceutical University. +7(921) 908-73-49, rudakova\_a@mail.ru.
  - **Nikolai I. Briko** – the RAS Academician, Dr. Sci. (Med), Professor, Director of the Institute of Public Health F. F. Erisman; Head of Epidemiology and Evidence Based Medicine Department in the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Chief External Epidemiologist of the Ministry of Health of the Russian Federation. +7 (499) 248-04-13, nbrico@mail.
  - **Yury V. Lobzin** – the RAS Academician, Dr. Sci. (Med), Professor, President of the Federal State-Financed Institution Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency; Head of the Department of Infectious Diseases of the North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Chief External Specialist in Infectious Diseases in Children of the Ministry of Health of the Russian Federation. +7 (812) 234-60-04, niidi@niidi.ru.
  - **Leila S. Namazova-Baranova** – the RAS Academician, Dr. Sci. (Med), Professor. Head of the Department of Faculty Pediatrics in Pediatric Department of the Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Head of the Research Institute of Pediatrics and Children's Health in the Central Clinical Hospital of the RAS; Chief External pediatric specialist in preventive medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation. +7(499)134-30-83, leyla.s.namazova@gmail.com.
  - **Sergey N. Avdeev** – the RAS Academician, Dr. Sci. (Med), Professor, Head of the Department of Pulmonology in the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Head of the Clinical Department of the Federal State Budgetary Institution «Research Institute of Pulmonology» of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Chief External Pulmonologist of the Ministry of Health of the Russian Federation. +7 (495) 395-63-93, avdeev\_s\_n@staff.sechenov.ru.
  - **Vladimir A. Korshunov** – Cand. Sci. (Med), Associate Professor of Epidemiology and Evidence Based Medicine Department in the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). +7499 248 30 00, kvan2009@mail.ru.
  - **Mikhail P. Kostinov** – the RAS corresponding member, Dr. Sci. (Med), Professor, Head of the Laboratory of Vaccine Prevention and Immunotherapy of Allergic Diseases in Research Institute of Vaccines and Serums named after I. I. Mechnikov, Professor of the Department of Epidemiology in the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). kostinov\_m\_p@staff.sechenov.ru.
  - **Galina L. Ignatova** – Dr. Sci. (Med), Professor. Head of the Department of Therapy, Institute of Additional Professional Education, South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, iglign@mail.ru.
  - **Elena V. Blinova** – Cand. Sci. (Med), Associate professor in Department of Therapy, Institute of Additional Professional Education, South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. blinel@mail.ru.
  - **Anna V. Kontsevaya** – Dr. Sci. (Med), Deputy Director for Research and Analytical Work, National Medical Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health of Russia.
  - **Ruslan N. Shepel** – Cand. Sci. (Med), Deputy Director for promising areas of medical activity, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center for Preventive Medicine» of the Ministry of Health of Russia, Chief External therapist of the Central Federal District. +7 (499) 553-68-84, r.n.shepel@mail.ru.
  - **Lyubov Yu. Drozdova** – Cand. Sci. (Med), Head of the outpatient therapy laboratory of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center for Preventive Medicine» of the Ministry of Health of Russia, Chief External Specialist in Medical Prevention of the Ministry of Health of Russia. LDrozдова@gnicpm.ru.
  - **Oksana M. Drapkina** – the RAS Academician, Dr. Sci. (Med), Professor, Director of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center for Preventive Medicine» of the Ministry of Health of Russia, Chief External Therapist of the Ministry of Health of Russia. +7 (495) 623-8636, drapkina@bk.ru.

Received: 25.08.2022. Accepted: 10.11.2022.  
 Creative Commons Attribution CC BY 4.0.



<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-5-89-97>

## Реальность и перспективы пневмококковой вакцинации в условиях пандемии COVID-19 пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких

Е. А. Орлова\*<sup>1</sup>, И. П. Дорфман<sup>1</sup>, О. В. Шаталова<sup>2</sup>, М. А. Орлов<sup>1</sup>,  
Р. М. Мамина<sup>1,3</sup>, Н. Н. Мочалова<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Астрахань

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО Волгоградского ГМУ Минздрава России, г. Волгоград

<sup>3</sup> ГБУЗ АО «Городская поликлиника 5», г. Астрахань

<sup>4</sup> ГБУЗ АО ГКБ № 3, г. Астрахань

### Резюме

**Актуальность.** Во всём мире пневмококковая инфекция (ПИ) входит в число ведущих причин инвалидизации и смертности людей старшего возраста. В Астраханской области, как и в других регионах РФ, отмечается низкий охват (1,3%) вакцинацией против пневмококковой инфекции взрослого населения. Влияние ПИ на развитие пневмоний у пациентов с ХОБЛ оказалось наиболее значимым на фоне пандемии COVID-19. **Цель.** Оценка уровня информированности врачей в вопросах вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции, а также анализ вакцинального статуса пациентов с ХОБЛ в условиях пандемии COVID-19. **Материалы и методы.** Анализировались результаты анкетирования, проведённого в поликлиниках и пульмонологических отделениях многопрофильных стационаров г. Астрахани с октября 2021 г. по февраль 2022 г. Всего в исследовании приняли участие 201 врач, а также 173 пациента, страдающих ХОБЛ. Ответы врачей сравнивались с результатами проведённого анкетирования в 2018 г. **Результаты.** Результаты анализа анкет показывают, что пневмококковую вакцинацию прошли 26% опрошенных пациентов с ХОБЛ. После вакцинации обострения ХОБЛ в течение года отсутствовали у 51,1% вакцинированных и только у 35,2% невакцинированных. Частота развития внебольничной пневмонии (ВП) у вакцинированных составила 13,3%, у невакцинированных – 32,4%. Среди перенёсших COVID-19 в госпитализации нуждались 35,2% вакцинированных пациентов и 63,4% невакцинированных. В целом результаты анкетирования врачей продемонстрировали высокий уровень осведомлённости о пневмококковой вакцинации, при этом треть опрошенных имела пробелы в знаниях о вакцинации против пневмококковой инфекции. **Выводы.** Данное исследование показало достоверный уровень клинической эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции, характеризующийся снижением у вакцинированных частоты обострений ХОБЛ и развития ВП, а также уменьшением количества госпитализаций. Привитые пациенты отмечали более лёгкое течение коронавирусной инфекции, что определяет высокую перспективность дальнейшего исследования вакцинопрофилактики против пневмококковой инфекции как одной из важных мер противодействия пандемии COVID-19. Вопрос информированности специалистов о вакцинопрофилактике требует дальнейшего совершенствования образовательных программ, посвящённых соответствующей тематике в рамках непрерывного медицинского образования.

**Ключевые слова:** пневмококковая вакцинопрофилактика, ХОБЛ, анкетирование, пациенты, врачи  
Конфликт интересов не заявлен.

**Для цитирования:** Орлова Е. А., Дорфман И. П., Шаталова О. В. и др. Реальность и перспективы пневмококковой вакцинации в условиях пандемии COVID-19. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2022;21(5): 89–97. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-5-89-97>

### The Reality and Prospects of Pneumococcal Vaccination during the COVID-19 Pandemic

EA Orlova\*\*<sup>1</sup>, IP Dorfman<sup>1</sup>, OV Shatalova<sup>2</sup>, MA Orlov<sup>1</sup>, RM Mamina<sup>1,3</sup>, NN Mochalova<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> Astrakhan State Medical University, Russia

<sup>2</sup> Volgograd State Medical University, Russia

<sup>3</sup> State Budgetary Healthcare Institution of the Astrakhan region «City polyclinic No. 5», Russia

<sup>4</sup> State Budgetary Healthcare Institution of the Astrakhan region «City Clinical Hospital No. 3 named after S.M. Kirov», Russia

\* Для переписки: Орлова Екатерина Алексеевна, к. м. н., доцент, заведующая кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121. +7 (927) 556-61-58, eorlova56@mail.ru. ©Орлова Е. А. и др.

\*\* For correspondence: Orlova Ekaterina A., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Pharmacology, Astrakhan State Medical University, 121, st. Baku, Astrakhan, 414000, Russia. +7 (927) 556-61-58, eorlova56@mail.ru. ©Orlova EA, et al.

**Abstract**

**Relevance.** Pneumococcal infection (PI) is one of the leading causes of disability and death of older people worldwide. In the Astrakhan region, as in other regions of the Russian Federation, there is a low coverage of pneumococcal vaccination (PV) and amounts to 1.3% of the adult population. This study reflects the regional problem of PV, an evaluation of its effectiveness in reducing exacerbations and the development of community-acquired pneumonia (CAP) in patients with COPD. The impact of pneumococcal infection (PI) in the development of pneumonia turned out in the period of the COVID-19 pandemic so far to be the most significant. **Aim** of this work was to evaluate the level of doctor's awareness in the issues of pneumococcal vaccination, as well as the results of its implementation in patients with COPD during COVID-19 pandemic. **Materials and methods.** The study was conducted in the form of a survey in the period from October 2021 to February 2022. A survey was conducted through a questionnaire poll in polyclinics and pulmonology departments of multidisciplinary hospitals in Astrakhan. A total of 201 doctors and 173 patients suffering from COPD participated in the study. The doctors' responses were compared with the results of the survey conducted in 2018. **Results.** This study shows that 26% of the surveyed patients with COPD were vaccinated with pneumococcal vaccine. Analysis of clinical effects after vaccination shows that exacerbations of COPD were absent during the year in 51.1% of vaccinated patients, and 35.2% in non-vaccinated group. The prevalence of CAP in vaccinated patients was 13.3% vs 32.4% in patients who did not receive vaccination. **Conclusion.** This study showed a significant level of clinical efficacy of PV, characterized by a reduced incidence of COPD exacerbations and the development of VP in vaccinated patients, as well as a lower number of hospitalizations. Vaccinated patients reported mild severity of coronavirus infection, which determines the high prospects for further PV research as one of the important measures to counteract the COVID-19 pandemic. The problem of awareness in specialists about pneumococcal vaccination requires further improvement of educational programs on the relevant topic in the framework of continuing medical education.

**Keywords:** pneumococcal vaccination, COPD, questionnaire poll, patients, medical workers

No conflict of interest to declare.

**For citation:** Orlova EA, Dorfman IP, Shatalova OV, et al. The reality and prospects of pneumococcal vaccination during the COVID-19 pandemic. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2022;21(5): 89–97 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2022-21-5-89-97>

**Введение**

Во всём мире пневмококковая инфекция (ПИ) входит в число ведущих причин инвалидизации и смертности людей старшего возраста [1,2]. *St. pneumoniae* выступает одним из основных этиологических факторов внебольничной пневмонии (ВП), в России 30% всех ВП, протекающих в тяжёлой форме, вызваны этим возбудителем [3,4]. Частота случаев ВП повышается у лиц пожилого возраста с различной коморбидной патологией (сахарный диабет, заболевания сердечно-сосудистой системы, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и др.) [4,5]. Важно отметить, что среди больных ХОБЛ, госпитализированных с ВП, летальность в течение 30 дней достигает 9,6% [6]. Влияние ПИ в развитии пневмоний особенно выражено на фоне пандемии COVID-19, когда почти 50% летальных исходов были обусловлены бактериальными поражениями нижних дыхательных путей, чаще всего вызванными *Streptococcus pneumoniae* [7]. Совокупность вышеперечисленных факторов определяет высокую актуальность контроля и мер противодействия *S. pneumoniae* в деятельности организаций здравоохранения.

Пневмококковая инфекция вакциноуправляема, поэтому есть возможность существенно снизить заболеваемость и летальность [1]. Эффективность вакцинопрофилактики продемонстрирована во многих отечественных и зарубежных исследованиях. Согласно данным исследования CAPITA (более 84 тыс. участников), вакцинация конъюгированной вакциной Превенар13 (ПКВ13)

даёт 45,6% эффективности в профилактике первого эпизода ВП и 75% эффективности относительно первого эпизода инвазивной ПИ, вызванной вакциноспецифичными серотипами [8]. В России вакцинация против ПИ включена в Национальный календарь профилактических прививок только в 2014 г. Предположительный охват прививками в разных регионах РФ в группе риска страдающих хроническими заболеваниями лёгких составляет лишь 1–2% [9]. Такие низкие показатели вакцинации характерны для большинства регионов РФ. Согласно данным Брико Н. И. с соавт., в регионах для вакцинации лиц с хроническими заболеваниями в 56,2% случаев использовали ПКВ13, в 39,7% – пневмококковую полисахаридную вакцину (ППВ23), в 4% – применяли комбинированную схему (ПКВ13, затем ППВ23) [10]. В соответствии с федеральными клиническими рекомендациями 2019 г. пневмококковая вакцинопрофилактика пациентов из группы риска, страдающих хроническими заболеваниями легких, предполагает последовательный характер применения вакцин ПКВ13 и ППВ23 [3]. В Астраханской области (АО) в 2015–2018 гг. были вакцинированы 10 069 человек, что составило 1,3% от числа взрослой популяции населения. В 2015–2016 гг. вакцинация проводилась только ППВ23. В 2017 г. 60% пациентов были привиты ПКВ13, 40% – ППВ23. При этом вакцинация по комбинированной схеме не проводилась. С 2018 г. ПКВ13 является единственным средством вакцинопрофилактики ПИ в АО [11]. Важно отметить, что ведущую роль в увеличении охвата прививками играет

врач [12]. Достичь успеха удаётся только при условии, что врач хорошо информирован в различных аспектах вакцинопрофилактики, может представить их в доступной для понимания форме, значительно повышая приверженность пациента к вакцинации [13]. В 2018 г. в АО нами проводилось анкетирование врачей амбулаторно-поликлинического звена с целью определения уровня знаний в области вакцинопрофилактики пациентов с ХОБЛ [14]. Учитывая важность обозначенной проблемы в период пандемии COVID-19, мы решили в 2022 г. продолжить проведение анкетирования, расширив его путём опроса не только врачей, но и пациентов с ХОБЛ. Мы сочли анкетирование врачей и пациентов наиболее доступным и оптимальным методом с учётом того, что не все лица старшего возраста пользуются интернетом.

**Цель** – оценка уровня информированности врачей в вопросах вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции, а также вакцинального статуса пациентов с ХОБЛ в условиях пандемии COVID-19.

#### Материалы и методы

Для проведения анализа информированности о вакцинации против пневмококковой инфекции были составлены анкеты для врачей амбулаторно-поликлинического звена и пациентов, страдающих ХОБЛ. Анкетирование проводилось с октября 2021 г. по февраль 2022 г. в поликлиниках и пульмонологических отделениях многопрофильных стационаров г. Астрахани.

Анкетирование осуществлялось анонимно. В опросе принял участие 201 врач. Анкета для врачей состояла из 11 вопросов, которые отражали их осведомлённость и опыт в проведении пневмококковой вакцинации пациентам с ХОБЛ. Ответы сопоставлялись с полученными в 2018 г. для оценки изменений уровня знаний специалистов по вопросам вакцинации против пневмококковой инфекции за четырёхлетний период [14]. Кроме того, в анкетировании принимали участие 173 пациента, страдающих ХОБЛ, получающих лечение в условиях стационара и амбулаторно. Анкета для пациентов с ХОБЛ включала 11 вопросов, которые позволяли определить модель такого пациента, охват вакцинацией против пневмококковой инфекции, её эффективность, в том числе в период пандемии COVID-19.

Для обработки полученных результатов использовались методы описательной статистики.

Достоверность различий результатов в группах оценивалась с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона с уровнем статистической достоверности различий между параметрами в группе  $p < 0,05$  и отношения шансов с определением 95% доверительного интервала. Статистическая обработка данных выполнена с помощью программы Statistica 12.0.

#### Результаты и обсуждение

Для оценки влияния вакцинации против пневмококковой инфекции на частоту развития

осложнений у пациентов с ХОБЛ на фоне пандемии COVID-19 мы разделили анкетированных на 2 группы в зависимости от вакцинального статуса. Все пациенты были привиты ПКВ13 в 2020–2021 гг. В соответствии с полученными данными респонденты отмечали наличие вакцинации против гриппа (15,6%), коронавирусной инфекции (38,2%), комбинацию вакцин против пневмококковой и коронавирусной (5,2%), против коронавирусной и гриппозной инфекций (20,2%), а также против всех трёх инфекций (15,6%). В результате (табл. 1) количество лиц, привитых против пневмококковой инфекции, составило 45 человек (26,01%), непривитых – 128 человек (73,9%). При оценке влияния вакцинации против пневмококковой инфекции на частоту обострений ХОБЛ было установлено, что обострения в течение года отсутствовали у 51,1% вакцинированных, в то время как у невакцинированных пациентов – только у 35,2% (отношение шансов (ОШ) 1,928; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,969–3,837). Обострения ХОБЛ не чаще 1–2 раз в течение года отметили 44,4% вакцинированных респондентов против 34,4% невакцинированных (ОШ 1,527; 95% ДИ 0,765–3,03). Больше 2 обострений ХОБЛ в течение года перенесли 4,3% вакцинированных и 30,5% невакцинированных (ОШ 0,106; 95% ДИ 0,024–0,460). Вышеуказанные различия влияния вакцинации на частоту обострений ХОБЛ были статистически значимы ( $p = 0,002$ ). Прививки против пневмококковой инфекции также статистически значимо ( $p = 0,008$ ) способствовали снижению частоты госпитализаций пациентов с обострениями ХОБЛ (ОШ 0,389; 95% ДИ 0,193–0,783). Кроме этого, нами оценивалось влияние вакцинации против пневмококковой инфекции на частоту развития ВП у пациентов с ХОБЛ. Частота развития ВП (13,3%) у вакцинированных от пневмококка была статистически значимо ниже ( $p = 0,016$ ), чем у непривитых пациентов (32,4%) (ОШ 0,326; 95% ДИ 0,128–0,833). По данным анкетирования, перенесли COVID-19 44,4% привитых и 46,9% невакцинированных (ОШ 0,907; 95% ДИ 0,458–1,795). Существенного различия в показателе заболеваемости COVID-19 среди обеих групп анкетированных не наблюдалось ( $p = 0,779$ ). Вместе с тем среди перенесших COVID-19 необходимость в госпитализации была у 35,2% вакцинированных пациентов и у 63,4% непривитых (ОШ 0,312; 95% ДИ 0,108–0,898). Данные различия были статистически значимыми ( $p = 0,027$ ) и свидетельствовали о более тяжёлом течении новой коронавирусной инфекции у невакцинированных против *S. pneumoniae*.

С помощью анкетирования мы определили региональную модель пациента с ХОБЛ. Все респонденты были мужчинами. Средний возраст составил  $59,56 \pm 11,13$ . Из них до 65 лет – 118 человек (68,2%), старше 65 лет – 55 человек (31,8%). Курящие пациенты составили 50,9% со средним индексом курильщика 19,9 п/лет. 24%

**Таблица 1. Сравнительная характеристика вакцинированных и невакцинированных пациентов по частоте обострений ХОБЛ, заболеваемости ВП и COVID-19**  
**Table 1. Comparative characteristics of vaccinated and unvaccinated patients by the frequency of exacerbations of COPD, the incidence of CAP and COVID-19**

Исследуемый показатель Parameter	Вакцинированные (n = 45) Vaccinated (n = 45)	Невакцинированные (n = 128) Not vaccinated (n = 128)	Отношение шансов (95% ДИ) Odds ratio (95% CI)	Значимость различий Significance of differences
Отсутствие обострений ХОБЛ за 1 год, n (%) Absence of COPD exacerbations in 1 year, n (%)	23 (51,1)	45 (35,2)	1,928 (0,969–3,837)	p = 0,002
Обострения ХОБЛ 1–2 раза в 1 год, n (%) Exacerbations of COPD 1-2 times in 1 year, n (%)	20 (44,4)	44 (34,4)	1,527 (0,765–3,03)	p = 0,002
Обострения ХОБЛ > 2 в 1 год, n (%) Exacerbations of COPD > 2 in 1 year, n (%)	2 (4,4)	39 (30,5)	0,106 (0,024–0,460)	p = 0,002
Частота госпитализаций за 1 год, n (%) Frequency of hospitalizations in 1 year, n (%)	17 (38)	78 (60)	0,389 (0,193–0,783)	p = 0,008
Частота развития ВП за 1 год, n (%) Frequency of CAP in 1 year, n (%)	6 (13,3)	41 (32)	0,326 (от 0,128 до 0,833)	p = 0,016
Количество перенесших COVID-19, n (%) Number of COVID-19 patients, n (%)	20 (44,4)	60 (46,9)	0,907 (0,458–1,795)	p = 0,729
Количество госпитализаций в связи с COVID-19, n (%) Number of hospitalizations due to COVID-19, n (%)	7 (35)	38 (63,3)	0,312 (0,108–0,898)	p = 0,027

опрошенных имели статус инвалидности. Из них 9,8% были инвалидами 3-й группы, 7,5% – 2-й группы и 6,9% – 1-й группы инвалидности. 55,4% всех респондентов получали лечение по федеральной или региональной льготе. Регулярную базисную терапию получали 72,3% реципиентов, из них 25,5% – монотерапию длительно действующими антихолинэргическими препаратами, в большинстве случаев представленными Тиотропия бромидом (24,8%) в различных средствах доставки и в 0,6% – Аclidиния бромидом (Бретарис Джелуэйр). 20,8 % пациентам назначалась двойная бронходилатация в виде фиксированной комбинации длительнодействующих бронхолитиков (ДДБА/ДДАХ) Олодатерол + Тиотропия бромид (Спиолто респимат), Комбинированные препараты ингаляционных глюкокортикостероидов и ДДБА использовали 17,3% опрошенных. Наиболее часто назначаемая комбинация (15,02%) была представлена Будесонидом и Формотеролом с различными торговыми наименованиями. Следует отметить, что наряду с оригинальными препаратами (Симбикорт Турбухалер, Форадил-комби) пациенты получали воспроизведенные препараты (Формисонит-натив, Респифорт). Реже использовалась комбинация Беклометазона и Формотерола (Фостер) (2,3%). Тройную терапию в виде сочетания фиксированной комбинации ДДБА/ИГКС и ДДАХ получали 8,7% пациентов с более тяжёлым течением ХОБЛ. Из всех пациентов, получающих базисную терапию, 53,8% периодически прибегали к использованию короткодействующих бронхолитиков для купирования приступов удушья. 16,2% пациентов не получали базисную терапию, а использовали

только короткодействующие бронхолитики (КДБА, КДБАХ или их комбинации) по требованию.

Для оценки отношения специалистов к вакцинации против пневмококковой инфекции анкетирование проводилось среди врачей, из которых 126 (62,69%) были участковыми терапевтами, а также терапевтами стационарного звена, 44 (21,89%) являлись ординаторами второго года обучения по специальности терапия, 31 (15,42%) – врачами общей практики. В зависимости от стажа работы респонденты распределились следующим образом: менее 5 лет – 77 чел. (38%); от 6 до 15 лет – 108 чел. (54 %); более 15 лет – 16 чел. (8%). Большинство врачей (73,1%) признали, что наиболее частым бактериальным патогеном, вызывающим обострение ХОБЛ, является *S. pneumoniae*. 14,4% респондентов выбрали *S. aureus* и 12,4% – *Pseudomonas aeruginosae*. Большая часть опрошенных (67,7%) считали, что наибольший риск развития пневмококковой пневмонии отмечается у лиц старше 65 лет, однако 20,4% выделили возрастную группу 50–64 лет, а 11,9% – 40–49 лет. Основное предпочтение 58,2% опрошенных отдали вакцине ПКВ13 с последующим назначением ППВ23, 35,3% считали, что достаточно привить лишь ПКВ13, 6,5% выбрали только ППВ23. На вопрос о допустимости одновременной вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции утвердительно ответили 73,6% врачей. Большинство опрошенных (81,6%) отметили, что вакцинация против пневмококковой инфекции способствует снижению обострений ХОБЛ, 6% наблюдали обратную картину, 12,4% не заметили влияния на частоту обострений ХОБЛ. В течение года снижение



количества госпитализаций привитых против пневмококковой инфекции больных ХОБЛ отметили 77,6% респондентов, а 10,4% – рост числа госпитализаций, 11,9% опрошенных не видят зависимости между иммунизацией и частотой госпитализаций.

Также нас интересовал уровень знаний врачей о нежелательных поствакцинальных реакциях (НПР). Большинство опрошенных (80,1%) считали, что наиболее часто после вакцинации ПКВ13 развиваются гиперемия и отёк в месте введения вакцины, 22,9% отметили рвоту и сонливость, 6,5% – лимфаденопатию, а 4,5% указали на крапивницу. Большинство врачей (87,6%) рекомендовали вакцинацию против пневмококковой инфекции пациентов с ХОБЛ.

В условиях пандемии COVID-19 нас интересовала тяжесть течения коронавирусной инфекции

у пациентов с ХОБЛ, ранее привитых пневмококковой вакциной. В соответствии с клиническими наблюдениями опрошенных: 74,1% отметили лёгкое течение коронавирусной инфекции у привитых, 24,4% – на средне-тяжёлое и 1,5% сообщили о тяжёлом течении заболевания. В связи с этим 83,6% врачей рекомендовали больным, проходящим реабилитацию после перенесённой коронавирусной инфекции, привиться против пневмококковой инфекции.

В соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России по лечению ХОБЛ 2021 г., одним из факторов, влияющих на снижение риска обострений ХОБЛ и развития ВП, наряду с отказом от курения является вакцинопрофилактика, включающая как прививку против гриппа, так и пневмококковой инфекции [15]. По данным

**Таблица 2. Результаты анкетирования врачей амбулаторно-поликлинического звена и оценка их профессиональной эрудиции в динамике 4 лет (региональный аспект)**  
**Table 2. The results of the survey of ambulatory-polyclinic doctors and the evaluation of their professional knowledge in the dynamics of 4 years (regional data).**

Вопросы респондентам Questions	Количество практикующих врачей – участников исследования Number of practicing physicians participating in the study		Уровень значимости (p) Significance level (p)
	2018 г. (n = 112) 2018 (n = 112)	2022 г. (n = 201) 2022 (n = 201)	
Какой бактериальный патоген наиболее часто вызывает обострение ХОБЛ? Which bacterial pathogen most often causes an exacerbation of COPD?			Конец формы p = 0.287
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	88(78,6%)	147 (73,1%)	
Другие возбудители Other pathogens	24 (21,4%)	54 (26,9%)	
В какой возрастной группе наиболее высок риск развития пневмококковой пневмонии? In which age group is the highest risk of developing pneumococcal pneumonia?			Начало формы p < 0,001
40–49 лет 40–49 y.o.	5(4,4 %)	24 (11,9%)	
50–64 лет 50–64 y.o.	6 (5,3%)	41 (20,4%)	
Старше 65 лет Over 65 y.o.	101(90,3%)	136 (67,7%)	
Можно ли одновременно вакцинировать гриппозной и пневмококковой вакцинами? Is it possible to be vaccinated with influenza and pneumococcal vaccines at the same time?			p = 0.451
Да Yes	78(69,7%)	148 (73,6%)	
Нет No	34(30,3%)	53 (26,4%)	
Какие НПР чаще возникают после введения ПКВ-13? Which ADR occur more often after the introduction of PCV-13?			p < 0,001
Верно Correct	108 (96,4%)	161 (84,6%)	
Неверно Incorrect	4 (3,6%)	40 (15,4%)	

Кокрановского систематического обзора, опубликованного в 2017 г., вакцинация против пневмококковой инфекции статистически значимо снижает вероятность развития ВП (ОШ 62; 95% ДИ 0,43–0,89) и обострений у пациентов с ХОБЛ (ОШ 0,60; 95% ДИ 0,39–0,93) [16].

Вакцинация против пневмококковой инфекции взрослых из групп риска включена в Национальный календарь профилактических прививок и рекомендована лицам старше 65 лет, страдающим хроническими заболеваниями, в том числе ХОБЛ. При этом следует отметить, что реализация вакцинопрофилактики в рамках Календаря профилактических прививок является расходным обязательством бюджета субъектов РФ [10]. Проблема проведения вакцинации против пневмококковой инфекции, а также оценка её эффективности с разных позиций активно изучается как в РФ, так и за рубежом. Несмотря на разнообразие методов проведения опросов населения о различных аспектах вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции, они в основном затрагивают результативность вакцинации, информированность врачей и отношение к ней пациентов [17–19]. Детальный анализ охвата в РФ вакцинацией против пневмококковой инфекции лиц из различных групп риска, а также объёма применения разных типов пневмококковых вакцин провела группа исследователей под руководством академика Н. И. Брико [10]. Вакцинация против пневмококковой инфекции является актуальным и экономически эффективным средством противодействия ПИ, особенно у лиц, страдающих коморбидной патологией, что подтверждается целым рядом отечественных и зарубежных исследований. Тем не менее исследования разных стран показывают схожие проблемы, среди которых традиционно выступают: низкий охват, отсутствие единого подхода к проведению таких мероприятий, недостаточная уверенность пациентов в эффективности пневмококковых вакцин, а также низкая осведомлённость о вакцинации против пневмококковой инфекции среди пациентов и врачей [18–20]. Интересен региональный аспект изучения данной проблемы. Учитывая важность обозначенной проблемы, особенно в период пандемии COVID-19, мы и решили продолжить начатое в 2018 г. изучение проблемы, расширив его путем анкетирования не только врачей, но и пациентов с ХОБЛ.

Анализ ответов респондентов демонстрирует весьма неблагоприятную региональную модель пациента с ХОБЛ. 51,9% продолжали курить, причём индекс курильщика составил 19,9 п/лет. В соответствии с федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ХОБЛ, допустимая верхняя граница индекса курильщика составляет 10 – 14 п/лет [15]. Среди опрошенных наблюдается количественное превосходство курящих пациентов над некурящими. На фоне превышения допустимого индекса курильщика можно утверждать, что курение, как основной фактор риска ХОБЛ, оказывает

существенное влияние на риск развития обострений и прогрессирования этого заболевания. Исходя из клинических рекомендаций по ХОБЛ 2021 г.; больные ХОБЛ обязаны получать базисную терапию, содержащую ДДБА – комбинации ДДАХ/ДДБА или одного из этих препаратов в режиме монотерапии [15]. Результаты опроса показывают, что базисную терапию получали 72,3% респондентов, что свидетельствует о её недостаточном применении, а следовательно – о дополнительном увеличении риска обострения ХОБЛ. Кроме того, 44,6% опрошенных не имели льгот на фармакотерапию ХОБЛ, поэтому интенсификация в обеспечении льготами большего количества пациентов может благоприятно сказаться на росте уровня обеспеченности базисной терапией пациентов исследуемой группы. Важно отметить, что вышеописанная региональная модель пациента с ХОБЛ соответствовала обоим группам исследуемых пациентов.

Одним из ключевых показателей, обеспечивающих эффективность вакцинации против пневмококковой инфекции, является охват прививками, который отечественные и зарубежные исследователи оценивают среди взрослого населения как низкий. К основным причинам этого явления исследователи традиционно относят: недостаточное финансирование вакцинопрофилактики, отсутствие убеждённости врачей или пациентов в эффективности и пользе вакцинации, боязнь развития побочных эффектов, а также низкую информированность населения о пользе ПВ [17–22]. В России в 2020 г., охват вакцинацией против пневмококковой инфекции всего взрослого населения составлял 3,4%, при этом максимальный уровень охвата среди взрослых, имеющих хронические бронхолёгочные заболевания, – 15,1% [10]. Несмотря на то, что вакцинация против пневмококковой инфекции пациентов с бронхолёгочными заболеваниями проводилась в 74 из 85 регионов РФ, её охват в разных субъектах существенно отличался, учитывая, что превышение 10% отметки этого показателя было достигнуто лишь в 44 регионах [10]. Региональный охват пневмококковой вакцинацией пациентов из групп риска в Астраханской области в 2018 г. составил 2%, из них с бронхолёгочными заболеваниями – 58,9% [11,14].

Результаты настоящего опроса показывают, что привиты против пневмококковой инфекции были 26% пациентов с ХОБЛ, но на этом фоне ключевым аспектом выступает выявление клинического эффекта от вакцинации. Несмотря на неблагоприятную модель пациента, особенно превышение допустимого индекса курильщика и недостаточное обеспечение базисной терапией, ответы привитых и непривитых позволяют достоверно определить существенную разницу количества осложнений ХОБЛ в пользу вакцинированных против пневмококковой инфекции.

Таким образом, вакцинация против пневмококковой инфекции демонстрирует высокую

клиническую эффективность в снижении частоты обострений ХОБЛ и развития ВП, способствуя эффективному снижению количества госпитализаций пациентов с ХОБЛ. Следовательно, необходимость существенного повышения охвата пациентов, страдающих ХОБЛ, крайне важна.

На фоне пандемии COVID-19 появляются и становятся актуальными вопросы влияния SARS-CoV-2 на течение других заболеваний. Интерес вызывает наблюдение о возможной синергии между SARS-CoV-2 и *Streptococcus pneumoniae* [9]. Данные настоящей работы показывают, что у пациентов, привитых против пневмококковой инфекции, тяжёлое течение новой коронавирусной инфекции более чем в 3 раза меньше, чем у не привитых.

Следует отметить, что эффективность вакцинопрофилактики во многом зависит от формирования адекватного уровня заинтересованности и информированности о проведении подобных мероприятий. Именно мнение врача является авторитетным и нередко решающим в формировании у пациентов позиции относительно вакцинации. Для достижения этого врач должен обладать необходимыми знаниями в различных аспектах вакцинопрофилактики и способностью предоставления их пациентам в доступной для понимания форме [23].

Обработка результатов анкетирования врачей показала, что вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции пациентов, страдающих ХОБЛ, обеспечена достаточно высоким уровнем осведомлённости врачей. Большинство респондентов продемонстрировали высокий уровень теоретической подготовки относительно вакцинации против пневмококковой инфекции. Тем не менее, около трети респондентов имеют пробелы в знании, касающиеся определения наиболее частого возбудителя обострений ХОБЛ, возраста наибольшего риска развития пневмококковой пневмонии, аддитивной направленности одновременного использования гриппозной и пневмококковой вакцин, а также не считают целесообразным проводить вакцинацию против пневмококковой инфекции лицам, перенёвшим коронавирусную инфекцию, что выступает серьёзным основанием для дальнейшей образовательной работы среди этих специалистов. Кроме того, результаты анкетирования врачей амбулаторно-поликлинического звена, проведённого в 2018 г., затрагивающие схожий перечень вопросов, существенно не отличаются от результатов настоящего опроса (табл. 2), а следовательно, тема вакцинации против пневмококковой инфекции нуждается в интенсификации образовательной компоненты среди врачей. Следует отметить, что абсолютное большинство анкетированных специалистов показали достаточный уровень знаний по развитию наиболее частых НПР после введения пневмококковой вакцины. Большинство опрошенных врачей высоко оценили клиническую эффективность вакцинации против пневмококковой инфекции. В рассматриваемый период

у привитых пациентов, страдающих ХОБЛ, отмечалось снижение частоты обострений ХОБЛ и количества госпитализаций в течение года. Также опрошенные специалисты отметили, что вакцинированные против пневмококковой инфекции пациенты существенно чаще переносили COVID-19 в лёгкой форме, не требующей госпитализации. Большая часть респондентов рекомендовала лицам, перенёвшим COVID-19, привиться против пневмококковой инфекции.

Учитывая данные опроса пациентов, мы предполагаем, что вакцинация против пневмококковой инфекции может выступать одной из эффективных мер снижения тяжести COVID-19 у пациентов с ХОБЛ.

Несмотря на высокий уровень доверия к позитивному влиянию вакцинации против пневмококковой инфекции на снижение риска осложнений ХОБЛ, 12,4% анкетированных не рекомендовали её проходить. Данная позиция противоречит официальной стратегии Минздрава России, направленной на снижение бремени ПИ среди пациентов, страдающих ХОБЛ, следовательно, необходимо усиление разъяснительной работы среди медицинского персонала.

### Заключение

Анализ результатов анкетирования врачей и пациентов с ХОБЛ, проведённый в 2021–2022 гг. в Астраханской области с целью оценки уровня информированности врачей в вопросах вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции, а также вакцинального статуса пациентов с ХОБЛ в условиях пандемии COVID-19, подтвердил эффективность вакцинации против пневмококковой инфекции, показав достоверное снижение у вакцинированных частоты обострений ХОБЛ и развития ВП, а также уменьшение количества госпитализаций, притом, что не все пациенты получают базисную бронхолитическую терапию препаратами длительного действия.

Респонденты отмечали более лёгкое течение коронавирусной инфекции у вакцинированных пациентов, что определяет высокую перспективность дальнейшего исследования влияния вакцинации от пневмококка как одну из важных мер противодействия пандемии COVID-19.

По-прежнему в регионе первоочередной задачей является повышение охвата вакцинацией пациентов с ХОБЛ.

Опрошенные специалисты амбулаторно-поликлинического звена, принимающие непосредственное участие в проведении вакцинопрофилактики против пневмококковой инфекции, продемонстрировали достаточно высокий уровень знаний. Однако у части респондентов наблюдались некоторые пробелы в различных аспектах вакцинопрофилактики. Учитывая, что результаты ранее проведенного аналогичного анкетирования врачей совпадают с результатами настоящего

опроса, проблема повышения информированности специалистов о целесообразности вакцинопрофилактики, в частности пневмококковой инфекции, остается актуальной и требует большего внимания в рамках непрерывного медицинского образования.

### Литература

1. Рудакова А. В., Брико Н. И., Лобзин Ю. В. и др. Фармакоэкономическая эффективность вакцинации пожилых граждан против пневмококковой инфекции в Российской Федерации. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2021;24(12). doi: 10.17116/profmed20212412141
2. Костинов М. П. Основы иммунореабилитации при новой коронавирусной инфекции (COVID-19): пособие для врачей. Пособие для врачей. ред. Костинов М. П. Москва: Группа МДВ. 2020.
3. Чучалин А. Г., Брико Н. И., Авдеев С. Н. и др. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых. *Пульмонология*. 2019;29(1):19–34. doi: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-19-34
4. Brown A.O., Mann B., Gao G., et al. *Streptococcus pneumoniae* translocates into the myocardium and forms unique microlesions that disrupt cardiac function. *PLoS Patog.*2014;10(9):e1004383. doi: 10.1371/journal.ppat.1004383
5. Myint P.K., Kwok C.S., Majumdar S.R., et al. The International Community Acquired Pneumonia (CAP) Collaboration Cohort (ICCC) study: rational, design and description of study cohorts and patients. *BMJ Open*.2012;2(3): e001030. doi: 10.1136/bmjopen-2012-001030
6. Bewisk T., Sheppard C., Greenwood S, et al. Serotype prevalence in adults hospitalized with pneumococcal noninvasive community acquired pneumonia. *Thorax*. 2012;67(6): 540–5. doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-201092
7. Lai C.C., Wang C.Y., Hsueh P.R. Co-infections among patients with COVID-19: The need for combination therapy with non-anti-SARS-CoV-2 agents? *J Microbiol Immunol Infect*. 2020;53(4):505–512. doi: 10.1016/j.jmii.2020.05.013
8. van Deursen A.M., van Houten M.A., Webber C., et al. Immunogenicity of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in older adults with and without comorbidities in the community-acquired pneumonia immunization trial in adults (CAPITA). *Clinical Infectious Diseases*. 2017;65(5):787–795. doi: 10.1093/cid/cix419
9. Костинов А. М., Костинов М. П., Машиллов К. В. Пневмококковые вакцины и COVID-19-антагонизм. *Медицинский совет*. 2020(17):66–73. doi: 10.21518/2079-701X-2020-17-66-73
10. Брико Н. И., Коршунов В. А., Васильева И. А., и др. Вакцинация против пневмококковой инфекции взрослых групп риска. *Туберкулез и болезни легких*. 2020 Jun 2;98(5):15–23. doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-5-15-23
11. Орлова Е. А., Дорфман И. П., Орлов М. А. и др. Опыт вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у взрослого населения в Астраханском регионе. Современная организация лекарственного обеспечения. 2019(1):11–8. doi: 10.30809/solo.1.2019.2
12. Bechini A., Ninci A., Del Riccio M., et al. Impact of Influenza Vaccination on All-Cause Mortality and Hospitalization for Pneumonia in Adults and the Elderly with Diabetes: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Vaccines*.2020;8(2):263. doi: 10.3390/vaccines8020263
13. Doherty M., Schmidt-Ott R., Santos J.L., et al. Vaccination of special populations: protecting the vulnerable. *Vaccine*. 2016;34(52):6681–90. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.11.015
14. Орлова Е. А., Умерова А. Р., Дорфман И. П. Вакцинопрофилактика пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ): результаты анкетирования врачей амбулаторно-поликлинического звена. *Фармакоэкономика: теория и практика*. 2018;6(1):68. doi: 10.30809/phe.1.2018.33
15. Чучалин А. Г., Авдеев С. Н., Айсанов З. Р. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. 2021. Доступно по: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/603\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/603_2). Дата обращения: 5 марта 2021
16. Walters J.A., Tang J.N., Poole P., Wood-Baker R. Pneumococcal vaccines for preventing pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*.2017;1(1):CD001390. doi: 10.1002/14651858.CD001390.pub4
17. Aka Aktürk Ü., Görek Dilektaşlı A., Şengül A., et al. Influenza and Pneumonia Vaccination Rates and Factors Affecting Vaccination among Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Balkan Med J*.2017;34(3):206–211. doi: 10.4274/balkanmedj.2016.1028
18. Zhang M., Chen H., Wu F., et al. Heightened willingness toward pneumococcal vaccination in the elderly population in Shenzhen, China: a cross-sectional study during the COVID-19 pandemic. *Vaccines*. 2021;9(3):212. doi: 10.3390/vaccines9030212
19. Loubet P., Rouvière J., Merceron, A., et al. Patients' Perception and Knowledge about Influenza and Pneumococcal Vaccination during the COVID-19 Pandemic: An Online Survey in Patients at Risk of Infections. *Vaccines*.2021;9(11):1372. doi: 10.3390/vaccines9111372
20. Laurence A., Lewis P., Gately C., et al. Influenza and pneumococcal vaccination: do older people know if they have been vaccinated? *Australian and New Zealand Journal of Public Health*. 2016;40(3):279–80. doi: 10.1111/1753-6405.12423
21. Song J.Y., Cheong H.J., Heo J.Y., et al. Outpatient-based pneumococcal vaccine campaign and survey of perceptions about pneumococcal vaccination in patients and doctors. *Yonsei Med J*. 2013;54(2):469–75. doi: 10.3349/yjm.2013.54.2.469
22. Kawakami K., Nakamura A., Wakana A., et al. Japanese nationwide survey of 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine (PPSV23) coverage among patients with chronic medical condition aged 50 and older. *Hum Vaccin Immunother*. 2020; 16(7):1521–1528. doi: 10.1080/21645515.2019.1690332
23. Ермоленко К. Д., Харун С. М., Рулева А. А. и др. Построение диалога с пациентом о вакцинации (научный обзор). *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2021;20(1):114–24. doi: 10.31631/2073-3046-2021-20-1-114-124

### References

1. Rudakova A.V., Briko N.I., Lobzin Yu.V., et al. Cost-effectiveness of vaccination of elderly citizens against pneumococcal infection in the Russian Federation. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2021;24(12):41–48 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/profmed20212412141>
2. Kostinov M.P. Fundamentals of immunorehabilitation for new coronavirus infection (COVID-19). *Posobie dlja vrachej*. Moscow: Gruppya MDV, 2020 (In Russ.)
3. Chuchalin A.G., Briko N.I., Avdeev S.N., et al. Federal Clinical Guidelines on Preventive Vaccination Against Pneumococcal Infections in Adults. *Pulmonologiya*. 2019;29(1):19–34 (In Russ.). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-1-19-34>
4. Brown A.O., Mann B., Gao G., et al. *Streptococcus pneumoniae* translocates into the myocardium and forms unique microlesions that disrupt cardiac function. *PLoS Patog.*2014;10(9):e1004383. doi: 10.1371/journal.ppat.1004383
5. Myint P.K., Kwok C.S., Majumdar S.R., et al. The International Community Acquired Pneumonia (CAP) Collaboration Cohort (ICCC) study: rational, design and description of study cohorts and patients. *BMJ Open*.2012;2(3): e001030. doi: 10.1136/bmjopen-2012-001030
6. Bewisk T., Sheppard C., Greenwood S, et al. Serotype prevalence in adults hospitalized with pneumococcal noninvasive community acquired pneumonia. *Thorax*. 2012;67(6): 540–5. doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-201092
7. Lai C.C., Wang C.Y., Hsueh P.R. Co-infections among patients with COVID-19: The need for combination therapy with non-anti-SARS-CoV-2 agents? *J Microbiol Immunol Infect*. 2020;53(4):505–512. doi: 10.1016/j.jmii.2020.05.013
8. van Deursen A.M., van Houten M.A., Webber C., et al. Immunogenicity of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in older adults with and without comorbidities in the community-acquired pneumonia immunization trial in adults (CAPITA). *Clinical Infectious Diseases*. 2017;65(5):787–795. doi: 10.1093/cid/cix419
9. Kostinov A.M., Kostinov M.P., Mashilov C.V. Antagonism between pneumococcal vaccines and COVID-19. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(17):66–73 (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-17-66-73>
10. Briko N.I., Korshunov V.A., Vasilyeva I.A., et al. Vaccination against pneumococcal infection in adults from risk groups. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020;98(5):15–23 (In Russ.). <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-5-15-23>
11. Orlova E.A., Dorfman I.P., Orlov M.A., et al. Experience in pneumococcal infection vaccination using in the adult population of the Astrakhan region. *Modern organization of drug supply*. 2019;1:11–18 (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.30809/solo.1.2019.2>
12. Bechini A., Ninci A., Del Riccio M., et al. Impact of Influenza Vaccination on All-Cause Mortality and Hospitalization for Pneumonia in Adults and the Elderly with Diabetes: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Vaccines*.2020;8(2):263. doi: 10.3390/vaccines8020263
13. Doherty M., Schmidt-Ott R., Santos J.L., et al. Vaccination of special populations: protecting the vulnerable. *Vaccine*. 2016;34(52):6681–90. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.11.015
14. Orlova E.A., Umerova A.R., Dorfman I.P. Vaccination of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): results of questionnaires of doctors of polyclinics. *Pharmacoeconomics: theory and practice*. 2018;6(1):68 (In Russ.). doi:<https://doi.org/10.30809/phe.1.2018.33>
15. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aysanov Z.R., et al. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. 2021. (In Russ.) Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/603\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/603_2). Accessed: 5 Mar 2022.
16. Walters J.A., Tang J.N., Poole P., Wood-Baker R. Pneumococcal vaccines for preventing pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*.2017;1(1):CD001390. doi: 10.1002/14651858.CD001390.pub4
17. Aka Aktürk Ü., Görek Dilektaşlı A., Şengül A., et al. Influenza and Pneumonia Vaccination Rates and Factors Affecting Vaccination among Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Balkan Med J*.2017;34(3):206–211. doi: 10.4274/balkanmedj.2016.1028



18. Zhang M., Chen H., Wu F., et al. Heightened willingness toward pneumococcal vaccination in the elderly population in Shenzhen, China: a cross-sectional study during the COVID-19 pandemic. *Vaccines*. 2021;9(3):212. doi: 10.3390/vaccines9030212
19. Loubet P., Rouvière J., Merceron, A., et al. Patients' Perception and Knowledge about Influenza and Pneumococcal Vaccination during the COVID-19 Pandemic: An Online Survey in Patients at Risk of Infections. *Vaccines*. 2021;9(11):1372. doi: 10.3390/vaccines9111372
20. Laurence A., Lewis P., Gately C., et al. Influenza and pneumococcal vaccination: do older people know if they have been vaccinated? *Australian and New Zealand Journal of Public Health*. 2016;40(3):279–80. doi: 10.1111/1753-6405.12423
21. Song J.Y., Cheong H.J., Heo J.Y., et al. Outpatient-based pneumococcal vaccine campaign and survey of perceptions about pneumococcal vaccination in patients and doctors. *Yonsei Med J*. 2013;54(2):469–75. doi: 10.3349/ymj.2013.54.2.469
22. Kawakami K., Nakamura A., Wakana A., et al. Japanese nationwide survey of 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine (PPSV23) coverage among patients with chronic medical condition aged 50 and older. *Hum Vaccin Immunother*. 2020; 16(7):1521–1528. doi: 10.1080/21645515.2019.1690332.
23. Ermolenko K.D., Kharit S.M., Ruleva A.A., et al. Establishing a Dialogue with a Patient on Vaccination (Scientific Review). *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021;20(1):114–124 (In Russ.). [https://doi: 10.31631/2073-3046-2021-20-1-114-124](https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-1-114-124)

## Об авторах

- **Екатерина Алексеевна Орлова** – к. м. н., доцент, заведующая кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России. +7 (927) 556-61-58, eorlova56@mail.ru. orcid.org/0000-0001-7169-3586.
- **Инна Петровна Дорфман** – к. м. н., доцент, доцент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России. +7 (902) 350-32-56, inna1977@inbox.ru. orcid.org/0000-0003-1561-0592.
- **Ольга Викторовна Шаталова** – д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России. +7 (961) 080-50-05, shov\_med@mail.ru. orcid.org/0000-0002-7311-4549.
- **Михаил Александрович Орлов** – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России. +7 (917) 187-77-12, orlovdoc56@gmail.com. orcid.org/0000-0002-8995-6572.
- **Регина Муратовна Мамина** – заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ АО «Городская поликлиника 5». +7 (917) 086-30-02, regaisha@yandex.ru. orcid.org/0000-0002-8998-8881.
- **Наталья Николаевна Мочалова** – к. м. н., доцент кафедры факультетской терапии с курсом профессиональных болезней и последилового образования ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России; заведующая пульмонологическим отделением ГБУЗ АО ГКБ №3. +7 (961) 652-35-35, mochalova.pulmo@rambler.ru. orcid.org/0000-0001-5467-4586.

Поступила: 12.07.2022. Принята к печати: 06.09.2022.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

## About the Authors

- **Ekaterina A. Orlova** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Pharmacology, Astrakhan State Medical University. +7 (927) 556-61-58, eorlova56@mail.ru. orcid.org/0000-0001-7169-3586.
- **Inna P. Dorfman** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology, Astrakhan State Medical University. +7 (902) 350-32-56, inna1977@inbox.ru. orcid.org/0000-0003-1561-0592.
- **Olga V. Shatalova** – Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Intensive therapy, Volgograd State Medical University. +7 (961) 080-50-05, shov\_med@mail.ru. orcid.org/0000-0002-7311-4549.
- **Mikhail A. Orlov** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Medical Rehabilitation of Astrakhan State Medical University. +7 (917) 187-77-12, orlovdoc56@gmail.com. orcid.org/0000-0002-8995-6572.
- **Regina M. Mamina** – Vice-chief Physician for the medical part of State Budgetary Healthcare Institution of the Astrakhan region «City polyclinic No. 5». +7 (917) 086-30-02. orcid.org/0000-0002-8998-8881.
- **Natalia N. Mochalova** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy and occupational diseases with postgraduate course, Astrakhan State Medical University. +7 (961) 652-35-35, mochalova.pulmo@rambler.ru. orcid.org/0000-0001-5467-4586.

Received: 12.07.2022. Accepted: 06.09.2022.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

## Оценка профилактической эффективности инактивированных противогриппозных вакцин для профилактики сезонного гриппа

К. В. Жданов<sup>1</sup>, К. Касьяненко\*<sup>1</sup>, О. В. Мальцев<sup>1</sup>, Н. И. Львов<sup>1</sup>,  
Д. А. Лioзнов<sup>2,3</sup>, И. И. Лапиков<sup>4</sup>, К. С. Иванов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

<sup>2</sup> ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, Санкт-Петербург

<sup>3</sup> ФГБУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

<sup>4</sup> Институт кибербезопасности и цифровых технологий РТУ МИРЭА, Москва

### Резюме

**Актуальность.** В настоящее время вакцинация против гриппа признана наиболее эффективной стратегией борьбы с распространением заболевания. В связи с этим актуальным становится вопрос выбора оптимального вакцинного препарата, обладающего высокой иммуногенностью и благоприятным профилем безопасности. **Цель.** Оценить профилактическую эффективность инактивированных вакцин против гриппа (четырёхвалентной субъединичной адьювантной и тривалентной), а также реактогенность четырёхвалентной вакцины. **Материалы и методы.** В исследование участвовал 491 человек, 152 из которых были вакцинированы четырёхвалентной инактивированной субъединичной адьювантной вакциной «Гриппол Квадривалент», 118 – тривалентной инактивированной вакциной и 221 человек из числа добровольцев, которые не были вакцинированы против гриппа в эпидемический сезон 2018–2019 гг. **Результаты.** Инактивированные вакцины имеют высокую профилактическую эффективность в отношении сезонных штаммов вируса гриппа. Наименьшее число случаев гриппа и острых респираторных заболеваний негриппозной этиологии зарегистрировано среди привитых «Гриппол Квадривалент». Среди привитых инактивированной вакциной не отмечено случаев осложнённого течения гриппа, заболевание протекало преимущественно в лёгкой и среднетяжёлой формах. Течение раннего поствакцинального периода при применении вакцины «Гриппол Квадривалент» не имеет особенностей по сравнению с другими вакцинными препаратами. **Выводы.** Наибольшую профилактическую эффективность в отношении сезонных штаммов вируса гриппа в эпидемический сезон 2018–2019 гг. показала четырёхвалентная субъединичная адьювантная вакцина.

**Ключевые слова:** четырёхвалентная вакцина, противогриппозная вакцина, адьювантная вакцина, профилактика гриппа  
Конфликт интересов не заявлен.

**Для цитирования:** Жданов К. В., Касьяненко К., Мальцев О. В. и др. Оценка профилактической эффективности инактивированных противогриппозных вакцин для профилактики сезонного гриппа. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2022;21(5): 98–106. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-5-98-106>

### Evaluation of Seasonal Inactivated Influenza Vaccines Prophylactic Efficacy

KV Zhdanov<sup>1</sup>, K Kasyanenko\*\*<sup>1</sup>, OV Mal'cev<sup>1</sup>, NI Lvov<sup>1</sup>, DA Lioznov<sup>2,3</sup>, II Lapikov<sup>4</sup>, KS Ivanov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> S. M. Kirov Military Medical Academy, Russia

<sup>2</sup> The Smorodintsev Research Institute of Influenza (a Russian Ministry of Health federal institution), Russia

<sup>3</sup> The Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Russia

<sup>4</sup> Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «MIREA – Russian Technological University», Russia

### Abstract

**Relevance.** Seasonal flu vaccination is still the most effective way to protect against flu viruses and help to reduce the burden of flu illnesses. Another possible benefit is the impact of yearly vaccines on severity of breakthrough infection. In this regard, the issue of choosing safe vaccine with high immunogenicity becomes relevant. **Aims.** To evaluate the prophylactic efficacy of inactivated seasonal flu vaccines (quadrivalent subunit vaccine with adjuvant and trivalent vaccine) and reactogenicity of quadrivalent vaccine.

**Materials and methods.** 491 cases were included in our study: 152 cases received adjuvanted quadrivalent subunit flu vaccine «Grippol Quadrivalent», 118 cases received trivalent inactivated flu vaccine and 221 cases who have received no vaccinations

\* Для переписки: Касьяненко Кристина, преподаватель кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова. +7 (911) 262-06-33, [dr.snegur@gmail.com](mailto:dr.snegur@gmail.com). ©Жданов К. В. и др.

\*\* For correspondence: Kasyanenko Kristina, lecturer at the department of infectious diseases, S. M. Kirov Military Medical Academy Russia. +7 (911) 262-06-33, [dr.snegur@gmail.com](mailto:dr.snegur@gmail.com). ©Zhdanov KV, et al.

during 2018–2019 epidemic season. **Results.** inactivated vaccines showed high prophylactic efficacy in preventing seasonal influenza. Incidence of influenza and other viral respiratory disease cases was lowest in «Grippol Quadrivalent» group. Breakthrough influenza cases in individuals vaccinated with inactivated vaccine were predominantly mild, no severe cases were reported. The early post-vaccination period in «Grippol Quadrivalent» group showed no variation in adverse events with other vaccines. **Conclusion.** Adjuvanted quadrivalent subunit flu vaccine was the most efficacious in preventing influenza in 2018–2019 epidemic season.

**Keywords:** quadrivalent vaccine, flu vaccine, adjuvanted flu vaccine, influenza prophylaxis  
No conflict of interest to declare.

**For citation:** Zhdanov KV, Kasyanenko K, Mal'cev OV, et al. Evaluation of seasonal inactivated influenza vaccines prophylactic efficacy. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2022;21(5): 98–106 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-5-98-106>

## Введение

До пандемического распространения SARS-CoV-2 в 2020 г., вирус гриппа ежегодно приводил к развитию более чем 4 млн тяжёлых случаев заболевания, четверть из которых протекала с осложнениями или заканчивалась летально [1]. Наиболее эффективной стратегией по предотвращению распространения гриппа остается вакцинация. Однако в связи с особенностями антигенной изменчивости вируса существует риск потенциального несоответствия рекомендованных для включения в состав вакцин штаммов вируса гриппа с циркулирующими, что приводит к значительному снижению эффективности иммунизации. Наглядным примером служит случай использования в 2000–2010 гг. в США и Тайване тривалентных вакцин, у которых было несовпадение штаммового состава по гемагглютинирующему вирусу гриппа В с циркулировавшим, в результате чего профилактическая эффективность вакцинации снизилась до 54–66% [2–4]. Клиническое течение гриппа В практически не отличается от гриппа А и также может протекать в осложнённой форме и приводить к неблагоприятным исходам.

Заболеваемость гриппом как в мире, так и в Российской Федерации на протяжении последних десятилетий сохранялась на высоком уровне [5]. В связи с этим в 2012 г. ВОЗ рекомендовала включать в состав вакцин обе антигенные линии вируса гриппа В (В/Yamagata и В/Victoria) [6]. Переход на широкое применение квадριвалентных вакцин направлен на увеличение продолжительности жизни населения и снижение бремени заболевания. В Российской Федерации в 2019 г. был утвержден «План поэтапного перехода на использование квадριвалентных вакцин для профилактики гриппа в рамках Национального календаря профилактических прививок в период 2019–2021 гг.»

Для специфической профилактики гриппа в настоящее время применяются живые аттенуированные, рекомбинантные и инактивированные вакцины. Последние, в свою очередь, подразделяются на цельновирионные, субъединичные (с адьювантом/без адьюванта) и сплит-вакцины. Несмотря на то, что данные метаанализов свидетельствуют о сопоставимой профилактической эффективности каждой из перечисленных разновидностей профилактических препаратов, состав,

кратность введения, реактогенность отдельных вакцин имеет ряд существенных различий [7,8]. Более того, рекомендованные вакцины стандартизированы по количеству содержащегося в них вирусного антигена (гемагглютинина или нейраминидазы вируса гриппа), но не по результирующей серопротективности, в связи с чем иммуногенность каждой из них может значительно варьировать [9,10]. В связи с этим нами было проведено исследование по оценке профилактической эффективности инактивированных вакцин против гриппа в эпидемическом сезоне 2018–2019 гг.

**Цель исследования** – оценить профилактическую эффективность инактивированных вакцин против гриппа (четырёхвалентной и тривалентной), а также реактогенность четырёхвалентной вакцины.

## Материалы и методы

Проведён ретроспективный анализ числа заболевших среди лиц, привитых противогриппозными вакцинами и невакцинированных в эпидемический сезон 2018–2019 гг. Дополнительно была проведена оценка реактогенности четырёхвалентной вакцины.

В исследовании использовались данные медицинской документации 491 человека в возрасте от 18 до 60 лет. Вакцинацию проводили в октябре–ноябре 2018 г. Вакцины от гриппа вводили внутримышечно в наружную поверхность верхней трети плеча в объёме 0,5 мл однократно.

Четырёхвалентная инактивированная субъединичная вакцина Гrippол® Квадριвалент (ООО «НПО Петровакс Фарм», Россия) включает по 5 мкг гемагглютинина штаммов вируса гриппа А/Н1N1и А/Н3N2 и гриппа В/Yamagata и В/Victoria (производства ФГУП СПбНИИВС ФМБА России), а также 500 мкг адьюванта азоксимера бромида. В группе сравнения использовалась инактивированная тривалентная субъединичная адьювантная вакцина, используемая в рамках Национального календаря профилактических прививок. Все вакцины содержали эпидемические штаммы, рекомендованные ВОЗ на сезон 2018–2019 гг.

Группу вакцинированных «Гrippол Квадριвалент» составили 152 человека, группу привитых инактивированной тривалентной вакциной – 118 человек, группу невакцинированных – 221 доброволец. Распределение лиц, вошедших

в исследование, по возрасту и полу представлено в таблице 1.

Средний возраст участников исследования составил  $28,3 \pm 8,8$  лет. Привитые вакциной «Гриппол Квадривалент» были старше участников, получивших тривалентную вакцину и непривитых. Мужчины составили 92%.

Профилактическую эффективность противогриппозных вакцин оценивали путем сравнения частот регистрации случаев заболевания гриппом в исследуемых группах с ноября 2018 г. по апрель 2019 г. Также оценили частоту регистрации острых респираторных заболеваний (ОРЗ) негриппозной этиологии. Все выявленные случаи заболевания были распределены по степени тяжести течения согласно клиническим рекомендациям «Грипп у взрослых» и «Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) у взрослых» [11,12].

Случай гриппа считался подтвержденным только при наличии результатов лабораторной верификации с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) для обнаружения РНК вируса гриппа А (подтипы H3N2 и H1N1pdm09) и В (линии Ямагата и Виктория) в мазках из носоглотки.

Реактогенность вакцины «Гриппол Квадривалент» оценивали по наличию и продолжительности (среднее значение длительности и стандартное отклонение,  $M \pm SD$ ) поствакцинальных реакций, отраженных в медицинской документации. нежелательные явления, которые могли быть связаны с введением вакцины, были стратифицированы в группы «Местные реакции» и «Общие реакции».

Статистический анализ проведен с использованием библиотеки SciPy пакета для научных исследований Anaconda языка Python. Для статистического анализа выбраны непараметрические методы статистики – для однофакторного анализа использован точный критерий Фишера, для многофакторного анализа применялся критерий

согласия Пирсона. Уровнем статистической значимости выбран  $p \leq 0,05$ , для снижения вероятности ошибок первого рода использована поправка Бонферрони.

**Результаты и обсуждение**

Для оценки профилактической эффективности инактивированных вакцин проведено сравнение частот регистрации случаев гриппа в сравниваемых группах за весь период наблюдения (табл. 2).

Данные таблицы показывают, что число случаев заболевания гриппом среди привитых вакциной «Гриппол Квадривалент» статистически значимо ниже, чем в группах сравнения (1,97% по сравнению с 27,97% в группе получивших тривалентную вакцину и 12,22% в группе непривитых), при этом случаев заболевания гриппом В у представителей в группе «Гриппол Квадривалент» не отмечено ( $p = 0,001$ ).

Грипп А (H1N1) регистрировался только среди непривитых (0,45%). Частота регистрации случаев гриппа А(H3N2) среди участников, привитых вакциной «Гриппол Квадривалент», была статистически значимо ниже, чем в группах сравнения – 3 случая (1,97%) по сравнению с 28 (23,73%) в группе привитых тривалентной вакциной и 24 (10,86%) среди непривитых ( $p = 0,001$ ).

Результаты, полученные при анализе частоты регистрации ОРЗ негриппозной этиологии в сравниваемых группах, а также распределение всех случаев заболевания по степени тяжести представлены в таблице 3.

За весь период наблюдения грипп и ОРЗ негриппозной этиологии были зарегистрированы у 161 (32,79%) участника исследования. Наименьшее число участников, обратившихся по поводу заболевания, отмечено среди привитых вакциной «Гриппол Квадривалент»: 20% (30 человек) по сравнению с 56% (66 человек) и 29% (65 человек)

**Таблица 1. Половой и возрастной состав участников, включённых в исследование**  
**Table 1. Study population characteristics**

Характеристика Characteristic	Всего случаев (n = 491) Total, cases (n = 491)	Гриппол Квадривалент (n = 152) Grippol Quadrivalent (n = 152)	Тривалентная вакцина (n = 118) Trivalent vaccine (n = 118)	Не вакцинированы (n = 221) No vaccine (n = 221)
Возраст Age				
Средний возраст, лет (M ± SD) Mean age, years (M ± SD)	28,3 ± 8,8	38,5 ± 8,9	23,2 ± 3,1	23,2 ± 2,9
Пол Sex				
Мужчины Male	451/491 (92%)	112/152 (74%)	118/118 (100%)	221/221 (100%)
Женщины Female	40/491 (8%)	40/152 (26%)	-	-



**Таблица 2. Частота регистрации гриппа в сравниваемых группах за период наблюдения**  
**Table 2. Influenza incidence in comparable groups during observation period**

Тип/подтип Influenza type/subtype	Частота регистрации (%) Incidence rate (%)			
	Всего случаев Total, cases	Грипп А(Н1N1) Influenza A(H1N1)	Грипп А(Н3N2) Influenza A(H3N2)	Грипп В/Виктория Influenza B(Victoria)
Всего участников, человек (n = 491) Total, participants (n = 491)	63/491 (12,83%)	1/491 (0,2%)	55/491 (11,2%)	7/491 (1,43%)
Гриппол Квадривалент (n = 152) Grippol Quadrivalent (n = 152)	3/152* <sup>^</sup> (1,97%)	0/152 (0%)	3/152* <sup>^</sup> (1,97%)	0/152 <sup>^</sup> (0%)
Тривалентная вакцина (n = 118) Trivalent vaccine (n = 118)	33/118* (27,97%)	0/118 (0%)	28/118* (23,73%)	5/118 (4,24%)
Не вакцинированы (n = 221) No vaccine (n = 221)	27/221 (12,22%)	1/221 (0,45%)	24/221 (10,86%)	2/221 (0,9%)
<i>p</i>	0,001	0,543	0,001	0,015

Примечание: выделением жирным шрифтом значения столбца *p*-value обозначена статистическая значимость многофакторного анализа по критерию Пирсона с учетом поправки Бонферрони. \* $p \leq 0,05$  при сравнении непривитых с группой, получавшей Гриппол Квадривалент или группой, получавшей тривалентную вакцину по точному критерию Фишера <sup>^</sup> $p \leq 0,05$  при сравнении группы, получавшей Гриппол Квадривалент с группой, получавшей тривалентную вакцину по точному критерию Фишера.

Note: Boldface font denoted the statistical significance using multivariate Pearson analysis including Bonferroni's correction for pairwise comparison. \* $p \leq 0,05$  – comparison between the unvaccinated group and the Grippol Quadrivalent group or trivalent vaccine group (Fisher's exact test). <sup>^</sup> $p \leq 0,05$  – comparison between the Grippol Quadrivalent group and the trivalent vaccine group (Fisher's exact test).

в группе привитых тривалентной вакциной и невакцинированных соответственно ( $p = 0,0001$ ).

Согласно полученным данным, большинство случаев обращений по поводу заболевания за весь период наблюдения приходилось на ОРЗ негриппозной этиологии (61% случаев,  $p = 0,001$ ), которые чаще всего протекали легко (56% случаев). Грипп, составивший 39% всех обращений, имел преимущественно среднюю степень тяжести течения (54% случаев,  $p = 0,001$ ).

Среди привитых вакциной «Гриппол Квадривалент» за весь период наблюдения зарегистрировано наименьшее число лиц, перенёсших грипп (3 человека против 33 и 27 из группы привитых тривалентной вакциной и невакцинированных соответственно,  $p = 0,002$ ).

При анализе тяжести течения гриппа у участников из сравниваемых групп установлено, что в группе привитых вакциной «Гриппол Квадривалент» не было отмечено случаев тяжёлого течения гриппа: все случаи гриппа А(Н3N2) протекали в среднетяжёлой форме. Участники, привитые тривалентной вакциной, переносили грипп преимущественно легко ( $p = 0,001$ ), в группе непривитых чаще развивался грипп средней степени тяжести ( $p = 0,003$ ). Тяжёлая степень тяжести течения гриппа была зарегистрирована только у участников из групп сравнения и, несмотря на отсутствие статистически значимых различий, более чем в 4 раза реже была отмечена в группе привитых тривалентной вакциной по сравнению с группой непривитых.

Оценка тяжести течения ОРЗ негриппозной этиологии в рассматриваемых группах показала, что среди вакцинированных «Гриппол Квадривалент» тяжелые формы заболевания не развивались: 85% случаев протекали легко ( $p = 0,003$ ). В группе привитых тривалентной вакциной и у невакцинированных заболевание чаще всего протекало в лёгкой и среднетяжёлой формах ( $p = 0,001$ ;  $0,007$ ), однако при развитии тяжёлого течения (3 и 6 случаев соответственно) в 100% случаев регистрировалась пневмония. Стоит отметить, что среди вакцинированных «Гриппол Квадривалент» не было выявлено ни одного случая развития пневмонии.

У ряда лиц, включённых в исследование, за период наблюдения регистрировали неоднократные случаи заболевания. В связи с этим оценили частоту повторных случаев обращений за медицинской помощью по поводу гриппа и ОРЗ негриппозной этиологии.

Как представлено в таблице 4, большинство участников исследования обращались за медицинской помощью однократно (70%). В группе привитых вакциной «Гриппол Квадривалент» только у 10% (3 чел.) заболевание развилось повторно. Число сообщивших о повторных случаях развития болезни среди участников из групп сравнения было статистически значимо больше ( $p = 0,008$ ), чем в группе «Гриппол Квадривалент». Вместе с тем, привитые тривалентной вакциной и непривитые обращались за медицинской помощью повторно одинаково часто. Также обращает на себя внима-

Таблица 3. Степени тяжести гриппа и ОРЗ негриппозной этиологии в сравниваемых группах  
Table 3. Severity of influenza and other respiratory viral infections in comparable groups

	Частота регистрации (%) Incidence rate (%)				p
	Всего (n = 491) Total (n = 491)	Гриппол Квадριвалент (n = 152) Grippol Quadrivalent (n = 152)	Тривалентная вакцина (n = 118) Trivalent vaccine (n = 118)	Не вакцинированы (n = 221) No vaccine (n = 221)	
Всего обратились, человек Total number of participants seeking medical help	161/491 (32,79%)	30/152*^ (19,74%)	66/118* (55,93%)	65/221 (29,41%)	0,0001
Грипп Influenza					
Всего обратились, человек Total number of participants seeking medical help	63/161 (39,13%)	3/30*^ (10%)	33/66 (50%)	27/65 (41,54%)	0,0002
Лёгкая Mild	24/63 <sup>zv</sup> (38,09%)	0/3 <sup>v</sup> (0%)	21/33* <sup>z</sup> . <sup>zv</sup> (63,64%)	3/27 <sup>v</sup> (11,12%)	0,001
Средняя Moderate	34/63 <sup>z</sup> (53,97%)	3/3* <sup>z</sup> (100%)	11/33* <sup>z</sup> (33,33%)	20/27 <sup>z</sup> (74,07%)	0,001
Тяжёлая Severe	5/63 (7,94%)	0/3 (0%)	1/33 (3,03%)	4/27 (14,81%)	0,17
p	0,001	-	0,001	0,003	
ОРЗ Other respiratory viral infections					
Всего обратились, человек Total number of participants seeking medical help	98/161 (60,87%)	27/30*^ (90%)	33/66 (50%)	38/65 (58,46%)	0,001
Лёгкая Mild	55/98 <sup>zv</sup> (56,12%)	23/27* <sup>z</sup> . <sup>zv</sup> (85,19%)	19/33* <sup>z</sup> (57,58%)	13/38 <sup>z</sup> (34,21%)	0,003
Средняя Moderate	34/98 <sup>z</sup> (34,7%)	4/27* <sup>z</sup> (14,81%)	11/33 <sup>z</sup> (33,33%)	19/38 <sup>z</sup> (50%)	0,002
Тяжёлая Severe	9/98 (9,18%)	0/27 (0%)	3/33 (9,09%)	6/38 (15,79%)	0,324
p	0,001	0,003	0,001	0,007	

Примечание: выделением том значения столбца p-value обозначена статистическая значимость многофакторного анализа по критерию Пирсона с учетом поправки Бонферрони. \*p ≤ 0,05 при сравнении непривитых с группой, получавшей Гриппол Квадριвалент или группой, получавшей тривалентную вакцину по точному критерию Фишера

<sup>v</sup>p ≤ 0,05 при сравнении группы, получавшей Гриппол Квадριвалент с группой, получавшей тривалентную вакцину по точному критерию Фишера.

Note: Boldface font denoted the statistical significance using multivariate Pearson analysis including Bonferroni's correction for pairwise comparison.

<sup>v</sup>p ≤ 0,05 – comparison between the unvaccinated group and the Grippol Quadrivalent group or trivalent vaccine group (Fisher's exact test). \*p ≤ 0,05 – comparison between the Grippol Quadrivalent group and the trivalent vaccine group (Fisher's exact test).

ние то, что при повторных обращениях участников из группы «Гриппол Квадριвалент» случаев гриппа зарегистрировано не было, в отличие от групп сравнения, где у двух участников из каждой группы последовательно развивались как грипп А(Н3N2), так и грипп В(Victroia) (p = 0,99).

Результаты оценки реактогенности четырёхвалентной субъединичной вакцины «Гриппол Квадριвалент» представлены в таблице 5.

Наиболее часто регистрируемой местной реакцией была гиперемия в месте инъекции – её отмечали 28,29% привитых вакциной «Гриппол Квадριвалент». Средняя продолжительность данного признака составила 1,72 ± 0,83 дней. Другие

местные поствакцинальные реакции (припухлость и/или отёк в месте инъекции, уплотнение и/или инфильтрация тканей в месте инъекции, боль и зуд в месте инъекции), которые отмечали от 17 до 27% вакцинированных, продолжались менее двух суток от момента введения вакцины.

Наиболее частой общей реакцией была головная боль, которую отмечали 20,39% участников, её длительность в среднем составила 1,52 ± 0,81 дней. Следующей по частоте жалобой было недомогание – его отмечали 15,79% вакцинированных на протяжении 1,33 ± 0,64 дней с момента вакцинации. Субфебрильная лихорадка, встречавшаяся в сравнительно небольшом числе случа-

**Таблица 4. Частота регистрации обращений по поводу гриппа и ОРЗ негриппозной этиологии**  
**Table 4. Incidence of influenza and other respiratory viral infections according to healthcare data**

	Частота регистрации (%) Incidence rate (%)				p
	Всего (n = 491) Total (n = 491)	Гриппол Квадривалент (n = 152) Grippol Quadrivalent (n = 152)	Тривалентная вакцина (n = 118) Trivalent vaccine (n = 118)	Не вакцинированы (n = 221) No vaccine (n = 221)	
Обратились однократно, человек Number of participants seeking medical help once	113/161 (70,19%)	27/30*^ (90%)	42/66 (63,64%)	44/65 (67,69%)	0,003
Обратились повторно, человек Number of participants seeking medical help once repeatedly	48/161 (29,81%)	3/30*^ (10%)	24/66 (36,36%)	21/65 (32,31%)	0,008
Из них повторно обратились по поводу гриппа (А или В), человек Number of participants seeking medical help for the flu (A and B)	4/161 (2,48%)	0/30 (0%)	2/66 (3,03%)  А(Н3N2) + В(Виктория) В(Виктория) + А(Н3N2)  (Н3N2) + В(Victoria) В(Victoria)+А(Н3N2)	2/65 (3,07%)  А(Н3N2) + В(Виктория) А(Н3N2) + В(Виктория)  А(Н3N2) + В(Victoria) А(Н3N2) + В(Victoria)	0,986

ев (9,21%), длилась в среднем  $1,36 \pm 0,63$  дней. Наиболее редкие общие реакции, встречавшиеся в менее чем 4% наблюдений (нарушение сна и аппетита, тошнота и рвота, дискомфорт в животе), длились менее суток. Частота появления признаков поражения респираторного тракта (насморк, кашель) не превышала 5,3%, однако длительность насморка составляла в среднем  $2,14 \pm 1,01$  дней. Общие интоксикационные проявления регистрировались у 6,58% вакцинированных и длились не более полутора суток.

Несмотря на то, что вакцинация признана ведущей мерой для снижения заболеваемости, сохраняется вопрос выбора препарата для специфической профилактики сезонного гриппа. В связи с этим продолжается активная работа по разработке и усовершенствованию вакцинных препаратов, основной целью которой является снижение антигенной нагрузки на реципиента при сохранении высокой иммуногенности. Наиболее многообещающей стратегией в этом отношении является использование субъединичных инактивированных вакцин с адъювантом азоксимера бромидом, которые активно применяются с конца прошлого века и на сегодняшний день обладают рядом преимуществ, связанных со сравнительно низкой реактогенностью и сопоставимой с другими типами вакцин профилактической эффективностью [13].

В нашем исследовании показана высокая профилактическая эффективность инактивированных противогриппозных вакцин в отношении пандемического штамма гриппа А(Н1N1). При регистрации эпидемического гриппа среди привитых, заболева-

ние протекало в лёгкой или среднетяжёлой форме, более того, развития пневмоний на фоне гриппа отмечено не было. Несмотря на то, что механизм влияния вакцинации от гриппа на тяжесть течения заболевания до сих пор подробно не изучен, полученные нами результаты согласуются с данными других работ [14,15]. Влияние вакцинации на противовирусный иммунитет подтверждает и преимущественно лёгкое течение ОРЗ негриппозной этиологии среди вакцинированных. Вместе с тем, для чёткого понимания продемонстрированных ассоциаций требуется более детальное изучение динамики вирусной нагрузки, длительности вирусывыделения и реакций провоспалительных цитокинов при развитии заболевания у вакцинированных.

Большая суммарная частота случаев гриппа А(Н3N2) среди привитых инактивированными тривалентными вакцинами по сравнению с непривитыми была также установлена в других работах [16] и, мы полагаем, может быть связана с технологией получения антигенов на куриных эмбрионах, что, как следствие, может привести к изменению антигенных характеристик вакцинного штамма. Другой причиной может являться особенность воздействия отдельных адъювантов на систему противоиного иммунитета, в частности, на скорость и длительность активации системы цитокинов в ответ на внедрение антигена [17–20].

В нашем исследовании на долю вирусов гриппа В пришлось 1,43% от всех случаев заболеваний гриппом (7 пациентов, из них у 5 человек была подтверждена линия гриппа В/Виктория).

**Таблица 5. Оценка реактогенности вакцины «Гриппол Квадривалент»**  
**Table 5. Reactogenicity of the “Grippol Quadrivalent” vaccine**

Признак Feature	Частота выявления Incidence rate	Длительность сохранения, дни (M ± SD) Duration, days (M ± SD)
Местные реакции Local reactions		
Гиперемия в месте инъекции Hyperemia at the vaccination site	43/152 (28,29%)	1,72 ± 0,83
Боль в месте инъекции Pain at the vaccination site	41/152 (26,97%)	1,87 ± 0,98
Припухлость/отёк Swelling/edema	33/152 (21,71%)	1,91 ± 0,84
Зуд в месте инъекции Itch at the vaccination site	28/152 (18,42%)	1,4 ± 0,45
Уплотнение/инфильтрат Infiltration/induration	26/152 (17,11%)	1,73 ± 0,83
Общие реакции Systemic reactions		
Головная боль Headache	31/152 (20,39%)	1,52 ± 0,81
Недомогание Malaise	24/152 (15,79%)	1,33 ± 0,64
Субфебрильная лихорадка Subfebrile fever	14/152 (9,21%)	1,36 ± 0,63
Боли в мышцах, суставах Muscle and joint pain	10/152 (6,58%)	1,1 ± 0,32
Кашель Cough	8/152 (5,26%)	1,88 ± 0,83
Насморк Rhinitis	7/152 (4,61%)	2,14 ± 1,01
Тошнота/рвота Nausea/vomiting	6/152 (3,95%)	1,17 ± 0,41
Нарушение сна Sleep disturbance	5/152 (3,29%)	1,2 ± 0,45
Нарушение аппетита Loss of appetite	5/152 (3,29%)	1,2 ± 0,45
Дискомфорт в животе Abdominal discomfort	5/152 (3,29%)	1

Это соответствует данным мониторинга за гриппом и ОРВИ в РФ в сезон 2018–2019 гг. [21]. Активность вирусов гриппа В была крайне низкой (1%) и равнозначно представлена обеими эволюционными линиями (В/Виктория и В/Ямагата-подобными). Несмотря на незначительную долю вирусов гриппа В, выявленных в сезон 2018-2019 гг., не стоит недооценивать их эпидемиологическое и клиническое значение. Длительное наблюдение за циркуляцией вирусов гриппа в мире показало, что в различные эпидемические сезоны доля вирусов гриппа В, также как и соотношение линий Виктория и Ямагата, мало предсказуемо. Именно на основании многолетних эпидемиологических и клинических наблюдений ВОЗ рекомендует для сезонной профилактики

гриппа применять квадринавалентные вакцины, имеющие более широкий протективный спектр по сравнению с тривалентными.

Следует отметить существенную разницу между частотой регистрации других ОРЗ в сравниваемых группах. Одним из возможных объяснений может быть, помимо перекрестной иммунной реактивности, активация «фонового» В-клеточного иммунитета («bystander immunity»), который способен неспецифически повышать защиту против других инфекций, в том числе и SARS-CoV-2, что было отмечено в ряде исследований [21–23].

Результаты, полученные нами при оценке реактогенности вакцины «Гриппол Квадривалент», согласуются с результатами других авторов [24–26]



и соответствуют типичному паттерну поствакцинального периода после введения адъювантных вакцин.

Наше исследование имеет ряд ограничений. Они связаны, в первую очередь, с неоднородностью сравниваемых групп по полу и возрасту, а также отсутствием данных о сопутствующей соматической патологии у участников исследования, что могло отразиться на полученных результатах. При исследовании реактогенности мы опирались на данные, большинство из которых имели субъективный характер и могли приводить к искажению результатов оценки местных и общих реакций, а наибольшая объективизация картины раннего поствакцинального периода могла бы быть достигнута при помощи включения дополнительной оценки уровней неспецифических маркеров воспаления и интерлейкинового профиля периферической крови.

### Заключение

Инактивированные вакцины имеют высокую профилактическую эффективность в отношении сезонных штаммов вируса гриппа. Среди привитых вакциной «Гриппол Квадривалент» зарегистрировано наименьшее число случаев развития гриппа и других ОРЗ, не отмечено тяжёлого или осложнённого течения заболевания. Наименьшее число обращений, в том числе повторных, среди заболевших также отмечено в группе лиц, вакцинированных четырёхвалентной вакциной. Оценка реактогенности вакцины «Гриппол Квадривалент» не выявила особенностей в течении раннего поствакцинального периода, нетипичных реакций или осложнений.

Поэтапный переход на квадринальные вакцины обеспечит постепенное увеличение охвата населения вакцинопрофилактикой гриппа современными эффективными и безопасными иммунобиологическими препаратами.

### Литература

1. Iuliano, A.D., Roguski, K.M., Chang, H.H., et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet*. 2018. Vol. 391(10127). P. 1285–1300. doi:10.1016/S0140-6736(17)33293-2
2. United States Centers for Disease Control and Prevention. Seasonal influenza activity surveillance reports: 2000–2001 to 2009–2010 seasons; 2010. Доступно на: <http://www.cdc.gov/flu/weekly/pastreports.htm> Ссылка активна на 29 июля 2022.
3. Belongia E.A., Kieke B.A., Donahue J.G., et al. Effectiveness of inactivated influenza vaccines varied substantially with antigenic match from the 2004–2005 season to the 2006–2007 season. *J Infect Dis*. 2009. Vol. 199 P. 159–67. doi:10.1086/595861
4. Bridges C.B., Thompson W.W., Meltzer M.L., et al. Effectiveness and cost-benefit of influenza vaccination of healthy working adults: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2000. Vol. 284(13). P. 1655–1663. doi:10.1001/jama.284.13.1655
5. Мальцев О. В. Клинико-иммунологическая характеристика гриппа В у лиц молодого возраста: Дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург; 2013.
6. World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2012–2013 northern hemisphere influenza season 2012. Доступно на: <http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/201202recommendation.pdf> Ссылка активна на 29 июля 2022.
7. Young B., Sadarangani S., Jiang L., et al. Duration of Influenza Vaccine Effectiveness: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression of Test-Negative Design Case-Control Studies. *J Infect Dis*. 2018. Vol. 217(5). P. 731–741. doi:10.1093/infdis/jix632
8. Weir J.P., Gruber M.F. An overview of the regulation of influenza vaccines in the United States. *Influenza Other Respir Viruses*. 2016. Vol. 10(5). P. 354–360. doi:10.1111/irv.12383
9. Yamayoshi S., Kawaoka Y. Current and future influenza vaccines. *Nat Med*. 2019. Vol. 25(2) P. 212–220. doi:10.1038/s41591-018-0340-z
10. Xie H., Wan X.F., Ye Z., et al. H3N2 Mismatch of 2014–15 Northern Hemisphere Influenza Vaccines and Head-to-head Comparison between Human and Ferret Antisera derived Antigenic Maps. *Sci Rep*. 2015. Vol. 5:15279. doi:10.1038/srep15279
11. Клинические рекомендации «Грипп у взрослых» (Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: J10/J11) Министерства здравоохранения Российской Федерации 2021. Доступно на: <https://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2021/KP%20grppn.pdf> Ссылка активна на 29 июля 2022.
12. Клинические рекомендации «Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) у взрослых» (Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: J00-J06; J20-J22; B34.0; B34.2; B34.9; B97.0; B97.4) Министерства здравоохранения Российской Федерации 2021. Доступно на: [https://apic.minzdrav.gov.ru/api.ashx?op=GetClinrecPdf&id=724\\_1](https://apic.minzdrav.gov.ru/api.ashx?op=GetClinrecPdf&id=724_1). Ссылка активна на 29 июля 2022.
13. Khalaj-Hedayati, A., Chua C.L.L., Smooker P., Lee K.W. Nanoparticles in influenza subunit vaccine development: Immunogenicity enhancement. *Influenza Other Respir. Viruses*. 2019. Vol. 14:S92–101. doi:10.1111/irv.12697
14. Deiss R.G., Arnold J.C., Chen W.J., et al. Vaccine-associated reduction in symptom severity among patients with influenza A/H3N2 disease. *Vaccine*. 2015. Vol. 33(51). P. 7160–7167. doi:10.1016/j.vaccine.2015.11.004
15. Jain V.K., Rivera L., Zaman K., et al. Vaccine for prevention of mild and moderate-to-severe influenza in children. *N Engl J Med*. 2013. Vol. 369(26). P. 2481–2491. doi:10.1056/NEJMoa1215817
16. Ерофеева М. К., Стукова М. А., Шахланская Е. В. и др. Оценка профилактической эффективности гриппозных вакцин // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2021. Vol. 20(5). С. 52–60. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-5-52-60-52-60>
17. Del Giudice G., Rappuoli R., Didierlaurent A.M. Correlates of adjuvanticity: A review on adjuvants in licensed vaccines. *Semin Immunol*. 2018. Vol. 39 P. 14–21. doi:10.1016/j.smim.2018.05.001
18. Garçon, N., Leroux-Roels G., Cheng W. F. Vaccine adjuvants // *Understanding Modern Vaccines: Perspectives in Vaccinology* 2011. Vol. 1 Issue 1 P. 89–113.
19. O'Hagan D.T., Fox C.B. New generation adjuvants—from empiricism to rational design. *Vaccine*. 2015. Vol. 33 Suppl 2. P. B14–B20. doi:10.1016/j.vaccine.2015.01.088
20. Hervé C., Laupèze B., Del Giudice G., et al. The how's and what's of vaccine reactogenicity. *NPJ Vaccines* 2019. Vol. 4(39) <https://doi.org/10.1038/s41541-019-0132-6>
21. Львов Д. К., Бурцева Е. И., Мукашева Е. А. Особенности циркуляции и свойств вирусных групп в эпидемическом сезоне 2018–2019 гг. в России и странах Северного полушария. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2019; 3:66–74. DOI: 10.21055/0370-1069-2019-3-66-74
22. Tayar E., Abdeen S., Abed Alah M., et al. Effectiveness of influenza vaccination against SARS-CoV-2 infection among healthcare workers in Qatar. Доступно на: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.05.09.22274802v1> Ссылка активна на 29 июля 2022. doi: <https://doi.org/10.1101/2022.05.09.22274802>
23. Fink G., Orlova-Fink N., Schindler T., et al. Inactivated trivalent influenza vaccination is associated with lower mortality among patients with COVID-19 in Brazil. *BMJ Evid Based Med*. 2020. doi:10.1136/bmjebm-2020-111549
24. Debisarun P.A., Gössling K.L., Bulut O., et al. Induction of trained immunity by influenza vaccination - impact on COVID-19. *PLoS Pathog*. 2021. Vol. 17(10):e1009928. doi:10.1371/journal.ppat.1009928
25. Lindert K., Leav B., Heijnen E., Barrett J., Nicolay U. Cumulative clinical experience with MF59-adjuvanted trivalent seasonal influenza vaccine in young children and adults 65 years of age and older. *Int J Infect Dis*. 2019. Vol. 85S:S10–S17. doi:10.1016/j.ijid.2019.03.020
26. Li R., Fang H., Li Y., et al. Safety and immunogenicity of an MF59-adjuvanted subunit influenza vaccine in elderly Chinese subjects. *Immun Ageing*. 2008. Vol. 5:2. doi:10.1186/1742-4933-5-2
27. Sindoni D., La Fauci V., Squeri R., et al. Comparison between a conventional subunit vaccine and the MF59-adjuvanted subunit influenza vaccine in the elderly: an evaluation of the safety, tolerability and immunogenicity. *J Prev Med Hyg*. 2009. Vol. 50(2) P. 121–126.

### References

1. Iuliano AD, Roguski KM, Chang HH, et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet*. 2018;391(10127):1285–1300. doi:10.1016/S0140-6736(17)33293-2

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

2. United States Centers for Disease Control and Prevention. Seasonal influenza activity surveillance reports: 2000–2001 to 2009–2010 seasons; 2010. Available at: <http://www.cdc.gov/flu/weekly/pastreports.htm>. Accessed 29 July 2022
3. Belongia EA, Kieke BA, Donahue JG, et al. Effectiveness of inactivated influenza vaccines varied substantially with antigenic match from the 2004–2005 season to the 2006–2007 season. *J Infect Dis.* 2009;199(2):159–167. doi:10.1086/595861
4. Bridges CB, Thompson WW, Meltzer MI, et al. Effectiveness and cost-benefit of influenza vaccination of healthy working adults: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2000;284(13):1655–1663. doi:10.1001/jama.284.13.1655
5. Mal'cev O.V. *Kliniko-immunologicheskaya karakteristika grippa B u lic molodogo vozrasta [dissertation].* Sankt-Peterburg; 2013 (in Russ.)
6. World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vac-cines for use in the 2012–2013 northern hemisphere influenza season 2012. Available at: <http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/201202recommendation.pdf> Accessed 29 July 2022
7. Young B, Sadarangani S, Jiang L, et al. Duration of Influenza Vaccine Effectiveness: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression of Test-Negative Design Case-Control Studies. *J Infect Dis.* 2018;217(5):731–741. doi:10.1093/infdis/jix632
8. Weir JP, Gruber MF. An overview of the regulation of influenza vaccines in the United States. *Influenza Other Respir Viruses.* 2016;10(5):354–360. doi:10.1111/irv.12383
9. Yamayoshi S, Kawaoka Y. Current and future influenza vaccines. *Nat Med.* 2019;25(2):212–220. doi:10.1038/s41591-018-0340-z
10. Xie H, Wan XF, Ye Z, et al. H3N2 Mismatch of 2014–15 Northern Hemisphere Influenza Vaccines and Head-to-head Comparison between Human and Ferret Antisera derived Antigenic Maps. *Sci Rep.* 2015;5:15279. Published 2015 Oct 16. doi:10.1038/srep15279
11. *Klinicheskie rekomendacii «Gripp u vzroslyh» (Kodirovanie po Mezhdunarodnoj statisticheskoj klassifikacii boleznej i problem, svyazannyh so zdorov'em: J10/ J11) Ministerstva zdorovoohraneniya Rossijskoj Federacii 2021.* (In Russ.). Available at: <https://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2021/KP%20zpunn.pdf> Accessed 29 July 2022
12. *Klinicheskie rekomendacii «Ostrye respiratornye virusnye infekcii (ORVI) u vzroslyh» (Kodirovanie po Mezhdunarodnoj statisticheskoj klassifikacii boleznej i problem, svyazannyh so zdorov'em: J00-J06; J20-J22; B34.0; B34.2; B34.9; B97.0; B97.4) Ministerstva zdorovoohraneniya Rossijskoj Federacii 2021.* (In Russ.). Available at: [https://apicr.minzdrav.gov.ru/api.ashx?op=GetClinRecPdf&id=724\\_1](https://apicr.minzdrav.gov.ru/api.ashx?op=GetClinRecPdf&id=724_1) Accessed 29 July 2022
13. Khalaj-Hedayati A, Chua CLL, Smooker P, Lee KW. Nanoparticles in influenza subunit vaccine development: Immunogenicity enhancement. *Influenza Other Respir. Viruses.* 2019;14:S92–101. doi:10.1111/irv.12697
14. Deiss RG, Arnold JC, Chen WJ, et al. Vaccine-associated reduction in symptom severity among patients with influenza A/H3N2 disease. *Vaccine.* 2015;33(51):7160–7167. doi:10.1016/j.vaccine.2015.11.004
15. Jain VK, Rivera L, Zaman K, et al. Vaccine for prevention of mild and moderate-to-severe influenza in children. *N Engl J Med.* 2013;369(26):2481–2491. doi:10.1056/NEJ-Moa1215817
16. Erofeeva M.K., Stukova M.A., Shakhlyanskaya E.V., et al. Evaluation of the Preventive Effectiveness of Influenza Vaccines in the Epidemic Season 2019–2020 in St. Petersburg. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2021;20(5):52–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-5-52-60-52-60>
17. Del Giudice G, Rappuoli R, Didierlaurent AM. Correlates of adjuvanticity: A review on adjuvants in licensed vaccines. *Semin Immunol.* 2018;39:14–21. doi:10.1016/j.smim.2018.05.001
18. Garçon N, Leroux-Roels G, Cheng WF. Vaccine adjuvants. *Understanding Modern Vaccines: Perspectives in Vaccinology 2011*;1(1):89–113.
19. O'Hagan DT, Fox CB. New generation adjuvants—from empiricism to rational design. *Vaccine.* 2015;33 Suppl 2:B14–B20. doi:10.1016/j.vaccine.2015.01.088
20. Hervé C, Laupèze B, Del Giudice G, et al. The how's and what's of vaccine reactogenicity. *NPJ Vaccines 2019*;4(39). <https://doi.org/10.1038/s41541-019-0132-6>
21. Lvov D.K., Burtseva E.I., Mukasheva E.A. Circulation features and properties of influenza viruses in the epidemic season 2018–2019 in Russia and the countries of the Northern Hemisphere. *Problems of Especially Dangerous Infections.* 2019; 3:66–74. DOI: 10.21055/0370-1069-2019-3-66-74
22. Tayar E., Abdeen S., Abed Alah M., et al. Effectiveness of influenza vaccination against SARS-CoV-2 infection among healthcare workers in Qatar. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.05.09.22274802v1> Accessed on 29 July 2022. doi: <https://doi.org/10.1101/2022.05.09.22274802>
23. Fink G, Orlova-Fink N, Schindler T, et al. Inactivated trivalent influenza vaccination is associated with lower mortality among patients with COVID-19 in Brazil [published online ahead of print, 2020 Dec 11]. *BMJ Evid Based Med.* 2020;bmjebm-2020-111549. doi:10.1136/bmjebm-2020-111549
24. Debisaran PA, Gössling KL, Bulut O, et al. Induction of trained immunity by influenza vaccination - impact on COVID-19. *PLoS Pathog.* 2021;17(10):e1009928. Published 2021 Oct 25. doi:10.1371/journal.ppat.1009928
25. Lindert K, Leav B, Heijnen E, Barrett J, Nicolay U. Cumulative clinical experience with MF59-adjuvanted trivalent seasonal influenza vaccine in young children and adults 65 years of age and older. *Int J Infect Dis.* 2019;85S:510–517. doi:10.1016/j.ijid.2019.03.020
26. Li R, Fang H, Li Y, Liu Y, et al. Safety and immunogenicity of an MF59-adjuvanted subunit influenza vaccine in elderly Chinese subjects. *Immun Ageing.* 2008;5:2. doi:10.1186/1742-4933-5-2
27. Sindoni D, La Fauci V, Squeri R, et al. Comparison between a conventional subunit vaccine and the MF59-adjuvanted subunit influenza vaccine in the elderly: an evaluation of the safety, tolerability and immunogenicity. *J Prev Med Hyg.* 2009;50(2):121–126.

Об авторах

- **Константин Валерьевич Жданов** – д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, начальник кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 4/2. +7 (921) 939-82-95, zhdanovk@rambler.ru. ORCID: 0000-0002-3697-1874.
- **Кристина Валерьевна Касьяненко** – преподаватель кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова. +7 (911) 262-06-33, dr.snegur@gmail.com. ORCID: 0000-0001-9294-7346.
- **Олег Вениаминович Мальцев** – к. м. н., заместитель начальника кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 4/2. +7 (921) 395-37-12, olegdzein@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6286-9946.
- **Николай Иванович Львов** – д. м. н., доцент, доцент кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова. ORCID: 0000-0003-4254-229X.
- **Дмитрий Анатольевич Лиознов** – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета; директор НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева, Санкт-Петербург. ORCID: 0000-0003-3643-7354.
- **Игорь Игоревич Лапиков** – к. тех. н., доцент Института кибербезопасности и цифровых технологий РТУ МИРЭА, Москва. ORCID: 0000-0002-2185-3198.
- **Константин Сергеевич Иванов** – д. м. н., профессор кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова. ORCID: 0000-0003-1594-1316.

About the Authors

- **Konstantin V. Zhdanov** – Dr. Sci. (Med.), professor, chief of infectious diseases department of S. M. Kirov Military Medical Academy, Russia. +7 (921) 939-82-95, zhdanovkv@rambler.ru. ORCID: 0000-0002-3697-1874.
- **Kristina V. Kasyanenko** – lecturer at the department of infectious diseases of S. M. Kirov Military Medical Academy, Russia. +7 (911) 262-06-33, dr.snegur@gmail.com. ORCID: 0000-0001-9294-7346.
- **Oleg V. Maltsev** – Cand. Sci. (Med.), deputy chief of infectious diseases department of S. M. Kirov Military Medical Academy, Russia. +7 (921) 395-37-12, olegdzein@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6286-9946.
- **Nikolai I. Lvov** – Dr. Sci. (Med.), assistant professor at the department of infectious diseases of S. M. Kirov Military Medical Academy, Russia. ORCID: 0000-0003-4254-229X.
- **Dmitry A. Lioznov** – Dr. Sci. (Med.), professor, head of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology at Pavlov State Medical University, Saint-Petersburg; Director of Smorodintsev Research Institute of Influenza, Saint-Petersburg. ORCID: 0000-0003-3643-7354.
- **Igor I. Lapikov** – Cand. Sci. (Technical), assistant professor of MIREA – Russian Technological University. ORCID: 0000-0002-2185-3198.
- **Konstantin S. Ivanov** – Dr. Sci. (Med.), professor at the department of infectious diseases of S. M. Kirov Military Medical Academy, Russia. ORCID: 0000-0003-1594-1316.

Received: 14.08.2022. Accepted: 09.10.2022.  
Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Поступила: 14.08.2022. Принята к печати: 09.10.2022.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-5-107-119>

## Применение ионообменной хроматографии при разработке технологии получения инактивированной вакцины против полиомиелита

А. Н. Пиняева\*<sup>1</sup>, А. А. Ковпак<sup>1</sup>, Ю. Ю. Ивин<sup>1</sup>, С. Х. Санджиева<sup>1</sup>, А. А. Шишова<sup>1,2</sup>,  
И. О. Целых<sup>1</sup>, В. Е. Василенко<sup>1</sup>, К. В. Каа<sup>1</sup>, Ж. Х. Мажед<sup>1</sup>,  
Ю. Х. Хапчаев<sup>1</sup>, А. А. Синюгина<sup>1</sup>, А. А. Ишмухаметов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГАНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова» РАН, Москва

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова МЗ России (Сеченовский Университет), Москва

### Резюме

**Актуальность.** Производство и контроль качества любых лекарственных средств жёстко регламентированы. В случае противовирусных вакцин требования к их безопасности и протективной активности с каждым годом ужесточаются. Во время разработки и производства иммунобиологических препаратов производители должны продемонстрировать достаточную очистку от технологических примесей, чтобы обеспечить чистоту препарата. **Цель.** Подбор сорбентов и реагентов для хроматографии, проводимой с целью снижения количества технологических примесей при производстве инактивированной вакцины против полиомиелита. **Материалы и методы.** Для получения вирусных суспензий культуру-продуцент заражали полиовирусом 1 типа (штамм Сэбина LSc 2ab), 2 типа (штамм Сэбина P712 Ch 2ab) и 3 типа (штамм Сэбина Leon 12a1b). Множественность заражения составляла  $0,02 \pm 0,01$  ТЦД<sub>50</sub>/клетка. Для оценки эффективности проведения ионообменной хроматографии определяли степень очистки фракций от балластных белков, степень очистки фракций от остаточной клеточной ДНК и степень извлечения целевого антигена рассчитывали по определенным формулам. **Результаты и обсуждение.** Было проведено более 80 экспериментов по очистке концентратов полиовируса 1 типа, 2 типа и 3 типа с использованием различных сорбентов. При контроле качества очищенных концентратов полиовирусов 1 типа, 2 типа и 3 типа помимо анализа на общий белок проводили анализ на наличие белков клеток Vero. **Заключение.** Применение предложенных модификаций очистки концентратов штаммов Сэбина вируса полиомиелита 1, 2 и 3 типов с помощью ионообменной хроматографии позволяют получать инактивированные вирусные препараты, отвечающие требованиям ВОЗ и Европейской Фармакопеи как по биохимическим показателям (содержание ДНК клеток-продуцентов и содержание балластных белков, в том числе белки клеток-продуцентов), так и по показателю специфической активности (содержание D-антигена). Кроме того, дополнительная очистка препаратов с использованием ионообменной хроматографии позволяет снизить содержание остаточной клеточной ДНК практически до нуля, что делает инактивированную вакцину против полиомиелита наиболее привлекательной для включения её в состав разных комбинированных вакцин

**Ключевые слова:** инактивированная вакцина против полиомиелита (ИПВ), полиомиелит, штаммы Сэбина, ионообменная хроматография, клеточная линия Vero, остаточная клеточная ДНК

Конфликт интересов не заявлен.

**Для цитирования:** Пиняева А. Н., Ковпак А. А., Ивин Ю. Ю. и др. Применение ионообменной хроматографии при разработке технологии получения инактивированной вакцины против полиомиелита. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2022;21(5): 107–119. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-5-107-119>

**Благодарность:** авторы статьи выражают благодарность М.В. Онофрийчук за оказанную помощь на разных этапах исследования.

\* Для переписки: Пиняева Анастасия Николаевна, начальник управления разработки и внедрения инновационных и полупромышленных технологий ФГАНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова» РАН, 108819, г. Москва, поселение Московский, поселок Института полиомиелита, домовладение 8, корпус 1. +7 (925) 408-83-07, [pinayeva\\_an@chumakovs.ru](mailto:pinayeva_an@chumakovs.ru). ©Пиняева А. Н. и др.

**Application of Ion Exchange Chromatography in the Development of Technology to Obtain Inactivated Poliovirus Vaccine**AN Pinaeva\*<sup>1</sup>, AA Kovpak<sup>1</sup>, YY Ivin<sup>1</sup>, SH Sandzhieva<sup>1</sup>, AA Shishova<sup>1,2</sup>, IO Tcelykh<sup>1</sup>,VE Vasilenko<sup>1</sup>, KV Kaa<sup>1</sup>, ZhH Mazhed<sup>1</sup>, YuKh Khapchaev<sup>1</sup>, AA Siniugina<sup>1</sup>, AA Ishmukhametov<sup>1,2</sup><sup>1</sup> Federal State Autonomous Institution of Science «Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products» of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia**Abstract**

**Relevance.** The production and quality control of any drugs are strictly regulated. In the case of antiviral vaccines, the requirements for their safety and protective activity are getting tougher every year. Vaccine manufacturers face three tasks: ensuring high immunogenicity, safety and availability of the drug. During the development and production of immunobiological drugs, manufacturers must demonstrate sufficient purification from technological impurities to ensure the purity of the drug. Technological impurities directly depend on the technological process and the expression systems used. The Vero cell line has been widely used in the production of various antiviral vaccines for many decades. Thus, the improvement of technological processes for the purification of vaccine preparations from proteins and DNA of Vero cells is still matter of current interest. **Aims.** Selection of resins and reagents for ion exchange chromatography to reduce the amount of technological impurities in the inactivated polio vaccine production. **Materials and Methods.** To obtain viral suspensions, producer cultures were infected with poliovirus type 1 (Sabin strain LSc 2ab), type 2 (Sabin strain P712 Ch 2ab), and type 3 (Sabin strain Leon 12a1b). Multiplicity of infection was  $0.02 \pm 0.01$  TCD<sub>50</sub>/cell. To evaluate the efficiency of ion-exchange chromatography we determined the degree of purification of fractions from ballast proteins, the degree of purification of fractions from residual cellular DNA, and the degree of extraction of the target antigen using specific formulas. **Results and discussion.** More than 80 experiments have been performed to purify type 1, type 2, and type 3 poliovirus concentrates using various sorbents. In quality control of purified concentrates of type 1, type 2 and type 3 polioviruses, in addition to analysis for total protein, an analysis was performed for the presence of Vero cell proteins.

**Conclusion.** The use of the proposed modifications of purification of concentrates of Sabin strains of poliovirus types 1, 2 and 3 using ion exchange chromatography allows to obtain inactivated viral products that meet the requirements of WHO and the European Pharmacopoeia both in biochemical parameters (the content of host-cell DNA and the content of ballast proteins, including host-cell proteins) and specific activity (D-antigen content). Furthermore, additional purification of vaccines using ion exchange chromatography allows to reduce the content of residual cellular DNA to almost zero, which makes the inactivated polio vaccine the most attractive for its inclusion in various combined vaccines.

**Keywords:** inactivated poliovirus vaccine (IPV), poliomyelitis, Sabin strains, ion exchange chromatography, Vero cell line, residual cellular DNA

No conflict of interest to declare.

**For citation:** Pinaeva AN, Kovpak AA, Ivin YY et al. Application of ion exchange chromatography in the development of technology to obtain inactivated poliovirus vaccine. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2022;21(5):107–119 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-5-107-119>

**Acknowledgements:** the authors are grateful to M.V. Onofriychuk for her assistance at various stages of the study.

**В**акцины – это иммунобиологические препараты, которые направлены на искусственное формирование иммунитета путём индукции клеток памяти, специфичных к определённому возбудителю. Первые вакцины были изобретены несколько веков назад. Ярким примером успешной борьбы с одним из опаснейших вирусных заболеваний – натуральной оспой – являются исследования английского врача Эдварда Дженнера, который в качестве вакцины использовал жидкость из пустулы переболевшего коровьей оспой [1]. Прошло несколько столетий, за которые были разработаны и усовершенствованы методы наработки вирусной биомассы, её фильтрации, концентрирования, хроматографической очистки, инактивации, лиофилизации и многие другие технологические подходы к созданию вирусных

вакцин. В наше время производство и контроль качества любых лекарственных средств жестко регламентированы. В случае противовирусных вакцин требования к их безопасности и протективной активности с каждым годом ужесточаются. Перед производителями вакцин стоят три задачи: достичь высокой иммуногенности препарата, гарантировать его безопасность и обеспечить доступность. Во время разработки и производства иммунобиологических препаратов производители должны продемонстрировать:

- достаточную очистку от технологических примесей, чтобы обеспечить чистоту препарата;
- соответствие производственному процессу.

Примеси потенциально могут вызывать клинические побочные эффекты от препарата-кандидата [2], что, в свою очередь, потребует

\* For correspondence: Pinaeva Anastasia N., Head of Division of Development and Integration of Innovative and Semi-industrial Technologies, Federal State Autonomous Institution of Science «Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products» of Russian Academy of Sciences, building 1, premises 8, Village of Institute of Poliomyelitis, Moscow settlement, Moscow, 108819, Russia. +7 (925) 408-83-07, pinyaeva\_an@chumakovs.su. ©Pinaeva AN, et al.



усовершенствования технологических процессов с целью снижения содержания примесей и, как следствие, повторного проведения доклинических и клинических исследований. Технологические примеси включают широкий спектр компонентов, образующихся на разных этапах производства конечного препарата [3].

Это могут быть компоненты растворов, используемых в различных технологических процессах, балластные белки и остаточная ДНК клеток культуры-производителя, на которой проводилась наработка вирусной биомассы [2,4,5]. Содержание технологических примесей напрямую зависит от технологического процесса и используемых систем экспрессии. При производстве разных противовирусных вакцин на протяжении многих десятилетий широко используется перевиваемая линия клеток Vero: живая и инактивированная вакцины против полиомиелита [6,7], инактивированная вакцина против бешенства [6], инактивированная вакцина против клещевого энцефалита [8], инактивированная вакцина против жёлтой лихорадки [9], инактивированная вакцина против вируса Чикунгунья [10].

Таким образом, усовершенствование технологических процессов очистки вакцинных препаратов от белков и ДНК клеток линии Vero по-прежнему остается актуальной проблемой. Остаточные уровни балластных белков клеток-производителей создают проблемы безопасности и иммуногенности [2]. Для культивирования клеточных линий при производстве инактивированных вакцин часто используют питательные среды с добавлением сыворотки крови коров. Таким образом, в составе вирусосодержащей жидкости, помимо белков клеток-производителей находятся различные белки сывороточного происхождения и производные питательной среды [11]. Всё это приводит к увеличению концентрации общего белка в вирусосодержащей жидкости. Для первого этапа очистки вирусосодержащей жидкости от вышеперечисленных технологических примесей применяют осветляющую фильтрацию. Подбор фильтров осуществляют исходя из концентрации общего белка в вирусосодержащей жидкости, а также с учётом размера вируса. При производстве многих противовирусных вакцин одним из этапов технологического процесса является ультрафильтрация. При этом выбор мембран с подходящим отсечением позволяет существенно уменьшить белковую нагрузку на следующих этапах очистки [11].

При проведении эксклюзионной хроматографии необходимо выбрать сорбент с таким диапазоном фракционирования, который с хорошими показателями по выходу целевого продукта позволит снизить также и содержание балластных белков на 80–90% [12]. Осветляющая фильтрация, ультрафильтрация и эксклюзионная хроматография позволяют существенно сократить содержание балластных белков, но эти технологические процессы не всегда обеспечивают приемлемый уровень очистки от остаточной клеточной ДНК.

Существует вероятность того, что остаточная клеточная ДНК передаст либо активированный онкоген(ы), либо потенциально инфекционную вирусную ДНК реципиентам продукта, особенно если биологический продукт произведен в клеточной линии, обладающей онкогенным потенциалом [13]. Нет однозначных данных об онкогенном потенциале клеточной линии Vero. Результаты одних исследований говорят о потенциальной онкогенной эволюции клеток Vero, проявляемых *in vitro*, начиная уже со 131 пассажа, в то время как другие – об отсутствии онкогенных признаков вплоть до 160 пассажа [14]. ВОЗ допускает использование клеток аттестованных банков культуры Vero до 150 пассажа [15].

Содержание остаточной ДНК клеток-производителей не должно превышать 10 нг в разовой дозе, рекомендованной для человека [16]. Такое низкое содержание остаточной клеточной ДНК требует включения специальной стадии очистки вакцинного препарата – ионообменной хроматографии (ИОХ) [6,17,18]. **Цель исследования** – подбор сорбентов и реагентов для ионообменной хроматографии, проводимой с целью снижения количества технологических примесей при производстве инактивированной вакцины против полиомиелита.

## Материалы и методы

### Получение вирусного концентрата

В качестве клеточной системы использовали культуру клеток линии Vero, полученную от ВОЗ (Швейцария). Партии культуры-производителя готовили из клеточного пула аттестованного рабочего банка клеток Vero. Культуры использовали до 149 уровня пассажа. Клетки выращивали на среде Игла МЕМ (ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН») с добавлением 5% сыворотки крови эмбрионов коров (ООО «БиолоТ», Санкт-Петербург).

Для получения вирусных суспензий культуру-производитель заражали полиовирусом 1 типа (штамм Сэбина LSc 2ab), 2 типа (штамм Сэбина P712 Ch 2ab) и 3 типа (штамм Сэбина Leon 12a<sub>1</sub>b). Множественность заражения составляла  $0,02 \pm 0,01$  ТЦД<sub>50</sub>/клетка.

Для получения серий вакцинного препарата клеточную и вирусную биомассу нарабатывали в роллерных бутылках объемом 1 л, а также в биореакторах BIOFLO 510 (New Brunswick Scientific, США), XDR-50 Xcellerex (Cytiva, США), BIostat STR 200 (Sartorius Stedim Biotech, Франция) на микроносителях Cytodex 1 и Cytodex 3 (Cytiva). Осветляющую и стерилизующую фильтрацию вирусосодержащих жидкостей проводили через каскад нейлоновых фильтров с размерами пор 0,45 и 0,22 мкм (Pall Corporation) после предварительной очистки от частиц микроносителя с помощью фильтра из нержавеющей стали (размер пор 70 мкм). Затем вирусосодержащие жидкости концентрировали при помощи модульной настольной тангенциальной ультрафильтрационной системы (Sartoflow Advanced,

## Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

Sartorius Stedim Biotech) через мембраны из полиэфирсульфона с границами отсечения 50 кДа или 100 кДа (Sartorius Stedim Biotech).

### Хроматография: гель-фильтрация.

Для проведения гель-фильтрации (ГФ) использовали хроматограф АКТА pure 150M (Cytiva). Хроматографические колонки HiScale 26/40 (Cytiva) и ХК 50/100 (Cytiva) были упакованы сорбентом для эксклюзионной хроматографии WorkBeads 40/1000 SEC (Bio-Works, Швеция). Нагрузка составляла 5% от объема колонки. Оптическую плотность фракций определяли при двух длинах волн – 260 и 280 нм. В качестве элюента для получения очищенного концентрата вируса в бессолевым буферном растворе применяли 0,04 М натрий фосфатный буферный раствор, pH 7,2 ± 0,1 (раствор 1), для получения очищенного концентрата в солевом буферном растворе применяли – 0,04 М натрий фосфатный буферный раствор, pH 7,2 ± 0,1, содержащий 0,1М натрия хлорида (раствор 2). Скорость потока и условия регенерации были выбраны согласно рекомендациям производителя сорбента [19].

### Контроль качества

#### Определение концентрации D-антигена

Концентрацию D-антигена полиовируса определяли методом твердофазного ИФА в «сэндвич» варианте, разработанным в ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М. П. Чумакова РАН» [20].

#### Определение концентрации общего белка

Концентрацию общего белка в вирусных препаратах определяли по методике Лоури без осаждения согласно ОФС.1.2.3.0012.15. Определение белка. Государственная Фармакопея Российской Федерации XIV, том I.

#### Определение концентрации остаточной клеточной ДНК

Концентрацию остаточной клеточной ДНК в вирусных препаратах определяли с помощью ПЦР в реальном времени. Этот метод основан на измерении концентрации ДНК относительно количества копий гена актина в стандартном и исследуемом препарате. Выделение геномной ДНК проводили на колонках К-СОРБ (Синтол, Москва) согласно инструкции производителя, после чего определяли концентрацию ДНК в пробах с помощью ПЦР в реальном времени, используя реактивы TaqMan (Синтол, Москва). Для этого готовили реакционную смесь следующего состава: вода, 11,2 мкл; dNTP mix 2.5 мМ, – 2,5 мкл; MgCl – 25 мМ – 2,5 мкл; 10 – ПЦР Буфер 5 мкл; прямой и обратный праймер (Евроген, Москва) 10 пкмоль/мл по 0,5 мкл; Зонд Р 10 пкмоль/мл 0,1 мкл; Taq-полимераза 0,2 мкл. После этого реакционную смесь тщательно перемешивали, сбрасывали капли с помощью короткого центрифугирования и помещали пробирки с реакционной смесью в систему для ПЦР в реальном времени QuantStudio 5 Real-Time. При работе

использовали канал детекции флуоресценции для красителя FAM. ПЦР проводили по следующему протоколу: 1) экспозиция 6 мин при 95°C; 2) проведение 40 реакционных циклов: 95 °С – 20 секунд, 60 °С – 40 минут. По значениям, полученным для стандартного образца, строили калибровочную кривую зависимости десятичного логарифма концентрации ДНК от величины порогового цикла. По кривой зависимости рассчитывали значение концентрации остаточной клеточной ДНК для исследуемых препаратов.

#### Определение содержания белков клеток Vero

Содержание белков клеток Vero в вирусных препаратах определяли методом иммуноблоттинга при помощи специфичных антител.

К пробе объёмом 200 мкл добавляли 200 мкл 2-кратного буфера для образцов (20% глицерина, 100мМ Трис-НСI (pH 6,8), 200 мМ β-мекаптоэтанола, 2% раствор лаурилсульфата натрия, бромфеноловый синий 0,01%), тщательно перемешивали и инкубировали при 95 °С 5 мин. Готовые пробы подвергали электрофорезу по методу Лэмли согласно ОФС.1.2.3.0023.15. Электрофорез в полиакриламидном геле, Государственная Фармакопея Российской Федерации XIV, том I. Разделённые в полиакриламидном геле белки переносили на нитроцеллюлозную мембрану (BioRad, США). Свободные сайты на мембране блокировали в буфере с сухим обезжиренным молоком (50 мМ Трис-буфер pH 7,6, 150 мМ натрия хлорида, 0,05% твин-20, 5% сухое обезжиренное молоко) в течение 1 часа. Затем в буфер для блокировки добавляли специфичные антитела к клеткам Vero, полученные в ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М. П. Чумакова РАН», в разведении 1:400. После инкубации с первичными антителами мембрану промывали 3 раза по 5 минут в буфере для блокировки без молока и помещали на 1 час в раствор вторичных антител (anti-Rabbit IgG, Promega, США) в буфере для блокировки в разведении 1:2500. Затем мембрану промывали 3 раза по 5 минут в буфере для блокировки без молока и визуализировали с помощью набора реактивов ECL-Plus (Cytiva) согласно рекомендациям производителя. Хемилюминесцентное излучение регистрировали экспонированием на рентгеновскую пленку.

#### Расчёт степени очистки от примесей и степени извлечения целевого антигена

Для оценки эффективности проведения ионообменной хроматографии определяли степень очистки фракций от балластных белков (1), степень очистки фракций от остаточной клеточной ДНК (2) и степень извлечения целевого антигена (3) рассчитывали по формулам:

$$CO_{\text{ББ}} = 100 - \frac{C_{\text{об_иох}} \times V_{\text{иох}}}{C_{\text{об_гф}} \times V_{\text{гф}}} \times 100, (1)$$

$$CO_{\text{ДНК}} = 100 - \frac{C_{\text{ДНК\_ИОХ}} \times V_{\text{ИОХ}}}{C_{\text{ДНК\_ГФ}} \times V_{\text{ГФ}}} \times 100, (2)$$

$$СИ = \frac{C_{\text{D-AG\_ИОХ}} \times V_{\text{ИОХ}}}{C_{\text{D-AG\_ГФ}} \times V_{\text{ГФ}}} \times 100, (3)$$

где  $CO_{\text{ББ}}$  – степень очистки от балластных белков, %;  
 $CO_{\text{ДНК}}$  – степень очистки от остаточной клеточной ДНК, %;

СИ – степень извлечения, %;

$C_{\text{ОБ\_ИОХ}}$  – концентрация общего белка в очищенном концентрате полиовируса после ионообменной хроматографии, мкг/мл;

$C_{\text{ДНК\_ИОХ}}$  – концентрация остаточной клеточной ДНК в очищенном концентрате полиовируса после ионообменной хроматографии, мкг/мл;

$C_{\text{D-AG\_ГФ}}$  – концентрация D-антигена в фракции очищенного концентрата полиовируса после ионообменной хроматографии, D-АГ/мл;

$V_{\text{ИОХ}}$  – объём фракции очищенного концентрата полиовируса после ионообменной хроматографии, мл;

$C_{\text{ОБ\_ГФ}}$  – концентрация общего белка в концентрате полиовируса после гель-фильтрации, мкг/мл;

$C_{\text{ДНК\_ГФ}}$  – концентрация остаточной клеточной ДНК в концентрате полиовируса после гель-фильтрации, мкг/мл;

$C_{\text{D-AG\_ГФ}}$  – концентрация D-антигена в концентрате полиовируса после гель-фильтрации, D-АГ/мл;

$V_{\text{ГФ}}$  – объём концентрата полиовируса после гель-фильтрации, мл.

#### Статистический анализ

Для всех данных применяли описательную статистику: данные были проверены на соответствие закону нормального распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка. Так как данные не соответствовали закону нормального распределения, рассчитывали медиану (Me) и квартильный размах (Q1; Q3), представленные в таблицах и на диаграммах.

При попарном сравнении непараметрических данных применяли критерий Манна-Уитни. Различия определяли при уровне значимости

$p < 0,05$ . Статистический анализ выполняли с помощью лицензионного программного обеспечения OriginPro 8 (OriginLab Corp., США).

#### Результаты и обсуждение

Для градиента на линии А1 был установлен 0,04 М натрий фосфатный буферный раствор, pH  $7,2 \pm 0,1$  (раствор 1) и на линии В1 был установлен – 0,04 М натрий фосфатный буферный раствор, pH  $7,2 \pm 0,1$ , содержащий 1М натрия хлорида (раствор 3). Градиентная хроматография была выполнена дважды на разных сериях концентратов (серия № 1 и № 2) полиовируса 2 типа, которые были получены с помощью раствора 1 на гель-фильтрации. Затем при подобранном с помощью градиентной хроматографии буферном растворе (раствор 2) была проведена ионообменная хроматография трёх серий концентратов полиовируса 2 типа, полученных с помощью раствора 2 на гель-фильтрации. Ионообменная хроматография была выполнена на колонках HiPrep Q FF 16/10 и HiPrep DEAE FF 16/10, а также на колонке HiTrap Capto DEAE 4 5 мл (Cytiva). Сорбент Capto DEAE является аналогом сорбента DEAE Sepharose FF, но обладает большей ионной ёмкостью. Характеристики сорбентов представлены в таблице 1. Ввод концентрата полиовируса выполняли через петлю объёмом 10 мл (Cytiva). Хроматографические очистки проводились при скорости потока 2 мл/мин. Оптическую плотность фракций определяли при двух длинах волн – 260 и 280 нм. Скорость потока и условия регенерации были выбраны согласно рекомендациям производителя сорбента [21,22].

На рисунках 1а и 1б представлены хроматограммы градиентной хроматографии на сорбенте DEAE Sepharose FF серии № 1 и серии № 2 соответственно. Результаты хроматографических очисток представлены в таблице 2.1. и 2.2.

На рисунках 2а и 2б представлены хроматограммы градиентной хроматографии на сорбенте Q Sepharose FF серии № 1 и серии № 2 соответственно. Результаты хроматографических очисток представлены в таблицах 3.1. и 3.2.

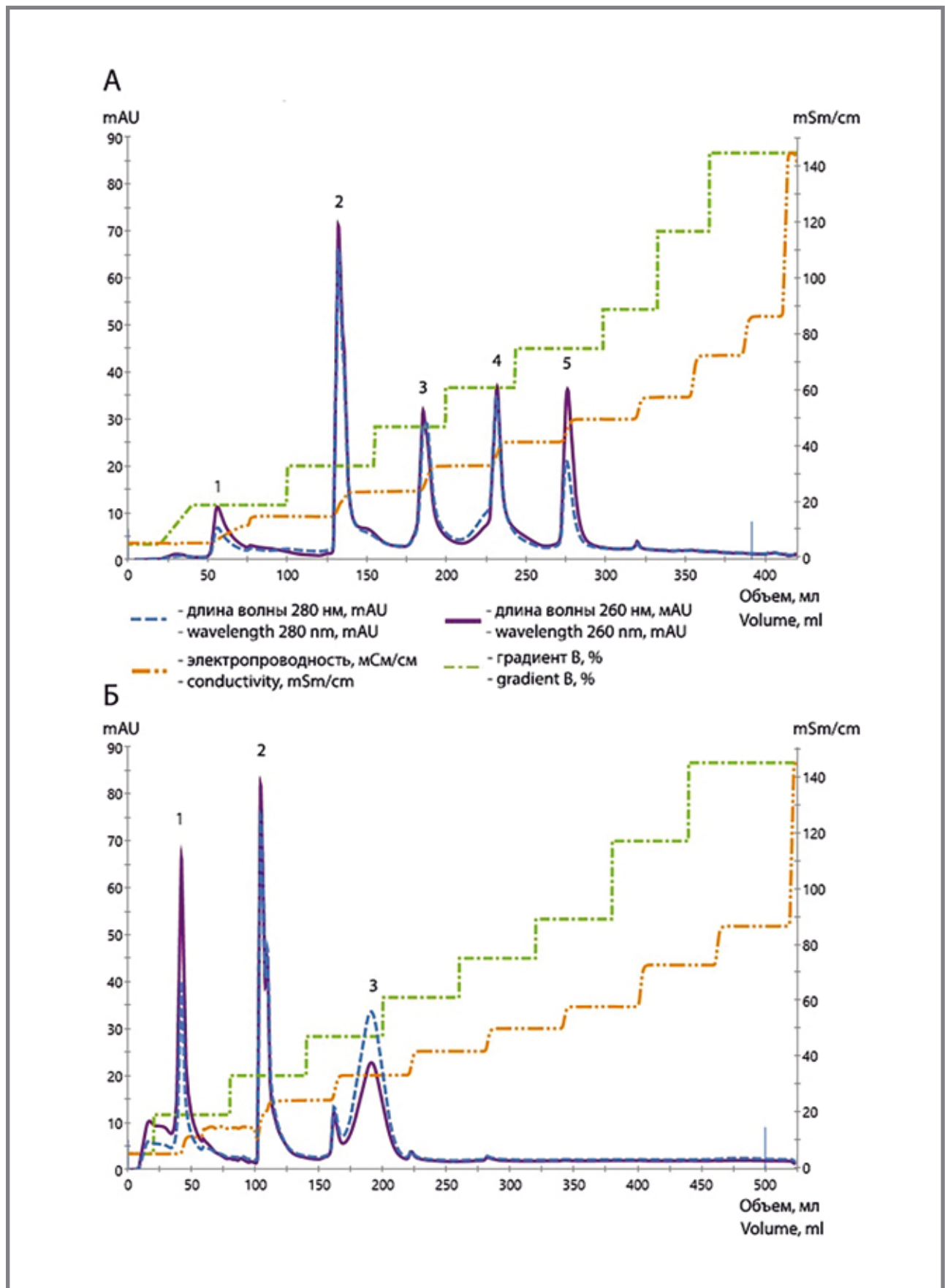
При нанесении концентратов, полученных с помощью раствора 1 на гель-фильтрации, на уравновешенные также раствором 1 колонки с сорбентами

Таблица 1. Характеристика сорбентов  
 Table 1. Characteristics of resins

Сорбент Resin	Тип ионо-обменника Ion exchange type	Ионная ёмкость, ммоль Cl/ мл сорбента Ionic capacity, mmol/ml resin	Средний размер частиц сорбента, мкм Average particle size of resin, µm
DEAE Sepharose FF (Cytiva)	Слабый Weak	0,11–0,16	90
Q Sepharose FF (Cytiva)	Сильный Strong	0,18–0,25	90
Capto DEAE (Cytiva)	Слабый Weak	0,29–0,35	90

Рисунок 1. Градиентная ионообменная хроматография на сорбенте DEAE Sepharose FF концентрата полиовируса 2 типа серии № 1 (А) и № 2 (Б)

Figure 1. The gradient ion exchange chromatography on the resin DEAE Sepharose FF of the concentrate of poliovirus type 2 batches № 1 (A) and № 2 (Б)





**Таблица 2.1. Результаты градиентной ионообменной хроматографии на сорбенте DEAE Sepharose FF концентрата полиовируса 2 типа серии № 1**

**Table 2.1. The results of gradient ion exchange chromatography on the resin DEAE Sepharose FF of the concentrate of poliovirus type 2 batch № 1**

Номер пика Peak number	Концентрация натрия хлорида при элюировании пика The concentration of sodium chloride during peak elution	Степень извлечения, % Recovery, %	Степень очистки от балластных белков, % Degree of purification from ballast proteins, %	Степень очистки от остаточной клеточной ДНК, % Degree of purification from residual cellular DNA, %
1	100 мМ	14,4	95,2	100,0
2	200 мМ	2,2	84,0	100,0
3	300мМ	1,3	81,0	100,0
4	400 мМ	0,9	94,4	99,3
5	500 мМ	0,6	99,2	92,1

**Таблица 2.2. Результаты градиентной ионообменной хроматографии на сорбенте DEAE Sepharose FF концентрата полиовируса 2 типа серии № 2**

**Table 2.2. The results of gradient ion exchange chromatography on the resin DEAE Sepharose FF of the concentrate of poliovirus type 2 batch № 2**

Номер пика Peak number	Концентрация натрия хлорида при элюировании пика The concentration of sodium chloride during peak elution	Степень извлечения, % Recovery, %	Степень очистки от балластных белков, % Degree of purification from ballast proteins, %	Степень очистки от остаточной клеточной ДНК, % Degree of purification from residual cellular DNA, %
1	100 мМ	20,7	95,7	100,0
2	200 мМ	1,3	81,2	92,7
3	300мМ	0,0	86,7	87,7

**Таблица 3.1. Результаты градиентной ионообменной хроматографии на сорбенте Q Sepharose FF концентрата полиовируса 2 типа серии № 1**

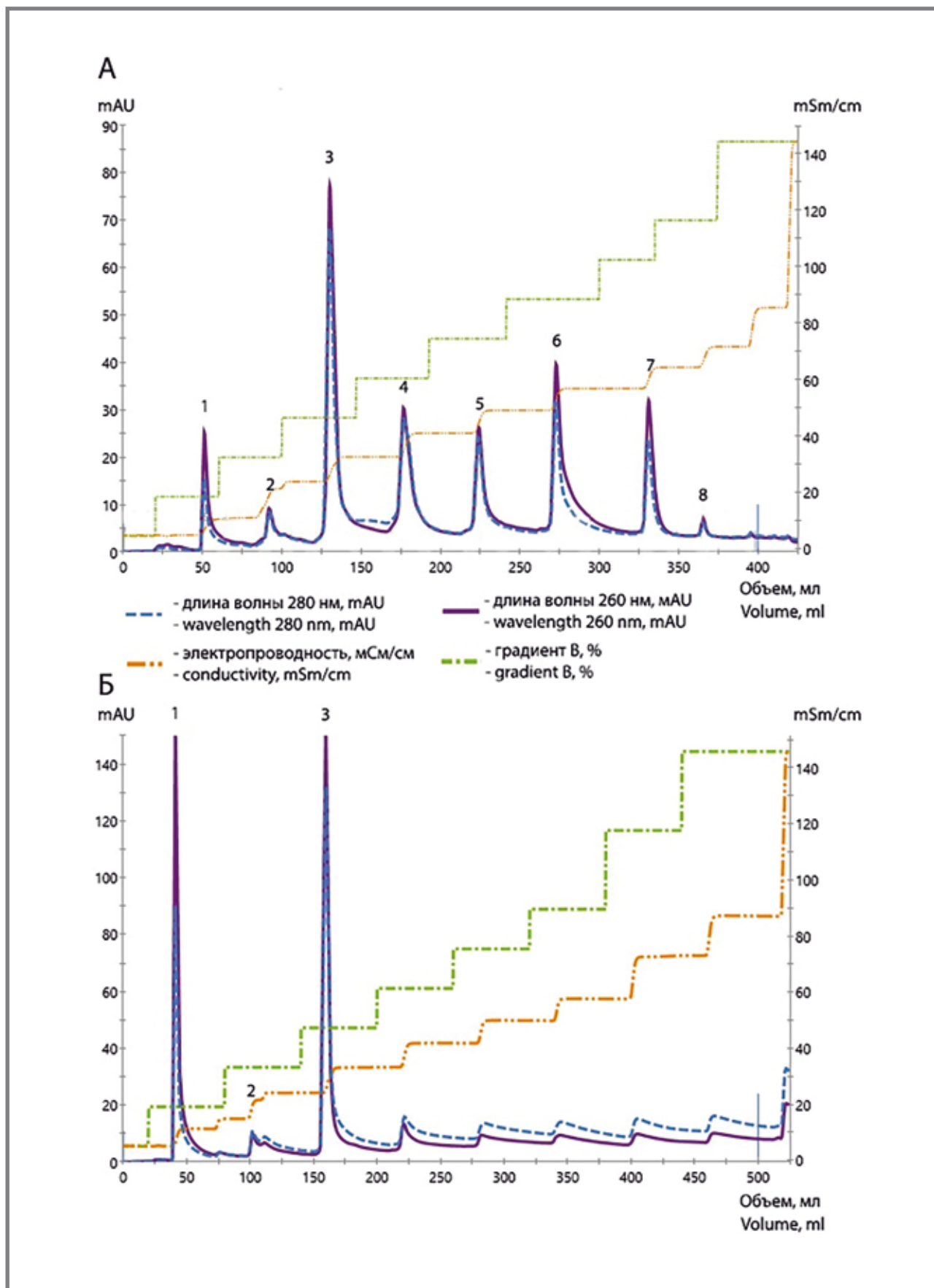
**Table 3.1. The results of gradient ion exchange chromatography on the resin Q Sepharose FF of the concentrate of poliovirus type 2 batch № 1**

Номер пика Peak number	Концентрация натрия хлорида при элюировании пика The concentration of sodium chloride during peak elution	Степень извлечения, % Recovery, %	Степень очистки от балластных белков, % Degree of purification from ballast proteins, %	Степень очистки от остаточной клеточной ДНК, % Degree of purification from residual cellular DNA, %
1	100 мМ	8,4	96,4	100,0
2	200 мМ	5,1	95,3	100,0
3	300мМ	3,8	85,5	100,0
4	400 мМ	1,9	88,4	100,0
5	500 мМ	0,7	91,6	100,0
6	600 мМ	0,7	94,1	99,6
7	700 мМ	0,6	96,2	97,1
8	800 мМ	0,0	99,1	100,0

DEAE Sepharose FF и Q Sepharose FF, происходит связывание D-антигена с сорбентами. Элюирование D-антигена начинается только с увеличением концентрации натрия хлорида в элюирующем буферном растворе. Данные, представленные в таблицах 2.1., 2.2., 3.1. и 3.2. показывают, что фракции, полученные

с концентрацией 100 мМ натрия хлорида в элюирующем растворе, содержат наибольшее количество D-антигена при минимальных показателях присутствия балластных белков и остаточной клеточной ДНК. Увеличение концентрации натрия хлорида в буферном растворе приводит к увеличению

**Рисунок 2. Градиентная ионообменная хроматография на сорбенте Q Sepharose FF концентрата полиовируса 2 типа серии № 1 (А) и № 2 (Б)**  
**Figure 2. The gradient ion exchange chromatography on the resin Q Sepharose FF of the concentrate of poliovirus type 2 batches № 1 (A) and № 2 (Б)**



**Таблица 3.2. Результаты градиентной ионообменной хроматографии на сорбенте Q Sepharose FF концентрата полиовируса 2 типа серии № 2**

**Table 3.2. The results of gradient ion exchange chromatography on the resin Q Sepharose FF of the concentrate of poliovirus type 2 batch № 2**

Номер пика Peak number	Концентрация натрия хлорида при элюировании пика The concentration of sodium chloride during peak elution	Степень извлечения, % Recovery, %	Степень очистки от балластных белков, % Degree of purification from ballast proteins, %	Степень очистки от остаточной клеточной ДНК, % Degree of purification from residual cellular DNA, %
1	100 мМ	30,7	92,5	100,0
2	200 мМ	2,7	88,3	100,0
3	300 мМ	0,7	70,1	85,5

содержания балластных белков и остаточной клеточной ДНК во фракциях. Дальнейшие эксперименты проводили с применением раствора 2 в качестве элюирующего буферного раствора.

Результаты очистки трёх серий концентратов полиовируса (табл. 4), подтвердили эффективность ионообменной хроматографии, когда в качестве элюирующего раствора применяли натрий фосфатный буферный раствор, содержащий 100 мМ натрия хлорида. Высокая степень очистки от балластных белков и остаточной клеточной ДНК при сохранении наибольшей степени извлечения целевого продукта (т.е. максимальное содержание D-антигена) была достигнута при очистке концентратов полиовируса 2 типа на сорбенте Capto DEAE (Cytiva).

Было проведено более 80 экспериментов по очистке концентратов полиовируса 1 типа, 2 типа и 3 типа на сорбенте Capto DEAE (Cytiva), а также на сорбентах DEAE Sepharose FF производства Cytiva и Bio-Works. Сорбенты DEAE Sepharose FF (Cytiva) и DEAE Sepharose FF (Bio-Works) обладают одинаковой ионной ёмкостью и являются аналогами сорбенту Capto DEAE, но с меньшей ионной

ёмкостью. Результаты экспериментов представлены на рисунке 3 и в таблице 5.

Медиана степени извлечения на сорбенте Capto DEAE выше в сравнении с сорбентами DEAE Sepharose FF для полиовируса 1 типа, но между сорбентами нет статистически значимого различия ( $p > 0,05$ ).

Медиана степени извлечения на сорбенте Capto DEAE выше в сравнении с сорбентами DEAE Sepharose FF для полиовируса 2 типа. Также можно отметить, что между сорбентами DEAE Sepharose FF двух производителей нет статистически значимого различия ( $p > 0,05$ ), но есть статистически значимое различие между сорбентами DEAE Sepharose FF (Cytiva) и Capto DEAE ( $p < 0,05$ ).

Для полиовируса 3 типа медиана степени извлечения выше на сорбенте DEAE Sepharose FF (Bio-Works). При этом степень извлечения на всех трёх сорбентах имеет статистически значимое различие ( $p < 0,05$ ). Также наблюдается статистически значимое различие между степенью извлечения полиовируса 3 типа и степенью извлечения полиовируса 1 типа ( $p < 0,05$ ).

При контроле качества очищенных концентратов полиовирусов 1 типа, 2 типа и 3 типа

**Таблица 4. Результаты очистки трёх серий концентратов полиовируса 2 типа**

**Table 4. Purification results of three batches of poliovirus type 2 concentrates**

Сорбент Resin	Номер серии Batch number	Степень извлечения, % Recovery, %	Степень очистки от балластных белков, % Degree of purification from ballast proteins, %	Степень очистки от остаточной клеточной ДНК, % Degree of purification from residual cellular DNA, %
DEAE Sepharose FF (Cytiva)	3	47,82	92,94	98,09
	4	42,29	97,21	99,93
	5	39,28	95,81	
Q Sepharose FF (Cytiva)	3	49,01	95,29	98,70
	4	50,26	97,01	99,98
	5	42,21	96,55	
Capto DEAE (Cytiva)	3	58,74	92,79	100,00
	4	66,47	97,34	99,97
	5	67,67	94,48	

Рисунок 3. Результаты ионообменной хроматографии концентратов полиовируса 1 типа, 2 типа и 3 типа на трёх сорбентах по показателю степени извлечения, представленные в виде медианы (Median) и интерквартильного размаха (Q1-Q3)

Figure 3. The results of ion-exchange chromatography of concentrates of type 1, type 2 and type 3 poliovirus on three resins in terms of the recovery presented in the form of a median (Median) and interquartile range (Q1-Q3)

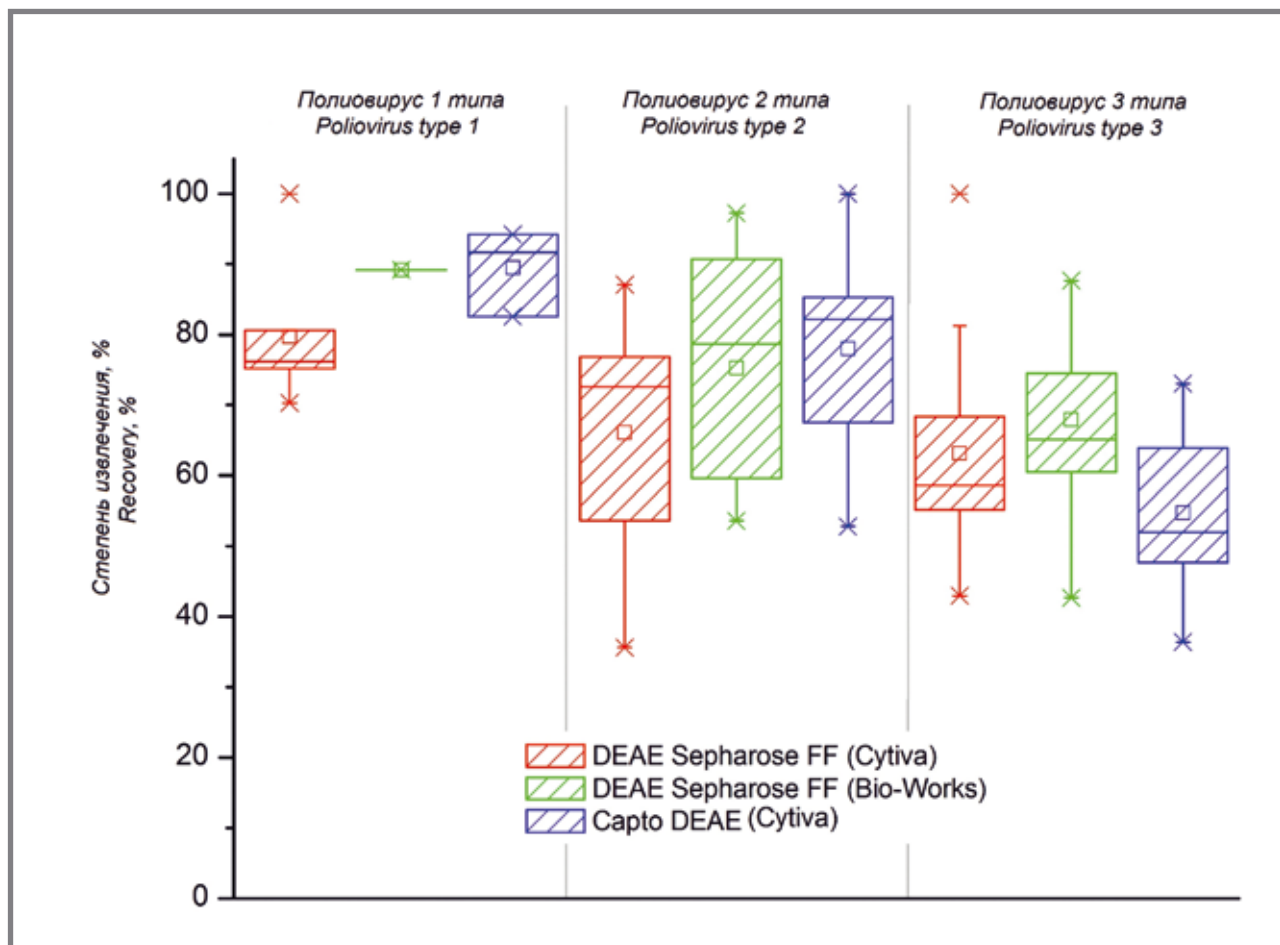


Таблица 5. Результаты ионообменной хроматографии концентратов полиовируса 1 типа, 2 типа и 3 типа на трёх сорбентах

Table 5. Results of ion exchange chromatography of type 1, type 2 and type 3 poliovirus concentrates on three resins

Сорбент Resin	Тип полиовируса Poliovirus type					
	1 тип Type 1		2 тип Type 2		3 тип Type 3	
	Количество опытов Number of experiments	Степень извлечения, % Recovery, % Me (Q1;Q3)	Количество опытов Number of experiments	Степень извлечения, % Recovery, % Me (Q1;Q3)	Количество опытов Number of experiments	Степень извлечения, % Recovery, % Me (Q1;Q3)
DEAE Sepharose FF (Cytiva)	6	76,15 (75,18;80,61)	14	72,59 (53,62;76,84)	19	58,57 (55,16;68,36)
DEAE Sepharose FF (Bio-Works)	1	89,17	7	78,71 (59,57;90,72)	11	65,09 (60,51;74,52)
Capto DEAE (Cytiva)	3	91,67 (82,57;94,21)	13	82,17 (67,49;85,31)	14	51,96 (47,69;63,88)

помимо анализа на общий белок проводили анализ на наличие белков клеток Vero. Для этого использовали образцы концентратов полиовирусов 1, 2 и 3 типов после гель-фильтрации, очищенных концентратов всех трёх типов полиовируса

после стадии ионообменной хроматографии, а также образец серии инактивированной трёхвалентной вакцины против полиомиелита. Образцы анализировали в денатурирующих условиях в иммуноблоте с использованием специфической



поликлональной сыворотки к белкам клеток Vero. Результаты представлены на рисунке 4. Как видно на рисунке 4, в образцах концентрата полиовируса 2 типа после гель-фильтрации выявляются клеточные белки, а в образцах очищенного концентрата полиовируса после ионообменной хроматографии клеточные белки не выявлены.

При разработке инактивированных вакцин, применяемых как отдельный препарат или входящих в состав комбинированных вакцин, необходимо учитывать системы экспрессии, используемые при производстве каждого из таких компонентов. Роль систем экспрессии определяется тем, что от них напрямую зависит как содержание белков клеток-продуцентов, так и их ДНК в вакцинах. Суммарное содержание таких компонентов из разных систем экспрессии может непосредственно влиять на безопасность уже самих комбинированных вакцин. Так, показано, что два клеточных онкогена при совместной инокуляции индуцировали саркомы у мышей двух разных линий [13].

В свете этих данных включение в технологию изготовления вакцинных препаратов, в частности инактивированной вакцины против полиомиелита, стадии очистки препаратов методом ионообменной хроматографии является, на наш взгляд, вполне оправданным для повышения безопасности как самой вакцины, так и, в случае применения ее в составе разных комбинированных вакцин, безопасности последних.

Анализ результатов градиентной ионообменной хроматографии на разных сорбентах концентратов полиовируса 2 типа показал, что элюирование

D-антигена начинается с увеличением концентрации натрия хлорида в элюирующем буферном растворе. Причем фракции, полученные с концентрацией 100 мМ натрия хлорида в элюирующем растворе, отличались высоким содержанием D-антигена и высокой степенью очистки от балластных белков и остаточной клеточной ДНК (табл. 2.1, 2.2, 3.1, 3.2). На основании этих данных можно предположить, что концентрация 100 мМ натрия хлорида в буферном растворе является оптимальной для очистки концентрата полиовируса от балластных белков и остаточной клеточной ДНК.

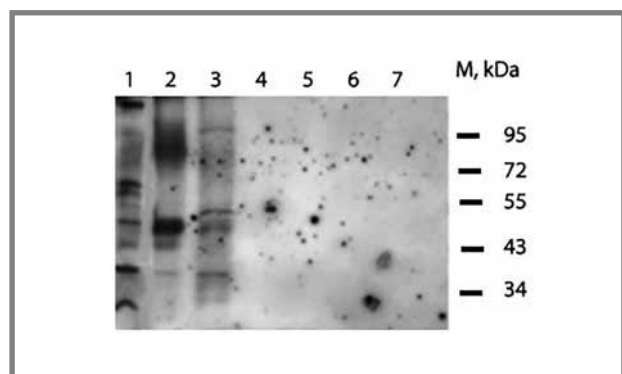
В следующей серии экспериментов было показано, что при использовании в качестве сорбента Carpto DEAE при очистке концентратов полиовирусов 1 и 2 типа показатели степени извлечения для обоих вирусных препаратов были высокими, т.е. содержание в них D-антигена было относительно высоким. В случае очистки концентратов полиовируса 3 типа оба показателя были значительно ниже показателей для 1 и 2 типов вируса.

При проведении ионообменной хроматографии на сорбентах DEAE Sepharose FF и Carpto DEAE сорбент имеет положительный заряд. Остаточная клеточная ДНК и балластные белки имеют отрицательный заряд, за счёт чего происходит адсорбция технологических примесей (рис. 5).

По данным Y. Thomassen et al., изоэлектрическая точка полиовирусов 1 типа, 2 типа и 3 типа вакцинных штаммов Сэбина составляет 7,4, 7,2 и 6,3 соответственно [23]. По-видимому, при pH=7,2 полиовирусы 1 типа и 2 типа имеют слабые заряды, что обуславливает высокую степень извлечения. При pH=7,2 полиовирус 3 типа имеет отрицательный заряд, как следствие, происходит частичная адсорбция вируса при проведении ионообменной хроматографии. Отрицательный заряд полиовируса 3 типа при pH=7,2 обуславливает

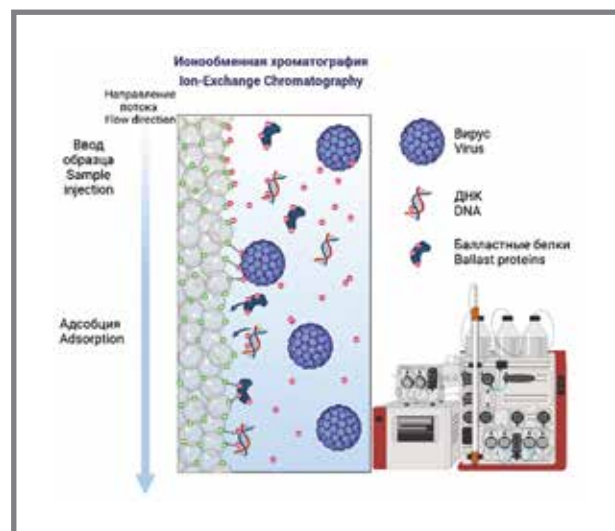
**Рисунок 4. Детекция белков клеток Vero методом иммуноблоттинга в образцах: 1 – концентрат полиовируса 2 типа после ГФ; 2 – концентрат полиовируса 1 типа после ГФ; 3 – концентрат полиовируса 3 типа после ГФ; 4 – очищенный концентрат полиовируса 1 типа после ИОХ; 5 – очищенный концентрат полиовируса 2 типа после ИОХ; 6 – очищенный концентрат полиовируса 3 типа после ИОХ; 7 – инактивированная вакцина против полиомиелита**

**Figure 4. Detection of Vero cell proteins by immunoblotting in samples: 1 – poliovirus concentrate type 2 after GF; 2 – poliovirus concentrate type 1 after GF; 3 – poliovirus concentrate type 3 after GF; 4 – purified poliovirus concentrate type 1 after IEC; 5 – purified poliovirus concentrate type 2 after IEC; 6 – purified poliovirus concentrate type 3 after IEC; 7 – inactivated poliovirus vaccine**



**Рисунок 5. Ионообменная хроматография полиовируса (рисунок получен с помощью biorender.com)**

**Figure 5. Ion-exchange chromatography of poliovirus (courtesy biorender.com)**



видимо и разницу в степени извлечения на сорбентах DEAE Sepharose FF и Capto DEAE. Сорбент Capto DEAE имеет большую ионную силу в сравнении с сорбентом DEAE Sepharose FF, поэтому происходит большая адсорбция полиовируса 3 типа и, как следствие, отмечаются самые низкие показатели степени извлечения. Сорбент DEAE Sepharose FF имеет меньшую ионную силу в сравнении с сорбентом Capto DEAE, вследствие чего адсорбция вируса менее выражена, а показатель степени извлечения выше.

Вакцинация по-прежнему остаётся наиболее эффективной и экономичной мерой профилактики инфекционных заболеваний. Однако с появлением новых опасных инфекционных заболеваний разработка, производство, внедрение вакцин против этих заболеваний, выполнение и проведение необходимых профилактических мероприятий могут столкнуться с рядом проблем [24]. Одним из наиболее эффективных способов решения этой проблемы может стать широкое использование в профилактической медицине комбинированных вакцин. Всемирная организация здравоохранения разделила комбинированные вакцины на два типа: (1) вакцины, содержащие разные штаммы или серотипы одного и того же возбудителя, предотвращающие одно инфекционное заболевание [24], например, вакцины против полиомиелита [7]; (2) вакцины, содержащие антигены нескольких возбудителей в одном препарате

и, соответственно, защищающие от вызываемых ими заболеваний [24], например, шестивалентная вакцина Инфанрикс Гекса против дифтерии, коклюша, столбняка, полиомиелита, гемофильной инфекции и гепатита В [25]. Возможность оперативного и одномоментного проведения такими вакцинами профилактических прививок от нескольких инфекционных агентов обеспечивает не только высокий охват населения, но и даёт существенный экономический результат [24,26–29].

### Заключение

Применение предложенных нами модификаций очистки концентратов штаммов Сэбина вируса полиомиелита 1, 2 и 3 типов с помощью ионообменной хроматографии позволяют получать инактивированные вирусные препараты, отвечающие требованиям ВОЗ и Европейской Фармакопеи как по биохимическим показателям (содержание ДНК клеток-продуцентов и содержание балластных белков, в том числе белки клеток-продуцентов), так и по показателю специфической активности (содержание D-антигена). Кроме того, дополнительная очистка препаратов с использованием ионообменной хроматографии позволяет снизить содержание остаточной клеточной ДНК практически до нуля, что делает инактивированную вакцину против полиомиелита наиболее привлекательной для включения её в состав разных комбинированных вакцин.

### Литература

1. Опимак И. Эдвард Дженнер и история вакцинации. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2018. С. 77–81. doi:10.31556/2219-0678.2018.34.4.077-081.
2. Wang X, Hunter A, Mozier N. Host Cell Proteins in Biologicals Development: Identification, Quantitation and Risk Assessment. *Biotechnology and Bioengineering*. 2009; Vol. 103, No. 3. P. 446–458. doi: 10.1002/bit.22304.
3. Язшис Г, Линдског Э, Лаки К и др. Биофармацевтическое производство. Разработка, проектирование и внедрение производственных процессов. Издательство Профессия; 2020.
4. Pilely K, Johansen M, Lund R, et al. Monitoring process-related impurities in biologics – host cell protein analysis. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2022. N.414. P. 747–758. doi: 10.1007/s00216-021-03648-2.
5. Li M, Qiu Y. A review on current downstream bio-processing technology of vaccine products. *Vaccine*. 2013. N31. P. 1264–1267. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.12.056.
6. Montagnon B. Polio and rabies vaccines produced in continuous cell lines: a reality for Vero cell line. - In: *Continuous Cell Lines as substrates for biologicals*. Dev. Biol. Stand. 1989. N70. P. 27–47.
7. Piniava A, et al. Immunogenicity and safety of inactivated sabin-strain polio vaccine «PoliovacSin»: Clinical trials phase I and II. *Vaccines*. 2021. N9. P. 565. https://doi.org/10.3390/vaccines9060565.
8. Vorovitch M, Grishina K, Volok V, et al. Evervac: phase I/II study of immunogenicity and safety of a new adjuvant-free TBE vaccine cultivated in Vero cell culture. *Human Vaccines and Immunotherapeutics*. 2020. N16. P. 2123–2130. doi: 10.1080/21645515.2020.1757990.
9. Pato T, Souza M, Mattos D, et al. Purification of yellow fever virus produced in Vero cells for inactivated vaccine manufacture. *Vaccine*. 2019. N37. P. 3214–3220. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.04.077.
10. Tiwari M, Parida M, Santhosh S, et al. Assessment of immunogenic potential of Vero adapted formalin inactivated vaccine derived from novel ECSA genotype of Chikungunya virus. *Vaccine*. 2009. N27. P. 2513–2522. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.02.062.
11. Kovpak A, Ivin Y, Piniava A, et al. Application of ultrafiltration membranes for purification and concentration of sabin poliovirus type 1. *Zhurnal Mikrobiologii i Immunobiologii*. 2021. Vol.98, N2. P. 135–143. doi: https://doi.org/10.36233/0372-9311-94.
12. Piniava A, Kovpak A, Ivin Y, et al. Selection of Sorbent for Poliovirus Vaccine Strain Concentrate Purification by Gel Filtration. *Biotechnologiya*. 2021. N37. P. 84–94. doi: 10.21519/0234-2758-2021-37-6-84-94.
13. Yang H, Zhang L, Galinski M. A probabilistic model for risk assessment of residual host cell DNA in biological products. *Vaccine*. 2010. N28. P. 3308–3311. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.02.099.
14. Andreani N, Renzi S, Piovani G, et al. Potential neoplastic evolution of Vero cells: in vivo and in vitro characterization. *Cytotechnology*. 2017. N69. P. 741–750. doi: 10.1007/s10616-017-0082-7.
15. Recommendations and guidelines for biological substances used in medicine and other documents. WHO TRS №897, Geneva, 2000.
16. European Pharmacopoeia (Ph. Eur.), 10th ed.; EDQM: Strasbourg, France.
17. Kalbfuss B, Wolff M, Morenweiser R, et al. Purification of cell culture-derived human influenza A virus by size-exclusion and anion-exchange chromatography. *Biotechnology and Bioengineering*. 2007. N96. P. 932–944. doi: 10.1002/bit.21109.
18. Kimia Z, Hosseini S, Taleh S, et al. A novel application of ion exchange chromatography in recombinant hepatitis B vaccine downstream processing: Improving recombinant HBsAg homogeneity by removing associated aggregates. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2019, N1113. P. 20–29. doi: 10.1016/j.jchromb.2019.03.009.
19. INSTRUCTIONS IN 40 300 010. WorkBeads 40 / 100 SEC WorkBeads 40 / 1000 SEC WorkBeads 40 / 1000 SEC WorkBeads Macro SEC. 2020. Bio-Works. Sweden.
20. Иванов А. П., Козлов В. Г., Клебеева Т.Д., и др. Система иммуноферментного анализа на основе специфических антител класса (IgY) из яичных желтков для количественного определения D-антигена в инактивированных полиовирусных вакцинах. *Вопросы вирусологии*. 2014. №59. С. 39–42.
21. Capto S, Capto Q and Capto DEAE Ion exchange resins. Instructions for Use. 2020. Cytiva. Доступно на: https://cdn.cytivalifesciences.com/api/public/content/digi-14017-original
22. CM Sepharose Fast Flow, DEAE Sepharose Fast Flow, Q Sepharose Fast Flow, SP Sepharose Fast Flow Ion Exchange Media. Instructions for Use. 2020. Cytiva. Доступно на: https://cdn.cytivalifesciences.com/api/public/content/digi-13013-original
23. Thomassen Y, Van Eikenhorst G, Van Der Pol L, et al. Isoelectric point determination of live polioviruses by capillary isoelectric focusing with whole column imaging detection. *Anal Chem*. 2013. N85. P. 6089–6094. doi: 10.1021/ac400968g.
24. Liu B, Cao B, Wang C, et al. Immunogenicity and Safety of Childhood Combination Vaccines: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Vaccines (Basel)*. 2022. Vol. 10, N3. P. 472. doi: 10.3390/vaccines10030472.
25. Намазова-Баранова Л. С., Харит С. М., Перминова О. А. и др. Безопасность и иммуногенность полностью жидкой шестивалентной вакцины АКДС-ИПВ-ГенВ-Нив у здоровых детей 1-го года жизни в Российской Федерации. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2019;18(3):28–39. doi: 10.31631/2073-3046-2019-18-3-28-3926.
26. Брико Н. И., Попович Л. Д., Миньлина А. Я. и др. Сравнительная оценка предотвращаемого социально-экономического ущерба при различных подходах к профилактике вакциноуправляемых инфекций в рамках Национального календаря профилактических прививок. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2020;19(1):4–13. doi: 10.31631/2073-3046-2020-19-1-4-13.
27. Суетина И. Г., Иллек Я. Ю., Хлебникова Н. В. и др. Проблема своевременности вакцинации детей раннего возраста и пути ее решения. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2019;18(5):85–91. doi: 10.31631/2073-3046-2019-18-5-85-91.
28. Loiacono M, Pool V, van Aalst R, DTPa combination vaccine use and adherence: A retrospective cohort study. *Vaccine*. 2021. Vol. 39, N7. P. 1064–1071. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.01.009
29. Kurosky S, Davis K, Krishnarajah G. Effect of combination vaccines on completion and compliance of childhood vaccinations in the United States. *Human Vaccines and Immunotherapeutics*. 2017. N13. P. 2494–2502. doi: 10.1080/21645515.2017.1362515

References

1. Opimakh I. Edward Jenner and History of Vaccination. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2018;77–81. doi:10.31556/2219-0678.2018.34.4.077-081.
2. Wang X, Hunter A, Mozier N. Host Cell Proteins in Biologics Development: Identification, Quantitation and Risk Assessment. *Biotechnology and Bioengineering*. 2009; 103(3): 446–458. doi: 10.1002/bit.22304.
3. Jagšćhes G, Lindsog E, Lacki K, et al. Biopharmaceutical production. Development, design and implementation of production processes. Publishing House Proffesia; 2020. (In Russ).
4. Pilely K, Johansen M, Lund R, et al. Monitoring process-related impurities in biologics – host cell protein analysis. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2022; 414:747–758. doi: 10.1007/s00216-021-03648-2.
5. Li M, Qiu Y. A review on current downstream bio-processing technology of vaccine products. *Vaccine*. 2013; 31:1264–1267. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.12.056.
6. Montagnon B. Polio and rabies vaccines produced in continuous cell lines: a reality for Vero cell line. - In: Continuous Cell Lines as substrates for biologicals. *Dev. Biol. Stand.* 1989; 70: 27–47.
7. Pinaeva A, et al. Immunogenicity and safety of inactivated sabin-strain polio vaccine «PoliovacSin»: Clinical trials phase I and II. *Vaccines*. 2021;9:565. https://doi.org/10.3390/vaccines9060565.
8. Vorovitch M, Grishina K, Volok V, et al. Evervac: phase III study of immunogenicity and safety of a new adjuvant-free TBE vaccine cultivated in Vero cell culture. *Human Vaccines and Immunotherapeutics*. 2020; 16: 2123–2130. doi: 10.1080/21645515.2020.1757990.
9. Pato T, Souza M, Mattos D, et al. Purification of yellow fever virus produced in Vero cells for inactivated vaccine manufacture. *Vaccine*. 2019;37:3214–3220. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.04.077.
10. Tiwari M, Parida M, Santhosh S, et al. Assessment of immunogenic potential of Vero adapted formalin inactivated vaccine derived from novel ECSA genotype of Chikungunya virus. *Vaccine*. 2009; 27:2513–2522. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.02.062.
11. Kovpak A, Ivin Y, Pinaeva A, et al. Application of ultrafiltration membranes for purification and concentration of sabin poliovirus type 1. *Zhurnal Mikrobiologii i Immunobiologii*. 2021. 98(2):135–143. doi: https://doi.org/10.36233/0372-9311-94.
12. Pinaeva A, Kovpak A, Ivin Y, et al. Selection of Sorbent for Poliovirus Vaccine Strain Concentrate Purification by Gel Filtration. *Biotechnologiya*. 2021;37:84–94. doi: 10.21519/0234-2758-2021-37-6-84-94.
13. Yang H, Zhang L, Galinski A. A probabilistic model for risk assessment of residual host cell DNA in biological products. *Vaccine*. 2010;28:3308–3311. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.02.099.
14. Andreani N, Renzi S, Piovani G, et al. Potential neoplastic evolution of Vero cells: in vivo and in vitro characterization. *Cytotechnology*. 2017; 69:741–750. doi: 10.1007/s10616-017-0082-7.
15. Recommendations and guidelines for the biological substances used in medicine and other documents. WHO TRS N°897, Geneva, 2000.
16. European Pharmacopoeia (Ph. Eur.), 10th ed.; EDQM: Strasbourg, France.
17. Kalbfuss B, Wolff M, Morenweiser R, et al. Purification of cell culture-derived human influenza A virus by size-exclusion and anion-exchange chromatography. *Biotechnology and Bioengineering*. 2007; 96:932–944. doi: 10.1002/bit.21109.
18. Kimia Z, Hosseini S, Taleh S, et al. A novel application of ion exchange chromatography in recombinant hepatitis B vaccine downstream processing: Improving recombinant HBsAg homogeneity by removing associated aggregates. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2019; 1113:20–29. doi: 10.1016/j.jchromb.2019.03.009.
19. INSTRUCTIONS IN 40 300 010. *WorkBeads 40 / 100 SEC WorkBeads 40 / 1000 SEC WorkBeads 40 / 1000 SEC WorkBeads Macro SEC*. 2020. Bio-Works. Sweden.
20. Ivanov AP, Kozlov VG, Klebleva TD, Ivanova OE, Kiktenko AV. An ELISA system based on the specific class Y (IgY) antibodies from egg yolks for the quantitative determination of D-antigen in inactivated poliovirus vaccines. *Voprosy virusologii*. 2014; 59(6):39–42. (in Russian).
21. 28407452 AG. *Capto Q and Capto DEAE Ion Exchange resins. Instructions for Use*. 2020. Cytiva.
22. 71500964 AH. *CM Sepharose Fast Flow, DEAE Sepharose Fast Flow, Q Sepharose Fast Flow, SP Sepharose Fast Flow Ion Exchange Media. Instructions for Use*. 2020. Cytiva.
23. Thomassen Y, Van Eikenhorst G, Van Der Pol L, et al. Isoelectric point determination of live polioviruses by capillary isoelectric focusing with whole column imaging detection. *Anal Chem*. 2013; 85:6089–6094. doi: 10.1021/acs.009684g. compliance of childhood vaccinations in the United States. *Human Vaccines and Immunotherapeutics*. 2017; 13:2494–2502. doi: 10.1080/21645515.2017.1362515.
24. Liu B, Cao B, Wang C, et al. Immunogenicity and Safety of Childhood Combination Vaccines: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Vaccines (Basel)*. 2022; 10(3):472. doi: 10.3390/vaccines10030472.
25. Namazova-Baranova LS, Kharit SM, Perminova OA et al. Safety and Immunogenicity of Fully Liquid Hexavalent DTaP-IPV-HepB-Hib Vaccine in Healthy Infants in Russian Federation. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019;18(3):28–39 (In Russ.). doi: 10.31631/2073-3046-2019-18-3-28-39.
26. Briko NI, Popovich LD, Mindlin Aya et al. Comparative assessment of preventable socioeconomic damage in different approaches to the prevention of vaccine-controlled infections in the framework of the National vaccination schedule. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020;19(1):4–13 (In Russ.). doi: 10.31631/2073-3046-2020-19-1-4-13.
27. Suetina IG, Illek YY, Khebnikova NV, et al. The Problem of Timeliness of Young Children Vaccination and Ways to Solve It. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019;18(5): 85–91. (In Russ.). doi: 10.31631/2073-3046-2019-18-5-85-91.
28. Loiacono M, Pool V, van Aalst R, DTaP combination vaccine use and adherence: A retrospective cohort study. *Vaccine*. 2021;39(7):1064–1071. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.01.009.
29. Kurosky S, Davis K, Krishnarajah G. Effect of combination vaccines on completion and compliance of childhood vaccinations in the United States. *Human Vaccines and Immunotherapeutics*. 2017; 13:2494–2502. doi: 10.1080/21645515.2017.1362515.

Об авторах

- **Анастасия Николаевна Пиняева** – начальник управления разработки и внедрения инновационных и полупромышленных технологий, ФГАНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова» РАН, Москва. +7 (925) 408-83-07, pinyaeva\_an@chumakovs.ru. https://orcid.org/0000-0001-5381-2393.
- **Анастасия Александровна Ковпак** – руководитель группы процессов очистки и формуляции готовых лекарственных форм, ФГАНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова» РАН, Москва. +7 (915) 048-85-55, kovpak\_aa@chumakovs.ru. https://orcid.org/0000-0003-3200-763X.
- **Юрий Юрьевич Ивин** – заместитель начальника управления разработки и внедрения инновационных и полупромышленных технологий, ФГАНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова» РАН, Москва. +7 (985) 111-32-89, ivin\_uu@chumakovs.ru. https://orcid.org/0000-0003-0995-7944.
- **Саглар Хюрмяевна Санджиева** – технолог группы процессов очистки и формуляции готовых лекарственных форм, ФГАНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова» РАН, Москва. +7 (929) 957-09-96, sandjieva\_sh@chumakovs.ru.
- **Анна Андреевна Шишова** – руководитель группы разработки валидации методик, ФГАНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова» РАН, Москва. +7 (916) 733-61-18, shishova\_aa@chumakovs.ru. https://orcid.org/0000-0002-5907-0615.
- **Ирина Олеговна Целых** – микробиолог группы разработки и валидации методик, ФГАНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова» РАН, Москва. +7 (980) 519-22-31, tselih\_io@chumakovs.ru. https://orcid.org/0000-0002-7530-3925.
- **Владислав Евгеньевич Василенко** – руководитель группы ферментации и культивирования, ФГАНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова» РАН, Москва. +7 (916) 085-73-43, vasilenko\_ve@chumakovs.ru. https://orcid.org/0000-0001-7980-0921.
- **Константин Владимирович Каа** – технолог группы ферментации и культивирования, ФГАНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова» РАН, Москва. +7 (918) 252-41-32, kaa\_kv@chumakovs.ru. https://orcid.org/0000-0002-8446-1853.
- **Жад Хассан Мажед** – технолог группы ферментации и культивирования, ФГАНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова» РАН, Москва. +7 (966) 032-56-32, Mazhed\_zh@chumakovs.ru. https://orcid.org/0000-0002-5259-0984.
- **Юсуф Хаджи-Бекович Халчаев** – начальник цеха по производству полиомиелитных вакцин, ФГАНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова» РАН, Москва. hapchaev\_uh@chumakovs.ru. https://orcid.org/0000-0003-1613-5228.
- **Александра Александровна Синугина** – руководитель направления по качеству и инновационным разработкам, ФГАНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова» РАН, Москва. sinuygina\_aa@chumakovs.ru. https://orcid.org/0000-0002-7251-6570.
- **Айдар Айратович Ишмухаметов** – генеральный директор, ФГАНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова» РАН, Москва. ishmukhametov@chumakovs.ru. https://orcid.org/0000-0001-6130-4145.

Поступила: Принята к печати:  
Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Anastasia N. Pinaeva** – Head of Division of Development and Integration of Innovative and Semi-industrial Technologies, Federal State Autonomous Institution of Science «Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products» of Russian Academy of Sciences, Moscow. +7 (925) 408-83-07, pinyaeva\_an@chumakovs.ru. https://orcid.org/0000-0001-5381-2393.
- **Anastasia A. Kovpak** – Head of team of purification processes and finished dosage forms formulation, Federal State Autonomous Institution of Science «Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products» of Russian Academy of Sciences, Moscow. +7 (915) 048-85-55, kovpak\_aa@chumakovs.ru. https://orcid.org/0000-0003-3200-763X.
- **Yury Yu. Ivin** – Deputy Head of Division of Development and Integration of Innovative and Semi-industrial Technologies, Federal State Autonomous Institution of Science «Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products» of Russian Academy of Sciences, Moscow. +7 (985) 111-32-89, ivin\_uu@chumakovs.ru. https://orcid.org/0000-0003-0995-7944.
- **Saglara H. Sandzhieva** – Technologist of team of purification processes and finished dosage forms formulation, Federal State Autonomous Institution of Science «Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products» of Russian Academy of Sciences, Moscow. +7 (929) 957-09-96, sandjieva\_sh@chumakovs.ru.
- **Anna A. Shishova** – Head of Analytical Method Development and Validation Team, Federal State Autonomous Institution of Science «Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products» of Russian Academy of Sciences, Moscow. +7 (916) 733-61-18, shishova\_aa@chumakovs.ru. https://orcid.org/0000-0002-5907-0615.
- **Irina O. Tselikh** – Microbiologist of Analytical Method Development and Validation Team, Federal State Autonomous Institution of Science «Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products» of Russian Academy of Sciences, Moscow. +7 (980) 519-22-31, tselih\_io@chumakovs.ru. https://orcid.org/0000-0002-7530-3925.
- **Vladislav E. Vasilenko** – Head of fermentation and cultivation team, Federal State Autonomous Institution of Science «Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products» of Russian Academy of Sciences, Moscow. +7 (916) 085-73-43, vasilenko\_ve@chumakovs.ru. https://orcid.org/0000-0001-7980-0921.
- **Konstantin V. Kaa** – Technologist of fermentation and cultivation team, Federal State Autonomous Institution of Science «Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products» of Russian Academy of Sciences, Moscow. +7 (918) 252-41-32, kaa\_kv@chumakovs.ru. https://orcid.org/0000-0002-8446-1853.
- **Zhad H. Mazhed** – Technologist of fermentation and cultivation team, Federal State Autonomous Institution of Science «Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products» of Russian Academy of Sciences, Moscow. +7 (966) 032-56-32, Mazhed\_zh@chumakovs.ru. https://orcid.org/0000-0002-5259-0984.
- **Yusuf H. Hapchaev** – Head of the Polio Vaccine Production Department, Federal State Autonomous Institution of Science «Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products» of Russian Academy of Sciences, Moscow. hapchaev\_uh@chumakovs.ru. https://orcid.org/0000-0003-1613-5228.
- **Alexandra A. Siniugina** – Head of the Quality and Innovation Development Department, Federal State Autonomous Institution of Science «Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products» of Russian Academy of Sciences, Moscow. sinuygina\_aa@chumakovs.ru. https://orcid.org/0000-0002-7251-6570.
- **Aydar A. Ishmukhametov** – Director general, Federal State Autonomous Institution of Science «Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products» of Russian Academy of Sciences, Moscow. ishmukhametov@chumakovs.ru. https://orcid.org/0000-0001-6130-4145.

Received: Accepted:  
Creative Commons Attribution CC BY 4.0.



## Пандемия продолжается: омикроны, длительный ковид, вакцинация и вакцины

Е. П. Харченко\*

ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова» РАН

### Резюме

В статье рассматриваются остаточные последствия коронавирусной инфекции у перенёсших COVID-19, именуемые как долговременный ковид, краткий перечень его симптомов, возможные их причины и трудности распознавания. Анализируются изменения первичной структуры возникающих коронавирусов от уханьского штамма до новых штаммов омикронов. В числе особенностей их эволюции отмечается увеличение содержания аргинина и лизина, особенно в S1 субъединице, и снижение доли аспарагиновой и глутаминовой аминокислот. Для рецептор-связывающего домена омикронов характерна тенденция снижения содержания треонина, серина и глутамина. Мутации в S-белке характеризуются асимметричностью в отношении как заменяемых, так и замещающих аминокислот. Не подвержены заменам изолейцин, цистеин и триптофан. Эти тенденции и ограничения в мутациях S-белка и особенно необычное в них соотношение трансверсии:транзиции аргументируют версию об искусственном происхождении вариантов SARS-CoV-2. На уровне генов S-белков отмечаются запреты в отношении использования определённых кодонов. Для оценки эффективности вакцин и чувствительности к ним коронавирусов на протяжении пандемии полезно подразделить пандемические коронавирусы на две группы: доомикроны и омикроны. Такое подразделение оправдано тем, что эти группы резко отличаются по числу мутаций и изменениями по составу иммунных эпитопов, особенно в рецептор-связывающем домене. Специфическая тенденция изменения его аминокислотного состава, по-видимому, связана с последовательным снижением патогенности в ряду омикронов BA.1, BA.2, BA.4 и BA.5. Учёт этих особенностей позволяет прогнозировать чувствительность коронавирусных штаммов к используемым вакцинам и рационально конструировать вакцины с широким спектром специфичности.

**Ключевые слова:** коронавирусы, пандемия, долгий ковид, вакцинация, вакцины, иммуноэпитопы

Конфликт интересов не заявлен.

**Для цитирования:** Харченко Е. П. Пандемия продолжается: омикроны, длительный ковид, вакцинация и вакцины. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2022;21(5): 120–137. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-5-120-137>

### The Pandemic is in Progress: Long Covid, Omicrons, Vaccination and Vaccines

EP Kharchenko\*\*

Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Federation, St. Petersburg

#### Abstract

The article discusses the residual effects of survivors of COVID-19, referred to as long-term covid, a short list of their manifestations, their possible causes and difficulties of recognition. Changes in the primary structure of emerging coronaviruses from the Wuhan strain to new omicron strains are analyzed. Among the features of their evolution, there is an increase in the content of arginine and lysine, especially in the S1 subunit, and a decrease in the proportion of aspartic and glutamic amino acids. The receptor-binding domain of omicrons is characterized by a tendency to decrease the content of threonine, serine and glutamine. Mutations in the S protein are characterized by asymmetry in relation to both substitutable and substitutive amino acids. Isoleucine and cysteine are not replaced. Certain trends and limitations in the mutations of their S protein and especially the unusual ratio transversion: transitions in them argue for the version of the artificial origin of the SARS-Cov-2 variants. At the level of the S protein genes, there are prohibitions regarding the use of certain codons. To assess the effectiveness of vaccines and the sensitivity of coronaviruses to them during a pandemic, it is useful to divide pandemic coronaviruses into two groups: omicrons and pre-omicrons. This division is justified by the fact that these groups differ sharply in the number of mutations and changes in the composition of immune epitopes, especially in the receptor-binding domain. The specific tendency of changes in its amino acid composition, apparently, is associated with a consistent decrease in pathogenicity in BA.1, BA.2, BA.4 and BA.5 variants. Taking into account these features makes it possible to predict the sensitivity of coronavirus strains to the vaccines used and rationally design vaccines with a wide range of specificity.

\* Для переписки: Харченко Евгений Петрович, д. б. н., ведущий научный сотрудник Института эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова, 194223, Санкт-Петербург, пр. Тореза, 44. +7 (812) 552-70-31, [neuro.children@mail.ru](mailto:neuro.children@mail.ru). ©Харченко Е. П.

\*\* For correspondence: Kharchenko Eugene P., Dr. Sci. (Biol.), leader researcher Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, 44 Toreza pr., St. Petersburg, Russian Federation, 194223, +7 (812) 552-70-31, [neuro.children@mail.ru](mailto:neuro.children@mail.ru). ©Kharchenko EP.



**Keywords:** coronaviruses, pandemic, long Covid, vaccination, vaccines, immune epitope  
No conflict of interest to declare.

**For citation:** Kharchenko EP. The Pandemic is in Progress: Long Covid, Omicrons, Vaccination and Vaccines. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2022;21(5): 120–137 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-5-120-137>

Пандемия COVID-19, продолжаясь уже более 2 лет, предстаёт как череда волн заражения возникающими новыми штаммами SARS-CoV-2 с меняющимся пандемическим потенциалом (по уровням контагиозности, заболеваемости и летальности) и калейдоскопической картиной распространения по миру. Не успела завершиться её последняя волна, порождённая несколькими вариантами штамма омикрона, среди которых самым заразным за весь предшествующий период пандемии был штамм BA.2 (стелс-омикрон), как в Южной Африке у пациентов были выделены новые штаммы BA.4 и BA.5, обладающие высокой контагиозностью, как и их предшественники, и активно распространяющиеся в Африке, Америке и Европе. Предвестниками очередной волны пандемии предполагаются новые возникшие штаммы BQ.1 («цербер») и XBB («кошмарный штамм»).

Возникновение омикронов как продолжателей пандемии явилось сюрпризом для исследователей, по поводу которого нельзя не согласиться, что природа никогда не переставала удивлять нас своими решениями, которые мы рассматриваем как неожиданные и непрогнозируемые в рамках существовавших представлений. Стало очевидным, что беспрецедентная интенсивность секвенирования генома выделяемых штаммов SARS-CoV-2 (база данных GISAID насчитывает более 11 миллионов последовательностей SARS-CoV-2), являющаяся, как признано, мозаичной по сути и охватывающая лишь малую долю циркулирующих штаммов, как и построенные эволюционные деревья вариантов SARS-CoV-2, оказались недостаточными для прогнозирования разных путей эволюции SARS-CoV-2 и возникновения его новых линий. Выдвинуто несколько гипотез, объясняющих таинственное возникновение омикронов, в числе которых и версия об искусственном происхождении вариантов SARS-CoV-2.

Характерной особенностью вариантов омикрона является высокая доля мутаций в их S гене, более высокая контагиозность по сравнению со штаммами, вызвавшими предшествующие волны пандемии, меньшая патогенность и смертность, и они в разной степени менее чувствительны к иммунитету, вызванному вакцинами к уханьскому штамму. Столь быстрое появление нескольких штаммов омикрона с большим количеством мутаций в S-белке, свидетельствующее о более высокой, чем у вирусов гриппа, скорости мутирования генома [1] и тщетность усилий по формированию к вариантам SARS-CoV-2 коллективного иммунитета [2], конечно, озадачивают относительно возможности появления новых

вариантов SARS-CoV-2, сроков окончания пандемии COVID-19 и перехода её в сезонные эпидемии, а также поисков новых вакцин, обладающих широким спектром специфичности и обеспечивающих долговременную защиту от коронавирусов.

Продолжение пандемии знаменуется не только волнами подъёма заболеваемости, вызванными новыми вариантами SARS-CoV-2 и проблемами поиска новых вакцин, но и особенностями течения COVID-19 – частыми переходами инфекции SARS-CoV-2 в длительный ковид (ДК). Рассмотрим их последовательно.

### Длительный COVID-19

Дополнением в характеристике течения COVID-19 следует признать ДК – синдром с неясным патогенезом, проявляющийся остаточными симптомами у переболевших разной степенью тяжести COVID-19 и наблюдаемый даже у молодых людей и детей. ВОЗ определил ДК как состояние после COVID-19 у лиц с историей вероятной или подтверждённой инфекции SARS-CoV-2. Обычно оно возникает через 3 месяца после начала COVID-19 с симптомами, продолжающимися не менее 2 месяцев, которые не могут быть объяснены альтернативным диагнозом. В перечень проявлений ДК были включены 33 симптома, по которым был достигнут консенсус экспертов ВОЗ [3].

Чаще ДК проявлялся при избыточной массе тела, у женщин и пожилых пациентов, при наличии более 5 симптомов COVID-19 на протяжении первой недели инфекции (слабость, головная боль, отдышка, хриплый голос и миалгии в числе наиболее вероятных предикторов), предсуществовании другой инфекции. У госпитализированных пациентов вероятность ДК высока при тяжёлом течении COVID-19, длительном пребывании в палате интенсивной терапии и использовании ИВЛ. Предрасполагают к развитию ДК коморбидность COVID-19 с диабетом, гипертонией, хроническим поражением печени и почек, сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также курение и алкоголизм. Предикторами ДК служат лимфопения, тромбоцитопения, повышенные уровни ферритина, интерлейкина IL-6, лактатдегидрогеназы, С-реактивного белка, тропонина и D-димера и нарушения в системе коагуляции крови [4–9].

Не щадит ДК и взрослых с подтверждённым заражением SARS-CoV-2, избежавших госпитализацию. В весьма обширном исследовании показано, что из 115 изначально отобранных симптомов ДК

62 были статистически значимо связаны с инфекцией SARS-CoV-2 и среди последних 20 оказались из 33 симптомов, характеризующих ДК по определению комитета ВОЗ. Наиболее частыми симптомами были anosmia, выпадение волос, чихание, сексуальные нарушения, одышка в покое, слабость, плевральные боли, охриплость и повышенная температура. У 80% обследованных отмечался широкий спектр симптомов, включая боль, слабость и сыпь, у 14,2% – доминировали депрессия, тревожность и «туман в голове», у остальных – кашель, одышка и выделение мокроты. В числе факторов риска ДК были принадлежность к женскому полу и этническому меньшинству, низкий socioeconomic status, курение, ожирение и коморбидность по широкому кругу заболеваний [4].

В таблице 1 приведены проявления поражения различных систем организма при ДК. В числе наиболее часто встречающихся и типичных симптомов слабость и одышка, кашель, выделение мокроты, риноррея, за грудиные боли, стридор, когнитивные расстройства, головная боль, миалгия, боли в суставах, нарушения в сосудистой и пищеварительной системах, расстройство сна. Симптомы ДК могут наблюдаться несколько месяцев и даже 1–2 года с проявлением нарушений в работе одного или нескольких органов. Удивительным представляется проявление ДК у пациентов, перенёвших лёгкую форму инфекции, и вовлечение одновременно несколько систем организма. Кроме того, проявления ДК отмечены и у лиц (особенно у молодых и детей), перенёвших

ковид без поражения дыхательной системы. Не исключено, что длительность проявления симптомов (1–2 года) не является пределом, поскольку у некоторых пациентов, перенёвших в тяжёлой форме острый респираторный синдром в 2005 г. или средневосточный респираторный синдром в 2012 г., остаточные поражения коронавирусом наблюдались значительно дольше [5].

В аспекте мозаичности клинических проявлений и разных форм течения (от бессимптомного носительства до тяжёлых многосистемных поражений) COVID-19 всеобъемлющее объяснение патогенетического механизма ДК, как и острой стадии COVID-19, может быть реализовано прежде всего в контексте патогенетического континуума, проявляющегося иммуно-сосудистым поражением, эпигенетики и концепции пептидного континуума родства белков человека и инфекционных агентов [10], рассматривая ДК как незавершенное восстановление у пациента глобального регуляторного континуума и гомеостаза. В общем случае патогенетический континуум можно рассматривать как совокупность возникающих под влиянием внешних и/или внутренних факторов нарушений в организме, изменяющих его глобальный регуляторный континуум (под последним понимается совокупность всех регуляторных систем организма, способных реагировать на возникающие внешние и внутренние стимулы), охватывающий все системы регуляции и реализующийся через множество сценариев [11].

Каждый вирус обладает своим набором механизмов преодоления защитных реакций организма.

**Таблица 1. Некоторые проявления длительного ковида по системам организма**  
**Table 1. Some manifestations of long covid through systems of organism**

Система System	Патологические проявления Pathologic symptoms
Общие симптомы Common symptoms	Ухудшение качества жизни, слабость, утомляемость, суставные боли, миалгии, потливость, озноб, лихорадка Fatigue, general tiredness, myalgia, arthralgia, sweats, fever, chills
Дыхательная Respiratory	Одышка, кашель, риноррея, выделение мокроты, частое чихание, скованность грудной клетки Wet or dry cough, shortness of breath at rest, runny nose, sputum production, pleuritic chest pain, sneezing, chest pain, tightness of chest
Нервная Neurologic	Туман в голове, головная боль, бессоница, сонливость, сенсорные нарушения Brain fog, sleep difficulty, headaches, insomnia, drowsiness, dysgeusia, anosmia
Психическая сфера Psychic	Когнитивные нарушения, речевые расстройства, нарушения памяти, тревожность, депрессия, изменчивость настроения, дефицит внимания, неспособность концентрироваться Anxiety, depression, memory problems, difficulty thinking, inability to concentrate, cognitive impairment, language problems, mood change and disorientation
Сердечно-сосудистая Cardiovascular	Загрудинная боль, сильное сердцебиение, тахикардия, миокардит, перикардит, сердечная недостаточность Chest pain, tachycardia, palpitations, myocarditis, pericarditis, heart failure
Кожа Skin	Эритоматозная сыпь, уртикарная сыпь, выпадение волос Rash, hairloss
Пищеварительная Gastrointestinal	Потеря аппетита, дисбиоз, диарея, боли в животе Loss of appetite, dysbiosis, diarrhoea, abdominal pain
Иммунная Immune	Аутоиммунные нарушения, вирусная персистенция, лимфопения Autoimmune disturbances, virus persistence, lymphopenia

В качестве триггеров, запускающих патологические реакции в организме, могут выступать как продукты транскрипции и репликации вирусного генома, так и вирусные белки. Особенность инфекций – нарушение выделительных процессов и накопление в организме продуктов распада вызвавшего её агента, приводящее к РНК и/или ДНКемии и пептидемии. Вовлечённость выявленных в вирусных белках пептидов, гомологичных белкам различных органов и систем, в патогенез инфекционных осложнений возможна как в составе самих структурных белков вирусов, так и после их высвобождения при распаде белков. Континуум патологической реактогенности организма складывается как из эффектов отдельных белков и/или их пептидов, так и их комбинаций. Высвобождаемые при деградации фрагменты вирусных компонентов являются активными соучастниками полисистемной дезорганизации организма в результате нарушения его глобального регуляторного континуума.

Применительно к вирусным белкам защитная реакция иммунной системы реализуется через последовательную протеолитическую деградацию их до пептидов и аминокислот, и аргументом, подтверждающим существование такого сценария, могло бы быть выявление в вирусных белках фрагментов, гомологичных различным цитокинам или белкам системы коагуляции, как возможных промежуточных продуктов их распада. Выщепление таких фрагментов из вирусных белков может происходить при участии как клеточных, так и вирусных протеаз. У коронавирусов протеазы запрограммированы в геноме [12]. Подтверждает участие упомянутых механизмов в ДК выявление персистенции в тканях, не только вирусов, но их фрагментов спустя несколько месяцев после начала инфицирования. В частности, проявление желудочно-кишечных симптомов и выделение с фекалиями РНК SARS-CoV-2 дает основание полагать наличие длительной желудочно-кишечной инфекции SARS-CoV-2 [13]. У пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 и проявляющих неврологические симптомы, последние могли быть спровоцированы вирусными антигенами без прямой вирусной инвазии центральной нервной системы [14].

В числе потенциальных факторов, обуславливающих формирование патогенетического континуума, могли бы быть, помимо повреждения коронавирусом одного либо нескольких органов и персистенции резервуаров вируса в отдельных тканях, реактивация нейротрофических патогенов, например, вирусов герпеса или эндогенных ретровирусов, в результате иммунной дисрегуляции, взаимодействие коронавирусов с микробиомом/виромом инфицированного, тромбирование тканей, дисфункция ствола мозга/блуждающего нерва, непрекращающаяся активность примированных иммунных клеток, аутоиммунные реакции из-за мимикрии коронавирусом белков хозяина [5]. Полиорганный патология ДК предстаёт как

развитие самых разных сценариев развития COVID-19, инициируемых сочетаниями разных факторов.

ДК после инфекции SARS-CoV-2 не следует рассматривать как уникальное проявление, поскольку после многих инфекций, вызванных вирусами (вирусами Эбола, Денге, полиомиелита, Чикунгунья, Эпштейна-Барр, гриппа и др.), по прошествии острой стадии заболевания наблюдаются различные осложнения, которые создают системам здравоохранения серьезные проблемы. Безотносительно к инфекционному агенту общим проявлением осложнений является перекрывание их симптомов с миалгическим энцефаломиелитом/синдромом хронической усталости, что указывает на существование потенциально общего их этиопатогенеза [15]. Рассматривается множество механизмов, запускающих хроническую усталость, однако признано, что и по сей день мы не располагаем точным знанием её природы и её патогенез остается загадкой.

Возможно, что в патогенезе инфекционных осложнений и, в частности, хронической усталости задействованы эпигенетические механизмы – наследуемые трансформации в геноме, которые не могут быть объяснены изменениями в последовательности оснований ДНК и обусловлены структурными адаптациями областей хромосом. Экспериментальные исследования свидетельствуют, что эпигенетические изменения могут возникать на протяжении всей жизни – от эмбриональной стадии и до старости – как результат развития или физиологических и патологических процессов, влияния окружающей среды или, что хотелось бы подчеркнуть, случайного события [10]. Вирусы могут влиять не только прямым внедрением их генома в клеточный геном, но и через продукты транскрипции и трансляции вирусного генома, вызывая стойкие эпигенетические изменения в клетках хозяина. При этом сам вирус может быть элиминирован из клеток, и единственным следом их инфицирования может быть перепрограммированная функция органов и тканей.

По своему проявлению эпигенетические эффекты могут быть такими же сильными, как и генетические, проявляясь в многостадийной и многоуровневой дезорганизации организма, передаваясь даже нескольким поколениям по мужской и женской линиям и при определенных обстоятельствах также реверсируясь. В проявлении эпигенетических эффектов задействованы различные молекулярные процессы: метилирование нуклеиновых кислот, модификации гистонов, позиционирование нуклеосом на ДНК, контроль транскрипции связывающихся с ДНК белков и некодирующими малыми и длинными РНК, контроль трансляции микроРНК и связывающимися с РНК белками. Среди них наиболее изученными являются метилирование ДНК, происходящее в цитозиновом основании в контексте дуплета CpG, и модификации гистонов (метилирование, ацетилирование, фосфорилирование и др.) [16,17].

Реальные оценки распространённости (в эпидемиологическом контексте) ДК трудно поддаются учёту из-за вовлечённости в патологический процесс разных органов, изначальной мозаичности поражений, их силы и длительности проявления. Вероятно, наиболее сложно ДК заподозрить в случае лёгких форм когнитивных или психических нарушений, как и при извращении обоняния и вкуса, когда переболевший COVID-19 из-за измененного состояния сознания не может критически его оценить и сама диагностика требует специального нейropsychологического тестирования. Более трудными для выявления в клинике причин ДК являются эпигенетические изменения, вызываемые перенесённым COVID-19. Хотя по сравнению со взрослыми у детей COVID-19 протекает легче, ДК не обходит их. Нередкими проявлениями после COVID-19 оказываются головная и абдоминальные боли, слабость или смена настроения, которые сопутствуют и неинфекционным заболеваниям, а также регресс психического развития. Неспецифичность большинства этих симптомов затрудняет отнесение их именно к ДК. Весьма вероятно проявление ДК у переболевших COVID-19 как аутоиммунное заболевание, поскольку белки коронавируса содержат большое количество последовательностей, гомологичных белкам человека. Выражаются аутоиммунные отклонения по-разному: от бессимптомной циркуляции аутореактивных клеток, аутоантител и повышения их содержания до органных и системных поражений.

### От SARS-CoV к омикрон

Множественность мутаций в S-белке омикрона, как и большая его длина (наибольшая среди поверхностных белков РНК-содержащих вирусов), в первом приближении побуждает думать о неограниченном потенциале S-белка изменяться и возможности возникновения в нём самых различных констелляций мутаций, а также об отсутствии какой-нибудь выраженной траектории в эволюции S-белка. Однако при сравнительном анализе мутаций S-белка вариантов SARS-CoV-2 обнаруживаются определенные тенденции и ограничения, что склоняет к предположению не о природном стохастическом возникновении пандемических штаммов коронавируса, а о целенаправленном создании их в лаборатории.

Референсным штаммом среди пандемических вариантов коронавируса служит уханьский SARS-CoV-2, и поскольку не известны его ближайшие предшественники, то об особенностях его S-белка можно судить, например, путём сопоставления с S-белком возбудителя тяжёлого острого респираторного синдрома (ТОРС, SARS-CoV), выявленного в 2002 г. В S-белке различают 2 субъединицы: S1 и S2. Субъединица S1 формирует головку S-белка, и в её C-концевой области располагается рецептор-узнающий домен. Две функционально разные субъединицы в S-белке

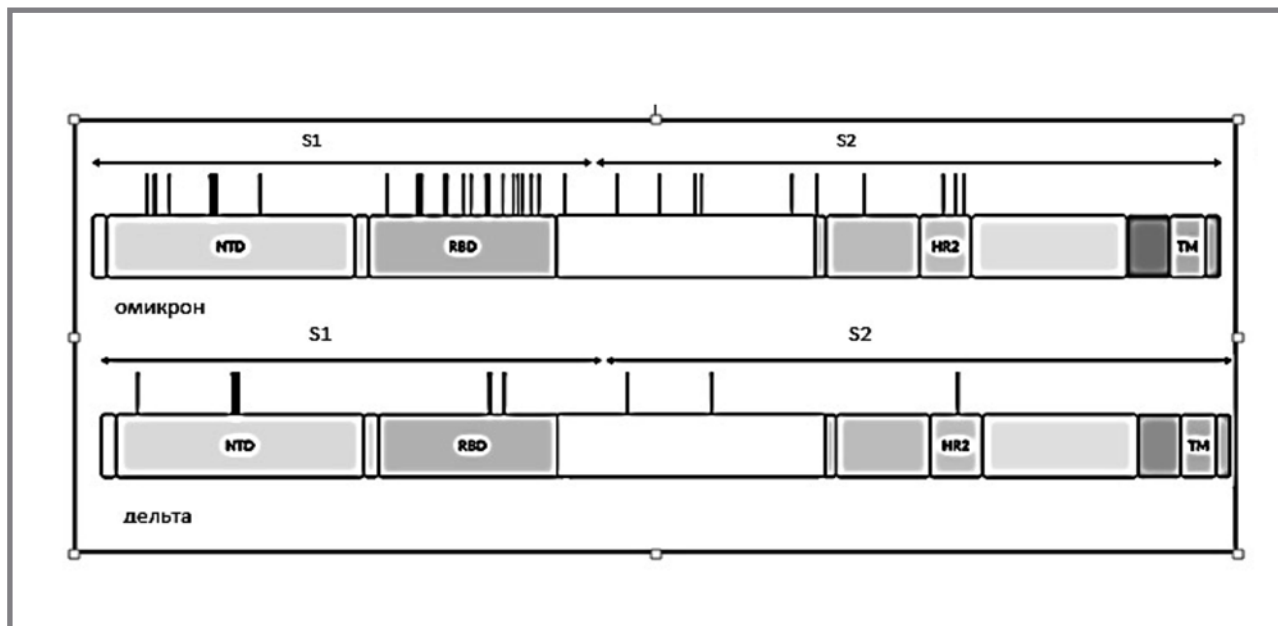
SARS-CoV-2 проявляют разные тенденции в изменении их первичной структуры, и они наиболее выражены в S1-субъединице, подвергнувшейся особенно большому числу мутаций в рецептор-узнающем домене у омикрона (рис. 1).

В частности, за исключением цистеина, пролина, тирозина и триптофана, доли большинства аминокислот в S-белке SARS-CoV-2 подверглись существенным изменениям. Особенно следует отметить возрастание количества основных аминокислот (аргинина, лизина и гистидина) при большем снижении числа дикарбоновых аминокислот. Примечательно, что в S1-субъединице SARS-CoV-2 на 6 остатков возросла доля аргинина при уменьшении на 1 остаток лизина и на 7 остатков дикарбоновых аминокислот. Результатом этих изменений в количественных соотношениях основных (без учёта доли гистидина) и кислых аминокислот (59:54) S1-субъединица SARS-CoV-2 обрела положительный заряд, свойственный поверхностным белкам вирусов с известной высокой контагиозностью (вирусы гриппа, кори, паротита, краснухи, гепатитов А и Е, ротавирусов). В S2-субъединице SARS-CoV-2 количественное соотношение основных и кислых аминокислот (44:56) близко к таковому для S2 субъединицы SARS-CoV (45:54), т. е. в ней сохранилась отрицательная полярность, а точнее – она даже усилилась, так как уменьшилась доля аргинина. Помимо выраженного изменения соотношения полярных аминокислот, в основном в S1-субъединице SARS-CoV-2 сосредоточены все существенные изменения в содержании других аминокислот. С учетом меньших количественных изменений других аминокислот субъединицу S2 можно рассматривать как более консервативную, чем S1.

Поскольку рецептором S-белка SARS-CoV-2 в клетках служит отрицательно заряженный ангиотензин-конвертирующий энзим-2, то увеличение положительной заряженности S1-субъединицы SARS-CoV-2 способствует через более сильное электростатическое взаимодействие повышению вероятности связывания вируса с клеточным рецептором. Это даёт основание предположить, что положительная полярность S-белка SARS-CoV-2 служит молекулярным маркером его высокой контагиозности. Аргументировать это предположение позволяют данные по сравнению изменений гемагглютинаина вируса гриппа от пандемии гриппа 1918 г. (высокие летальность и уровень заболеваемости) к пандемии 2009 г. (невысокий уровень летальности и заболеваемости) и между изменениями S-белка от региональной вспышки, вызванной SARS-CoV-1 в 2002 г. (высокий уровень летальности и ограниченный уровень заболеваемости), к пандемии COVID-19 в 2020 г. (невысокий уровень летальности и высокий уровень заболеваемости). Оказалось, что повышенное количество аргинина и лизина по отношению к глутаминовой и аспарагиновой кислотам было свойственно возбудителям



Рисунок 1. Распределение мутаций в S белке у вариантов SARS-CoV-2 [18]  
 Figure 1. Mutation distribution in SARS-CoV-2 variant S proteins [18]



Примечание: NTD – N-концевой домен; RBD –рецептор-связывающий домен; HR2 – гептапептидный повтор; TM – трансмембранный домен.  
 Note: NTD –N terminal domain; RBD – receptor-binding domain; HR2 – heptapeptide repeat sequence 2; TM –transmembrane domain.

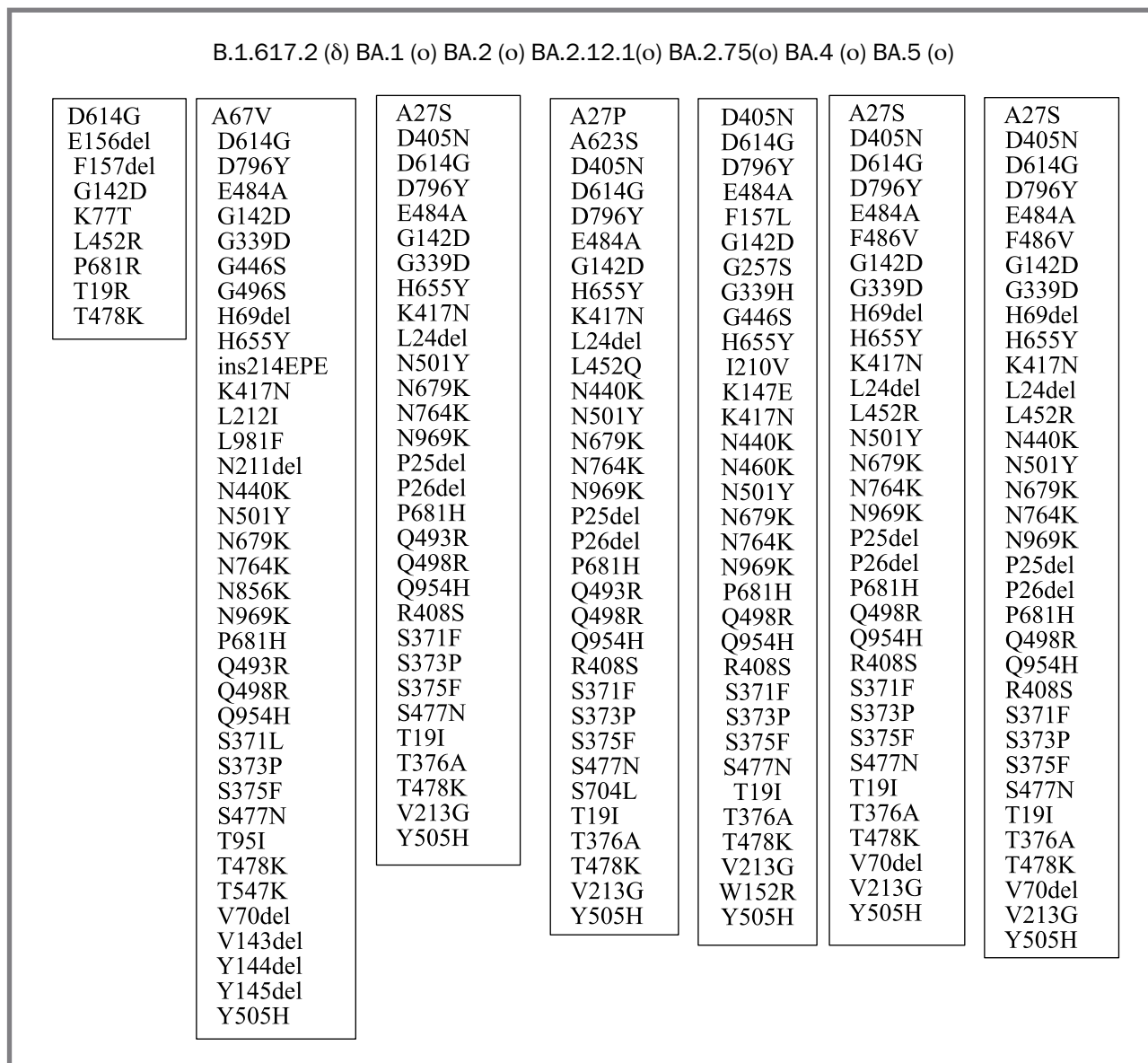
пандемий с более низким уровнем смертности, но с высоким уровнем заболеваемости [19].

Для выяснения тенденции в возникающих мутациях в S-белке у вариантов SARS-CoV-2, появившихся после первой волны Covid-19, обратимся к рисунку 2. В нём представлены мутации вариантов SARS-CoV-2, получивших глобальное распространение, в частности «δ» вариант и омикроны. Если проследить особенности состава замещаемых аминокислот и их заместителей, то выявляется, что из 20 аминокислот замещаются все, кроме изолейцина, метионина и цистеина, позиции которых в S-белке являются инвариантными. В числе заместителей не обнаруживаются глутамин (единственное исключение у BA.2.12.1), глутаминовая кислота, треонин, метионин, триптофан и цистеин, которые можно рассматривать как запрещенные в качестве заместителей. Особенность замещений у всех представленных вариантов коронавируса – возрастание доли основных аминокислот (аргинина, лизина и гистидина) при большем снижении числа дикарбоновых аминокислот. У «δ» варианта в результате 9 мутаций произошло увеличение на 3 остатка аргинина. Бóльший сдвиг в составе полярных аминокислот отмечается у омикронов, причем процесс двунаправленный: снижается число глутаминовой и аспарагиновой кислот при резком возрастании числа аргинина и лизина. В рецептор-связывающем домене BA.5 омикрона, например, соотношение (аргинин + лизин) к (глутаминовая кислота + аспарагиновая кислота) составляет 23:14.

Нельзя не заметить, что замещения аргинином и лизином в S-белке затрагивают преимущественно одни и те же аминокислоты: лизин

замещает аспарагин (причем мутация аспарагин → лизин наиболее частая у омикронов), а глутамин обменивается на аргинин. Помимо изменения состава полярных аминокислот в сторону доминирования положительно заряженных аминокислот характерна и другая асимметрия в преобладании мутаций: наиболее часто замещаются определенные аминокислоты. Так, максимальное число замещаемых остатков аспарагина и серина достигает 5, для аспарагиновой кислоты, пролина, глутамина, треонина и тирозина – 3. Мутации, затрагивающие лизин (K417N) и глутаминовую кислоту (E484A) единичные и общие для всех омикронов. Кроме того, 4 мутации серина, как и две из 3 мутаций треонина приходятся на рецептор-связывающий домен S-белка, и они общие для всех омикронов. У них же наиболее часто замещающей аминокислотой (3 остатка) выступает аспарагин. Необычно асимметричным в мутагенезе S-белка является и соотношение трансверсий к транзициям, которое в природе составляет примерно 1:10. У омикрона BA.1 (рис.2), к примеру, включая вставку и делеции, на 31 мутацию приходится 21 трансверсия, т.е. у него соотношение между трансверсиями и транзициями составляет примерно 2:1, что свидетельствует о резком (возможно, даже уникальном) отклонении мутагенеза в возникающих вариантах пандемических коронавируса от сложившегося в природе баланса между трансверсиями и транзициями. Не является ли эта исключительность мутагенеза пандемических коронавируса искусственно привнесённой или в природе все возможно?

**Рисунок 2. Мозаики мутаций в S белке у вариантов SARS-CoV-2**  
**Figure 2. Mutation mosaics of S protein in SARS-CoV-2 variants**



Примечание: код аминокислот представлен в примечании к таблице 2.  
 Note: the signature of amino acids is presented in Table 2.

Другими особенностями изменений аминокислотного состава в рецептор-связывающем домене служат тенденция к снижению у омикронов содержания глутамина, серина и треонина и увеличению доли аспарагина и аланина, а также отсутствие метионина (табл. 2). Такое изменение в содержании 5 аминокислот в рецептор-связывающем домене, по-видимому, можно рассматривать как молекулярный маркер особенностей эволюции свойств омикронов по сравнению с предшествующими им в пандемии штаммами, которые далее будут именоваться доомикронами. Омикроны BA.1 и BA.2 вызывали более мягкое поражение (без необходимости госпитализации), а позднее возникшие омикроны BA.4 и BA.5, по сравнению с омикронами BA.1 и BA.2, характеризовались меньшим числом госпитализаций с тяжёлым течением инфекции и смертей.

Описываемые особенности мутаций в S-белке разных вариантов пандемических коронавирусов подводят к вопросу: как изменяется мимикрия белков человека S-белками омикронов и доомикронов? Обоснованием для такого вопроса являются различия этих групп по силе патогенности, которая может быть обусловлена степенью соучастия белков вирусов в дезорганизации функционирования белков хозяина. Возможный сценарий такого вмешательства фрагмента S-белка представлен на рисунке 3. В частности, взаимодействие функционально связанных белков хозяина, контактирующих своими комплементарными фрагментами, может быть заблокировано фрагментом S-белка, гомологичным последовательности того белка, который взаимодействует с комплементарной последовательностью другого белка. Очевидно, что чем

**Таблица 2. Аминокислотный состав рецептор-связывающего домена вариантов SARS-CoV-2**  
**Table 2. The amino acid content of SARS-CoV-2 variant receptor-binding domains**

	K	R	H	D	E	P	C	L	I	V	A	Y	W	F	G	M	N	Q	S	T
Wuhan-Hu-1	12	11	1	9	7	13	9	14	9	20	12	15	2	16	15	0	21	7	17	13
B.1.1.7, «α»	12	10	1	9	7	13	9	14	9	19	12	16	2	17	15	0	22	6	17	13
B.1.351, «β»	12	10	1	9	6	13	9	14	9	20	12	16	2	16	15	0	22	7	17	13
P.1, «γ»	12	11	1	9	6	13	9	14	9	20	12	16	2	16	15	0	20	7	17	14
B.1.617.1, «δ»	12	12	1	9	6	13	9	14	9	19	12	15	2	16	15	0	21	8	17	13
BA.1, «O»	13	12	2	10	6	14	9	15	9	19	13	15	2	18	12	0	23	4	15	12
BA.2, «O»	13	11	2	9	6	14	9	14	9	19	14	15	2	19	14	0	24	4	14	11
BA.2.12.1, «O»	12	11	2	9	6	14	9	13	9	19	14	15	2	19	14	0	24	5	14	11
BA.4, «O»	13	11	2	9	6	13	9	14	9	20	14	15	2	18	15	0	24	5	14	10
BA.5, «O»	13	11	2	9	6	13	9	14	9	20	14	15	2	18	15	0	24	5	14	10

Примечание: А – аланин, С – цистеин, D – аспарагиновая кислота, E – глутаминовая кислота, F – фенилаланин, G – глицин, H – гистидин, I – изолейцин, K – лизин, L – лейцин, M – метионин, N – аспарагин, P – пролин, Q – глутамин, R – аргинин, S – серин, T – треонин, V – валин, W – триптофан, Y – тирозин. A – аденин, G – гуанин, C – цитозин, T – тимин.  
 Note: A – alanine, C – cysteine, D – aspartic acid, E – glutamic acid, F – phenylalanine, G – glycine, H – histidine, I – isoleucine, K – lysine, L – leucine, M – methionine, N – asparagine, P – proline, Q – glutamine, R – arginine, S – serine, T – threonine, V – valine, W – tryptophane, Y – tyrosine. A – adenine, G – guanine, C – cytosine, T – thymine.

больше белки вируса содержат последовательностей, гомологичных разным белкам хозяина, тем сильнее дезорганизуется при инфекции функционирование организма. (Кроме того, высокое содержание гомологичных последовательностей у вируса обуславливает слабую «видимость» его для иммунной системы хозяина.) По другому сценарию, функционирование белков хозяина может быть дезорганизовано взаимодействием с ними фрагментов вирусного белка, комплементарных соответствующим последовательностям белков хозяина.

Анализ количественного содержания в S-белках последовательностей, гомологичных белкам человека, показал, что у омикронов (BA.4 и BA.5) их меньше, чем у доомикронов (уханьский штамм и дельта штамм), что позволяет использовать у вирусных белков численность последовательностей, гомологичных белкам человека, для прогнозирования степени патогенности (вирулентности) вирусов, в частности, коронавирусов.

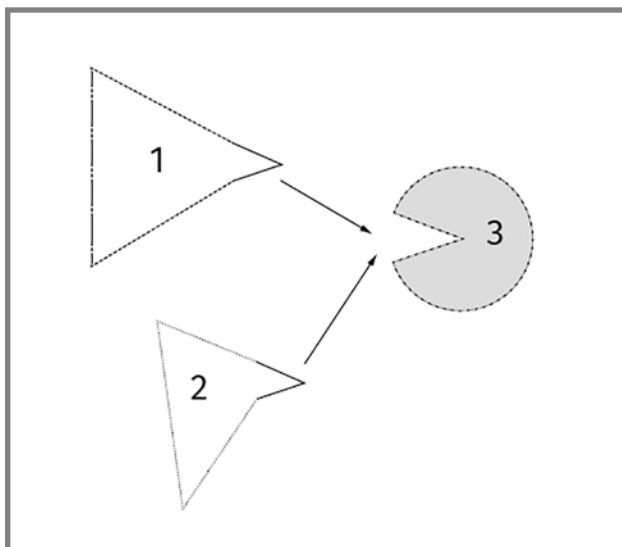
Все эти отмеченные выше особенности, обеспечившие варианты коронавирусов глобальным распространением, свидетельствуют об ограниченном диапазоне возможных изменений S-белка и могут служить полезной информацией для прогнозирования изменений свойств вариантов SARS-Cov-2. С учётом того, что последняя волна пандемии была порождена преимущественно вариантами BA.1 и BA.2 омикрона и была наиболее высокой по сравнению с предшествующими волнами, затронув значительную часть населения планеты, немалая доля которого вакцинирована, можно предположить, что масштаб распространения вариантов BA.4 и BA.5 будет значительно сужен, что уже подтверждается наметившимся спадом волн заражаемости в разных странах.

В дополнение к описанию ограничений мутаций на уровне белка следует отметить запреты на уровне генов S-белка, используя трансляционный код. Особенность генетического кода S-белка уханьского штамма SARS-CoV-2 – исключение из него триплетов CGA и CCA, кодирующих соответственно аргинин и пролин – отсутствующее в таковом у SARS-CoV. С целью уточнения, какие запреты приходится на каждую субъединицу S-белка SARS-Cov-2, был выполнен анализ генетического кода обеих субъединиц. У S1 в генетическом коде исключены триплеты CCG (пролин), CGC и CGA (аргинин), а у – GGG (глицин), TCG (серин), CGG и CGA (аргинин) (рис. 4). Выявленные исключения триплетов из генетического кода распространяются на весь S-белок либо избирательно на его субъединицы. В обоих случаях они служат для обеспечения структурно-функциональной консервативности S-белка [12]. Они наблюдаются у «δ» варианта и омикронов. Им свойственны те же запреты в трансляционном коде, что и для S2-субъединицы уханьского штамма. Однако у омикронов стало меньше на один запрет (CGA) по аргинину при сохранности запрета триплета CCG у пролина. Минимально (1–2 раза) используются кодоны, содержащие дублет CG у серина, треонина и глицина.

Одно из объяснений проявления исключений триплетов из генетического кода белков заключается в том, что они связаны с сохранением структурообразующего остова (каркаса) и функциональной идентичности белка, который подвержен частым и значительным изменениям, что характерно для поверхностных белков вирусов. Исключение триплетов свидетельствует, во-первых, об ограничении возникновения синонимических мутаций в пределах того квартета, из которого исключен или исключены триплеты. Во-вторых, налагается

**Рисунок 3. Схема взаимодействия гомологичных последовательностей в разных белках с комплементарной последовательностью в другом белке**

**Figure 3. Interaction of homologous sequences in different proteins with a complementary sequence in another protein**



Примечание: 1 и 3 – белки хозяина, взаимодействующие комплементарными фрагментами; 2 – вирусный белок, содержащий фрагмент, гомологичный фрагменту белка 1 и способный взаимодействовать с белком 3.

Note: 1 and 3 – host's proteins; 2 – virus protein containing homologous sequence to host's protein 1.

запрет мутирования в исключённый триплет триплетов других аминокислот, что находятся в таблице генетического кода на одной вертикали или горизонтали, проходящие через исключённый триплет. Позиции этих аминокислот, по-видимому, являются важными для структурно-функциональной идентичности белка. Для их выявления полезно иметь в виду, что большинство мутаций совершается путем транзиций, что позволяет минимизировать при поиске число потенциальных аминокислот, на которые распространяется запрет мутирования.

Однако объяснения ограничений в трансляционном коде описывают лишь последствия исключения триплетов из генетического кода белка, не раскрывая, почему запрещённый триплет не может использоваться для кодирования той аминокислоты, в квартете триплетов которой введен запрет. Возможно, что одна из причин исключения триплета из квартета триплетов одного корня связана с разной ролью триплетов в мРНК при котрансляционном сворачивании белка. Исключение синонимического триплета, по-видимому, предотвращает варианты порождения биологически неактивных белков. Все же исключенные триплеты из генетического кода S1- и S2-субъединиц S-белка SARS-CoV-2 характеризуются тем, что в них 2 или 3 составляющих их нуклеотида обязательно являются G и/или C. Поскольку комплементарное взаимодействие между C и G более сильное, чем между A и T и геном коронавируса принадлежит к АТ-типу, то эта особенность исключения триплетов из генетического

кода S1 и S2 SARS-Cov-2 связана, вероятно, с регуляцией локальной скорости элонгации трансляции. Другая причина, возможно, заключается в предотвращении возникновения вариантов белка, функционально не совместимых с белками хозяина.

Объединение информации по ограничениям и запретам в S-белке на уровнях кодирования и мутаций S1-субъединицы омикронов с учётом общих идентичных для них позиций позволяет прогнозировать возникновение новых вариантов омикронов. Высокая доля в них аспарагина, серина, пролина, глицина или тирозина, которые наиболее часто подвержены мутациям, не дают оснований полагать об исчерпании ресурсов для возникновения в природе (или создания в лаборатории) новых вариантов омикронов, что подтверждается распространением их новых вариантов, например, BQ.1 и XBB. При этом следует иметь в виду, что характеристика омикронов как вызывающих меньше тяжёлых и смертных случаев, возможно, не является истинным (или полным) отражением их особенностей, поскольку при длительной пандемии изменяются не только коронавирусы, но и глобальный иммунный статус населения по отношению к ним, который на данный момент пандемии позволяет проявлять себя вирусу выраженной контагиозностью. Резистентность огромного контингента населения к вирусу может быть обусловлена бессимптомным его носительством благодаря вирусостатическому эффекту, реализуемому врождённой иммунной системой и/или резидентными Т-клетками памяти адаптивной ИС, т.е. при обследовании этой части населения антител к SARS-CoV-2 не выявить, и отсутствие их не может быть бесспорным показанием для вакцинации. Окажется ли благом посягательство вакцинацией на естественный иммунитет?

### Вакцинация и вакцины

Возникновение множества волн пандемии COVID-19 разными вариантами SARS-Cov-2 показало, что моноспецифичные вакцины помогают лишь в краткосрочном плане, поскольку созданный иммунитет к уханьскому штамму транзитный, его способны обходить омикроны, и вакцинированные и переболевшие COVID-19 могут быть заражены вторично. Вакцинация обеспечивала лишь частичную защиту от развития ДК у переболевших после неё COVID-19 и не может рассматриваться в качестве единственной стратегии для предупреждения развития ДК [20].

Следует заметить, что применительно к COVID-19 роль вакцинации в динамике волн пандемии не представляется достаточно ясной. Так, в России спад третьей волны пандемии произошёл на фоне мизерного охвата населения вакцинацией, а угасание последней волны, вызванной преимущественно омикронами, протекал при охвате иммунизацией лишь половины населения страны вакциной к уханьскому штамму. Признано, что вакцины первой генерации, направленные против уханьского штамма, проявляют эффективность



Рисунок 4. Генетический код S1 (слева) и S2 (справа) субъединиц SARS-CoV-2  
 Figure 4. The genetic code of SARS-CoV-2 S1 (left) and S2 (right) subunits

Wuhan-Hu-1 S1 protein				Wuhan-Hu-1 S2 protein			
TCT S 25	TGT C 14	TTT F 37	TAT Y 28	TCT S 12	TGT C 14	TTT F 22	TAT Y 12
TCC S 8	TGC C 6	TTC F 12	TAC Y 8	TCC S 4	TGC C 6	TTC F 6	TAC Y 6
TCA S 9	TGA Z 0	TTA L 15	TAA Z 0	TCA S 17	TGA Z 0	TTA L 13	TAA Z 1
TCG S 2	TGG W 7	TTG L 10	TAG Z 0	TCG S 0	TGG W 5	TTG L 10	TAG Z 0
ACT T 33	AGT S 9	ATT I 18	AAT N 35	ACT T 11	AGT S 8	ATT I 26	AAT N 19
ACC T 5	AGC S 2	ATC I 6	AAC N 19	ACC T 5	AGC S 3	ATC I 8	AAC N 15
ACA T 18	AGA R 15	ATA I 10	AAA K 17	ACA T 22	AGA R 5	ATA I 8	AAA K 21
ACG T 2	AGG R 6	ATG M 4	AAG K 13	ACG T 1	AGG R 4	ATG M 10	AAG K 10
CCT P 21	CGT R 6	CTT L 17	CAT H 7	CCT P 8	CGT R 3	CTT L 19	CAT H 6
CCC P 3	CGC R 0	CTC L 4	CAC H 2	CCC P 1	CGC R 1	CTC L 8	CAC H 2
CCA P 13	CGA R 0	CTA L 6	CAA Q 16	CCA P 12	CGA R 0	CTA L 3	CAA Q 30
CCG P 0	CGG R 2	CTG L 2	CAG Q 12	CCG P 0	CGG R 0	CTG L 1	CAG Q 4
GCT A 21	GGT G 30	GTT V 31	GAT D 22	GCT A 21	GGT G 17	GTT V 17	GAT D 21
GCC A 3	GGC G 5	GTC V 14	GAC D 9	GCC A 5	GGC G 10	GTC V 7	GAC D 10
GCA A 12	GGA G 7	GTA V 8	GAA E 17	GCA A 15	GGA G 10	GTA V 7	GAA E 17
GCG A 1	GGG G 3	GTG V 4	GAG E 6	GCG A 1	GGG G 0	GTG V 9	GAG E 8

Omicron BA.2 S1 protein				Omicron BA.5 S1 protein			
TCT S 25	TGT C 14	TTT F 37	TAT Y 30	TCT S 25	TGT C 14	TTT F 36	TAT Y 30
TCC S 6	TGC C 6	TTC F 14	TAC Y 7	TCC S 6	TGC C 6	TTC F 14	TAC Y 7
TCA S 10	TGA Z 0	TTA L 14	TAA Z 0	TCA S 10	TGA Z 0	TTA L 14	TAA Z 0
TCG S 2	TGG W 7	TTG L 10	TAG Z 0	TCG S 2	TGG W 7	TTG L 10	TAG Z 0
ACT T 32	AGT S 9	ATT I 18	AAT N 34	ACT T 32	AGT S 9	ATT I 18	AAT N 34
ACC T 5	AGC S 2	ATC I 6	AAC N 20	ACC T 5	AGC S 2	ATC I 7	AAC N 20
ACA T 16	AGA R 14	ATA I 11	AAA K 18	ACA T 16	AGA R 14	ATA I 10	AAA K 18
ACG T 2	AGG R 6	ATG M 4	AAG K 14	ACG T 2	AGG R 6	ATG M 4	AAG K 14
CCT P 19	CGT R 6	CTT L 18	CAT H 7	CCT P 19	CGT R 6	CTT L 18	CAT H 6
CCC P 2	CGC R 0	CTC L 4	CAC H 3	CCC P 2	CGC R 0	CTC L 4	CAC H 3
CCA P 14	CGA R 2	CTA L 6	CAA Q 14	CCA P 14	CGA R 1	CTA L 6	CAA Q 15
CCG P 0	CGG R 2	CTG L 2	CAG Q 12	CCG P 0	CGG R 3	CTG L 1	CAG Q 12
GCT A 22	GGT G 30	GTT V 31	GAT D 22	GCT A 22	GGT G 30	GTT V 32	GAT D 22
GCC A 3	GGC G 5	GTC V 14	GAC D 9	GCC A 3	GGC G 5	GTC V 13	GAC D 9
GCA A 12	GGA G 7	GTA V 8	GAA E 16	GCA A 13	GGA G 7	GTA V 8	GAA E 17
GCG A 1	GGG G 4	GTG V 3	GAG E 6	GCG A 1	GGG G 4	GTG V 3	GAG E 6

Примечание: код аминокислот и нуклеотидов представлен в примечании к таблице 2.  
 Note: the signature of amino acids and nucleotides is presented in Table 2.

в отношении других вариантов SARS-CoV-2 по части снижения числа госпитализаций, тяжёлых и смертельных случаев COVID-19, слабо защищая от самого заражения омикронами. Примечательно, что эпидемиологические показатели заболеваемости и летальности при пандемии COVID-19 значительно различаются между разными географическими регионами и странами и являются результатом сложного взаимодействия множества факторов, накладывающихся на патогенетические механизмы вторгнувшегося в организм варианта SARS-CoV-2. Среди них нельзя игнорировать социальную

составляющую и этнические особенности, имея в виду существенно более низкие показатели заражаемости и летальности от COVID-19 в странах Азиатского региона даже до внедрения вакцинации. В Японии, например, в которой высокая плотность населения и преобладают лица пожилого возраста, под конституционным запретом локдаун, население придерживалось трёх ограничений в коммуникации (избегание закрытых пространств, многолюдных мероприятий и тесных контактов), что, по-видимому, обусловило низкие показатели заражаемости и летальности в стране [21]. Строгие

ограничения по коммуникации в Китае подтверждают их роль в блокировании распространения волны пандемии. Не исключено, что особенности распространения новых волн пандемии, вызываемых возникающими штаммами SARS-CoV-2, в разных государствах определяются их программами вакцинации и особенностями используемых вакцин. К примеру, векторная вакцина, используемая в России, из-за вклада самих векторов по антигенному составу богаче, чем мРНК вакцина, и потенциально способна обеспечивать гетерогенный иммунитет к разным штаммам коронавирусов, чем можно было бы объяснить меньший, по сравнению с другими странами, всплеск заражений в России в последнюю волну пандемии.

В долгосрочной перспективе необходимы вакцины с широким спектром специфичности. Применительно к COVID-19 пришлось расстаться с концепцией коллективного иммунитета, на которую ориентировались первоначально с развертыванием по миру кампании вакцинации. Эта концепция оказалась полезной в случае тех возбудителей инфекций, которые фенотипически стабильны, например для вируса кори или оспы [2], но в случае SARS-CoV-2, превосходящего по скорости мутирования вирус гриппа (свидетельством чего служат особенно омикроны [1]), и последней волны пандемии, вызванной возникновением омикронов, всплыла иллюзорность надежд на всеобщую вакцинацию моноспецифичной вакциной как спасение от Covid-19.

На сегодняшний день имеется множество вакцин различной конструкции, но в большинстве их, кроме тех, что изготовлены из цельных вирионов, носителем антигенов SARS-CoV-2 служит в различной форме S-белок, пептиды из него, либо мРНК S-белка. Быстрое введение вакцинации против Covid-19 оказалось возможным благодаря разработкам вирусологов, иммунологов и вакцинологов прошлых десятилетий, и все многообразие вакцин к уханьскому штамму SARS-CoV-2, по существу, основано на использовании разных матриц.

В стартовавшей гонке за вакциной против COVID-19 у её участников нет недостатка в вариантах её изготовления: убитая вакцина, множество вариантов векторных вакцины, мРНК, субъединичная и пептидная вакцины, вирусоподобные частицы, нановакцины. Если класть на чашу весов, определяющих важность вклада иммуногена и его платформы в эффективность и безопасность вакцины, то, признавая существенную роли платформы в реализации эффекта иммуногена, бесспорно то, что первоначально решается проблема выбора самого иммуногена, а лишь потом «примеяется» к нему соответствующая платформа. Изобретательность по части платформ вакцин по своему характеру является биотехнологической. Что же касается выбора «правильного» иммуногена, то он предполагает основываться на глубоких фундаментальных положениях иммунологии

и представляется очень сложной проблемой, и первая генерация вакцин против COVID-19 построена в основном на ловле удачи с платформой при единообразии носителя антигена. Важность вклада платформы вакцины в индукцию самих антител неоспорима, но особенность индуцируемого иммунного ответа в отношении свойств антител (нейтрализующих или протективных), широта их специфичности, долговременность иммунитета обуславливаются природой самого иммуногена.

В качестве возможных перспективных вакцин второй генерации рассматриваются ДНК-вакцины, самореплицирующиеся РНК-вакцины, рекомбинантные белки с адъювантами, поливалентные (с панкоронавирусным охватом) вакцины, живой аттенуированный вирус с поливалентным спайком, а также наночастицы из рецептор-связывающих доменов и последовательная иммунизация спайками коронавирусов, обеспечивающие панкоронавирусный охват [22].

Создатели первой генерации вакцин против Covid-19 затруднялись ответить на вопрос относительно долговременности индуцируемого их вакцинами иммунитета против SARS-CoV-2. Оказалось, что вызываемый иммунитет кратковременный и для поддержания иммунитета было предложено вводить третью дозу вакцины, но и она не создаёт долговременного иммунитета. В Израиле и уже в других странах пошли на введение четвёртой дозы. Многократная иммунизация чревата для иммунной системы неблагоприятными эффектами (особенно в случае пожилой части населения), поскольку она связано с риском индукции супрессии иммунной системы (природными примерами антигенной перегрузки служат беременность и опухоли) и со значительным уменьшением резервов наивных иммунных клеток у пожилых людей, что в целом может способствовать всплеску среди населения аутоиммунных заболеваний и опухолей. Поэтому последний вариант из приведённых выше перспективных вакцин, связанный с последовательной панкоронавирусной иммунизацией, представляется рискованным

Что касается других вариантов вакцинных конструкций, то следует перейти из области теоретизирования к практической реальности, оценивая их с точки зрения кратковременных и долговременных эффектов. Практика показала, что вакцины на основе S-белка с использованием разных платформ не способны обеспечить долговременный иммунитет. В экспериментах на животных рецептор-связывающие домены S-белка SARS-CoV-2 в качестве вакцины [23,24] либо наночастицы с фрагментом S-белка из 24 аминокислот [25], конъюгированным с ферритином, вызывали образование против коронавирусов антител с широким спектром специфичности. Но все эти эксперименты выполнены до выявления омикронов, и неясно, распространятся ли их действие на омикроны, рецептор-связывающие домены которых подверглись столь большому

числу мутаций. Кроме того, неизвестно, обладают ли вакцины на основе рецептор-связывающего домена S-белка долговременным эффектом, когда самому S-белку он не свойственен. Выяснение этой характеристики вакцин представляется принципиально важным для развития стратегии построения вакцинных конструкций на основе рецептор-связывающего домена S-белка либо его фрагментов. Относительно же реальности создания широко-специфичных вакцин за счёт их поливалентности, уместно помнить и неудачные опыты конструирования широкоспецифичных противогриппозных вакцин, так как ещё на стадии преclinical испытаний таких вакцин возникали новые мутанты, резистентные к ним. Омикроны же по скорости мутирования, как отмечено выше, могут десятикратно превосходить вирусы гриппа [1], что вызывает сомнение относительно успеха в начинаниях по созданию против них вакцин с широким спектром специфичности, формирующих долговременный иммунитет.

Биоинформативный анализ белков вирусов (например вирусов кори, краснухи паротита и др.), вызывающих долговременный иммунитет, показал, что их поверхностные белки резко отличаются от S-белка коронавируса по аминокислотному составу, особенно по пролину и его сочетанию в первичной структуре с другими аминокислотами. Это сравнение дополняет аргументацию относительно невозможности создания вакцин на основе S-белка или его фрагментов, формирующих долговременный иммунитет [26]. Для выяснения вклада пролина в структуру иммунных эпитопов (ИЭ) в S-белке 10 пандемических штаммов коронавируса (уханьского, «α», «β», «γ», «δ», BA.1, BA.2, BA.2.12.1, BA. 4 и BA.5) и поверхностных белков вирусов, вызывающих пожизненный иммунитет, а также тех белков других вирусов (вирусы кори, паротита, краснухи, папилломы, полиовируса и др.), для которых успешно были получены вакцины с длительным эффектом, нами были сгенерированы таблицы данных частот встречаемости аминокислот в каждой из 15 позиций ИЭ, рестриktированных по МНС II и узнаваемых Т-клетками. Для интегрального отражения данных полученных таблиц были составлены последовательности условных ИЭ, в каждой позиции которых представлена наиболее часто встречающаяся в ней аминокислота. Ими оказались соответственно для вирусных белков, вызывающих длительный иммунитет, и пандемических коронавируса последовательности L T L L P V/G P L P L P L T L L и G/T D T L S N S L S/T V L L I V L.

Приведенные последовательности условных ИЭ резко отличаются прежде всего по наличию пролина, он отсутствует в последовательности условного ИЭ коронавируса. Составы дипептидов в ИЭ, рестриktированных по МНС II, белков этих же групп вирусов также резко отличаются. Для иллюстрации по каждой группе сравнения приводим (в порядке

убывания их частот) по 10 наиболее часто встречающихся дипептидов: PP, LL, LV/ST, GL, LG, SG/PG/LS, TL (поверхностные белки вирусов, вызывающих длительный иммунитет) и DS, SV, GV, LD, IA, FN, NS, AL, SN, IT (S-белки коронавируса). Очевидно отсутствие совпадения хотя бы по одному дипептиду. Кроме того, при наличии у S-белков коронавируса наибольшей длины среди РНК-содержащих вирусов их репертуар дипептидов существенно беднее, чем у поверхностных белков вирусов, вызывающих длительный иммунитет. Запреты на дипептиды приходится не только на сочетания с редко встречающимися в белках аминокислотами (гистидин, цистеин, метионин или триптофан), но распространяются даже и на аминокислоты с высокой частотой встречаемости. Полученные данные подтверждают особую роль пролина в ИЭ (она, возможно, связана со стабилизацией пролином развёрнутой линейной конформации ИЭ, что могло бы содействовать успешному распознаванию ИЭ) и полезность иммуноинформационного анализа белков в аспекте поиска эффективных вакцин и прогнозирования их потенциала обеспечивать долговременный иммунитет. Применительно к пандемическим коронавирусам они аргументируют непродолжительный эффект вакцин против них на основе S-белка.

В поисках новых вакцин и прогнозирования диапазона эффектов уже используемых вакцин против новых вариантов коронавируса ценным представляется выявление изменений локализации ИЭ в S-белке новых вариантов коронавируса по отношению к коронавирусам, из которых изготовлены используемые вакцины. Разработанный нами компьютерный метод позволяет распознавать линейные ИЭ [26]. Усовершенствованный его вариант (путем введения дополнительных правил классификации принадлежности пептидов) позволяет более строго дифференцировать распределение в белках ИЭ, рестриktированных по МНС I и МНС II (соответственно длиной в 9 и 15 аминокислот) и узнаваемых Т-клетками, не ИЭ, а также фрагментов с неясной рестриktацией по отношению к МНС. В таблицах 3 и 4 в качестве примеров представлены результаты анализа линейного распределения их (обозначенных соответственно как «+», «-» и «?») в S-белке уханьского и «δ» штаммов и трёх омикронов с выделением области, приходящейся на рецептор-связывающие домены. Поскольку представленные в таблицах 3 и 4 последовательности являются «преломлением» первичных структур белков в иммунологическом контексте, то условно будем именовать их далее как компакты линейных ИЭ белков.

Таблицы 3 и 4 информативны в нескольких аспектах. Для оценки эффективности вакцин и чувствительности к ним разных вариантов SARS-Cov-2 на протяжении пандемии полезно сравнивать их между омикронами и доомикронами. Такое сопоставление оправдано тем, что эти группы коронавируса резко отличаются по числу







Таблица 4. Распределение в S-белке коронавирусов иммуноэпитопов, рестриктированных по MHC I и узнаваемых T-клетками

Table 4. Distribution in the coronaviruses S-protein of the immunoeptopes restricted by MHC I and recognized by T cells

Wuhan-1	
1	?-?-??-?-?+?-----+??-??-+?+?-----??-? ? ?-??-?-----+-----
91	---?---?---?---?-----?---?---?---?-----?---?---?---?-----?---?
181	---?---+---?---?---?-----?---?---?---?---?---?---?---?---?---?---?
271	?-+---?---?---?---?-----?---?---?---?---?---?---?---?---?---?---?
361	---?---??-??-?---?-----?---?---?---?---?---?---?---?---?---?---?
451	---?---?---?---?---?-----?---?---?---?---?---?---?---?---?---?---?
541	?-?---?---?---?---?-----?---?---?---?---?---?---?---?---?---?---?
631	---?---+---?---?---?---?-----?---?---?---?---?---?---?---?---?---?
721	---+---??-?---?---?---?-----?---?---?---?---?---?---?---?---?---?
811	---+---?---?---?---?---?-----?---?---?---?---?---?---?---?---?---?
901	---+---??-?---?---?---?-----?---?---?---?---?---?---?---?---?---?
991	---?---?---??-?---?---?---?-----?---?---?---?---?---?---?---?---?
1081	---?---+---??-?---?---?---?-----?---?---?---?---?---?---?---?---?
1171	---+---??-?---+---?---?---?-----?---?---?---?---?---?---?---?---?
B.1.617.1 delta	
1	?-?-??-?-?+?-----+??-??-+?+?-----??-? ? ?-??-?-----+-----
91	---?---?---?---?---?-----?---?---?---?---?---?---?---?---?---?---?
181	---?---+---?---?---?---?-----?---?---?---?---?---?---?---?---?---?
271	?-+---?---?---?---?---?-----?---?---?---?---?---?---?---?---?---?
361	---?---??-??-?---?---?-----?---?---?---?---?---?---?---?---?---?
451	---+---?---?---?---?---?-----?---?---?---?---?---?---?---?---?---?
541	?-?---?---?---?---?-----?---?---?---?---?---?---?---?---?---?---?
631	---?---+---?---?---?---?-----?---?---?---?---?---?---?---?---?---?
721	---+---??-?---?---?---?-----?---?---?---?---?---?---?---?---?---?
811	---+---?---?---?---?---?-----?---?---?---?---?---?---?---?---?---?
901	---+---??-?---?---?---?-----?---?---?---?---?---?---?---?---?---?
991	---?---?---??-?---?---?---?-----?---?---?---?---?---?---?---?---?
1081	---?---+---??-?---?---?---?-----?---?---?---?---?---?---?---?---?
1171	---+---??-?---+---?---?---?-----?---?---?---?---?---?---?---?---?
BA.2, «O»	
1	?-?-?-?-?+?+?-----??-??-+?+?-----??-? ? ?-??-?-----+-----
91	---?---?---?---?---?-----?---?---?---?---?---?---?---?---?---?---?
181	---?---+---?---?---?---?-----?---?---?---?---?---?---?---?---?---?
271	---?---?---?---?---?---?-----?---?---?---?---?---?---?---?---?---?
361	---??-??-?---?---?---?-----?---?---?---?---?---?---?---?---?---?
451	---+---?---?---?---?---?-----?---?---?---?---?---?---?---?---?---?
541	---?---?---?---?---?-----?---?---?---?---?---?---?---?---?---?---?
631	---+---?---?---?---?---?-----?---?---?---?---?---?---?---?---?---?
721	---+---??-?---?---?---?-----?---?---?---?---?---?---?---?---?---?
811	---+---?---?---?---?---?-----?---?---?---?---?---?---?---?---?---?
901	---??-?---?---?---?---?-----?---?---?---?---?---?---?---?---?---?
991	---+---??-?---?---?---?-----?---?---?---?---?---?---?---?---?---?
1081	---+---??-?---?---?---?-----?---?---?---?---?---?---?---?---?---?
1171	---??-+---?---?---?---?-----?---?---?---?---?---?---?---?---?
BA.2.12.1, «O»	
1	?-?-?-?-?+?+?-----??-??-+?+?-----??-? ? ?-??-?-----+-----
91	---?---?---?---?---?-----?---?---?---?---?---?---?---?---?---?---?
181	---?---+---?---?---?---?-----?---?---?---?---?---?---?---?---?---?
271	---?---?---?---?---?---?-----?---?---?---?---?---?---?---?---?---?
361	---??-??-?---?---?---?-----?---?---?---?---?---?---?---?---?---?
451	---+---?---?---?---?---?-----?---?---?---?---?---?---?---?---?---?
541	---?---?---?---?---?-----?---?---?---?---?---?---?---?---?---?---?
631	---+---?---?---?---?---?-----?---?---?---?---?---?---?---?---?---?
721	---+---??-?---?---?---?-----?---?---?---?---?---?---?---?---?---?
811	---+---?---?---?---?---?-----?---?---?---?---?---?---?---?---?---?
901	---??-?---?---?---?---?-----?---?---?---?---?---?---?---?---?---?
991	---+---??-?---?---?---?-----?---?---?---?---?---?---?---?---?---?
1081	---+---??-?---?---?---?-----?---?---?---?---?---?---?---?---?---?
1171	---??-+---?---?---?---?-----?---?---?---?---?---?---?---?---?
BA.5, «O»	
1	?-?-?-?-?+?+?-----??-??-+?+?-----??-? ? ?-??-?-----+-----
91	---?---?---?---?---?-----?---?---?---?---?---?---?---?---?---?---?
181	---?---+---?---?---?---?-----?---?---?---?---?---?---?---?---?---?
271	---?---?---?---?---?---?-----?---?---?---?---?---?---?---?---?---?
361	---??-??-?---?---?---?-----?---?---?---?---?---?---?---?---?---?
451	---+---?---?---?---?---?-----?---?---?---?---?---?---?---?---?---?
541	---?---?---?---?---?-----?---?---?---?---?---?---?---?---?---?---?
631	---+---?---?---?---?---?-----?---?---?---?---?---?---?---?---?---?
721	---+---??-?---?---?---?-----?---?---?---?---?---?---?---?---?---?
811	---+---?---?---?---?---?-----?---?---?---?---?---?---?---?---?---?
901	---?---?---?---?---?---?-----?---?---?---?---?---?---?---?---?---?
991	---?---??-?---?---?---?-----?---?---?---?---?---?---?---?---?---?
1081	---+---??-?---?---?---?-----?---?---?---?---?---?---?---?---?---?
1171	---??-+---?---?---?---?-----?---?---?---?---?---?---?---?---?

Примечание: серым цветом выделена область, приходящаяся на рецептор-связывающий домен.  
 Note: The region of receptor binding domain is in grey colour.

мутаций и изменениями по составу ИЭ, особенно в рецептор-связывающем домене. В частности, у доомикронов в рецептор-связывающем домене 1–3 мутации (табл. 6, в [19]), а у омикронов – 15–17 (см. рис. 2), что заметно повлияло на состав их ИЭ. Учёт этих особенностей позволяет прогнозировать чувствительность коронавирусных штаммов к используемым вакцинам и рационально конструировать вакцины с широким спектром специфичности, особенно тех, что основаны на использовании рецептор-связывающих доменов.

При внимательном просмотре компактов линейных ИЭ видно, как от штамма к штамму перекраивается череда следования ИЭ и неИЭ (см. в табл. 3 за каждым знаком «+», «–» или «?» стоит последовательность из 14 аминокислот, а в табл. 4 – 9 аминокислот), что позволяет ретроспективно спрогнозировать разную чувствительность штаммов «δ» и «ο» к вакцинам, разработанным против уханьского штамма. Примечательно, что между представителями выделенных выше двух групп доомикронов (уханьский и «δ» штаммы) и омикронов (BA.2, BA.2.12.1 и BA.5) череда следования ИЭ и неИЭ по обеим рестрикциям по МНС различаются, особенно по рецептор-связывающим доменам. В пределах же группы компакты линейных ИЭ S-белков вариантов SARS-CoV-2 близки, включая другие, не отражённые в таблицах 3 и 4 доомикроны («α», «β» и «γ»), с одной стороны, и омикроны (BA.1 и BA.4) – с другой стороны. Различия соответственно доомикронов и омикронов по ИЭ, составляющим их компакты, видны также в обобщающих портретах (TDTLSNSLSVLVI/ATL и GSALSNG/SLSVLLIVL) их рестриктированных по МНС II условных ИЭ, составленных, как и выше, из наиболее часто встречающихся аминокислот в каждой из 15 позиций. Они особенно заметны по 10 наиболее часто встречающимся в их ИЭ дипептидам (соответственно SV, NS/IA, GV, DS, LD, AL/SN, FN, SF и DS, FN/LD, GV/AL, VN, IA, SS, GI, NS – приведены в порядке убывания), аргументируя сообщения об избегании омикронами антител, индуцированных вакцинами против уханьского штамма и подтверждают чувствительность доомикронов к вакцинам, полученным к уханьскому штамму, и слабый их эффект в отношении омикронов, свидетельствуя о возможности использования компактов линейных ИЭ S-белка возникающих в циркуляции новых штаммов для прогнозирования их чувствительности к ранее использованным вакцинам.

Второй аспект полезности компактов линейных ИЭ белков различного происхождения связан с самим конструированием вакцин. Распознавание ИЭ в белках востребовано во многих областях: при аутоиммунных, аллергических, онкологических заболеваниях, при трансплантации органов и для быстрого создания вакцин, например, пептидных или субъединичных, против вновь возникших инфекций или неоантигенов при раке. Проиллюстрируем эту

возможность для поиска вакцины с широким профилем специфичности, ставшего ныне основным направлением в конструировании вакцин нового поколения против множества вариантов SARS-CoV-2.

Как отмечено выше, многие исследовательские группы сосредоточились на использовании в качестве источника антигенов рецептор-связывающий домен S-белка либо его фрагментов и показали возможность индуцирования ими антител с широким профилем специфичности. Попытаемся объяснить, как фрагмент рецептор-связывающего домена из 24 аминокислот от одного варианта SARS-CoV-2 (последовательность не опубликована) [25] способен индуцировать антитела с широким профилем специфичности, для чего в качестве примера обратимся к распределению ИЭ в компактах линейных ИЭ рецептор-связывающих доменов S-белков в таблице 3.

Распределение ИЭ в них неравномерное, преобладает локализация одиночных ИЭ и отсутствуют кластеры из непосредственно соседствующих ИЭ. Для индукции коротким фрагментом белка разных антител необходимо, чтобы в его последовательности близко соседствовали ИЭ и он был бы общим для вариантов омикронов и доомикронов. Такой последовательности в рецептор-связывающем домене S-белка нет, но в самом С-конце S1-субъединицы при переходе в S2-субъединицу содержится общий фрагмент, обогащённый ИЭ и позволяющий выкроить из него пептид длиной в 24 аминокислоты. Поскольку полость молекулы МНС II вмещает лишь пептид длиной в 13–15 аминокислот, то этот фрагмент в зависимости от посадки в полости МНС II может узнаваться разными рецепторами на Т-клетках, индуцируя образование антител разной специфичности. Наличие такого фрагмента у всех коронавирусов потенциально способно придать вакцине полиспецифичность.

В случае же выбора стратегии конструирования вакцины с широким спектром специфичности на основе конгломерата рецептор-связывающих доменов из разных штаммов из-за различий в числе мутаций и родства по ним у доомикронов и омикронов в минимальном варианте достаточно включить в вакцину по одному представителю от каждой группы. Конечно, смешивание в вакцине антигенов из разных источников чревато неопределённостью, связанную с проявлением иммунодоминантности антигенов и порождающую вопрос: будут ли образовываться антитела к антигенам разных источников либо только к антигенам одного из них? (Этой неопределённости не лишена и принятая в США рекомендация по включению компонентов омикронов BA.4 и BA.5 в бустерные дозы.) Маловероятно, чтобы оба рассмотренных подхода конструирования вакцин с широким спектром специфичности решили бы проблему обеспечения ими долговременного иммунитета. Примечательно, что в S-белках численность ИЭ, рестриктированных

по МНС I, заметно уступает таковой ИЭ, рестрированным по МНС II, и в них нет кластеров ИЭ, что может обуславливать различия в силе гуморально-го и клеточного иммунных ответов при иммунизации вакцинами на основе S-белка.

При угрозе перехода коронавирусной инфекции в тяжёлую форму или иммунной недостаточности показаны специфические к коронавирусам моноклональные антитела, и сейчас со сменой вариантов SARS-CoV-2 развернуты интенсивные поиски антител с широким спектром нейтрализующей/протективной активности. Источником их служат сыворотки переболевших COVID-19, вакцинированных и переболевших COVID-19 с последующей вакцинацией. Хотя встречаемость В-клеток, синтезирующих моноклональные антитела с широким спектром активности, редкая, совершенствование биотехнологий позволило выявить более 100 таких моноклональных антител [27–29]. В перспективе их можно использовать для пассивной иммунотерапии как с профилактической, так и с терапевтической целью по отдельности либо в комбинации. Посредством биотехнологий выделенные моноклональные антитела могут быть оптимизированы по нескольким параметрам: удлинить время их полужизни при циркуляции в организме, увеличить нейтрализующую активность, модулировать эффекторные функции, опосредуемые константной (Fc) областью антител с целью активировать через них разные клетки иммунной системы, обладающие Fc-рецепторами. Модифицированные антитела обладают не только нейтрализующей активностью (на период терапии пациента) против многих циркулирующих в мире штаммов SARS-CoV-2, но и способны обеспечивать защиту организма от них не менее года лишь одной введённой дозой, что позволяет рассматривать их как мощное средство для борьбы с особенно тяжёлым течением COVID-19.

В заключение, оценивая потенциал вакцинации в противостоянии пандемии Covid-19, хотелось бы подчеркнуть возможную ограниченность её эффективности при новой волне пандемии. Ограниченность связана прежде всего с тем, что используемые вакцины лимитированы, как отмечалось выше, в своей эффективности, воздушно-капельный путь передачи возбудителя предопределяет то, что большинство населения является бессимптомным носителем коронавируса и, кроме того, часть населения перенесла инфекцию в латентной форме. Значительная доля населения иммунизирована. Поэтому не исключена ситуация, что из-за сформировавшегося у населения иммунного статуса к коронавирусам новая массовая кампания вакцинации может спровоцировать более сильные и частые проявления реактогенности на неё из-за механизмов иммунного импринтинга. Возможности иммунной системы не беспредельны, и поражение новыми штаммами

SARS-CoV-2, и многократная вакцинация против них способны привести к её супрессии со многими осложнениями [26].

### Заключение

Трудности преодоления продолжающейся пандемии COVID-19 раскрываются не сразу. Незначительная изменчивость уханьского штамма при его начальном глобальном распространении породила надежды остановить пандемию вакцинацией, используя предшествующий опыт в борьбе с другими инфекциями. Были быстро, опираясь на достижения предшествующих лет, созданы разные варианты моноспецифических вакцин, в которых носителем антигенов служил S-белок уханьского штамма SARS-CoV-2. Но новые штаммы SARS-CoV-2 опрокинули эти надежды. Возникшие на втором году пандемии омикроны с разной степенью успешности обходят сформированный моноспецифическими вакцинами иммунитет, однако полезность использованных вакцин не отрицается, поскольку с новой волной пандемии, вызванной омикронами, заметно были снижены потребность в госпитализации, число тяжёлых и смертных случаев. В самих омикронах последовательное снижение в ряду BA.1, BA.2, BA.4 и BA.5 патогенности, по данным биоинформационного анализа, связано, по-видимому, со специфической тенденцией сопряжённого изменения аминокислотного состава в их рецептор-связывающем домене и количества фрагментов, гомологичных белкам человека. В триаде необычности омикронов (внезапное возникновение, высокая частота мутаций и их состав) определены тенденции и ограничения в мутациях их S-белка и особенно необычное в них соотношение между трансверсиями и транзициями аргументируют версию об их искусственном происхождении.

Оценивая проблемы вакцинации и разработки вакцин на протяжении пандемии Covid-19 в глобальном аспекте, можно констатировать, что из-за быстрого возникновения вариантов коронавируса и непродолжительности защитного действия вакцин, ни вакцинация более 90% населения страны, ни политика нулевой толерантности к социальным контактам не способны «запереть врата» стран для возрождающихся волн пандемии и не решают всех проблем с противостоянием ей. Признано, что применительно к SARS-CoV-2 практически невозможно сформировать коллективный иммунитет и обезопаситься от ДК. Избавление от ДК оказалось серьёзной дополнительной нагрузкой для здравоохранения и останется ею по прошествии пандемии.

Смена вариантов SARS-CoV-2 и их социркуляция на протяжении пандемии побудили к разработке вакцин второго поколения с широким спектром специфичности. Показана возможность их получения, но проблемой остаётся придание им надёжной панкоронавирусной специфичности и долговременного эффекта. Медицина уже сталкивалась с ситуацией возникновения непреодолимых трудностей



## Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

в создании вакцин против разных вирусов. Например, минуло уже несколько десятилетий, в течение которых попытки создания вакцин против ВИЧ оказались тщетными, как и в случае поиска универсальной вакцины против гриппа. Природа породила патологические состояния и реакции на них иммунной системы различной сложности, и некоторые из них, возможно, следует признать как неизбежную угрозу

для человечества, памятью слова математика Р. Тома (R. Thom): «Познание не обязательно будет обещанием успеха или выживания» [30]. Поэтому для лечения коронавирусной инфекции в пандемическом, эпидемическом либо эндемическом вариантах актуальным представляется развитие также поисков специфических противовирусных и иммуномодулирующих фармакологических препаратов.

### Литература

1. Yewdell J. W. Antigenic drift: Understanding COVID-19. *Immunity*. 2021. doi: 10.1016/j.immuni.2021.11.016
2. Morens D. M., Folkers G. K., Fauci A. S. The Concept of Classical Herd Immunity May Not Apply to COVID-19. *J Infect Dis*. 2022. doi: 10.1093/infdis/jiac109.
3. WHO. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. Доступно на: [https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post\\_COVID-19\\_condition-Clinical\\_case\\_definition-2021.1](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1) (2021).
4. Crook H., Raza S., Nowell J., et al. Long covid – mechanisms, risk factors, and management. *BMJ* 2021; Vol. 374, N.1648. doi: 10.1136/bmj.n1648.
5. Akbarialiabad H., Taghbir M. H., Abdollahi A., et al. Long COVID, a comprehensive systematic scoping review. *Infection* 2021;49:1163–1186. doi: 10.1007/s15010-021-01666-x
6. Shin Jie Yong. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infectious Diseases* 2021;53(10):737–754. doi: 10.1080/23744235.2021.1924397.
7. Proal A. D., VanElzakker M. B. Long COVID or post-acute sequelae of COVID-19 (PASC): an overview of biological factors that may contribute to persistent symptoms. *Front. Microbiol.* 2021;12:698169. doi: 10.3389/fmicb.2021.698169.
8. Garg M., Maralakunte M., Garg S., et al. The Conundrum of Long-COVID-19. *International Journal of General Medicine*. 2021;14:2491–2506. doi: 10.2147/IJGM.S316708
9. Subramanian A., Nirantharakumar K., Hughes S., Myles P., et al. Symptoms and risk factors for long COVID in non-hospitalized adults. *Nature Medicine*. doi:10.1038/s41591-022-01909-w.
10. Харченко Е. П. Вакцины против Covid-19: сравнительная оценка рисков аденовирусных векторов. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2020; 19 (5): 4–17. <https://doi:10.31631/2073-3046-2020-19-5-4-17>.
11. Харченко Е. П. Артериальная гипертензия: расширяющийся патогенетический континуум и терапевтические ограничения. *Терапевтический Архив* 1, 2015;100–104. doi:10.17116/terarkh2015871100-104.
12. Харченко Е. П. Коронавирус SARS-Cov-2: особенности структурных белков, контагиозность и возможные иммунные коллизии. // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2020;19 (2):13–30. <https://doi:10.31631/2073-3046-2020-19-2-13-30>.
13. Natarajan A., Zilotti S., Brooks E. F., et al. Gastrointestinal symptoms and fecal shedding of SARS-CoV-2 RNA suggest prolonged gastrointestinal infection. 2022. doi: 10.1016/j.medj.2022.04.001.
14. Edén A., Grahm A., Bremell D., Aghvanyan A., et al. Viral antigen and inflammatory biomarkers in cerebrospinal fluid in patients with COVID-19 infection and neurologic symptoms compared with control participants without infection or neurologic symptoms. *JAMA Network Open*. 2022 2;5(5):e22132555. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.13255
15. Choutka J., Jansari V., Hornig M., Iwasaki A. Unexplained post-acute infection syndromes. *Nature Medicine*. 2022;28:911–923. doi: 10.1038/s41591-022-01810-6.
16. Wang X., Prins B.P., Snieder S.S., et al. Beyond genome-wide association studies: new strategies for identifying genetic determinants of hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2011;13:442–451. doi: 10.1007/s11906-011-0230-y
17. van Empel V.P.M., De Windt L.J., Martens P.A.C. Circulating miRNAs: reflecting or affecting cardiovascular disease? *Curr Hypertens Rep*. 2012;14:498–509. doi: 10.1007/s11906-012-0310-7
18. Araf Y., Akter F., Yan-dong Tang, Fatemi R., et al. Omicron variant of SARS-CoV-2: Genomics, transmissibility, and responses to current COVID-19 vaccines. *J Med Virol*. 2022;94:1825–1832. doi: 10.1002/jmv.27588
19. Харченко Е. П. Общие особенности коронавирусной пандемии и пандемий гриппа и поверхностных белков их возбудителей. *Параллели. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2021;20(4):4–18. doi: 10.31631/2073-3046-2021-20-4-4-18.
20. Al-Aly Z., Bowe B., Yan Xie. Long COVID after breakthrough SARS-CoV-2 infection. *Nature Medicine*. 2022 Jul;28(7):1461–1467. doi:10.1038/s41591-022-01840-0
21. Oshitani H. COVID lessons from Japan: the right messaging empowers citizens. // *Nature*. 2022. doi:10.1038/d41586-022-01385-9
22. Altmann D.M., Boyton R.J. *Science*. 2022;375:1127–1132. doi: 10.1126/science.abn1755
23. Saunders K.O., Lee E., Parks R., Martinez D.R., et al. SARS-CoV-2 vaccination induces neutralizing antibodies against pandemic and preeminent SARS-related coronaviruses in monkeys. doi: 10.1101/2021.02.17.431492
24. Cohen A.A., Gnanapragasam P.N.P., Lee Yu.E., Hoffman P.R., et al. Mosaic nanoparticles elicit cross-reactive immune responses to zoonotic coronaviruses in mice. *Science*. 2021;371:735–741. doi: 10.1126/science.abf6840
25. Saunders K.O., Lee E., Parks R., Martinez D.R., et al. Neutralizing antibody vaccine for pandemic and pre-emergent coronaviruses. *Nature*. 2021;594:553–559. doi: 10.1038/s41586-021-03594-0
26. Харченко Е. П. Новый метод распознавания иммуноэпитопов, маркеры долговременного иммунитета, иммуносупрессивные домены и вакцины против COVID-19. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2022;21(1):4–20. <https://doi:10.31631/2073-3046-2022-21-1-4-20>
27. Pinto D., Park Y.-J., Beltramello M., Walls A.C., et al. Cross-neutralization of SARS-CoV-2 by a human monoclonal SARS-CoV antibody. *Nature*. 2020 Jul;583(7815):290–295. doi: 10.1038/s41586-020-2349-y
28. Wec A.Z., Wrapp D., Herbert A.S., Maurer D.P., et al. Broad neutralization of SARS-related viruses by human monoclonal antibodies. *Science*. 2020;369:731–736. doi: 10.1126/science.abc7424
29. He Wan-ting, Musharrafieh R, Song Ge, Dueker K. et al. Targeted isolation of diverse human protective broadly neutralizing antibodies against SARS-like viruses. *Nature Immunology*. 2022 Jun;23(6):960–970. doi: 10.1038/s41590-022-01222-1
30. Thom R. *Catastrophe theory: its present state and future perspectives*. Warwick. Springer Verlag. 1974:75.

### References

1. Yewdell J. W. Antigenic drift: Understanding COVID-19. *Immunity*. 2021. doi: 10.1016/j.immuni.2021.11.016
2. Morens D. M., Folkers G. K., Fauci A. S. The Concept of Classical Herd Immunity May Not Apply to COVID-19. *J Infect Dis*. 2022. doi: 10.1093/infdis/jiac109.
3. WHO. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. Available at: [https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post\\_COVID-19\\_condition-Clinical\\_case\\_definition-2021.1](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1) (2021).
4. Crook H., Raza S., Nowell J., et al. Long covid – mechanisms, risk factors, and management. *BMJ* 2021; Vol. 374, N.1648. doi: 10.1136/bmj.n1648.
5. Akbarialiabad H., Taghbir M. H., Abdollahi A., et al. Long COVID, a comprehensive systematic scoping review. *Infection* 2021;49:1163–1186. doi: 10.1007/s15010-021-01666-x
6. Shin Jie Yong. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infectious Diseases* 2021;53(10):737–754. doi: 10.1080/23744235.2021.1924397.
7. Proal A. D., VanElzakker M. B. Long COVID or post-acute sequelae of COVID-19 (PASC): an overview of biological factors that may contribute to persistent symptoms. *Front. Microbiol.* 2021;12:698169. doi: 10.3389/fmicb.2021.698169.
8. Garg M., Maralakunte M., Garg S., et al. The Conundrum of Long-COVID-19. *International Journal of General Medicine*. 2021;14:2491–2506. doi: 10.2147/IJGM.S316708
9. Subramanian A., Nirantharakumar K., Hughes S., Myles P., et al. Symptoms and risk factors for long COVID in non-hospitalized adults. *Nature Medicine*. doi:10.1038/s41591-022-01909-w.
10. Kharченко EP. Vaccines against Covid-19: the Comparative Estimates of Risks in Adenovirus Vectors. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020;19(5): 4–17 (In Russ.). doi: 10.31631/2073-3046-2020-19-5-4-17.
11. Kharченко EP. Arterial hypertension: An expanding pathogenic continuum and therapeutic limitations. *Terapevticheskii arkhiv*. 2015;87(1):100–104. doi: 10.17116/terarkh2015871100-104
12. Kharченко EP. The Coronavirus SARS-Cov-2: the Characteristics of Structural Proteins, Contagiousness, and Possible Immune Collisions. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020; 19 (2): 13–30 (In Russ.). doi: 10.31631/2073-3046-2020-19-2-13-30.



13. Natarajan A., Zlitni S., Brooks E. F., et al. Gastrointestinal symptoms and fecal shedding of SARS-CoV-2 RNA suggest prolonged gastrointestinal infection. 2022. doi: 10.1016/j.medj.2022.04.001.
14. Edén A., Grahn A., Bremell D., Aghvanyan A., et al. Viral antigen and inflammatory biomarkers in cerebrospinal fluid in patients with COVID-19 infection and neurologic symptoms compared with control participants without infection or neurologic symptoms. *JAMA Network Open*. 2022 2;5(5):e22132535. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.13253
15. Choutka J., Jansari V., Hornig M., Iwasaki A. Unexplained post-acute infection syndromes. *Nature Medicine*. 2022;28:911–923. doi: 10.1038/s41591-022-01810-6.
16. Wang X., Prins B.P., Snieder S.S., et al. Beyond genome-wide association studies: new strategies for identifying genetic determinants of hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2011;13:442–451. doi: 10.1007/s11906-011-0230-y
17. van Empel V.P.M., De Windt L.J., Martins P.A.C. Circulating miRNAs: reflecting or affecting cardiovascular disease? *Curr Hypertens Rep*. 2012;14:498–509. doi: 10.1007/s11906-012-0310-7
18. Araf Y., Akter F., Yan-dong Tang, Fatemi R, et al. Omicron variant of SARS-CoV-2: Genomics, transmissibility, and responses to current COVID-19 vaccines. *J Med Virol*. 2022;94:1825–1832. doi: 10.1002/jmv.27588
19. Kharchenko E.P. Common Features of Coronavirus and Influenza Pandemics and Surface Proteins of their Pathogens. *Parallels. Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021;20(4): 4–18 (In Russ.). doi: 10.31631/2073-3046-2021-20-4-4-18
20. Al-Aly Z., Bowe B., Yan Xie. Long COVID after breakthrough SARS-CoV-2 infection. *Nature Medicine*. 2022 Jul;28(7):1461–1467. doi:10.1038/s41591-022-01840-0
21. Oshitani H. COVID lessons from Japan: the right messaging empowers citizens. // *Nature*. 2022. doi:10.1038/d41586-022-01385-9
22. Altmann D.M., Boyton R.J. *Science*. 2022;375:1127–1132. doi: 10.1126/science.abn1755
23. Saunders K.O., Lee E., Parks R., Martinez D.R., et al. SARS-CoV-2 vaccination induces neutralizing antibodies against pandemic and preemergent SARS-related coronaviruses in monkeys. doi: 10.1101/2021.02.17.431492
24. Cohen A.A., Gnanapragasam P.N.P., Lee Yu.E., Hoffman P.R., et al. Mosaic nanoparticles elicit cross-reactive immune responses to zoonotic coronaviruses in mice. *Science*. 2021;371:735–741. doi: 10.1126/science.abf6840
25. Saunders K.O., Lee E., Parks R., Martinez D.R., et al. Neutralizing antibody vaccine for pandemic and pre-emergent coronaviruses. *Nature*. 2021;594:553–559. doi: 10.1038/s41586-021-03594-0
26. Kharchenko E.P. Novel Method of Immunoepitope Recognition, Long-Term Immunity Markers, Immunosuppressive Domens and Vaccines against COVID-19. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2022;21(1): 4–20 (In Russ.). https://doi: 10.31631/2073-3046-2022-21-1-4-20
27. Pinto D., Park Y.-J., Beltramello M., Walls A.C., et al. Cross-neutralization of SARS-CoV-2 by a human monoclonal SARS-CoV antibody. *Nature*. 2020 Jul;583(7815):290–295. doi: 10.1038/s41586-020-2349-y
28. Wec A.Z., Wrapp D., Herbert A.S., Maurer D.P., et al. Broad neutralization of SARS-related viruses by human monoclonal antibodies. *Science*. 2020;369:731–736. doi: 10.1126/science.abc7424
29. He Wan-ting, Musharrafeh R, Song Ge, Dueker K. et al. Targeted isolation of diverse human protective broadly neutralizing antibodies against SARS-like viruses. *Nature Immunology*. 2022 Jun;23(6):960–970. doi: 10.1038/s41590-022-01222-1
30. Thom R. *Catastrophe theory: its present state and future perspectives*. Warwick. Springer Verlag. 1974:75.

## Об авторе

- **Евгений Петрович Харченко** – д. б. н., ведущий научный сотрудник Института эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова, РАН. 194223, Россия, Санкт-Петербург, пр. Тореца, 44. +7 (904) 338-22-80, neuro.children@mail.ru

Поступила: 24.09.2022. Принята к печати: 09.10.2022.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

## About the Author

- **Eugene P. Kharchenko** – Dr. Sci. (Biol.), leader researcher of I. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy Sciences. 194223, Russian Federation, St. Petersburg, Toreza pr., 44. +7 (904) 338-22-80, neuro.children@mail.ru

Received: 24.09.2022. Accepted: 09.10.2022.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

## Эпидемические очаги COVID-19 в зарубежных закрытых учреждениях длительного ухода

В. Г. Акимкин<sup>1</sup>, Н. Г. Давидова<sup>1,2</sup>, С. В. Углева<sup>\*1</sup>, Ж. Б. Понежева<sup>1</sup>, С. В. Шабалина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

<sup>2</sup>Филиал ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в городе Москве» в ВАО города Москвы

### Резюме

**Актуальность.** Особый интерес представляет заболеваемость COVID-19 в закрытых группах, в учреждениях, в частности, в домах престарелых, гериатрических центрах, домах ветеранов и психоневрологических интернатах. **Цель.** Описать очаги COVID-19 в закрытых учреждениях длительного ухода на примере исследований различных стран. **Материалы и методы.** Анализ и описание очагов COVID-19 в учреждениях длительного ухода закрытого типа проводились по литературным источникам из базы медицинской информации MEDLINE с помощью электронно-поисковой системы PubMed, использовался поисковый запрос CARE HOME OR NURSING HOME OR LONG TERM CARE FACILITY AND COVID-19 AND OUTBREAK. Доля заболевших от общего количества проживающих и отдельно сотрудников рассматривалась только в тех публикациях, где описывалась вспышка COVID-19 по единственному учреждению. Отсутствие данных о количестве госпитализированных и умерших, симптомах, а также данных о временных рамках вспышки не являлось критерием исключения, но их наличие учитывалось при анализе. Отбирались в основном публикации, где заболевшими COVID-19 считались лица с положительным ПЦР-тестом на РНК SARS-CoV-2. Однако стоит учесть, что авторы описывают вспышки во время первого подъема заболеваемости COVID-19 в мире, когда существовал дефицит тест-систем на новую коронавирусную инфекцию.

**Результаты.** Представлен обзор по заболеваемости COVID-19 в мире в закрытых учреждениях длительного ухода. Показано, что жители закрытых коллективов – пожилые люди, имеющие множество сопутствующих болезней, в связи с чем часто отмечено тяжелое течение COVID-19 и высокая смертность. **Выводы.** Резюмируются убеждения о необходимости усиления качества противоэпидемических мероприятий в закрытых учреждениях длительного ухода, которые относятся к группе риска.

**Ключевые слова:** COVID-19, закрытые учреждения длительного ухода, пожилые люди, сопутствующие болезни, противоэпидемические мероприятия

Конфликт интересов не заявлен.

**Для цитирования:** Акимкин В. Г., Давидова Н. Г., Углева С. В. и др. Эпидемические очаги COVID-19 в зарубежных закрытых учреждениях длительного ухода. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2022;21(5): 138–146. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-5-138-146>

### Epidemic Outbreak of COVID-19 in Foreign Closed Long-Term Care Facilities

VG Akimkin<sup>1</sup>, NG Davydova<sup>1,2</sup>, SV Ugleva<sup>\*\*1</sup>, ZhB Ponezheva<sup>1</sup>, SV Shabalina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Branch of the Federal State Budgetary Institution «Center of Hygiene and Epidemiology in the city of Moscow» in the EAO of Moscow, Moscow, Russia

### Abstract

**Objective.** Of particular interest is the incidence of COVID-19 in closed groups, in institutions, in particular, in nursing homes, geriatric centers, veterans' homes and neuropsychiatric boarding schools. **Methods.** Analysis and description of COVID-19 foci in closed long-term care facilities was carried out using literature sources from the MEDLINE medical information database using the PubMed electronic search engine, using the search query CARE HOME OR NURSING HOME OR LONG-TERM CARE FACILITY AND COVID-19 AND OUTBREAK. The share of sick people as a percentage of the total number of residents and individual employees was considered only in those publications that described the outbreak of COVID-19 in a single institution. The absence of data on the number of hospitalizations and deaths, symptoms, and data on the time frame of the outbreak was not an exclusion criterion, but their presence was taken into account in the analysis. We selected mainly publications where people with a positive PCR test for SARS-CoV-2 RNA were considered to be ill with COVID-19. However, it is worth considering that the authors describe outbreaks during the first rise in the incidence of COVID-19 in the world, when there was a shortage of test systems for a new coronavirus infection. **Results.** An overview of the incidence of COVID-19 in the world in closed long-term care institutions is presented. It has

\* Для переписки: Углева Светлана Викторовна, д. м. н., доцент, консультант организационно-методического отдела административно-управленческого подразделения ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, 111123, Москва, Новогиреевская ул., д.3а. +7 (905) 360-87-77, uglevas@bk.ru, +7 (495) 672-10-69, Факс: +7 (495) 672-10-69, crie@pcr.ru. ©Акимкин В. Г. и др.

\*\* For correspondence: Ugleva Svetlana V., Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., consultant, Organizational and methodological department, Administrative division, Central Research Institute of Epidemiology, 3a, Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia. +7 (905) 360-87-77, uglevas@bk.ru, +7 (495) 672-10-69, fax: +7 (495) 672-10-69, crie@pcr.ru. ©Akimkin VG, et al.

been shown that residents of closed communities are elderly people with many concomitant diseases, in connection with which a severe course of COVID-19 and high mortality are often noted. **Conclusion.** Convictions about the need to strengthen the quality of anti-epidemic measures in closed long-term care institutions, which are at risk, are summarized.

**Keywords:** COVID-19, closed long-term care facilities, elderly people, concomitant diseases, anti-epidemic measures  
No conflict of interest to declare.

**For citation:** Akimkin VG, Davydova NG., Ugleva SV et al. Epidemic outbreaks of COVID-19 in foreign closed long-term care facilities. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2022;21(5): 138–146 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2022-21-5-138-146>

Пандемия COVID-19, охватившая почти все страны мира в 2020–2022 гг., принесла большой урон человеческой популяции и мировой экономике [1–4].

Особый интерес вызывает заболеваемость COVID-19 в закрытых коллективах, к которым, в частности, относятся дома престарелых, геронтологические центры, дома ветеранов и психоневрологические интернаты. Как известно, члены этих коллективов – пожилые люди, имеющие множество сопутствующих заболеваний, часто и тяжело болеющие и имеющие большое число летальных исходов. Закрытые коллективы относятся к учреждениям группы риска и характеризуются более высокими показателями заболеваемости и смертности по сравнению с остальным населением [5–8].

До пандемии структуру заболеваемости в закрытых коллективах в основном определяли инфекции, передающиеся воздушно-капельным путем вирусной или бактериальной этиологии, вызывающие у жителей ОРВИ и внебольничные пневмонии. Это связано с условиями жизни таких лиц: скученность, недостаточное количество персонала, отсутствие личного пространства. Кроме того, большую роль играют позднее выявление заболевания и нарушения персоналом противоэпидемического режима. Одним из наиболее распространенных заболеваний, выявленных у проживающих учреждений длительного ухода, является пневмония, которая связана с самой высокой смертностью от любой инфекции [9–11].

По некоторым сообщениям, на апрель 2020 г. в европейских домах престарелых смертность от COVID-19 достигала половины от общей смертности по странам, а на начало мая 2020 г. в некоторых странах превышало половину [12,13].

### Результаты и обсуждение

По результатам проведенного анализа источников литературы были выявлены особенности очагов COVID-19 в учреждениях длительного ухода закрытого типа (табл. 1, 2).

В эпидемический процесс в каждой вспышке были вовлечены как проживающие, так и персонал, причём доля заболевших жильцов от общего количества проживающих всегда была выше, чем доля заболевших сотрудников, и варьировала от 8,4% [16] до 85,4% [17]. Доля заболевших

среди всего персонала была меньше, она составила от 3,2% [16] до 45,1% [14].

Средний возраст заболевших жителей составил от 72,6 до 88 лет. Доля женщин как среди проживающих, так и среди заболевших практически всегда была больше, чем доля мужчин [16].

Наиболее распространёнными симптомами были кашель и лихорадка [14,18–21,29]. Описываются и другие симптомы: диарея, рвота, тошнота [14,19,29] изменение поведения/растерянность [20], недомогание [18,29], потеря аппетита, астения, анорексия, одышка [19,21]. Средняя продолжительность симптомов в одном исследовании составила 17,0 дней (IQR 8,0–28,5) [21].

В каждой из описанных вспышек были бессимптомные носители инфекции как среди проживающих, так и среди сотрудников. Доля жителей без симптомов с положительным ПЦР-тестом на момент тестирования доходила до 95,9% среди сотрудников и 74,4% среди жителей [22].

Некоторые авторы описывают появление симптомов уже после проведённого тестирования:

- из 48 бессимптомных жителей с положительным ПЦР-тестом у 24 впоследствии появились симптомы (50%). Среднее время от положительного теста до возникновения симптомов составило 4 дня (IQR от 3 до 5) [18];
- после тестирования симптомы возникли: в учреждении А – у 28 жителей (55%), в учреждении В – у 35 жителей (31%) и у 2 сотрудников (3%) [23].

Так как многие учреждения длительного ухода за рубежом оборудованы под оказание специализированной медицинской помощи проживающим, госпитализации подлежали только те жильцы, которым требовалась неотложная медицинская помощь, (например, искусственная вентиляция легких). Всего было госпитализировано от 2,4% [16] до 54,5% [24] жителей. В одной статье было рассчитано среднее количество времени от появления симптомов до госпитализации – 5,0 дней (IQR 2,0–10,0) [15].

Также оценивалась доля умерших среди заболевших жителей, которая варьировала от 0% [16] до 36,1%. [25]. В одной статье авторами рассчитано среднее время от появления симптомов до смерти, оно составило 11 дней (от 5 до 31 дня) [19]. Доля умерших в статьях рассчитывалась от общего количества жителей с положительным мазком,

**Таблица 1. Характеристика очагов COVID-19 в зарубежных закрытых учреждениях длительного ухода**  
**COVID-19 outbreaks characteristics in foreign closed long-term care facilities**

№	Авторы/страна Authors/country	Количество жителей и персонала Number of residents and staff	Кол-во и доля заболевших/даты выявления первого и последнего заболевшего в очаге Number and proportion of cases/dates of detection of the first and last patient in the outbreak	Изоляция заболевших резидентов Isolation of sick residents	Кол-во умерших и доля умерших от заболевших the proportion of those who died from the disease	Средний возраст и пол проживающих или заболевших Average age and gender of residents or patients
1	Roxby A. C. et al. США – [16] Roxby A. C. et al. USA – [16]	83 жителя, 62 сотрудника 83 residents, 62 staff	7 жителей (8,4%), 2 сотрудника (3,22%) 7 residents (8,4%), 2 staff (3,22%) Март 2020г. March 2020г.	2 жителя госпитализировано (2,4%), 1 жителя забрала домой его семья, 4 жителя изолированы в комнатах (4,8%) 2 residents were hospitalized (2,4%), 1 resident was taken home by his family, 4 residents were isolated in rooms (4,8%)	0	Средний возраст проживающих составил 86 лет (диапазон 69-102) лет, доля женщин среди проживающих 74,6%. The average age of the residents was 86 years (range 69-102) years, the proportion of women among the residents was 74.6%.
2	McMichael T. M. et al. США [24] McMichael T. M. et al. USA [24]	Всего 130 жителей, 170 сотрудников Total 130 residents, 170 employees	101 жителей (77,6%), 50 медицинских работников (29,4%) и 16 посетителей 101 residents (77,6%), 50 medical workers (29,4%) and 16 visitors 27.02.-18.03.2020	Госпитализировано 55 жителей (54,5%), 46 человек изолированы в комнатах (45,5%) 55 residents were hospitalized (54,5%), 46 people were isolated in rooms (45,5%)	34 жителя из 101 (33,7%) 34 residents out of 101 (33,7%)	Средний возраст заболевших жителей 83 года (51–100 лет), доля заболевших мужчин (31,7%), доля женщин (68,3%). The average age of sick residents is 83 years (51–100 years), the proportion of sick men (31,7%), the proportion of women (68,3%).
3	Blain H. et al. США [25] Blain H. et al. USA [25]	79 жителей и 34 медицинских работника 79 residents and 34 medical workers	36 жителей (45,6%) и 6 медработников (17,6%) 36 residents (45,6%) and 6 health workers (17,6%) 02.03.-06.03.2020	Нет сведений No information available	12 жителей с положительным результатом мазка (33,3%) умерли через 2-7 дней после тестирования (33,3%) died 2-7 days after testing	Средний возраст заболевших жителей 86 лет. Пол неизвестен The average age of the affected residents is 86 years. Gender unknown
4	van Hensbergen M. et al. Германия [26] van Hensbergen M. et al. Germany [26]	99 жителей, из них имели контакт с заболевшими и протестировано 46 человек 99 residents, of whom had contact with the sick and 46 people were tested	19 положительных 41,3% 19 positive 41,3% Март 2020г. March 2020	4 госпитализировано (21%), 15 жителей изолированы в комнатах (79%) 4 hospitalized (21%), 15 residents isolated in rooms (79%)	Умерло 5 из 19 положительных (26,3%) 5 out of 19 positive (26,3%) died	Средний возраст проживающих 86 лет, доля женщин среди проживающих 73%, доля мужчин 27%. The average age of the residents is 86 years, the proportion of women among the residents is 73%, the proportion of men is 27%
5	Bernadou A. et al. Франция [14] Bernadou A. et al. France [14]	88 жителей, 104 специалиста 88 residents, 104 specialists	58 жителей 65,9% (47 с положительным тестом, 11 жителям диагноз COVID-19 установлен по симптоматике и эпид. анамнезу). 47 сотрудников (45,1%) и 4 монахини 58 residents 65,9% (47 with positive. By PCR test, 11 residents were diagnosed with COVID-19 based on symptoms and epidanamnesis). 47 employees (45,1%) and 4 nuns 07.03.-10.04.2020	Госпитализировано 16 из 58 жителей (34%). 42 жителя изолированы в комнатах. 16 out of 58 residents (34%) were hospitalized. 42 residents are isolated in rooms.	17 жителей умерло (29%). 17 residents died (29%).	Средний возраст заболевших жителей 88 (87–93), доля женщин среди всех жителей с симптомами, (в том числе с отрицательным ПЦР тестом) 83%. The average age of the affected residents is 88 (87–93), the proportion of women among all residents with symptoms (including those with a negative PCR test) is 83%



№	Авторы/страна Authors/country	Количество жителей и персонала Number of residents and staff	Кол-во и доля заболевших/даты выявления первого и последнего заболевшего в очаге Number and proportion of cases/dates of detection of the first and last patient in the outbreak	Изоляция заболевших резидентов Isolation of sick residents	Кол-во умерших и доля умерших от заболевших Number of deceased and the proportion of those who died from the disease	Средний возраст и пол проживающих или заболевших Average age and gender of residents or patients
6	Arons M. M. et al. США [18] Arons M. M. et al. USA [18]	Всего 89 жителей, 138 сотрудников Total 89 residents, 138 employees	57 жителей (64%) и 26 сотрудников (18,8%) 57 residents (64%) and 26 employees (18,8%) 03.03.-20.03.2020	11 жителей были госпитализированы (19,2%) из них 3 в ОРИТ. 46 жителей изолированы в комнатах. 11 residents were hospitalized (19,2%), 3 of them in intensive care. 46 residents are isolated in rooms.	15 жителей умерли (26,3%) 15 residents died (26,3%)	Средний возраст заболевших жителей 78,6±9,5, нет сведений о поле заболевших или проживающих The average age of the sick residents is 78,6±9,5, there is no information about the gender of the sick or residents
7	Kim Т. Корея [27] Kim Т. Корея [27]	142 жителя и 85 медицинских работников 142 residents and 85 medical workers	72 жильца (50,7%) 72 residents (50,7%) 12.03.2020	Данное учреждение является медицинской организацией и имеет свой коечный фонд, все жители были госпитализированы This institution is a medical organization and has its own bed fund, all residents were hospitalized	Нет сведений. There is no information.	Нет сведений. There is no information.
8	Klein A. et al. Германия [19] Klein A. et al. Германия [19]	60 жителей 60 inhabitants	Инфекция подтвердилась у 39 жителей (65%) Infection was confirmed in 39 residents (65%) Март 2020г. March 2020	Нет сведений There is no information.	8 жителей (20%) 8 residents (20%)	Нет сведений There is no information.
9	Harris D. A. et al. США [28] Harris D. A. et al. USA [28]	48 жителей, количество сотрудников неизвестно 48 residents, the number of employees is unknown	41 жителей (85,4%) и 7 сотрудников (17,1%) 41 residents (85,4%) and 7 employees (17,1%) Апрель 2020г. April 2020.	18 из 48 (43,9%) жителей 18 out of 48 (43,9%) residents	6 (14,6%) умерли. 6 (14,6%) died.	Средний возраст проживающих 75 лет (44–104), доля проживающих женщин 52,1%, мужчин 47,9%. The average age of residents is 75 years (44–104), the proportion of women living is 52,1%, men 47,9%.
10.1	Taylor J. et al. США [23] Taylor J. et al. USA [23]	Учреждение А 78 жителей и 156 персонала Institution А 78 residents and 156 staff	51 (66%) жителя, 38 сотрудников (24,3%) 51 (66%) residents, 38 employees (24,3%) 17.04.-24.05.2020	14 (27,4%) были госпитализированы 14 (27,4%) were hospitalized	12 (24%) умерли 12 (24%) died.	Средний возраст заболевших жителей 72 года (33–100) Доля заболевших мужчин 51%, женщин 49%. The average age of the affected residents is 72 years (33–100) The proportion of sick men is 51%, women 49%.



№	Авторы/страна Authors/country	Количество жителей и персонала Number of residents and staff	Кол-во и доля заболевших/даты выявления первого и последнего заболевшего в очаге Number and proportion of cases/dates of detection of the first and last patient in the outbreak	Изоляция заболевших резидентов Isolation of sick residents	Кол-во умерших и доля умерших от заболевших the proportion of those who died from the disease	Средний возраст и пол проживающих или заболевших Average age and gender of residents or patients
10.2	Taylor J. et al. США [23] Taylor J. et al. USA[23]	Учреждение В 183 жителя и 324 персонала An institution of 183 residents and 324 staff	114 (63%) жителя, 76 сотрудников (41,5%) 114 (63%) residents, 76 employees (41,5%)  01.05.-04.06.2020	19 (16,6%) были госпитализированы 19 (16.6%) were hospitalized	40 (35%) умерли. 40 (35%) died.	Средний возраст заболевших жителей 81 год (52–105) Доля заболевших мужчин 44 % женщин 64 % The average age of the affected residents is 81 years (52–105) The proportion of sick men 44 % of women 64 %
11	Mas Romero M. et al. Испания 2020 [15] Mas Romero M. et al. Spain 2020[15]	147 проживающих 198 сотрудников 147 residents 198 employees	21 положительный результат ПЦР из 25 тестируемых среди проживающих (Тесты ПЦР на COVID-19 были доступны только в начале вспышки для пациентов, нуждающихся в госпитализации). Диагноз COVID-19 по симптомам и эпид. анамнезу установлен 84 резидентам. Всего 105 заболевших (71,4%) 21 positive PCR results out of 25 tests among residents (PCR tests for COVID-19 were available only at the beginning of the outbreak for patients requiring hospitalization). Diagnosis of COVID-19 by symptoms and epid. anamnesis was established for 84 residents. Total 105 cases (71.4%)  06.03.-05.04.2020	46 жителей были госпитализированы, (из них 25 в ОРИТ), а 54 были переведены в медицинское отделение учреждения. 46 residents were hospitalized (25 of them in the ICU), and 54 were transferred to the medical department of the institution.	Умерло 32 жителя (16.2%). 32 residents (16.2%) died.	Средний возраст проживающих 81.9 (71,3–92,5) The average age of residents is 81.9 (71.3–92.5)
12	Kimball A. et al. США [29] Kimball A. et al. USA [29]	Всего 76 протестированных жителя (из 82) Total 76 tested residents (out of 82)	23 жителя (30,3%) 23 residents (30.3%)  28.02.-20.03.2020	2 жителя были госпитализированы 2 residents were hospitalized	Нет сведений. There is no information.	Нет сведений. There is no information.

**Таблица 2. Симптомы у жителей и персонала с положительным ПЦР-тестом в очагах.**  
**Symptoms in residents and staff with a positive test in outbreaks**

№	Автор, страна Author, country	Симптомы у жителей Symptoms in residents	Доля бессимптомных среди жителей и/или персонала The proportion of asymptomatic among residents and/or staff
1	Graham N. S. N. et al. Великобритания, [20] Graham N. S. N. et al. United Kingdom, [20]	Типичные: Кашель/одышка у 32,5 % заболевших, высокая температура тела у 23,8% заболевших. Атипичные: Изменение поведения/растерянность у 34,1%, потеря аппетита у 27% Typical: Cough/ shortness of breath in 32.5% of patients, high body temperature in 23.8% of patients. Atypical: Behavior change/confusion in 34.1%, loss of appetite in 27%	43% (95% ДИ 34-52) заболевших жителей были бессимптомными. Доля бессимптомного персонала составила 4% (95% ДИ от 1 до 9). 43% (95% CI 34-52) of the affected residents were asymptomatic. The proportion of asymptomatic personnel was 4% (95% CI from 1 to 9).
3	Bernadou A. et al. Франция [14] Bernadou A. et al. France [14]	Лихорадка у 28 человек (48%), кашель 17 (29%) диарея, рвота, тошнота 3 (5%) Fever in 28 people (48%), cough 17 (29%) diarrhea, vomiting, nausea 3 (5%)	Среди персонала 22 человека (38%) There are 22 people among the staff (38%)
4	Shallcross L. et al. Великобритания [22] Shallcross L. et al. United Kingdom, [22]	Нет сведений There is no information.	608 сотрудников из 634 (95,9%) и 2657 жителей из 3573 (74,4%) были зарегистрированы как бессимптомные на момент тестирования 608 employees out of 634 (95.9%) and 2657 residents out of 3573 (74.4%) were registered as asymptomatic at the time of testing
5	Couderc A. L. et al. Франция [21] Couderc A. L. et al. France [21]	Среди 480 заболевших жителей у 371 были симптомы (77,3%), наиболее распространенными симптомами были нарушение терморегуляции (48,1%) и астения (47,9%), за которыми следовали одышка (35,6%), сухой кашель (27,7%) и анорексия (21,0%). Желудочно-кишечные симптомы и делирий наблюдались у 17,7% и 12,3% пациентов соответственно. Among 480 ill residents, 371 had symptoms (77.3%), the most common symptoms were thermoregulation disorder (48.1%) and asthenia (47.9%), followed by shortness of breath (35.6%), dry cough (27.7%) and anorexia (21.0%). Gastrointestinal symptoms and delirium were observed in 17.7% and 12.3% of patients, respectively.	У 109 заболевших жителей симптомов не было (22,7%) 109 ill residents had no symptoms (22.7%)
6	Arons M. M. et al. США [18] Arons M. M. et al. USA [18]	Из 48 заболевших: у 17 были типичные симптомы, у 4 – атипичные симптомы. Наиболее распространенными симптомами были лихорадка (71%), кашель (54%) и недомогание (42%). Of the 48 cases: 17 had typical symptoms, 4 had atypical symptoms. The most common symptoms were fever (71%), cough (54%) and malaise (42%).	Из 48 заболевших: 3 бессимптомных Out of 48 cases: 3 asymptomatic
7	Taylor J. et al. США [23] Учреждение А Taylor J. et al. USA [23] Institution A	Симптомы на дату тестирования были у 26 (68%) из 38 сотрудников, после тестирования симптомов ни у кого из сотрудников не возникло. Симптомы на дату тестирования были у 20 из 51 жителя (39%). После тестирования симптомы возникли у 28 жителей (55%) 26 (68%) of 38 employees had symptoms at the testing date, none of the employees had symptoms after testing. 20 out of 51 residents (39%) had symptoms at the test date. After testing, symptoms occurred in 28 residents (55%)	бессимптомные 3 жителя (6%) и 6 сотрудников (16%). asymptomatic 3 residents (6%) and 6 employees (16%).
8	Taylor J. et al. США [23] Учреждение В Taylor J. et al. USA [23] Institution B	Симптомы на дату тестирования были у 32 (42%) из 76 сотрудников, после тестирования симптомы возникли у 2 (3%). Симптомы на дату тестирования были у 75 из 114 жителей (66%). После тестирования симптомы возникли у 35 жителей (31%). 32 (42%) of 76 employees had symptoms on the 75 of 114 residents (66%) had symptoms on the test date. After testing, symptoms occurred in 35 residents (31%).	бессимптомные 3 жителя (4%) и 4 сотрудника (4%). asymptomatic 3 residents (4%) and 4 employees (4%).

№	Автор, страна Author, country	Симптомы у жителей Symptoms in residents	Доля бессимптомных среди жителей и/или персонала The proportion of asymptomatic among residents and/or staff
9	Klein A. et al. Германия [19] Klein A. et al. Germany [19]	В качестве ведущих начальных симптомов среди проживающих задокументированы неспецифические общие симптомы, такие как потеря аппетита и дисфагия. В большинстве случаев специфическая симптоматика SARS-CoV-2 могла сопровождаться лихорадкой и кашлем частично с рвотой; кроме того, наблюдались насморк и диарея. Non-specific common symptoms, such as loss of appetite and dysphagia, have been documented as the leading initial symptoms among residents. In most cases, the specific symptoms of SARS-CoV-2 could be accompanied by fever and cough, partly with vomiting; in addition, runny nose and diarrhea were observed.	Нет сведений There is no information.
10	Kimball A. et al. США [29] Kimball A. et al. USA [29]	Среди 23 жителей с положительными результатами теста у 20 были симптомы. Типичные: Наиболее распространенными симптомами были лихорадка (у восьми жителей), недомогание (у шести) и кашель (у пяти). Атипичные: наиболее распространенным атипичным симптомом была тошнота (у трех). Among the 23 residents with positive test results, 20 had symptoms. Typical: The most common symptoms were fever (in eight residents), malaise (in six) and cough (in five). Atypical: the most common typical symptom was nausea (in three).	Из 23 заболевших жителей: 3 бессимптомных Out of 23 sick residents: 3 asymptomatic

что не может полностью отражать ситуацию по закрытым учреждениям. Считается, что самый лучший способ оценить реальное влияние пандемии на количество смертей, – это расчёт показателя избыточной смертности. Этот метод включает также смерти, которые косвенно связаны с COVID-19, и даёт целостный подход к проблеме [15]. Этот показатель рассчитывали только некоторые авторы, совокупная избыточная смертность в 6 домах престарелых в Испании за первый месяц и первые три месяца вспышки составила 564% и 315% соответственно [15]. Показатели, близкие к этим, наблюдались в Великобритании, где избыточная смертность составила 203% в первые два месяца в четырёх домах престарелых [20].

Все авторы описали вспышки, произошедшие в первый подъём заболеваемости новой коронавирусной инфекцией в мире. Большинство очагов имели начало в конце февраля – в марте 2020 г. [14–16,18,19,24–27,29], начало в апреле берут 2 вспышки [23,28], 1 вспышка произошла в мае [23].

Некоторые авторы также описали сопутствующие заболевания среди проживающих (табл. 2). Большинство жителей учреждения (94,1%–100%) имели, по крайней мере, одну сопутствующую патологию, из них чаще всего встречались

артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, ожирение, хроническое заболевание лёгких и заболевания почек. Кроме того, описаны почечная недостаточность, депрессия, нейрокогнитивные расстройства, недоедание [18,19,21,24].

### Заключение

Жители закрытых учреждений длительного ухода являются одной из наиболее уязвимых групп населения и особое внимание следует уделять профилактике распространения SARS-CoV-2 в данных организациях. Учитывая повышенную уязвимость к инфекциям из-за возраста и наличия множества сопутствующих болезней, а также недостаточно благоприятные условия жизни: скученность, отсутствие личного пространства, недостаток персонала, позднее выявление болезни у жителей, вспышки COVID-19 в этих условиях могут иметь разрушительные последствия. Формирующиеся очаги COVID-19 в закрытых учреждениях долговременного ухода, без эффективных противоэпидемических мероприятий, характеризуются высокой заболеваемостью и смертностью среди их жителей с активным вовлечением в эпидемический процесс обслуживающего персонала.

### Литература

1. Matthewman S., Huppatz K. A sociology of Covid-19. *Journal of Sociology*. 2020;56(4):675–683. DOI: 10.1177/1440783320939416
2. Plagg B., Engl F., Piccoliori G., et al. Prolonged Social Isolation of the Elderly During COVID-19: Between Benefit and Damage // *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2020;89:104086. DOI: 10.1016/j.archger.2020.104086.
3. Bowles L., Platten S., Yartey, et al. Lupus anticoagulant and abnormal coagulation tests in patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(3):288–290. DOI: 10.1056/NEJMc2013656



4. Акимкин В. Г., Кузин С. Н., Семенов Т. А. и др. Характеристика эпидемиологической ситуации по COVID-19 в Российской Федерации в 2020 г. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2021. Т. 76. №. 4. С. 412–422. Doi: 10/15690/vramn1505
5. Пшеничная Н. Ю., Лизинфельд И. А., Журавлев Г. Ю. и др. Течение COVID-19 в зависимости от наличия сопутствующей патологии до начала массовой вакцинации в России. В сб.: *Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Современная иммунопрофилактика: вызовы, возможности, перспективы»*; 7–8 октября 2021. Москва; 2021. Доступно на: <file:///C:/Users/dawid/Downloads/materials-immunoprof2021.pdf>. Ссылка активна на 04 апреля 2022.
6. Зайцев А. А., Тихонов А. А. Аналитический бюллетень НИУ ВШЭ об экономических и социальных последствиях коронавируса в России и в мире от 14 мая 2020 г. [Электронный ресурс]. Доступно на: <https://www.hse.ru/pubs/share/direct/435321421.pdf>. Ссылка активна на 04.04.2022 г.
7. Задорожный А. В., Пшеничная Н. Ю., Углева С. В. и др. Сравнительный анализ заболеваемости COVID-19 среди населения в период пандемии. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2021. Т. 11. №. 2. С. 36–41. DOI: 10.18565/epidem.2021.11.2.36-41
8. Salcher-Konrad M., Jhass A., et al. [Internet] COVID-19 related mortality and spread of disease in long-term care: a living systematic review of emerging evidence. Доступно на: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.09.20125237v3> Ссылка активна на 05.04.2022г.
9. Задорожный А. В., Пшеничная Н. Ю., Углева С. В. и др. Клинико-эпидемиологические особенности эпидемического процесса COVID-19 в общежитиях в зависимости от типа их планировочного устройства. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2021;20(4):40–47. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-4-40-47>
10. Пшеничная Н. Ю., Журавлев Г. Ю., Лизинфельд И. А. и др. Влияние численности населения и географических факторов на заболеваемость острыми респираторными инфекциями в первом полугодии 2020 г. в регионах Российской Федерации в период пандемии COVID-19. // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2021;11(2):6–12. DOI: 10.18565/epidem.2021.11.2.6-12
11. Прохорович Е. А. Внебольничная пневмония. *Медицинский совет*. 2012;1:12–19.
12. Comas-Herrera A., Zalakain, J., Litwin, et al. LTCCovid.org, International Long-Term Care Policy Network, CPEC-LSE [Internet]. Mortality associated with COVID-19 in care homes: international evidence. Доступно на: [https://lccovid.org/wp-content/uploads/2021/02/LTC\\_COVID\\_19\\_international\\_report\\_January-1-February-1-2.pdf](https://lccovid.org/wp-content/uploads/2021/02/LTC_COVID_19_international_report_January-1-February-1-2.pdf) Ссылка активна на 05.04.2022г.
13. World Health Organization Europe [Internet] Copenhagen, Denmark: Statement—Invest in the overlooked and unsung: build sustainable people-centred long-term care in the wake of COVID-19. Доступно на: <https://www.euro.who.int/en/media-centre/sections/statements/2020/statement-invest-in-the-overlooked-and-unsung-build-sustainable-people-centred-long-term-care-in-the-wake-of-covid-19> Ссылка активна на 05.04.2022г.
14. Bernadou, A., Bouges, S., Catroux, S., et al. High impact of COVID-19 outbreak in a nursing home in the Nouvelle-Aquitaine region, France, March to April 2020 // *BMC Infectious Diseases*. 2021;21(1):1–6. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-05890-6>
15. Mas Romero, M., Avendaño Céspedes, A., et al. COVID-19 outbreak in long-term care facilities from Spain. Many lessons to learn. *PLoS One*. 2020;15(10):e0241030. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241030>
16. Roxby, A. C., Greninger, A. L., Hatfield, et al. Outbreak investigation of COVID-19 among residents and staff of an independent and assisted living community for older adults in Seattle, Washington. *JAMA internal medicine*. 2020;180(8):1101–1105. doi:10.1001/jamainternmed.2020.2233
17. Harris, D. A., Archbald-Pannone, L., Kaur, J., et al. Rapid telehealth-centered response to COVID-19 outbreaks in postacute and long-term care facilities. *Telemedicine and e-Health*. 2021;27(1):102–106. <https://doi.org/10.1089/tmj.2020.0236>
18. Arons, M. M., Hatfield, K. M., Reddy, S. C., et al. Presymptomatic SARS-CoV-2 infections and transmission in a skilled nursing facility. *N Engl J Med*. 2020 May 28;382(22):2081–2090. DOI: 10.1056/NEJMoa2008457
19. Klein, A., Edler, C., Fitzek, A., et al. Der erste COVID-19-Hotspot in einer Hamburger Senioreneinrichtung. *Rechtsmedizin*. 2020;30(5):325–331. <https://doi.org/10.1007/s00194-020-00404-1>
20. Graham, N. S., Junghans, C., Downes, R., et al. SARS-CoV-2 infection, clinical features and outcome of COVID-19 in United Kingdom nursing homes. *Journal of Infection*. 2020;81(3):411–419. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.073>
21. Couderc, A. L., Correard, F., Hamidou, Z. et al. Factors associated with COVID-19 hospitalizations and deaths in French nursing homes. // *Journal of the American Medical Directors Association*. 2021;22(8):1581–1587. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2021.06.023>
22. Shallcross, L., Burke, D., Abbott, O., et al. Factors associated with SARS-CoV-2 infection and outbreaks in long-term care facilities in England: a national cross-sectional survey. *The Lancet Healthy Longevity*. 2021;2(3):e129–e142. [https://doi.org/10.1016/S2666-7568\(20\)30065-9](https://doi.org/10.1016/S2666-7568(20)30065-9)
23. Taylor, J., Carter, R. J., Lehnertz, N., et al. Serial testing for SARS-CoV-2 and virus whole genome sequencing inform infection risk at two skilled nursing facilities with COVID-19 outbreaks – Minnesota, April–June 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020;69(37):1288. doi: 10.15585/mmwr.mm6937a3 PMID: PMC7498172
24. McMichael, T. M., Currie, D. W., Clark, S., et al. Epidemiology of Covid-19 in a long-term care facility in King County, Washington. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(21):2005–2011. DOI: 10.1056/NEJMoa2005412
25. Blain, H., Rolland, Y., Tuailon, E., et al. Efficacy of a test-retest strategy in residents and health care personnel of a nursing home facing a COVID-19 outbreak. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2020;21(7):933–936. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2020.06.013>
26. van Hensbergen, M., den Heijer, C. D., Wolfs, P., et al. COVID-19: first long-term care facility outbreak in the Netherlands following cross-border introduction from Germany, March 2020. *BMC infectious diseases*. 2021;21(1):1–11. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06093-9>
27. Kim T. Improving preparedness for and response to coronavirus disease 19 (COVID-19) in long-term care hospitals in Korea. *Infection & chemotherapy*. 2020;52(2):133. doi: 10.3947/ic.2020.52.2.133
28. Harris, D. A., Archbald-Pannone, L., Kaur, et al. Rapid telehealth-centered response to COVID-19 outbreaks in postacute and long-term care facilities. // *Telemedicine and e-Health*. 2021;27(1):102–106. <https://doi.org/10.1089/tmj.2020.0236>
29. Kimball, A., Hatfield, K. M., Arons, M., et al. Asymptomatic and presymptomatic SARS-CoV-2 infections in residents of a long-term care skilled nursing facility – King County, Washington, March 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020;69(13):377. doi: 10.15585/mmwr.mm6913e1

## References

1. Matthewman S., Huppatz K. A sociology of Covid-19. *Journal of Sociology*. 2020;56(4):675–683. DOI: 10.1177/1440783320939416
2. Plagg B., Engl F., Piccoliori G., et al. Prolonged Social Isolation of the Elderly During COVID-19: Between Benefit and Damage // *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2020;89:104086. DOI: 10.1016/j.archger.2020.104086.
3. Bowles, L., Platten, S., Yartey, et al. Lupus anticoagulant and abnormal coagulation tests in patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(3):288–290. DOI: 10.1056/NEJMc2013656
4. Akimkin V.G., Kuzin S.N., Semenenko T.A., et al. Characteristics of the COVID-19 Epidemiological Situation in the Russian Federation in 2020 // *Annals of the Russian academy of medical sciences*. - 2021. - Vol. 76. - N. 4. - P. 412-422. doi: 10.15690/vramn150
5. Pshenichnaya N.Ju., Lizinfel'd I.A., Zhuravlev G.Ju., et al. Techenie COVID-19 v zavisimosti ot nalichija soputstvujushhej patologii do nachala massovoj vakcinacii v Rossii. [Abstract]. In: *All-Russian scientific and practical conference with international participation «Modern immunoprophylaxis: challenges, opportunities, prospects»*. 7–8 Oct 2021. Moscow; 2021. Available at: <file:///C:/Users/dawid/Downloads/materials-immunoprof2021.pdf>. Accessed: 4 Apr 2022. (In Russ).
6. Zajcev A. A., Tihonov A. A. Analiticheskij bjulleten' NIU VShJe ob jekonomicheskij i social'nyh posledstvijah koronavirusa v Rossii i v mire ot 14 maja 2020 g. [Internet] Available at: <https://www.hse.ru/pubs/share/direct/435321421.pdf>. Accessed: 4 Apr 2022. (In Russ).
7. Zadoroshnyi A. V., Pshenichnaya N. YU., Ugleva S. V., et al. Comparative analysis of the incidence of COVID-19 among the population of Moscow and the organized groups of dormitories during the pandemic. *Epidemiology and infectious diseases. Current issues*. 2021;11(2):36–41 (In Russ). DOI: 10.18565/epidem.2021.11.2.36-41
8. Salcher-Konrad M., Jhass A., et al. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.09.20125237v3> Accessed: 05.04.2022g.
9. Zadoroshnyy AV, Pshenichnaya NYu, Ugleva SV, et al. Clinical and epidemiological assessment of the epidemic process of covid-19 in hostels depending on the type of their planning device. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021; 20(4): 40–47 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-4-40-47>
10. Pshenichnaya N. YU., Zhuravlev G. YU., Lizinfel'd I. A., et al. The impact of population size and geographical factors on the incidence of acute respiratory infections in the first half of 2020 in the regions of the Russian Federation during the COVID-19 pandemic. *Epidemiology and infectious diseases. Current issues*. 2021; 11(2):6–12 (In Russ). DOI: 10.18565/epidem.2021.11.2.6-12
11. Prohorovich E.A. Community-acquired pneumonia. *Meditsinskiy sovet* 2012(1):12–19 (In Russ).
12. Comas-Herrera A., Zalakain, J., Litwin, et al. LTCCovid.org, International Long-Term Care Policy Network, CPEC-LSE [Internet]. Mortality associated with COVID-19 in care homes: international evidence. Доступно на: [https://lccovid.org/wp-content/uploads/2021/02/LTC\\_COVID\\_19\\_international\\_report\\_January-1-February-1-2.pdf](https://lccovid.org/wp-content/uploads/2021/02/LTC_COVID_19_international_report_January-1-February-1-2.pdf) Ссылка активна на 05.04.2022г.
13. World Health Organization Europe [Internet] Copenhagen, Denmark: Statement—Invest in the overlooked and unsung: build sustainable people-centred long-term care in the wake of COVID-19. Доступно на: <https://www.euro.who.int/en/media-centre/sections/statements/2020/statement-invest-in-the-overlooked-and-unsung-build-sustainable-people-centred-long-term-care-in-the-wake-of-covid-19> Ссылка активна на 05.04.2022г.
14. Bernadou, A., Bouges, S., Catroux, S., et al. High impact of COVID-19 outbreak in a nursing home in the Nouvelle-Aquitaine region, France, March to April 2020 // *BMC Infectious Diseases*. 2021;21(1):1–6. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-05890-6>
15. Mas Romero, M., Avendaño Céspedes, A., et al. COVID-19 outbreak in long-term care facilities from Spain. Many lessons to learn. *PLoS One*. 2020;15(10):e0241030. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241030>

16. Roxby, A. C., Greninger, A. L., Hatfield, et al. Outbreak investigation of COVID-19 among residents and staff of an independent and assisted living community for older adults in Seattle, Washington. *JAMA internal medicine*. 2020;180(8):1101–1105. doi:10.1001/jamainternmed.2020.2233
17. Harris, D. A., Archbald-Pannone, L., Kaur, J., et al. Rapid telehealth-centered response to COVID-19 outbreaks in postacute and long-term care facilities. *Telemedicine and e-Health*. 2021;27(1):102–106. <https://doi.org/10.1089/tmj.2020.0236>
18. Arons, M. M., Hatfield, K. M., Reddy S. C., et al. Presymptomatic SARS-CoV-2 infections and transmission in a skilled nursing facility. *N Engl J Med*. 2020 May 28;382(22):2081–2090. DOI: 10.1056/NEJMoa2008457
19. Klein, A., Edler, C., Fitzek, A., et al. Der erste COVID-19-Hotspot in einer Hamburger Senioreneinrichtung. *Rechtsmedizin*. 2020;30(5):325–331. <https://doi.org/10.1007/s00194-020-00404-1>
20. Graham, N. S., Junghans, C., Downes, R., et al. SARS-CoV-2 infection, clinical features and outcome of COVID-19 in United Kingdom nursing homes. *Journal of Infection*. 2020;81(3):411–419. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.073>
21. Couderc, A. L., Correard, F., Hamidou, Z. et al. Factors associated with COVID-19 hospitalizations and deaths in French nursing homes. // *Journal of the American Medical Directors Association*. 2021;22(8):1581–1587. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2021.06.023>
22. Shallcross, L., Burke, D., Abbott, O., et al. Factors associated with SARS-CoV-2 infection and outbreaks in long-term care facilities in England: a national cross-sectional survey. *The Lancet Healthy Longevity*. 2021;2(3):e129–e142. [https://doi.org/10.1016/S2666-7568\(20\)30065-9](https://doi.org/10.1016/S2666-7568(20)30065-9)
23. Taylor, J., Carter, R. J., Lehnertz, N., et al. Serial testing for SARS-CoV-2 and virus whole genome sequencing inform infection risk at two skilled nursing facilities with COVID-19 outbreaks – Minnesota, April–June 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020;69(37):1288. doi: 10.15585/mmwr.mm6937a3 PMID: PMC7498172
24. McMichael, T. M., Currie, D. W., Clark, S., et al. Epidemiology of Covid-19 in a long-term care facility in King County, Washington. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(21):2005–2011. DOI: 10.1056/NEJMoa2005412
25. Blain, H., Rolland, Y., Tuailon, E., et al. Efficacy of a test-retest strategy in residents and health care personnel of a nursing home facing a COVID-19 outbreak. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2020;21(7):933–936. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2020.06.013>
26. van Hensbergen, M., den Heijer, C. D., Wolffs, P., et al. COVID-19: first long-term care facility outbreak in the Netherlands following cross-border introduction from Germany, March 2020. *BMC infectious diseases*. 2021;21(1):1–11. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06093-9>
27. Kim T. Improving preparedness for and response to coronavirus disease 19 (COVID-19) in long-term care hospitals in Korea. *Infection & chemotherapy*. 2020;52(2):133. doi: 10.3947/ic.2020.52.2.133
28. Harris, D. A., Archbald-Pannone, L., Kaur, et al. Rapid telehealth-centered response to COVID-19 outbreaks in postacute and long-term care facilities. // *Telemedicine and e-Health*. 2021;27(1):102–106. <https://doi.org/10.1089/tmj.2020.0236>
29. Kimball, A., Hatfield, K. M., Arons, M., et al. Asymptomatic and presymptomatic SARS-CoV-2 infections in residents of a long-term care skilled nursing facility – King County, Washington, March 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020;69(13):377. doi: 10.15585/mmwr.mm6913e1

## Об авторах

- **Василий Геннадьевич Акимкин** – академик РАН, д. м. н., профессор, директор ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва. +7 (903) 013-09-74, [vgakimkin@yandex.ru](mailto:vgakimkin@yandex.ru). <https://orcid.org/0000-0003-4228-9044>.
- **Наталья Георгиевна Давидова** – аспирант ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва; врач-эпидемиолог Филиала ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в городе Москве» в Восточном административном округе города Москвы. [dawidowa.nat2016@yandex.ru](mailto:dawidowa.nat2016@yandex.ru). <https://orcid.org/0000-0003-4429-9844>.
- **Светлана Викторовна Углева** – д. м. н., доцент, консультант организационно-методического отдела административно-управленческого подразделения ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва. +7 (905) 360-87-77, [uglevas@bk.ru](mailto:uglevas@bk.ru). <https://orcid.org/0000-0002-1322-0155>.
- **Жанна Бетовна Понежева** – д. м. н., заведующая клиническим отделом инфекционной патологии ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва. +7 (903) 145-50-07, [doktorim@mail.ru](mailto:doktorim@mail.ru). <https://orcid.org/0000-0002-6539-4878>.
- **Светлана Васильевна Шабалина** – д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва. +7 (906) 743-48-64; [svs2810@pcr.ru](mailto:svs2810@pcr.ru). <https://orcid.org/0000-0003-4930-5756>.

Поступила: 04.06.2022. Принята к печати: 21.10.2022.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

## About the authors

- **Vasily G. Akimkin** – Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia. +7 (903) 013-09-74, [vgakimkin@yandex.ru](mailto:vgakimkin@yandex.ru). <https://orcid.org/0000-0003-4228-9044>.
- **Natalia G. Davidova** – post-graduate student of Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia; epidemiologist of Center for Hygiene and Epidemiology in the City of Moscow in the Eastern Administrative District of [dawidowa.nat2016@yandex.ru](mailto:dawidowa.nat2016@yandex.ru). <https://orcid.org/0000-0003-4429-9844>.
- **Svetlana V. Ugleva** – Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., consultant, Organizational and methodological department, Administrative division, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia. +7 (905) 360-87-77, [uglevas@bk.ru](mailto:uglevas@bk.ru). <https://orcid.org/0000-0002-1322-0155>.
- **Zhanna B. Ponezheva** – Dr. Sci. (Med.), Head of the Clinical Department of Infectious Pathology Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia. +7 (903) 145-50-07, [doktorim@mail.ru](mailto:doktorim@mail.ru). <https://orcid.org/0000-0002-6539-4878>.
- **Svetlana V. Shabalina** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia. +7 (906) 743-48-64; [svs2810@pcr.ru](mailto:svs2810@pcr.ru). <https://orcid.org/0000-0003-4930-5756>.

Received: 04.06.2022. Accepted: 21.10.2022

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

## Вопросы стандартизации в эпидемиологии

О. В. Цвиркун

ФБУН МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского, Роспотребнадзора, Москва  
РУДН, Москва

Основным направлением деятельности органов и организаций, осуществляющих государственный санитарно-эпидемиологический надзор служит обеспечение санитарно-эпидемиологического благополучия населения, в т. ч. посредством выполнения санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий, а также федерального государственного санитарно-эпидемиологического надзора. Следует отметить, что основой информационной и аналитической подсистем эпидемиологического надзора являются проводимые в очаге инфекционного заболевания обследование и расследование. В то же время, отсутствует четкое определение понятий «обследование» и «расследование», что, безусловно не позволяет специалистам, особенно еще не имеющим опыта работы в очагах инфекции, избежать ошибок и максимально сократить в целом время расследования. Существенным препятствием на пути к стандартизации эпидемиологического расследования очагов инфекции с различными механизмами передачи является расхождение в определении понятий «эпидемиологическое обследование» и «эпидемиологическое расследование» в нормативных документах.

В приказе Роспотребнадзора от 19.07.2007г. №224 «О санитарно-эпидемиологических экспертизах, обследованиях, исследованиях, испытаниях и токсикологических, гигиенических и иных видах оценок», с изменениями от 16.11.2018, понятие «санитарно-эпидемиологическое расследование» отсутствует, но дается определение понятию «обследование»: «Санитарно-эпидемиологическое обследование - это деятельность органов и учреждений, уполномоченных осуществлять государственный санитарно-эпидемиологический надзор, федеральных государственных учреждений здравоохранения – центров гигиены и эпидемиологии, других организаций, аккредитованных в установленном порядке по установлению соответствия (несоответствия) требованиям технических регламентов, госстандартных правил и нормативов производственных, общественных помещений, зданий, сооружений, оборудования, транспорта, технологического оборудования, процессов, рабочих мест». Впервые разграничение терминов «расследование» и «обследование» было проведено в МУ 3.1.3114/1-13.3.1. «Профилактика инфекционных болезней. Организация работы в очагах инфекционных и паразитарных болезней» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 22.10.2013). Но и в этом документе нет определения понятия «расследование». Отмечено лишь, что расследование, как понятие,

включает в себя эпидемиологическое обследование очага, выработку рабочей гипотезы, разработки мероприятий, оценку эффективности и контроль проводимых мероприятий и прогнозирование ситуации в очаге. Эпидемиологическое обследование очага представлено, как комплекс мероприятий, направленных на выявление источника возбудителя инфекции, путей и факторов его передачи, восприимчивых лиц, подвергшихся риску заражения. сформулирована цель обследования – определение характера и объема противоэпидемических мероприятий. В представленном документе сделана попытка унифицировать содержание и этапы обследования. В тоже время в обновленных санитарных правилах «Профилактика инфекционных заболеваний» установление границ очага, выявление источника инфекции, лиц, подвергшихся риску заражения, определение путей и факторов передачи возбудителя является целью эпидемиологического расследования.

Полагаем, что эпидемиологическое расследование очагов, понятие более широкое, включающее разделы, каждый из которых содержит определённый набор действий: 1. Эпидемиологическое обследование очага (сбор эпиданамнеза заболевшего, опрос окружающих его лиц; обследование объекта, контактных лиц, объектов окружающей среды; изучение документов; лабораторная верификация случая). 2. Оперативный и ретроспективный анализ информации. 3. Оценка ситуации, постановка эпиддиагноза и принятие управленческого решения по организации противоэпидемических мероприятий. 4. Контроль противоэпидемических мероприятий.

Завершается эпидемиологическое расследование оформлением ряда документов, таких как ф. 357-У «Карта эпидемиологического обследования очага инфекционного заболевания», «Акт расследования с установлением причинно-следственных связей» и др., а также контролем противоэпидемических мероприятий.

Стандартизация оказания лечебно-профилактической помощи населению в зависимости от нозологических форм, степени тяжести заболевания прочно вошли в повседневную деятельность практического здравоохранения. Деятельность врача эпидемиолога нуждается в стандартизации действий в случае возникновения очага инфекционного заболевания. Очевидно, что для этого в первую очередь необходимо унифицировать понятия «эпидемиологическое расследование» и «эпидемиологическое обследование» очага в нормативных документах.