

ПОСТВАКЦИНАЛЬНЫЙ ИММУНИТЕТ И ЧАСТОТА ПНЕВМОНИЙ У МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ГРИППА МЕЖДУ 1 И 2 ПИКАМИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ COVID-19

М.П. Костинов^{1,2}, Н.Ю. Настаева³, Н.Ф. Никитюк^{1,2}, К.В. Машилов¹, А.А. Хасанова⁴,
И.Л. Соловьева⁴, Н.П. Андреева^{5,7}, Ю.А. Ли⁶, В.Б. Полищук¹, А.В. Линок^{1,2},
М.Н. Локтионова², А.М. Костинова², И.А. Храпунова²

¹ ФГБНУ Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени им. И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия

³ ФГБУЗ Новороссийский клинический центр Федерального медико-биологического агентства РФ, г. Новороссийск, Россия

⁴ ФГБОУ ВПО Ульяновский государственный университет, г. Ульяновск, Россия

⁵ ФГБОУ ВО Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова, г. Чебоксары, Россия

⁶ ФГБОУ ВО Тихоокеанский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Владивосток, Россия

⁷ БУ Городская детская клиническая больница Минздрава Чувашии, г. Чебоксары, Россия

Резюме. Введение. В отсутствие вакцины против SARS-CoV-2 сезонная вакцинация против гриппа в период пандемии способствовала снижению восприимчивости и тяжести течения COVID-19. Цель — оценить состояние поствакцинального иммунитета к гриппу, частоту и тяжесть пневмоний у медицинских работников после применения различных схем вакцинации против гриппа, между 1 и 2 пиками эпидемического подъема COVID-19. **Материалы и методы.** Проведен сравнительный анализ результатов уровней антител к штаммам вируса гриппа и частоты развития пневмонии у 487 медицинских работников: I группа — непривитые в 2020–2021 (n = 281), II группа — вакцинированные против гриппа (Совигрипп) (n = 98), III группа — получившие сочетанную вакцинацию против гриппа и пневмококка (Превенар 13) (n = 108). **Результаты.** Через 6 месяцев после вакцинации наиболее высокие показатели выявлены к вирусу гриппа А(Н3N2), уровень серопротекции ($\geq 1:40$) от 49,0% у непривитых (I группа) до 53,4–53,2% у получивших сочетанную вакцинацию (III группа), а также вакцинированных только от гриппа (II группа), $p > 0,05$; к штамму А(Н1N1) уровень серопротекции в I группе — 24,5%, ниже ($p < 0,04$), чем у II группы — 32,7%, но не различается от уровня 40,4% в III груп-

Адрес для переписки:

Линок Андрей Викторович
105064, Россия, Москва, Малый Казенный пер., 5а,
Первый Московский государственный медицинский
университет им. И.М. Сеченова.
Тел.: 8 926 157-97-07 (моб.).
E-mail: linok_a_v@staff.sechenov.ru

Contacts:

Andrey V. Linok
105064, Russian Federation, Moscow, Malyy Kazennyi lane, 5A,
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.
Phone: +7 926 157-97-07 (mobile).
E-mail: linok_a_v@staff.sechenov.ru

Для цитирования:

Костинов М.П., Настаева Н.Ю., Никитюк Н.Ф., Машилов К.В.,
Хасанова А.А., Соловьева И.Л., Андреева Н.П., Ли Ю.А., Полищук В.Б.,
Линок А.В., Локтионова М.Н., Костинова А.М., Храпунова И.А.
Поствакцинальный иммунитет и частота пневмоний у медицинских
работников после применения различных схем вакцинации против
гриппа между 1 и 2 пиками заболеваемости COVID-19 // Инфекция
и иммунитет. 2024. Т. 14, № 4. С. 769–780. doi: 10.15789/2220-7619-
PIA-17621

Citation:

Kostinov M.P., Nastaeva N.Yu., Nikityuk N.F., Mashilov K.V., Khasanova A.A.,
Soloveva I.L., Andreeva N.P., Li Yu.A., Polishchuk V.B., Linok A.V.,
Loktionova M.N., Kostinova A.M., Khrapunova I.A. Post-vaccination
immunity and pneumonia incidence in medical workers in response
to various flu vaccination regimens between the 1st and 2nd peaks
of COVID-19 morbidity // Russian Journal of Infection and Immunity =
Infektsiya i immunitet, 2024, vol. 14, no. 4, pp. 769–780. doi: 10.15789/2220-
7619-PIA-17621

пе; к штамму В уровень серопротекции самый низкий: от 19,4% в группе непривитых до 22,4% во II группе и 23,4% в III группе. Частота развития пневмоний в I (3,9%), II (3,1%) и III группах (4,6%) не различались, однако среди всех вакцинированных пневмонии по тяжести клинического течения были легкими, тогда как у непривитых сотрудников кроме легкого течения (45,4%, у 5 из 11 человек) пневмонии в 36,4% (4 из 11 человек) случаев оценивались как средней тяжести и в 18,2% (2 из 11 человек) случаев как тяжелые, с летальными исходами. **Выводы.** Проведенное исследование показало, что через 6 месяцев после проведения сезонной иммунизации против гриппа между 1 и 2 пиками эпидемического подъема COVID-19 иммуногенность вакцины соответствует критерием СРМР по штамму А(Н3N2). У всех вакцинированных (100%) отмечено легкое течение пневмоний с клиникой COVID-19, у непривитых в 36,4% случаев имело место среднетяжелое течение и в 18,2% — тяжелое течение с летальным исходом.

Ключевые слова: COVID-19, вакцина против гриппа, сочетанная вакцинация, антитела к гриппу, пневмонии, эпидемический подъем.

POST-VACCINATION IMMUNITY AND PNEUMONIA INCIDENCE IN MEDICAL WORKERS IN RESPONSE TO VARIOUS FLU VACCINATION REGIMENS BETWEEN THE 1st AND 2nd PEAKS OF COVID-19 MORBIDITY

Kostinov M.P.^{a,b}, Nastaeva N.Yu.^c, Nikityuk N.F.^{a,b}, Mashilov K.V.^a, Khasanova A.A.^d, Soloveva I.L.^d, Andreeva N.P.^{e,g}, Li Yu.A.^f, Polishchuk V.B.^a, Linok A.V.^{a,b}, Loktionova M.N.^b, Kostinova A.M.^b, Khrapunova I.A.^b

^a I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

^b I.M. Sechenov First State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

^c Novorossiysk Clinical Center of Federal Medical Biological Agency, Novorossiysk, Russian Federation

^d Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russian Federation

^e I.N. Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, Russian Federation

^f Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

^g City Children's Clinical Hospital of Cheboksary, Cheboksary, Russian Federation

Abstract. Background. In the absence of a vaccine against SARS-CoV-2, seasonal influenza vaccination during the pandemic contributed to lowered COVID-19 susceptibility and severity. The study was aimed to assess the state of post-influenza vaccination immunity, pneumonia frequency and severity in medical workers after using various flu vaccination regimens, between the 1st and 2nd peaks of COVID-19 epidemic rise. **Materials and methods.** Comparatively analyzed data on the levels of antibodies against influenza virus strains and pneumonia incidence in 487 medical workers was carried out: 1st group — unvaccinated in 2020–2021 (n = 281), 2nd group — vaccinated against influenza (Sovigripp), (n = 98), 3rd group — received combined vaccination against influenza and pneumococcus (Prevenar 13), (n = 108). **Results.** 6 months after vaccination, the highest rates of influenza virus were detected in the A(H3N2), the level of seroprotection ($\geq 1:40$) ranged from 49.0% in unvaccinated (1st group) to 53.4–53.2% in those who received combined vaccination (group III), as well as influenza alone (2nd group), $p > 0.05$; for strain A(H1N1) the level of seroprotection in 1st group is 24.5%, lower ($p < 0.04$) than in 2nd group — 32.7%, but does not differ from the levels of 40.4% in group III; for strain B the level of seroprotection is the lowest ranging from 19.4% in the group of unvaccinated subjects up to 22.4% in 2nd group and 23.4% in 3rd group. The pneumonia incidence in 1st group (3.9%), 2nd group (3.1%), 3rd group (4.6%) did not differ, however, among all vaccinated subjects severity of pneumonia clinical course was mild, whereas in unvaccinated employees, except for mild course (45.4%, 5 out of 11 people) pneumonia in 36.4% (4 out of 11 people) cases was assessed as moderate and in 18.2% (2 out of 11 people) cases — severe with fatal outcomes. **Conclusion.** The study showed that 6 months after seasonal influenza immunization between the 1st and 2nd peaks of COVID-19 epidemic rise, the immunogenicity of the vaccine meets the CPMP criterion for the A(H3N2) strain. In vaccinated patients, the proportion of pneumonia with COVID-19 clinical picture was mild in 100% of cases, and in unvaccinated patients in 36.4% of cases — of moderate severity and in 18.2% — severe with fatal outcome.

Key words: COVID-19, influenza vaccine, combined vaccination, antibodies to influenza, pneumonia, epidemic rise.

Введение

На протяжении десятилетий основным элементом профилактики гриппа является вакцинация. В последние годы стала очевидной информация о возможной связи между вакцинацией против гриппа и уровнем заболеваемости COVID-19 [16, 18, 22, 26, 27]. Некоторые исследования показывают, что грипп и COVID-19

вызываемые разными вирусами, тем не менее дают феномен интерференции, который обусловлен способностью клетки, пораженной одним вирусным агентом, ограничивать проникновение другого, что, вполне вероятно, и произошло с вирусами гриппа вследствие обширного распространения SARS-CoV-2 [21]. Выдвигаются предположения, что антитела против разных вирусов могут давать перекрест-

ную защитную реакцию между различными вирусами (кросс-протекция) [14].

Кроме того, люди, вакцинированные от гриппа, имеют не только меньший риск заболеть COVID-19, но и развить тяжелую форму заболевания [17, 18, 20, 30, 32]. Отмечается возможная роль стимуляции вакциной против гриппа неспецифического иммунитета на уровне Т-лимфоцитов, что, по мнению исследователей, способствует формированию защиты от COVID-19 за счет синтеза интерферонов активированными Т-лимфоцитами [18, 19].

Следовательно, можно предположить возможное существование прямой зависимости между напряженностью поствакцинального иммунитета к вирусу гриппа и его неспецифическим эффектом по отношению к SARS-CoV-2. Однако в большинстве исследований этот факт недостаточно изучен.

Цель исследования — оценить состояние поствакцинального иммунитета к гриппу, частоту и тяжесть пневмоний у медицинских работников после применения различных схем вакцинации против гриппа, между 1 и 2 пиками эпидемического подъема COVID-19.

Материалы и методы

Дизайн исследования. В исследовании участвовали 487 медицинских работников старше 18 лет. Участники были распределены на 3 группы: I группа — не имеющие в анамнезе вакцинаций против гриппа в сезоне 2020–2021 гг. и против пневмококковой инфекции ($n = 281$), II группа — вакцинированы против гриппа ($n = 98$), III группа — получившие сочетанную вакцинацию против гриппа и пневмококка ($n = 108$).

При отборе участников ориентировались на требования к проведению клинических исследований с учетом критериев включения и критериев исключения.

Этапы исследования:

— первый этап исследования (с августа 2020 г. по январь 2021 г.) включал: вакцинацию медицинских работников против гриппа и пневмококка; регистрацию заболеваемости острыми респираторными инфекциями (ОРИ) по данным первичной медицинской документации в период эпидемического подъема COVID-19 в РФ и в Краснодарском крае; проведение эпидемиологического и статистического анализа. Все участники исследования не были вакцинированы против SARS-CoV-2, поскольку вакцина проходила клинические исследования; — второй этап исследования (с февраля по март 2021 г.), через 6 месяцев после вакцинации от гриппа и пневмококковой ин-

фекции. Проводилось исследование напряженности иммунитета к гриппу среди участников исследования; определение среднего геометрического титра (СГТ) антител и количества серопротекций и анализ присоединения респираторных инфекций.

Сбор проспективных данных выполнен по статистическим отчетным формам: № 060у «Карта профилактических прививок»; № 058у «Экстренное извещение об инфекционном заболевании, пищевом, остром профессиональном отравлении, необычной реакции на прививку»; № 060у «Журнал учета инфекционных заболеваний».

Для проведения исследования получено одобрение Локального этического комитета ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» № 3 от 14.02.2022 и оформлено письменное информированное согласие от респондентов (медицинских работников организации).

Критерии соответствия. Исследование было проведено с соблюдением этических норм в соответствии с Хельсинкской декларацией ВОЗ «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266.

Условия проведения. Исследование проводилось на базах ФГБУЗ «Новороссийский клинический центр» Федерального медико-биологического агентства» (г. Новороссийск, Россия), ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) и ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» (Москва, Россия) в соответствии с протоколом исследования от 12.02.22 г. утвержденной на ученом совете ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» темы НИР.

Вакцинные препараты, применяемые в исследовании, и правила их введения:

— Совигрипп, вакцина гриппозная инактивированная субъединичная (АО «Национальная иммунобиологическая компания», Россия). Вакцина с консервантом доступна для вакцинации лиц от 18 до 60 лет и включает штаммы, соответствующие рекомендациям ВОЗ для сезона гриппа в северном полушарии 2020–2021 гг. для трехвалентных вакцин: A(H1N1)pdm09 Гуандонг-Маонань/SWL1536/19-подобный штамм; A(H3N2)/Гонконг/2671/19-подобный штамм; В/Вашингтон/02/19-подобный штамм, выделенные из вирусосодержащей аллантоисной жидкости куриных эмбрионов,

связанные с иммуноадьювантом — сополимер N-винилпирролидона и 2-метил-5-винилпиридина (Совидон). При электронномикроскопическом исследовании была показана способность препарата кооперативно связываться с гемагглютинидами вируса гриппа, сохраняя их нативную структуру [8]. Научно доказано, что такие конъюгаты способствуют развитию Т-независимого иммунитета, а также позволяют максимально снизить количество антигена в вакцине, а значит, и возможность побочных явлений [9, 12].

— Превенар 13 (ПКВ13), вакцина пневмококковая конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная (Пфайзер Инк., США, первичная упаковка — ООО «НПО Петровакс Фарм», Россия) представляет собой капсулярные полисахариды 13 серотипов пневмококка: 1, 3, 4, 5, 6А, 6В, 7F, 9V, 14, 18С, 19А, 19F и 23F, индивидуально конъюгированные с дифтерийным белком CRM197 и адсорбированные на алюминия фосфате. Введение вакцины ПКВ13 вызывает выработку антител к капсулярным полисахаридам *Streptococcus pneumoniae*, обеспечивая тем самым специфическую защиту от инфекций, вызываемых включенными в вакцину 13 серотипами пневмококка.

Вакцинацию против гриппа и пневмококковой инфекции проводили после осмотра терапевта в кабинете иммунопрофилактики. Одна доза вакцины составляет 0,5 мл. Вакцина вводилась в/м (против гриппа и пневмококковой инфекции) — однократно.

Статистические методы. В результате тестирования на соответствие нормальному распределению количественных показателей (табл. 1) гипотеза о том, что данные являются выборкой из нормально распределенной совокупности, была отвергнута, согласно критериям

Колмогорова—Смирнова (с коррекцией значимости Лилефорса) и Шапиро—Уилка, $p < 0,001$.

Статистический анализ представлен расчетом частот и долей для категориальных переменных, проверки на нормальность количественных переменных с помощью критериев Колмогорова—Смирнова (с коррекцией значимости Лилефорса) и Шапиро—Уилка. Для сравнения долей использован критерий хи-квадрат, для сравнения количественных показателей — непараметрический критерий Манна—Уитни. При проверке гипотез использованы уровни значимости 0,01 (1%) и 0,05 (5%). Визуализация результатов выполнена в табличной и графической форме. Для расчетов использованы электронные таблицы Excel 2010 и статистический пакет SPSS v.26.

Результаты

Для оценки гуморального иммунитета после вакцинации против гриппа выборочно исследовано 246 образцов сыворотки крови, среди которых: 61,2% (60 из 98 человек) привитых только против гриппа (II группа); 41,7% (45 из 108 человек) — вакцинированных против гриппа и пневмококковой инфекции (III группа). В качестве контроля была выделена группа непривитых (I группа), которая составила 50,2% (141 из 281 человека) обследованных.

Результаты иммуногенности вакцины оценивали в соответствии с критериями, определенными Европейским медицинским агентством (Committee for Proprietary Medicinal Products [CPMP]).

Сравнительный анализ оценки иммуногенности вакцины с определением уровня серопротекций к штаммам вируса гриппа через 6 месяцев после вакцинации по группам участников выявил наиболее высокие показатели у штамма А(Н3N2) (табл. 1). Уровень серопро-

Таблица 1. Уровень серопротекций к штаммам вируса гриппа через 6 месяцев после вакцинации по группам участников

Table 1. Intergroup level of seroprotection to influenza virus strains 6 months after vaccination

Группа Group	Всего (абс.) Total (abs.)	А(Н1N1)		А(Н3N2)		В	
		Абс. Abs.	%	Абс. Abs.	%	Абс. Abs.	%
I группа (непривитые) 1st group (unvaccinated)	281	34	24,5	68	49,0	27	19,4
II группа (V грипп) 2nd group (V flu)	98	19	32,7*	31	53,4	13	22,4
III группа (V сочетанная) 3rd group (V combined)	108	19	40,4	25	53,2	11	23,4

Примечание. Показаны результаты с титром $\geq 1:40$; V — вакцинация; статистически значимые различия между показателями штаммов вируса гриппа: * — $p < 0,04$ у штамма А(Н1N1) между I и II группами.

Note. Results with a titer $\geq 1:40$ are shown; V — vaccination; statistically significant differences between influenza virus strains: * — $p < 0.04$ in the А(Н1N1) strain between 1st group and 2nd group.

Таблица 2. Расчетное количество серопротекций к штаммам гриппа через 21 день после вакцинации

Table 2. The estimated anti-influenza strain seroprotection 21 days after vaccination

Группа Group	Всего (абс.) Total (abs.)	H1N1		H3N2		B	
		Абс. Abs.	%	Абс. Abs.	%	Абс. Abs.	%
I группа (непривитые) 1st group (unvaccinated)	281	34	74,5	68	89,0	27	69,4
II группа (V грипп) 2nd group (V flu)	98	19	82,7	31	93,4	13	72,4
III группа (V сочетанная) 3rd group (V combined)	108	19	90,4	25	93,2	11	73,4

Примечание. показаны результаты с титром $\geq 1:40$.Note. The results are shown with a titer $\geq 1:40$.

текции к данному штамму колебался от 49,0% у непривитых медицинских работников (I группа) до 53,4–53,2% — у получивших сочетанную вакцинацию (III группа) и грипп (II группа).

Исследованиями сывороток крови к штамму гриппа А(H1N1), проведенными в аналогичный период, установлено, что уровень серопротекции (I группа) у непривитых медицинских работников (24,5%), достоверно ниже ($p < 0,04$) чем у привитых против гриппа (II группа) (32,7%).

Необходимо отметить, что через 6 месяцев у всех медицинских работников регистрировались минимальные титры антител к вирусу гриппа штамма В от 19,4% в группе непривитых до 22,4% (II группа) и 23,4% (III группа) иммунизированных вакциной против гриппа и сочетанной схемой с использованием вакцин против гриппа и пневмококка соответственно.

Следует принимать во внимание, что нами не проводилось исследование уровня антител через 3 недели после введения вакцины. Однако нами построена табл. 2 с моделированием показателей исходя из расчетных данных о ежемесячном снижении скорости и степени поствакцинальных антител [29]. Анализ позволяет предположить, что процент лиц с серопротекцией к указанным

штаммам перед началом сезона распространения гриппа и других респираторных заболеваний был достаточно высоким и иммуногенность вакцины соответствовала критериям, указанным Комитетом патентованных медицинских продуктов (СРМРЕМЕА, СРМР/ЕWР/1045/01), где уровень серопротекций после вакцинации для штаммов вируса гриппа определен $> 70\%$.

Другим показателем оценки иммуногенности вакцин против гриппа является определение уровней среднегеометрических титров (СГТ) антител к штаммам вируса. Полученные нами результаты через 6 месяцев в зависимости от вакцинации по группам обследованных отражены в табл. 3.

Защитный уровень СГТ антител ($\geq 1:40$) определялся только к штамму гриппа H3N2 в III группе 1:42, где медицинские работники были привиты сочетанной вакциной против гриппа и пневмококковой инфекции. Что касается значений СГТ у непривитых (I группа) и вакцинированных против гриппа (II группа), то данный показатель к этому же штамму гриппа находится в пределах 1:29 и 1:27 соответственно и определяется ниже протективного. В остальных группах ко всем штаммам вируса

Таблица 3. Значения среднегеометрических титров антител к штаммам вируса гриппа через 6 месяцев после вакцинации по группам участников

Table 3. Magnitude of inter-group mean geometric anti-influenza virus strain antibody titers 6 months after vaccination

Группы Groups	Всего человек Total people	Обследовано Examined	H1N1	H3N2	B
I группа (непривитые) 1st group (unvaccinated)	281	141	1:12	1:29	1:10
II группа (V грипп) 2nd group (V flu)	98	60	1:17	1:27	1:13
III группа (V сочетанная) 3rd group (V combined)	108	45	1:19	1:42	1:14

Примечание. V — вакцинация.

Note. V — vaccination.

Таблица 4. Распределение значений СГТ антител к штаммам вируса гриппа через 6 месяцев в группе лиц, вакцинированных против гриппа (II группа)

Table 4. Distribution of anti-influenza virus strain antibody GMT magnitude 6 months after influenza vaccination (2nd group)

	Уровни антител Antibody levels	Штаммы вируса гриппа Influenza virus strains					
		A(H1N1)		A(H3N2)		B	
		человек people	%	человек people	%	человек people	%
II группа (V грипп) 2nd group (V flu)	1:5	23	38,3	14	23,3	28	46,6
	1:10	10	16,6	7	11,6	6	10,0
	1:20	8	13,3	8	13,3	13	21,6
	1:40	7	11,6	13	21,6	7	11,6
	1:80	4	6,6	8	13,3	2	3,3
	1:160	6	10,0	7	11,6	0	0
	1:320	2	3,3	0	0	2	3,3
	1:640	0		2	3,3	2	3,3
	1:1280	0		1	1,6	0	
	Всего Total	60		60		60	
	СГТ GMT	1:17		1:27		1:13	

Примечание. V — вакцинация.

Note. V — vaccination.

гриппа СГТ антител определялся значительно ниже уровня защитного.

Анализируя индивидуальные показатели уровня антител через 6 месяцев в группе сотрудников, вакцинированных против гриппа (II группа), установлено, что лица с низким СГТ антител ($< 1:40$) к штамму H1N1 составили большую половину обследованных — 68,4% (41 из 60) и лишь 11,7% сотрудников (7 из 60 человек) имели защитный уровень антител 1:40 (табл. 4). В структуре значений были выявлены результаты с высокими СГТ антител к штамму гриппа H1N1 ($> 1:160$) — 13,3% (8 из 60 человек), причем максимальный уровень антител в значении 1:320 к данному штамму гриппа определялся в 2 (3,3%) случаях.

К штамму гриппа A(H3N2) количество лиц не имеющих протективных уровней антител составило 48,3% (29 из 60 человек), защитные АТ регистрировались у 51,7% (31 из 60 человек). В сравнении со значениями к штамму гриппа H1N1 количество лиц с защитным уровнем антител к штамму гриппа A(H3N2) было выше, чем к штамму гриппа H1N1 ($p = 0,0001$). Причем доля лиц с высокими значениями ($> 1:160$) к гриппу A(H3N2) составили 16,7% (10 из 60 человек), что несколько выше, чем к гриппу H1N1 — 13,3%. Следует отметить, что у 78,3% (47 из 60 человек) обследованных сотрудников не выявлялись защитные уровни антител к штамму гриппа B и лишь у 21,7% (13 из 60 человек) они соответствовали протективным значениям.

Анализируя уровень СГТ антител к гриппу через 6 месяцев в группе получивших сочетанную вакцинацию против гриппа и пневмококковой инфекции (III группа), выявлена аналогичная тенденция как при анализе, проведенном в предыдущей группы сравнения (табл. 5). Так, значения СГТ антител к штамму гриппа A(H3N2) были выше в сравнении с таковыми к штаммам гриппа H1N1 и B ($p = 0,006$).

Достаточно высокий процент лиц с низким титром антител ($< 1:40$) не достигнувших протективного уровня определялся к штамму гриппа H1N1 — 58,0% (26 из 45), в то время как низкий уровень АТ к штамму гриппа A(H3N2) зарегистрирован у 44,4% (20 из 45 человек). Сравнивая защитный уровень антител к штамму гриппа H1N1 и штамму гриппа A(H3N2), также выявлено превалирование показателя к гриппу A(H3N2), который составил 55,6% (25 из 45 человек) против 42,0% (19 из 45 человек). Следует также отметить, что участники с высокими значениями (1:160 и выше) выявлялись к штамму гриппа A(H3N2) у 18,0% (8 из 45 человек) сотрудников против 8,9% (4 из 45) к штамму гриппа H1N1.

Наиболее низкие показатели, регистрируемые ниже защитного уровня, определялись к гриппу штамму B в 75,6% случаев (34 из 45 человек) и только у 24,4% (11 из 45 человек) АТ обнаружены в протективных значениях, при этом высокие уровни ($> 1:160$) выявлены лишь у 6,7% (3 из 45 человек) (табл. 5).

Таблица 5. Распределение значений СГТ антител к штаммам вируса гриппа через 6 месяцев в группе лиц, вакцинированных против гриппа и пневмококка (III группа)

Table 5. Distribution of anti-influenza virus strain antibody GMT magnitude 6 months after influenza + pneumococcus vaccination (3rd group)

	Уровни антител Antibody levels	Штаммы вируса гриппа Influenza virus strains					
		А(Н1N1)		А(Н3N2)		В	
		человек people	%	человек people	%	человек people	%
III группа (V сочетанная) 3rd group (V flu)	1:5	16	35,5	7	15,5	20	44,4
	1:10	4	8,8	5	11,1	6	13,3
	1:20	6	13,3	8	17,7	8	17,7
	1:40	9	20,0	7	15,5	3	6,6
	1:80	6	13,3	6	13,3	5	11,1
	1:160	2	4,4	4	8,8	2	4,4
	1:320	2	4,4	4	8,8	1	2,2
	1:640	0	0	3	6,6	0	
	1:1280	0	0	1	2,2	0	
Всего Total	45		45		45		
СГТ GMT	1:19		1:42		1:14		

Представляют научно-практический интерес результаты исследований, проведенных в группе медицинских работников, не получивших вакцинацию против гриппа и пневмококковой инфекции (I группа, непривитые) (табл. 6).

Наблюдениями в динамике за сотрудниками, не вакцинированными против гриппа

и пневмококка, с определением уровней антител через 6 месяцев от начала исследования выявлено, что в данной группе лиц защитный уровень антител ко всем изучаемым штаммам гриппа — А(Н1N1), А(Н3N2) и В определялся в 24,8%, 48,9% и 19,1% соответственно.

Несомненный интерес вызвал анализ клинического наблюдения за медицинским персо-

Таблица 6. Распределение значений СГТ антител к штаммам вируса гриппа через 6 месяцев в группе лиц, не вакцинированных против гриппа и пневмококка (I группа)

Table 6. Distribution of anti-influenza virus strain antibody GMT magnitude 6 months without influenza + pneumococcus vaccination (1st group)

	Уровни антител Antibody levels	Штаммы вируса гриппа Influenza virus strains					
		А(Н1N1)		А(Н3N2)		В	
		человек people	%	человек people	%	человек people	%
I группа (непривитые) 1st group (unvaccinated)	1:5	77	54,6	32	22,6	92	65,2
	1:10	12	8,5	13	9,2	7	4,9
	1:20	17	12,1	27	19,1	15	10,6
	1:40	17	12,1	25	17,1	8	5,6
	1:80	10	7,1	19	13,4	12	8,5
	1:160	4	2,8	14	9,9	5	3,5
	1:320	1	0,7	8	5,6	2	1,4
	1:640	2	1,4	2	1,4	0	
	1:1280	1	0,7	1	0,7	0	
Всего Total	141		141		141		
СГТ GMT	1:12		1:29		1:10		

Таблица 7. Доля пневмоний с клиникой COVID-19, но без подтверждения диагноза в течение 6 месяцев по группам участников

Table 7. Inter-group proportion of COVID-19-related pneumonia without verified diagnosis within 6 months

Группы Groups	Всего человек Total people	Всего пневмоний, абс./% Total pneumonia, abs./%	Легкое течение Mild course		Средней тяжести Moderate severity		Тяжелое Severe	
			Абс. Abs.	%	Абс. Abs.	%	Абс. Abs.	%
II группа (V грипп) 2nd group (V flu)	98	3/3,1	3	100	0	0	0	0
III группа (V сочетанная) 3rd group (V flu)	108	5/4,6	5	100	0	0	0	0
I группа (непривитые) 1st group (unvaccinated)	281	11/3,9	–	45,4	4	36,4	2 летальных исхода 2 deaths	18,2

Примечание. V — вакцинация.

Note. V — vaccination.

налом в течение 6 месяцев, то есть между 1 и 2 пиками эпидемического подъема COVID-19. Оказалось, что частота развития пневмоний, подтвержденных данными компьютерной томографии, среди иммунизированных (3,9%, у 8 из 206 человек) и непривитых (3,9%, у 11 из 281 человека) лиц против гриппа и пневмококка не отличалась (табл. 7). В то же время среди вакцинированных все пневмонии по тяжести клинического течения были легкими, тогда как у непривитых сотрудников — в 45,4% (у 5 из 11 человек), у 36,4% (4 из 11 человек) пациентов они оценивались как среднетяжелые и в 18,2% (2 из 11 человек) случаев как тяжелые. Несмотря на госпитализацию, в этих случаях был зарегистрирован летальный исход заболевания.

Обсуждение

При анализе полученных результатов по исследованию иммуногенности вакцины против гриппа, а также в ее сочетании с пневмококковой, проведенные между первым и вторым пиком заболеваемости COVID-19 в Краснодарском крае у медицинских работников, на первый взгляд кажется, что все изучаемые показатели регистрируются в низких значениях. Однако, принимая во внимание результаты исследований по оценке поствакцинального иммунитета, где показано, что эффективность вакцинации против гриппа зависит от времени, при котором происходит ежемесячное снижение уровня антител в среднем на 7% для штамма H3N2 и штаммов линии В и на 6–11% — для H1N1, прошедшего с момента введения препарата и штамма вируса, то полученные нами данные согласуются с аналогичными показателями других исследователей [29]. Таким об-

разом, можно предположить, что за 6 месяцев, прошедших с момента вакцинации защитный уровень антител для штаммов А(H1N1) и В снизился на 50%, а для А(H3N2) — на 40% [1]. Несмотря на то что скорость и степень уменьшения антител могут различаться, считается, что эпидемиологическая эффективность сохраняется в течение года.

В проведенном исследовании обнаружены высокие уровни антител к штамму А(H3N2) через 6 месяцев после вакцинации против гриппа во всех группах привитых сотрудников, при этом наибольшее количество — среди лиц, получивших сочетанную вакцинацию (26,7%). Также в группе привитых от гриппа ко всем трем штаммам выявлена доля лиц от 4 (6,7%) до 10 (16,7%), имевших высокие уровни антител, достигающих максимальных значений (1:1280). Такое распределение подтверждает эффективность проведенной вакцинации. Однако нельзя исключить и роль циркулирующих сезонных вирусов гриппа. Так, анализ изменений уровня популяционного иммунитета трудоспособного взрослого населения России к циркулирующим вирусам гриппа А(H1N1)pdm09, А(H3N2) и В показал, что в 2014 и 2017 гг. преобладал сезонный вирус гриппа серотипа А(H3N2), в 2016 г. — пандемический вариант вируса гриппа серотипа А(H1N1)pdm09, а в 2015 и 2018 гг. — вирус гриппа серотипа В [2].

Согласно данным Национального центра по гриппу при НИИ гриппа, в эпидемическом сезоне 2019–2020 гг. в России циркулировали вирусы, генетически близкие вирусу А/Гонконг/2671/2019 (генетическая подгруппа 3С.2a1b+Т135К-В). Начало эпидемического сезона 2021–2022 гг. в Краснодарском крае характеризовалось подъемом заболеваемости

гриппом А(Н3N2) [11]. Полученные результаты убедительно свидетельствуют о существовании причинно-следственной связи между уровнем популяционного иммунитета и этиологией эпидемий. Как правило, по их прошествии отчетливо увеличивается уровень антител к доминирующему агенту, следствием чего является как увеличение прослойки лиц с протективными антителами, так и увеличение СГТ антител к основному возбудителю эпидемии [3].

Оценка уровня популяционного иммунитета показала, что у привитых моновакциной против гриппа доля (32,7%) лиц с протективными значениями антител к штамму А(Н1N1) выше ($p < 0,04$), чем у невакцинированных (24,5%). Если принимать во внимание вышеуказанное предположение о возможном снижении уровня антител на 50% через 6 месяцев после вакцинации, то полученные данные являются ожидаемыми.

В проведенном нами исследовании зарегистрированный уровень антител, а также СГТ антител к гриппу В был наименьшим среди всех штаммов гриппа в исследуемых группах несмотря на циркуляцию возбудителя в 2017–2018 гг. на территории Краснодарского края. Недостаточная иммуногенность вакцинного компонента вирусов гриппа В отмечается и в других публикациях [7].

Известно, что поствакцинальный иммунитет после иммунизации адъювантной вакциной сохраняется не менее года у большинства пациентов. Однако ежегодная вакцинация необходима для обновления гуморальных антител к циркулирующим в данном сезоне штаммам гриппа и для поддержания СГТ антител на защитных уровнях у серонегативных лиц [6, 15].

В то же время нельзя исключить, что преобладание протективных уровней антител к гриппу среди привитых взаи́мосвязано и с формированием длительной иммунологической памяти, особенно при введении адъювантной вакцины, среди которых и используемая для иммунизации в данном исследовании [4]. Адъюванты полиоксидоний (азоксимера бромид) и Совидон (поливинилпирролидон), входящие в состав отечественных вакцин против гриппа, способствуют не только формированию гуморального иммунитета, но оказывают и иммуномодулирующее действие, которое проявляется в активации функции клеток врожденного и адаптивного иммунитета, необходимых для распознавания вирусов, в том числе и SARS-CoV-2, индукции синтеза про- и противовоспалительных медиаторов [5, 10, 13, 23, 24].

В дальнейшем на протяжении 6 месяцев в наблюдаемых группах медицинских работников была проведена оценка влияния вак-

цинации на тяжесть течения острых респираторных инфекций, в том числе осложненными пневмониями с клиникой COVID-19. Следует напомнить, что вакцинация против гриппа или ее сочетание с пневмококковой вакциной проводилась данному контингенту в отсутствие специфической профилактики против SARS-CoV-2. Важно отметить, что у медицинских сотрудников, вне зависимости от схемы вакцинации против гриппа или сочетанной вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции, развившиеся впоследствии пневмонии протекали в легкой форме. У непривитых сотрудников пневмонии, осложнившие течение респираторных инфекций, в 54,6% случаев (6 из 11 человек) имели среднетяжелое течение, а в 18,2% (2 из 11 человек) закончились летально.

Еще следует подчеркнуть, что сравнительный анализ оценки уровня поствакцинальных антител показал, что наибольшее число серопротекций ко всем штаммам гриппа выявлено в группе привитых против гриппа и пневмококковой инфекции. Не исключено, что вакцинация против пневмококковой инфекции сопровождается стимуляцией не только специфических антител к гриппу, но и к SARS-CoV-2, транзиторно способствуя снижению восприимчивости к COVID-19 [25, 28, 31].

Заключение

Детальный анализ по исследованию уровней антител к вирусу гриппа, проведенный по группам медицинских сотрудников в зависимости от полученной вакцинации между первым и вторым пиком заболеваемости COVID-19, позволил определить, что спустя 6 месяцев доля серопротекций и СГТ антител среди вакцинированных выше, чем у лиц неиммунизированных в конкретном наблюдаемом сезоне. Однако только показатели штамма А(Н3N2) по уровню СГТ антител соответствовали критериям иммуногенности СРМР. Выявленная среди непривитых сотрудников вариабельность значений антител от минимальных до максимальных свидетельствует о возможном сохранении как поствакцинальных антител с предыдущего сезона иммунизации, так и о циркуляции штаммов вируса гриппа на данной территории. Несмотря на отсутствие различий в профилактике респираторных инфекций, предшествующая вакцинация оказывает влияние на тяжесть течения пневмоний с клиникой COVID-19: у 100% вакцинированных отмечено легкое их течение, у непривитых — в 36,4% случаев имело место среднетяжелое течение и в 18,2% — тяжелое, с летальным исходом.

Список литературы/References

1. Евдокимова О.В., Афанасьев С.В., Антонова О.А., Коноплева В.И., Горелов И.С., Круглова А.П., Бирюков В.В. Изучение основных параметров иммуногенности вакцины «Ультрикс» // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2020. Т. 28, № 1. С. 21–29. [Evdokimova O.V., Afanasiev S.V., Antonova O.A., Konopleva V.I., Gorelov I.S., Kruglova A.P., Biryukov V.V. A study of the main parameters of immunogenicity of ultrix vaccine. *Rossiiskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova* = *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*, 2020, vol. 28, no. 1, pp. 21–29. (In Russ.)] doi: 10.23888/PAVLOVJ202028121-29
2. Жукова Л.И., Рафеев Г.К., Городин В.Н., Ковалевская О.И. Клинико-эпидемиологическая характеристика гриппа в Краснодарском крае: пятилетний мониторинг // Кубанский научный медицинский вестник. 2019. Т. 26, № 3. С. 41–47. [Zhukova L.I., Rafeev G.K., Gorodin V.N., Kovalevskaya O.I. Clinical and epidemiological characterization of influenza in the krasnodar krai: five-year monitoring. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik* = *Kuban Scientific Medical Bulletin*, 2019, vol. 26, no. 3, pp. 41–47. (In Russ.)] doi: 10.25207/1608-6228-2019-26-3-41-47
3. Коншина О.С., Соминина А.А., Смородинцева Е.А., Столяров К.А., Никоноров И.Ю. Результаты многолетнего изучения популяционного иммунитета к вирусам гриппа А(Н1N1)pdm09, А(Н3N2) и В у взрослого населения России // Инфекция и иммунитет. 2017. Т. 7, № 1. С. 27–33. [Konshina O.S., Somina A.A., Smorodintseva E.A., Stolyarov K.A., Nikonorov I.Yu. Results of long-term research of population immunity to influenza virus A(H1N1) pdm09, A(H3N2) and B in the adult population of the Russian Federation. *Infektsiya i immunitet* = *Russian Journal of Infection and Immunity*, 2017, vol. 7, no. 1, pp. 27–33. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-2017-1-27-33
4. Костинов М.П., Тюкавкина С.Ю., Харсеева Г.Г., Настаева Н.Ю. Эффективность вакцинации против гриппа в условиях пандемии COVID-19 (материал для подготовки лекции) // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2023. Т. 12, № 4. С. 90–99. [Kostinov M.P., Tyukavkina S.Yu., Kharseeva G.G., Nastaeva N.Yu. Effectiveness of influenza vaccination in the context of the COVID-19 pandemic (material for preparing the lecture). *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie* = *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*, 2023, vol. 12, no. 4, pp. 90–99. (In Russ.)] doi: 10.33029/2305-3496-2023-12-4-90-99.
5. Костинов М.П., Хромова Е.А., Костинова А.М. Может ли вакцинация против гриппа быть неспецифической профилактикой SARS-CoV-2 и других респираторных инфекций? // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 9, № 3. С. 36–40. [Kostinov M.P., Khromova E.A., Kostinova A.M. Can influenza vaccination be a nonspecific prevention of SARS-CoV-2 and other respiratory infections? *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie* = *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*, 2020, vol. 9, no. 3, pp. 36–40. (In Russ.)] doi: 10.33029/2305-3496-2020-9-3-36-40
6. Костинов М.П., Чучалин А.Г., Чебыкина А.В. Поствакцинальный иммунитет к гриппу у впервые и повторно вакцинированных больных с бронхолегочной патологией // Иммунология. 2011. Т. 32, № 6. С. 306–310. [Kostinov M.P., Chuchalin A.G., Chebykina A.V. Post-vaccination anti-influenza immunity in newly and repeatedly vaccinated patients presenting with bronchopulmonary pathology. *Immunologiya* = *Immunologiya*, 2011, vol. 32, no. 6, pp. 306–310. (In Russ.)]
7. Кривицкая В.З., Кузнецова Е.В., Майорова В.Г., Петрова Е.Р., Соминина А.А., Даниленко Д.М. Влияние вакцинации против гриппа на уровень специфического гуморального иммунитета здоровых лиц // Инфекция и иммунитет. 2022. Т. 12, № 1. С. 127–141. [Krivitskaya V.Z., Kuznetsova E.V., Maiorova V.G., Petrova E.R., Somina A.A., Danilenko D.M. Influenza vaccination influencing level of specific humoral immunity in healthy individuals. *Infektsiya i immunitet* = *Russian Journal of Infection and Immunity*, 2022, vol. 12, no. 1, pp. 127–141. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-IVI-1750
8. Никифорова А.Н., Миронов А.Н., Бушменков Д.С., Меркулов В.А., Степанов Н.Н. Безопасность и иммуногенность инактивированной гриппозной вакцины с адьювантом совидон производства ФГУП «НПО «Микроген» Минздравсоцразвития России // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2011. Т. 2, № 57. С. 30–34. [Nikiforova A.N., Mironov A.N., Bushmenkov D.S., Merkulov V.A., Stepanov N.N. Safety and immunogenicity of inactivated influenza vaccine associated with Sovidon, developing by «Microgen». *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika* = *Epidemiology and Vaccine Prevention*, 2011, vol. 2, no. 57, pp. 30–34. (In Russ.)]
9. Петров Р.В., Хаитов Р.М. Конъюгированные полимер-субъединичные иммуногены и вакцины // Вестник Российской академии медицинских наук. 2003. № 1. С. 10–14. [Petrov R.V., Khaitov R.M. Conjugated polymer-subunit immunogens and vaccines. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk* = *Herald of the Russian Academy of Sciences*, 2003, no. 1, pp. 10–14. (In Russ.)]
10. Соколова Т.М., Шувалов А.Н., Полосков В.В., Шаповал И.М., Костинов М.П. Вакцины «Гриппол», «Ваксигрип» и «Инфлювак» — индукторы генов факторов врожденного и адаптивного иммунитета в клетках крови человека // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2014. № 5. С. 37–43. [Sokolova T.M., Shuvalov A.N., Poloskov V.V., Sharoval I.M., Kostinov M.P. Vaccines “Grippol”, “Vaxigrip” and “Influvac” — gene inducers of factors of innate and adaptive immunity in human blood cells. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii* = *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2014, no. 5, pp. 37–43. (In Russ.)]
11. Тхакушинова Н.Х., Бевзенко О.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика гриппа у детей в Краснодарском крае в эпидемическом сезоне 2021–2022 гг. // Российский педиатрический журнал. 2022. Т. 3, № 1: 310. [Tkhakushinova N.H., Bevzenko O.V. Clinical and epidemiological characteristics of influenza in children in Krasnodar krai during epidemic season of 2021–2022. *Rossiiskii pediatricheskii zhurnal* = *Russian Pediatric Journal*, 2022, vol. 3, no. 1: 310. (In Russ.)]
12. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные иммуномодуляторы: основные принципы их применения // Иммунология. 2000. № 5. С. 4–8. [Khaitov R.M., Pinegin B.V. Modern immunomodulators: the basic principles of their application. *Immunologiya* = *Immunologiya*, 2000, no. 5, pp. 4–8. (In Russ.)]
13. Хромова Е.Е., Семочкин И.А., Ахматова Э.А., Столпникова В.Н., Сходова С.А., Сорокина Е.В., Ахматова Н.К., Костинови М.П. Сравнительная активность вакцин против гриппа: влияние на субпопуляционную структуру лимфоцитов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2016. № 6. С. 61–65. [Khromova E.A., Semochkin I.A., Akhmatova E.A., Stolpnikova V.N., Sходova S.A., Sorokina E.V., Akhmatova N.K., Kostinovi M.P. Comparative activity of vaccines against influenza: influence on subpopulation structure of lymphocytes // *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2016. № 6. С. 61–65. [Khromova E.A.,

- Semochkin L.A., Akhmatova E.A., Stolpnikova V.N., Skhodova S.A., Sorokina E.V., Akhmatova N.K., Kostinov M.P. Comparative activity of influenza vaccines: effect on lymphocyte subpopulation structure. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2016, no. 6, pp. 61–65. (In Russ.) doi: 10.36233/0372-9311-2016-6-61-65
14. Цыбалова Л.М., Степанова Л.А., Шуклина М.А. Ковалева А.А., Потапчук М.В., Шалджян А.А., Забродская Я.А., Егоров В.В. Кросс-протективные свойства противогриппозной вакцины на основе рекомбинантного белка НВс4М2е // Вопросы вирусологии. 2018. Т. 63, № 2. С. 68–76. [Tsybalova L.M., Stepanova L.A., Shuklina M.A., Petrov S.V., Kovaleva A.A., Potapchuk M.V., Shaldzhan A.A., Zabrodskaia Y.A., Egorov V.V. Cross-protective properties of an influenza vaccine based on hbc4m2e recombinant protein. *Voprosy virusologii = Problems of Virology*, 2018, vol. 63, no. 2, pp. 68–76. (In Russ.)] doi: 10.18821/0507-4088-2018-63-2-68-76
 15. Чебыкина А.В., Костинов М.П. Поствакцинальный иммунитет против гриппа у пациентов с хронической бронхолегочной патологией // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2011. № 4. С. 76–80. [Chebykina A.V., Kostinov M.P. Postvaccination immunity against influenza in patients with chronic broncho-pulmonary pathology. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2011, no. 4, pp. 76–80. (In Russ.)]
 16. Bozek A., Kozłowska R., Galuszka B., Grzanka A. Impact of influenza vaccination on the risk of SARS-CoV-2 infection in a middle-aged group of people. *Hum. Vaccin. Immunother.*, 2021, vol. 17, no. 9, pp. 3126–3130. doi: 10.1080/21645515.2021.1913961
 17. Candelli M., Pignataro G., Torelli E., Gull A., Nista E.C., Petrucci M., Saviano A., Marchesini D., Covino M., Ojetti V., Antonelli M., Gasbarrini A., Franceschi F. Effect of influenza vaccine on COVID-19 mortality: a retrospective study. *Intern. Emerg. Med.*, 2021, vol. 16, no. 7, pp. 1849–1855. doi: 10.1007/s11739-021-02702-2
 18. Conlon A., Ashur C., Washer L., Eagle K.A., Hofmann Bowman M.A. Impact of the influenza vaccine on COVID-19 infection rates and severity. *Am. J. Infect. Control.*, 2021, vol. 49, no. 6, pp. 694–700. doi: 10.1016/j.ajic.2021.02.012
 19. Debisarun P.A., Gössling K.L., Bulut O., Kilic G., Zoodmsa M., Liu Z., Oldenburg M., Rüchel N., Zhang B., Xu C.J., Struycken P., Koeken V.A.C.M., Domínguez-Andrés J., Moorlag S.J.C.F.M., Taks E., Ostermann P.N., Müller L., Schaal H., Adams O., Borkhardt A., Ten Oever J., van Crevel R., Li Y., Netea M.G. Induction of trained immunity by influenza vaccination — impact on COVID-19. *PLoS Pathog.*, 2021, vol. 17, no. 10: e1009928. doi: 10.1371/journal.ppat.1009928
 20. Huang K., Lin S.W., Sheng W.H., Wang C.C. Influenza vaccination and the risk of COVID-19 infection and severe illness in older adults in the United States. *Sci. Rep.*, 2021, vol. 11, no. 1: 11025. doi: 10.1038/s41598-021-90068-y
 21. Influenza virus characterisation. Summary Europe, December 2020. European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC: Stockholm, 2020. URL: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Influenza-characterisation-report-December-2020.pdf>
 22. Jehi L., Ji X., Milinovich A., Erzurum S., Rubin B.P., Gordon S., Young J.B., Kattan M.W. Individualizing risk prediction for positive coronavirus disease 2019 testing: results from 11,672 patients. *Chest*, 2020, vol. 158, no. 4, pp. 1364–1375. doi: 10.1016/j.chest.2020.05.580
 23. Kostinov M.P., Akhmatova N.K., Khromova E.A., Skhdova S.A., Stolpnikova V.N., Cherdantsev A.P., Vlasenko A.E. The impact of adjuvanted and non-adjuvanted influenza vaccines on the innate and adaptive immunity effectors. *IntechOpen Book Series. Infectious Diseases, vol. 1. Influenza. Therapeutics and challenges. Ed. Saxena S.K., 2018, ch. 5, pp. 83–109. doi: 10.5772/intechopen.77006*
 24. Kostinov M., Akhmatova N., Khromova E., Kostinova A.M. Cytokine profile in human peripheral blood mononuclear leukocytes exposed to immunoadjuvant and adjuvant-free vaccines against influenza. *Front. Immunol.*, 2020, vol. 11: 1351. doi: 10.3389/fimmu.2020.0135143-49
 25. Lewnard J.A., Bruxvoort K.J., Fischer H., Hong V.X., Grant L.R., Jódar L., Gessner B.D., Tartof S.Y. Prevention of Coronavirus Disease 2019 among older adults receiving pneumococcal conjugate vaccine suggests interactions between Streptococcus pneumoniae and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in the respiratory tract. *J. Infect. Dis.*, 2022, vol. 225, no. 10, pp. 1710–1720. doi: 10.1093/infdis/jiab128
 26. Massari M., Spila-Alegiani S., Fabiani M., Belleudi V., Trifir G., Kirchmayer U., Poggi F.R., Mancuso P., Menniti-Ippolito F., Gini R., Bartolini C., Leoni O., Ercolanoni M., Da-Re F., Guzzinati S., Luxi N., Riccardo F., Giorgi-Rossi P. Association of influenza vaccination and prognosis in patients testing positive to SARS-CoV-2 swab test: a large-scale Italian multi-database cohort study. *Vaccines (Basel)*, 2021, vol. 9, no. 7: 716. doi: 10.3390/vaccines9070716
 27. Massoudi N., Mohit B. A case-control study of the 2019 influenza vaccine and incidence of COVID-19 among healthcare workers. *J. Clin. Immunol.*, 2021, vol. 41, no. 2, pp. 324–334. doi: 10.1007/s10875-020-00925-0
 28. Noale M., Trevisan C., Maggi S., Incalzi R.A., Pedone C., Di Bari M., Adorni F., Jesuthasan N., Sojic A., Galli M., Giacomelli A., Molinaro S., Bianchi F., Mastroianni C., Prinelli F., On Behalf Of The Epicovid Working Group. The association between influenza and pneumococcal vaccinations and SARS-CoV-2 infection: data from the EPICOVID19 Web-Based Survey. *Vaccines (Basel)*, 2020, vol. 8, no. 3: 471. doi: 10.3390/vaccines8030471
 29. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2017–18 Influenza Season. *MMWR Recomm. Rep.*, 2017, vol. 66, no. RR-2, pp. 1–20. doi: 10.15585/mmwr.rr6602a1
 30. Ragni P., Marino M., Formisano D., Bisaccia E., Scaltriti S., Bedeschi E., Grilli R. Association between exposure to influenza vaccination and COVID-19 diagnosis and outcomes. *Vaccines (Basel)* 2020, vol. 8, no. 4: 675. doi: 10.3390/vaccines8040675
 31. Su W., Wang H., Sun C., Li N., Guo X., Song Q., Liang Q., Liang M., Ding X., Sun Y. The association between previous influenza vaccination and COVID-19 infection risk and severity: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Prev. Med.*, 2022, vol. 63, no. 1, pp. 121–130. doi: 10.1016/j.amepre.2022.02.008
 32. Wilcox C.R., Islam N., Dambha-Miller H. Association between influenza vaccination and hospitalisation or all-cause mortality in people with COVID-19: a retrospective cohort study. *BMJ Open Respir. Res.*, 2021, vol. 8, no. 1: e000857. doi: 10.1136/bmjresp-2020-000857

Авторы:

Костинов М.П., заслуженный деятель науки Российской Федерации, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой эпидемиологии и современных технологий вакцинации ИПО Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия; зав. лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия;

Настаева Н.Ю., врач-эпидемиолог ФГБУЗ Новороссийский клинический центр Федерального медико-биологического агентства РФ, г. Новороссийск, Россия;

Никитюк Н.Ф., д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия; преподаватель кафедры эпидемиологии и современных технологий вакцинации ИПО Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

Машилов К.В., к.м.н., доцент, старший научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия;

Хасанова А.А., аспирант кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВПО Ульяновский государственный университет, г. Ульяновск, Россия;

Соловьева И.Л., д.м.н., профессор, зав. кафедрой педиатрии медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова Института медицины, экологии и физической культуры ФГБОУ ВПО Ульяновский государственный университет, г. Ульяновск, Россия;

Андреева Н.П., к.м.н., доцент кафедры организации здравоохранения и информационных технологий в медицине ФГБОУ ВО Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова, г. Чебоксары, Россия; врач аллерголог-иммунолог БУ Городская детская клиническая больница Минздрава Чувашии, г. Чебоксары, Россия;

Ли Ю.А., к.м.н., врач-инфекционист, майор медицинской службы, преподаватель военного-учебного центра ФГБОУ ВО Тихоокеанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения РФ, г. Владивосток, Россия;

Полищук В.Б., к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия;

Линок А.В., к.м.н., доцент кафедры эпидемиологии и современных технологий вакцинации ИПО Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия; научный сотрудник лаборатории эпидемиологического анализа и мониторинга инфекционных заболеваний ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия;

Локтионова М.Н., к.м.н., доцент кафедры эпидемиологии и современных технологий вакцинации ИПО Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

Костинова А.М., ассистент кафедры эпидемиологии и современных технологий вакцинации ИПО Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия; врач аллерголог-иммунолог ГБУЗ Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнева Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

Храпунова И.А., д.м.н., профессор кафедры эпидемиологии и современных технологий вакцинации ИПО Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия.

Authors:

Kostinov M.P., Honored Scientist of the Russian Federation, RAS Corresponding Member, DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of Epidemiology and Modern Vaccination Technologies, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation; Head of the Laboratory for Vaccine Prevention and Immunotherapy of Allergic Diseases, Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation;

Nastaeva N.Yu., Epidemiologist, Novorossiysk Clinical Center of Federal Medical Biological Agency, Novorossiysk, Russian Federation;

Nikityuk N.F., DSc (Medicine), Professor, Leading Researcher, Laboratory for Vaccine Prevention and Immunotherapy of Allergic Diseases, Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation; Lecturer, Department of Epidemiology and Modern Vaccination Technologies, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation;

Mashilov K.V., PhD (Medicine), Associate Professor, Senior Researcher, Laboratory for Vaccine Prevention and Immunotherapy of Allergic Diseases, Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation;

Khasanova A.A., PhD Student, Department of Infectious Diseases, Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russian Federation;

Solovyeva I.L., DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of Pediatrics, faculty of medicine named after T.Z. Biktimirov Institute of Medicine, Ecology and Physical Education, Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russian Federation;

Andreeva N.P., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Healthcare Organization and Information Technologies in Medicine, Chuvash State University, Cheboksary, Russian Federation; Allergologist-Immunologist, City Children's Clinical Hospital of Cheboksary, Cheboksary, Russian Federation;

Li Yu.A., PhD (Medicine), Infectious Diseases Doctor, Major of Medical Service, Lecturer of the Military Training Center of the Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation;

Polishchuk V.B., PhD (Medicine), Leading Researcher, Laboratory of Vaccine Prophylaxis and Immunotherapy, Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation;

Linok A.V., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Epidemiology and Modern Vaccination Technologies, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation; Researcher, Laboratory for Epidemiological Analysis and Monitoring of Infectious Diseases, Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation;

Loktionova M.N., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Epidemiology and Modern Vaccination Technologies, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation;

Kostinova A.M., Assistant Professor, Department of Epidemiology and Modern Vaccination Technologies, I.M. Sechenov First State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation; Allergist-Immunologist, D.D. Pletnev City Clinical Hospital of the Moscow City Health Department, Moscow, Russian Federation;

Khrapunova I.A., DSc (Medicine), Professor of the Department of Epidemiology and Modern Vaccination Technologies, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation.