

Вакцинация медицинских работников против гриппа и пневмококковой инфекции в период пандемии снижает риск и тяжесть COVID-19 у привитых

М. П. Костинов^{1,2}, Н. Ю. Настаева³, А. Е. Власенко⁴,
А. М. Костинова², К. В. Машилов^{*1}, Е. Г. Симонова⁵

¹ ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», Москва

² ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, Москва

³ ФГБУЗ «Новороссийский клинический центр», ФМБА, г. Новороссийск

⁴ Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, г. Новокузнецк

⁵ ИПО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова

Резюме

Актуальность. Установлено, что лица, привитые против сезонного гриппа или имевшие в анамнезе вакцинацию против пневмококка, реже инфицировались и легче переносили COVID-19. Однако недостаточно изучено, как может отразиться вакцинация против указанных инфекций, проведенная в период пандемии, на заболеваемости COVID-19. **Цель.** Изучить влияние вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции на восприимчивость и течение COVID-19 у привитых в период пандемии медицинских работников. **Материалы и методы.** После первого подъема заболеваемости COVID-19 в 2020 г. в медицинской организации из 547 сотрудников (в возрасте от 18 до 70 лет) 266 (49%) были вакцинированы и 281 (51%) – нет. Непривитые составили контрольную группу (группа I), привитые против гриппа – группа II ($n = 98$), против пневмококковой инфекции – группа III ($n = 60$) и против обеих инфекций – группа IV ($n = 108$). Исследование длилось с сентября 2020 г. по март 2021 г. Для диагностики использовался метод ПЦР на SARS-CoV-2. **Результаты.** Через 2 месяца после начала исследования доля заболевших COVID-19 в группе I составила 5% против 1% в группе IV, через 4 месяца – 15% и 5% и на момент окончания (166 дней) – 16% и 8% соответственно. То есть среди непривитых лиц риск заболеть COVID-19 был выше в ОР = 2,1 [95% ДИ 1,0–4,7]. Время между началом наблюдения и положительным тестом на COVID-19 у участников исследования значимо выше в группе IV по сравнению с группой I: 106 [60–136] дней против 47 [17–75] дней. Распределение пациентов с COVID-19 по степени тяжести перенесенной вирусной пневмонии показало, что у непривитых пациентов в большинстве (64%) случаев пневмония имела среднетяжелое и тяжелое течение, в то время как в IV группе 100% пациентов – легкое ($p = 0,04$ для всей выборки). **Заключение.** В период эпидемических подъемов COVID-19 вакцинация от респираторных инфекций остается актуальной, снижая число заболевших, тяжесть течения коронавирусной инфекции и предупреждая возникновение ко-инфекций.

Ключевые слова: COVID-19, вакцина против гриппа, вакцина против пневмококковой инфекции, сочетанная вакцинация, пандемия

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Костинов М. П., Настаева Н. Ю., Власенко А. Е. и др. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2023;22(4):56-66. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-4-56-66>

Influenza and Pneumococcal Vaccination of Healthcare Workers during a Pandemic Reduces the Risk and Severity of COVID-19 in Vaccinated

MP Kostinov^{1,2}, NYu Nastaeva³, AE Vlasenko⁴, AM Kostinova², KV Mashilov^{*1}, EG Simonova⁵

¹ Ii Mechnikov Research Institute of Vaccines and Serums, Moscow, Russia

² First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University), Moscow, Russia

* Для переписки: Машилов Кирилл Вадимович, к.м.н., доцент, старший научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», 105064, Москва, Малый Казенный переулок, д.5а. +7 (925) 985-14-24, k.v.mashilov@gmail.com. ©Костинов М. П. и др.

** For correspondence: Mashilov Kirill V., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Senior Researcher, Federal State Budgetary Scientific Institution «I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera», 5a, Small Kazenny lane, Moscow, 105064, Russia. +7 (925) 985-14-24, k.v.mashilov@gmail.com. ©Kostinov MP, et al.

³Novorossiysk Clinical Center of FMBA of Russia, Novorossiysk, Russia

⁴Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Education, branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Novokuznetsk, Russia

⁵PO First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

Abstract

Background. Individuals who were vaccinated against seasonal influenza or had a history of pneumococcal vaccination were found to be less likely to become infected and tolerate COVID-19 more easily. However, it has not been sufficiently studied how vaccination against these infections, carried out during the pandemic period, can affect the incidence of COVID-19. **Aims.** The purpose of the investigation: to study the effect of vaccination against influenza and pneumococcal infection carried out during the pandemic of a new coronavirus infection on the susceptibility and course of COVID-19 in healthcare workers. **Materials and methods.** In August-September 2020, after the first rise in the incidence of COVID-19, out of 547 employees (aged 18 to 70 years) of a medical organization (MO), 266 (49%) were vaccinated against influenza (group II, n = 98), pneumococcal infection (group III, n = 60) and combined vaccination (group IV, n = 108), while 281 (51%) remained unvaccinated (group I). Follow-up period: from September 2020 to March 2021 with the registration of the incidence of acute respiratory infections (ARI) according to primary medical records and the use of PCR methods for SARS-CoV-2, epidemiological and statistical analysis. **Results.** Two months after the start of the study, the proportion of cases of COVID-19 in the 1st group (unvaccinated) was 5% versus 1% in the 4th group (persons vaccinated with two vaccines), after 4 months – 15% and 5%, respectively, and at the end of observation (166 days) – 16% and 8%, respectively. That is, among unvaccinated individuals, the risk of getting COVID-19 was higher by HR = 2.1 [95% CI: 1.0÷4.7] times. The time between the start of observation and a positive test for COVID-19 in study participants was significantly higher in the 4th group compared to the group I: 106 [60–136] days versus 47 [17–75] days. The distribution of patients with COVID-19 according to the severity of viral pneumonia showed that in unvaccinated patients in most (64%) cases, pneumonia had a moderate to severe course, while in the 4th group of patients with combined vaccination in 100% of cases, mild (p = 0.04 for the entire sample). **Conclusions.** During the COVID-19 epidemic rises, vaccination against respiratory infections remains relevant, reducing the number of cases, the severity of the coronavirus infection and preventing the occurrence of co-infections.

Keywords: COVID-19, influenza vaccine, pneumococcal vaccine, combination vaccination, COVID-19 pandemic

No conflict of interest to declare.

For citation: Kostinov MP, Nastaeva NYu, Vlasenko AE, et al. Combined influenza and pneumococcal vaccination reduces health workers' risk and severity of illness during COVID-19 pandemic. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(4):56-66 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-4-56-66>

Введение

Несмотря на накопленный человечеством огромный опыт по борьбе с распространением инфекционных заболеваний, пандемия, вызванная SARS-CoV-2, свидетельствует о том, что необходимо более детальное изучение развития инфекции и мер по борьбе с ней. Вместе с тем по-прежнему серьезной угрозой здоровью в период подъемов респираторной заболеваемости остаются грипп и пневмококковая инфекция. Медицинские работники являются одной из наиболее уязвимых категорий населения, которые активно вовлекаются в эпидемический процесс, сами становясь источниками инфекции [1,2].

Поскольку вакцинация является единственным эффективным способом снижения заболеваемости респираторными инфекциями, а вакцины против COVID-19 на практике в конце 2019 г. и в начале 2020 г. еще не были внедрены, поиск методов неспецифической профилактики был особенно актуальным. Проведенные исследования и накопленный практический опыт применения вакцин против гриппа и пневмококковой инфекции показали, что они могут стать одним из инструментов, позволяющих снизить заболеваемость пневмониями, частоту обострений хронических заболеваний, сократить расходы на госпитализацию, увеличить продолжительность и качество жизни пациентов, а также

уменьшить вероятность присоединения других респираторных инфекций [3–4].

В 2020 г. в литературе появились сообщения, в которых у лиц, имевших в анамнезе вакцинации против пневмококковой инфекции и гриппа, прослеживалась взаимосвязь со снижением восприимчивости к SARS-CoV-2 и тяжести течения COVID [5,6].

Исходя из этого можно предположить, что вакцинация против указанных инфекций может оказывать клинический эффект на заболеваемость COVID-19 [7], однако как отразится вакцинация против пневмококка и гриппа, проведенная непосредственно в период пандемии новой коронавирусной инфекции, на восприимчивости к SARS-CoV-2 и течение COVID-19 еще необходимо изучить.

Цель исследования – изучить влияние вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции на восприимчивость и течение COVID-19 у привитых в период пандемии медицинских работников.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Данное проспективное когортное исследование проводилось в соответствии с рекомендациями ВОЗ «Когортное исследование по оценке эффективности вакцин против COVID-19 среди медицинских

Таблица 1. Характеристика групп исследования
Table 1. Characteristics of study groups

Показатели Indicators	Группы исследования Study groups				p'
	Невакцинированные Unvaccinated	Привитые против гриппа Influenza vaccinated	Привитые против пневмококковой инфекции Pneumococcal infection vaccinated	Привитые против гриппа + пневмококковой инфекции Influenza + pneumococcal infection vaccinated	
Все участники исследования All participants in the study					
N	281	98	60	108	–
Возраст Age	53 [42–62]	52 [43–62]	54 [46–62,5]	52 [41–61,5]	p = 0,39
Пол (доля мужчин) Sex (% male)	30 (11%)	14 (14%)	10 (17%)	15 (14%)	p = 0,52
ИМТ Body mass index	28 [23–32]	27 [22–31]	29,5 [24–32]	27 [23–32]	p = 0,65
Сопутствующие заболевания ² Concomitant diseases ²	78 (28%)	24 (24%)	13 (22%)	21 (19%)	p = 0,35
Риск инфицирования: высокий ³ Risk of infection: high ³	131 (47%)	81 (83%)	37 (62%)	108 (100%)	p < 0,001
Риск инфицирования: средний Risk of infection: medium	150 (53%)	17 (17%)	23 (38%)	–	
Доля цензурированных Share of censored	23 (8%)	4 (4%)	3 (5%)	3 (3%)	p = 0,17
Пациенты с высоким риском инфицирования COVID-19 Patients at high risk of COVID-19 infection					
N	131	81	37	108	–
Возраст Age	51 [43–64]	51 [45–61]	52 [47–60]	52 [41–61,5]	p = 0,27
Пол (доля мужчин) Sex (% male)	15 (11%)	10 (12%)	5 (14%)	14 (13%)	p=0,98
ИМТ Body mass index	26 [23–31]	27 [23–31]	27 [23–31]	27 [23–32]	p = 0,98
Сопутствующие заболевания ¹ Concomitant diseases ²	27 (21%)	14 (17%)	8 (22%)	21 (19%)	p = 0,93
Доля цензурированных Share of censored	10 (8%)	4 (5%)	2 (5%)	3 (3%)	p = 0,42

Примечание: Количественные переменные представлены как медиана и интерквартильный размах, категориальные – как число случаев и процент от группы.

¹Применялся критерий Краскела-Уоллиса для количественных показателей и критерий χ^2 для категориальных. ²Учитывался сахарный диабет, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, ожирение. ³К группе высокого риска инфицирования были отнесены участники исследования, чья работа связана с взаимодействием непосредственно с пациентами с подтвержденным диагнозом COVID-19; средний риск – все остальные участники исследования [13]

Note: Quantitative variables are presented as median and interquartile range, categorical variables as number of cases and percent of group. ¹Used the Kruskal-Wallis test for quantitative indicators and the χ^2 test for categorical.

²Took into account diabetes mellitus, hypertension, coronary heart disease, obesity. ³high-risk group included study participants whose work is related to interaction directly with patients with a confirmed diagnosis of COVID-19; medium risk – all other study participants [13].

работников в Европейском регионе ВОЗ» [8]. В исследовании участвовали 547 сотрудников медицинской организации Краснодарского края в возрасте от 18 до 70 лет. Все участники исследования были распределены на четыре группы: I – не имеющая в анамнезе вакцинаций против гриппа в сезоне 2020–2021 гг. и против пневмококковой инфекции ($n = 281$), II – вакцинирована против гриппа препаратом «Совигрипп» ($n = 98$), III – привитые вакциной «Превенар 13» ($n = 60$) и IV – вакцинированные против гриппа и пневмококковой инфекции ($n = 108$). Группы были сопоставимы по всем анализируемым параметрам, за исключением риска инфицирования ($p < 0,001$). Характеристика групп исследования представлена в таблице 1.

Период вакцинации: август–сентябрь 2020 г. после первого подъема заболеваемости SARS-CoV-2 на территории Краснодарского края, завершившегося к началу июля 2020 г. Все сотрудники медицинской организации подписывали информированное согласие для участия в исследовании.

В исследовании использованы данные с сентября 2020 г. до марта 2021 г. статистических форм отчетности: №003/у «Медицинская карта стационарного больного»; №025/у-87 «Медицинская карта амбулаторного больного»; №058у бланк «Экстренное извещение об инфекционном заболевании, пищевом, остром профессиональном отравлении, необычной реакции на прививку»; №060у «Журнал учета инфекционных заболеваний»; №16-ВН «Сведения о причинах временной нетрудоспособности».

Критерии включения в исследование

Медицинский работник в возрасте старше 18 лет при отсутствии в анамнезе вакцинации или перенесенного заболевания COVID-19, не вакцинированный ранее против пневмококковой инфекции и подписавший добровольное согласие участвовать в исследовании.

Критерии исключения из исследования

Отказ медицинского работника от участия в исследовании; выраженные врожденные дефекты или тяжелые хронические заболевания; наличие в анамнезе онкологических заболеваний; положительная реакция на ВИЧ-инфекцию, гепатиты В и С; прием препаратов иммуноглобулина или переливание крови в течение последних трех месяцев до начала исследования; длительное (> 14 дней) применение иммунодепрессантов, иммуномодулирующих или противовирусных препаратов в течение последних 6 месяцев; любые оперативные вмешательства; любое подтвержденное или предполагаемое иммуносупрессивное, иммунодефицитное или аутоиммунное заболевание; хроническое злоупотребление алкоголем и/или употребление наркотиков в анамнезе; вакцинация любой вакциной, проведенная в течение 30 дней до включения

в исследование; предшествующая вакцинация экспериментальной или зарегистрированной вакциной против SARS-CoV-2; период от выздоровления после острых инфекционных заболеваний, не превышающий 1 месяц; беременность или лактация; одновременное участие в другом клиническом исследовании; неспособность соблюдения добровольцем условий протокола.

Место проведения исследования

Исследование проводилось на базах ФГБУЗ «Новороссийский клинический центр», ФМБА, Новороссийск, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, Москва и ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», Москва в рамках НИР

Продолжительность исследования

Исследование проводилось с сентября 2020 г. по март 2021 г., что соответствовало эпидемиологическому сезону, проводилось наблюдение за состоянием здоровья сотрудников с регистрацией заболеваемости респираторными инфекциями по данным первичной медицинской документации.

В качестве конечной точки исследования рассматривался подтвержденный случай COVID-19. Наблюдение и подсчет числа конечных точек в группах исследования осуществлялось с 15 сентября 2020 г. и закончилось 1 марта 2021 г. Пациенты, у которых были выявлены случаи COVID-19 до 15 сентября 2020 г., из данного исследования были полностью исключены. Максимальное время наблюдения составило 166 дней. Большинство пациентов (94%) наблюдались в течение всего периода наблюдения, 6% выбыли из исследования раньше срока (переехали, сменили место работы, другие причины), эти наблюдения были задействованы в анализе как цензурированные [9].

Описание медицинского вмешательства

Для вакцинации использовали препараты: инактивированная субъединичная вакцина против гриппа «Совигрипп» (206 доз), (АО «Национальная иммунобиологическая компания», Россия) и вакцина пневмококковая конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная «Превенар 13» (168 доз), (ООО «НПО Петровакс Фарм», Россия). Вакцинацию против гриппа и пневмококковой инфекции проводили после осмотра терапевтом в кабинете иммунопрофилактики. Вакцинация проводилась вне острого периода заболевания. Одна доза вакцины составляет 0,5 мл.

Методы исследования

Методика оценки системных и местных реакций при вакцинации

В течение 7 дней после вакцинации оценивали частоту возникновения местных и системных реакций и в течение месяца с помощью специально

разработанной анкеты, которая заполнялась принятыми.

Клинико-лабораторное обследование

В группе иммунизированных изучали все виды реакций, возникающих в ответ на введение вакцин, в том числе и реакции, предусмотренные инструкцией по применению препаратов. Кроме того, у всех медицинских работников изучалась частота возникновения острых респираторных инфекций (ОРИ) на протяжении всего исследования. Сотрудникам с симптомами респираторной инфекции в период наблюдения проводили клиническое и лабораторное обследование (общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи). Лабораторные исследования проводились в ЦКДЛ ФГБУЗ «Новороссийский клинический центр федерального медико-биологического агентства».

Метод полимеразной цепной реакции (ПЦР)

Обследование на SARS-CoV-2 медицинских работников с клиникой респираторной инфекции проводилось методом ПЦР с помощью тест-систем «РеалБест РНК SARS-CoV-2» (ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», Россия) в микробиологической лаборатории ГБУЗ «Инфекционная больница №3» Минздрава Краснодарского края, а также в ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова» с использованием сертифицированного оборудования центра коллективного пользования.

Эпидемиологический метод

Исследование проводилось с использованием описательного и аналитического эпидемиологических методов и проспективного и ретроспективного эпидемиологического анализа.

Этическая экспертиза

Исследование было одобрено на заседании Локального этического комитета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, протокол № 03-22 от 03/02/2022.

Статистический анализ

Проверка нормальности распределения (применялся критерий Шапиро-Уилкса) выявила статистически значимые отклонения от нормального закона распределения для всех рассматриваемых признаков. Описательная статистика количественных признаков представлена медианой и интерквартильным размахом – Med (Q1–Q3). Сравнение четырех групп между собой по количественному признаку проводилось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, попарные сравнения – по критерию Данна. Сравнения двух групп по качественным номинальным показателям осуществляли

в ходе анализа таблиц сопряженности по критерию χ^2 Пирсона, попарные сравнения проводились точным критерием Фишера. Оценку различий в заболеваемости участников групп исследования проводили с использованием техники Каплана-Мейера и критерия Манта-Хансена (Logrank test). В случае статистической значимости критерия Манта-Хансена строилась регрессия пропорциональных рисков Кокса с вычислением относительного риска и его 95% доверительного интервала – ОР [95% ДИ].

Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. При статистической обработке данных использовались пакет прикладных программ GraphPad Prism 9 (GraphPad Software, Inc. Diego, CA) и статистическая среда R (v.3.6, лицензия GNU GPL2) [9].

Результаты

Все участники исследования, вакцинированные как от гриппа, так и от пневмококка, имели высокий риск инфицирования, то есть работали непосредственно с пациентами с COVID-19 (в «красной зоне»), в то время как в группе невакцинированных 53% пациентов имели средний риск инфицирования, к ним в первую очередь относились работники немедицинских специальностей (IT-персонал, сотрудники финансового, статистического отделов и другие). Для устранения влияния степени риска инфицирования на результаты исследования была проведена стратификация: помимо анализа всей выборки в целом был проведен анализ отдельно только пациентов с высоким риском инфицирования COVID-19. Из выборки были исключены пациенты со средней степенью риска, оставшиеся пациенты в группах исследования были сопоставимы по всем анализируемым параметрам [9].

Основные результаты исследования

Частота возникновения местных и системных реакций у вакцинированных медицинских работников против гриппа и пневмококковой инфекции

В течение первых суток у 3,1% (3 из 98) участников группы II (вакцинированы только против гриппа) зарегистрированы следующие реакции: кратковременное повышение температуры до субфебрильного значения (1% – 1 из 98); болезненность в месте инъекции (2% – 2 из 98). В те же сроки в группе III (привитые против пневмококка) у 10% (6 из 60) участников зарегистрировано кратковременное повышение температуры до субфебрильного значения, у 1,7% (1 из 60) – до фебрильных значений. Болезненность в месте инъекции отмечалась у 3,4% (2 из 60) привитых в течение первых дней после вакцинации. В группе IV (сочетанная вакцинация) поствакцинальные реакции на введение гриппозной вакцины в течение первых суток отмечены у 3,7% (4 из 108) привитых, в том числе кратковременное повышение температуры до субфебрильного уровня у 1,8%

(2 из 108); болезненность в месте инъекции у 1,8% (2 из 108). Число зарегистрированных реакций на введение пневмококковой вакцины в этой группе значительно выше, чем в группе лиц, вакцинированных только против гриппа. Повышение температуры отмечалось у 3,7% (4 из 108), при этом у 1,8% (2 из 108) участников – до субфебрильных значений и до фебрильных цифр – также у 1,8% (2 из 108). Местные реакции в виде болезненности в области инъекции зарегистрированы у 27,7% вакцинированных (30 из 108). Всего поствакцинальные реакции на введение вакцины против пневмококковой инфекции отмечены у 31,5% (34 из 108), в том числе у 3,7% (4 из 108) и местная и общая.

В целом охват вакцинацией составил 49% (266 из 547), соответственно непривитых – 51% (281 из 547).

Заболеваемость COVID-19 в группе невакцинированных и привитых от гриппа и пневмококковой инфекции

В осенне-зимний период 2020–2021 гг. из 547 медицинских работников коронавирусную инфекцию перенесли 11% (61 из 547) сотрудников. Доля участников с подтвержденным COVID-19 в группе невакцинированных составила 11% (31 из 281), 13% (13 из 98) – в группе вакцинированных от гриппа, 13% (8 из 60) – в группе вакцинированных от пневмококковой инфекции и 8% (9 из 108) – в группе вакцинированных от гриппа и пневмококковой инфекции. Анализ на всей выборке не выявил статистически значимых различий между группами вакцинированных и группой контроля: между контролем и привитыми от гриппа $p = 0,67$, контролем и привитыми от пневмококковой

инфекции $p = 0,47$, между контролем и группой с сочетанной вакцинацией $p = 0,14$.

Далее рассматривались только данные об участниках исследования с высоким риском заболеть COVID-19. За весь период наблюдения в группе невакцинированных доля участников исследования с подтвержденным COVID-19 составила 16% (21 из 131), в группе вакцинированных только от гриппа – 15% (12 из 81), в группе вакцинированных только от пневмококковой инфекции – 14% (5 из 37), в группе вакцинированных от гриппа и от пневмококковой инфекции – 8% (9 из 108).

В течение месяца между группой невакцинированных и группами участников, привитых только от одной инфекции, статистически значимых различий выявлено не было ($p = 0,70$ для группы вакцинированных от гриппа, $p = 0,66$ для группы вакцинированных от пневмококковой инфекции). Однако были выявлены значимые различия между группой невакцинированных и группой участников (группа IV, $p = 0,05$, рис. 1). Через 2 месяца после начала исследования доля заболевших COVID-19 в группе невакцинированных составила 5% (7 из 131) против 1% (1 из 108) в группе IV, через 4 месяца доля заболевших составляла 15% (19 из 131) и 5% (5 из 108) соответственно. На момент окончания наблюдения доля заболевших COVID-19 в группе невакцинированных была 16% (21 из 131), в группе IV – 8% (9 из 108).

С помощью модели однофакторной регрессии пропорциональных рисков Кокса было выявлено, что у медицинских работников, непосредственно контактирующих с больными COVID-19, при отсутствии вакцинации от гриппа и от пневмококковой инфекции по сравнению с группой участников исследования, привитых и от гриппа,

Рисунок 1. Кривые Каплана–Мейера заболеваемости COVID-19 в группах исследования, период наблюдения 166 дней

Figure 1. Kaplan-Meier curves of COVID-19 incidence in the study groups, observation period 166 days

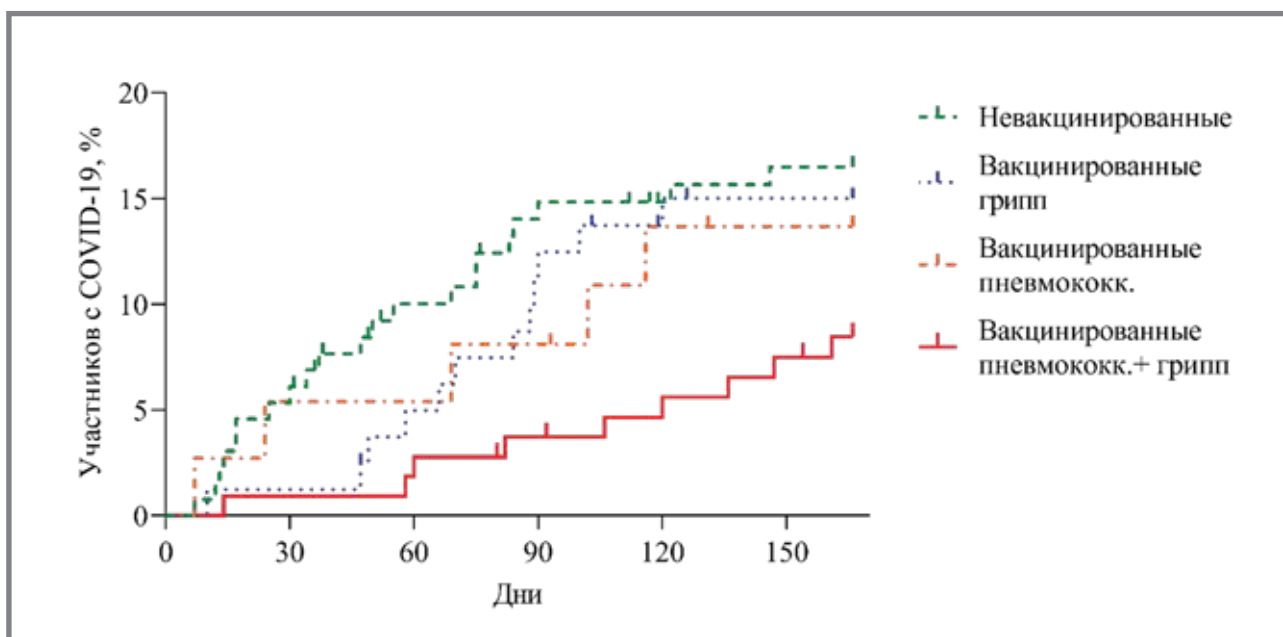


Таблица 2. Время от начала наблюдения до момента регистрации COVID-19
Table 2. Time from the start of observation to the moment of registration of COVID-19

Группа исследования Study group	N	Med[Q1-Q3]	N	Med[Q1-Q3]
	Все участники исследования All participants in the study		Участники с высоким риском High-risk participants	
Невакцинированные I Unvaccinated I	31	50 [17–89]	21	47 [17–75]
Привитые против гриппа II Influenza vaccinated II	13	70 [51–89]	12	77 [53,5 – 89,5]
Привитые против пневмококковой инфекции III Pneumococcal infection vaccinated III	8	46,5 [19–105,5]	5	69 [24–102]
Привитые против гриппа + пневмококковой инфекции IV Influenza + pneumococcal infection Vaccinated IV	9	106 [60–136]	9	106 [60–136]
p ²	p = 0,10		p = 0,05 p ^{I-II} = 0,14, p ^{I-III} = 0,59, p ^{I-IV} = 0,01 p ^{II-III} = 0,62, p ^{II-IV} = 0,29, p ^{III-IV} = 0,19	

Примечание: Переменные представлены как медиана и интерквартильный размах – Med [Q1–Q3]. 'Применялся тест Краскела–Уоллиса, попарные сравнения проводились тестом Данна, где сравнивались: p I-II – невакцинированные и привитые от гриппа, p I-III – невакцинированные и привитые от пневмококковой инфекции, p I-IV – невакцинированные и привитые грипп + пневмококковая инфекция, p II-III – привитые от гриппа и привитые от пневмококковой инфекции, pII-IV – привитые от гриппа и привитые грипп + пневмококковая инфекция.

Note: Variables are presented as median and interquartile range, Med [Q1–Q3]. 'The Kruskal–Wallis test was used, pairwise comparisons were made by the Dunn test, where pI-II – unvaccinated and influenza vaccinated, pI-III – unvaccinated and pneumococcal infection vaccinated, pI-IV – unvaccinated and influenza + pneumococcal infection vaccinated, pII-III – influenza vaccinated and pneumococcal infection vaccinated, pII-IV – influenza vaccinated and influenza + pneumococcal infection vaccinated, pIII-IV – pneumococcal infection vaccinated and influenza + pneumococcal infection vaccinated.

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

Было проанализировано время от начала наблюдения до момента положительного теста на COVID-19, таблица 2.

Время между началом наблюдения и положительным тестом на COVID-19 у участников исследования с высоким риском инфицирования было статистически значимо продолжительнее в группе участников, привитых и от гриппа, и от пневмококковой инфекции, по сравнению с группой невакцинированных: 106 [60–136] дней против 47 [17–75] дней.

Тяжесть течения вирусных пневмоний среди невакцинированных и привитых от гриппа и пневмококковой инфекции

Анализ тяжести течения заболевания показал, что между группами I и IV отсутствуют различия по этому критерию (p = 0,16 для всей выборки, p = 0,17 для пациентов с высоким риском инфицирования). У большинства пациентов регистрировалось легкое течение COVID-19: 67% (41 из 61) в целом по выборке, 89% (34 из 47) в группе с высоким риском инфицирования. Тяжелое течение было зарегистрировано у 25% (15 из 61) в целом по выборке и у 21% (10 из 47) в группе с высоким риском инфицирования, самый высокий процент

пациентов с тяжелым течением COVID-19 был зарегистрирован в группе невакцинированных – 32% (10 из 31) по всей выборке, 33% (7 из 21) – с высоким риском инфицирования, самый низкий – в группе вакцинированных двумя вакцинами – 11% (1 из 9).

Статистически значимых различий по динамике развития вирусной пневмонии в группе невакцинированных и группах вакцинированных выявлено не было, частота встречаемости данного заболевания у невакцинированных пациентов составляла 5% (13 из 281) на всей выборке и 6% (8 из 131) в группе высокого риска инфицирования, в группе вакцинированных от гриппа – 3% (3 из 98) по всей выборке и 4% (3 из 81) – с высоким риском, в группе вакцинированных от пневмококковой инфекции – 8% (5 из 60) и 5% (2 из 37) соответственно, в группе сочетанной вакцинации – 5% (5 из 108, все пациенты этой группы были с высоким риском инфицирования). Однако было выявлено различие групп исследования по степени тяжести вирусной пневмонии (табл. 3).

И во всей выборке, и только у пациентов с высоким риском инфицирования COVID-19 у невакцинированных пациентов в большинстве случаев вирусная пневмония имела среднетяжелое и тяжелое течение, в то время как в группе пациентов с сочетанной вакцинацией не было

Таблица 3. Степень тяжести течения вирусной пневмонии в разных группах (при неподтвержденном COVID-19)
Table 3. The severity of the course of viral pneumonia in different groups (with unconfirmed COVID-19)

Группы Исследования Study group	Все пациенты с пневмонией All patients with pneumonia			Пациенты с пневмонией с высоким риском COVID-19 Patients with pneumonia at high risk of COVID-19	
	Легкое Mild	Среднетяжелое и тяжелое Moderate and severe course of the disease		Легкое Mild	Среднетяжелое и тяжелое Moderate and severe course of the disease
Невакцинированные I Unvaccinated I	6 (43%)	8 (57%)		4 (36%)	7 (64%)
Привитые против гриппа II Influenza vaccinated II	3 (100%)	0 (0%)		2 (100%)	0 (0%)
Привитые против пневмококковой инфекции III Pneumococcal infection vaccinated III	2 (50%)	2 (50%)		2 (67%)	1 (33%)
Привитые против гриппа + пневмококковой инфекции IV Influenza + pneumococcal infection vaccinated IV	5 (100%)	0 (0%)		5 (100%)	0 (0%)
p ¹	p = 0,06 p ^{I-II} = 0,21, p ^{I-III} = 1,00, p ^{I-IV} = 0,04 p ^{II-III} = 0,42, p ^{II-IV} = 1,00, p ^{III-IV} = 0,17			p = 0,04 p ¹⁻² = 0,19, p ¹⁻³ = 0,54, p ¹⁻⁴ = 0,03 p ²⁻³ = 1,00, p ²⁻⁴ = 1,00, p ³⁻⁴ = 0,38	
Группа исследования Study group		N	Med[Q1–Q3]	N	Med [Q1-Q3]
	Все участники исследования All participants in the study		Участники с высоким риском High-risk participants		
Невакцинированные I Unvaccinated I		31	50 [17–89]	21	47 [17–75]
Привитые против гриппа II Influenza vaccinated II		13	70 [51–89]	12	77[53,5-89,5]
Привитые против пневмококковой инфекции III Pneumococcal infection vaccinated III		8	46,5 [19–105,5]	5	69 [24–102]
Привитые против гриппа + пневмококковой инфекции I Influenza + pneumococcal infection vaccinated IV		9	106 [60–136]	9	106 [60–136]
p ²		p = 0,10		p = 0,05 p ^{I-II} = 0,14, p ^{I-III} = 0,59, p ^{I-IV} = 0,01 p ^{II-III} = 0,62, p ^{II-IV} = 0,29, p ^{III-IV} = 0,19	

Примечание: Переменные представлены как медиана и интерквартильный размах – Med [Q1–Q3]. 'Применялся тест Краскела–Уоллиса, попарные сравнения проводились тестом Данна, где сравнивались: p I-II – невакцинированные и привитые от гриппа, p I-III – невакцинированные и привитые от пневмококковой инфекции, p I-IV – невакцинированные и привитые грипп + пневмококковая инфекция, p II-III – привитые от гриппа и привитые от пневмококковой инфекции, pII-IV – привитые от гриппа и привитые грипп + пневмококковая инфекция, p II-IV – привитые от пневмококковой инфекции и привитые грипп + пневмококковая инфекция.

Note: Variables are presented as median and interquartile range, Med [Q1–Q3]. 'The Kruskal–Wallis test was used, pairwise comparisons were made by the Dunn test, where pI-II – unvaccinated and influenza vaccinated, pI-III – unvaccinated and pneumococcal infection vaccinated, pI-IV – unvaccinated and influenza + pneumococcal infection vaccinated, pII-III – influenza vaccinated and pneumococcal infection vaccinated, pII-IV – influenza vaccinated and influenza + pneumococcal infection vaccinated, pIII-IV – pneumococcal infection vaccinated and influenza + pneumococcal infection vaccinated.

зарегистрировано ни одного случая тяжелого и среднетяжелого течения (p=0,04 для всей выборки, p=0,03 у участников с высоким риском инфицирования COVID-19).

Обсуждение

Анализ литературных источников показывает эффективность сезонной вакцинации против гриппа в снижении риска заражения SARS-CoV-2, у привитых (17–26%), уменьшении частоты

госпитализаций (12–52%) и снижение длительности госпитализации на 24% (ОР = 0,76, [95% ДИ 0,65÷0,89], p < 0,001). Вакцинированные пациенты с положительным результатом теста на COVID-19 на 27–55% реже нуждались в искусственной вентиляции легких (отношение шансов= 0,45, [95% ДИ 0,27÷0,78] p = 0,004), особенно среди пациентов пожилого возраста и лиц групп риска [10–14].

У пациентов, получивших противогриппозную вакцину, в течение 30, 60, 90 и 120 дней после

положительного теста на SARS-CoV-2 наблюдалось снижение частоты сепсиса ($p < 0,01$, OR = 1,361–1,450, [95% ДИ 1,123–1,699] и инсульта ($p < 0,02$, OR = 1,451–1,580, [95% ДИ 1,075–2,034] во все периоды времени. У них через 60–120 дней после COVID-19 реже регистрировалось развитие тромбоза глубоких вен ($p < 0,02$, OR = 1,41–1,530, [95% ДИ 1,082–2,076] и было меньше обращений за неотложной помощью через 90–120 дней после инфицирования SARS-CoV-2 ($p < 0,01$, OR = 1,204–1,580, 95% [ДИ 1,050–1,476] [15]. У вакцинированных против гриппа наблюдалось уменьшение не только частоты осложнений COVID-19, но и случаев летальных исходов [16–18].

У лиц, имевших в анамнезе вакцинацию против пневмококковой инфекции, также был отмечен положительный эффект и в отношении COVID-19, но по сравнению с привитыми от гриппа у них не отмечено влияния на частоту госпитализации с COVID-19 [12].

По-видимому, большинство исследований не учитывало должным образом наличие в анамнезе вакцинации против пневмококковой инфекции, особенно среди лиц из групп риска и старше 65 лет, которым в развитых странах проводится вакцинация. Тем не менее вакцинация с применением конъюгированной вакцины (ПКВ13) ассоциируется с уменьшением количества случаев заражения COVID-19 на 35% (28–41%), госпитализации по поводу COVID-19 на 32% (17–43%), в том числе со смертельным исходом на 32% (15–51%) [19].

Результаты нашего исследования показали, что проведенная моновакцинация против гриппа или пневмококковой инфекции у ранее не привитых пациентов после первого пика заболеваемости COVID-19 не оказывала существенного влияния на восприимчивость к SARS-CoV-2. Однако наименьшее число заболевших COVID-19 было выявлено среди получивших сочетанную вакцинацию (грипп + пневмококковая инфекция), наибольшее – среди невакцинированных участников исследования: 8% против 11% в целом по выборке, 8% против 18% у участников исследования с высоким риском инфицирования SARS-CoV-2. Вероятнее всего, у медицинского персонала, работающего с пациентами, зараженными коронавирусной инфекцией, из-за значительных рисков заражения (в 11,6 раза выше, чем у обычных людей) развивается повышенный уровень тревожности, что в последующем приводит к депрессивному состоянию [20]. Психологические стрессоры за счет увеличения симпатической активности повышают уровень глюкокортикоидов, ответственных за угнетение функции макрофагов, что приводит к подавлению выработки и секреции лизоцима, моноцитов и лимфоцитов и сопровождается снижением продукции IgA, а гипосаливация ограничивает секрецию sIgA на поверхности слизистой оболочки. Это приводит к значительному угнетению не только мукозального, но и системного иммунитета, снижая

при этом и механизм неспецифической активации иммунокомпетентных клеток, задействованных в формировании поствакцинальных специфических антител [21,22]. Не исключено, что сочетанная вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции усиливает активацию молекулярно-клеточных механизмов иммунного ответа, клинически проявляющийся в неспецифической профилактике респираторных инфекций [23–25].

У участников исследования, непосредственно контактирующих с пациентами с COVID-19, риск заболеть COVID-19 при отсутствии вакцинации от гриппа и пневмококковой инфекции был в 2,1 [95% ДИ 1,0–4,7] раза выше, чем у вакцинированных обеими вакцинами. Кроме того, при отсутствии вакцинации от гриппа и пневмококковой инфекции COVID-19 развивался через 47 [17–75] дней от начала эпидемиологического сезона, а при вакцинации грипп + пневмококковая инфекция – через 106 [60–136] дней. Это актуализирует существующие рекомендации по приоритетной вакцинации против гриппа и пневмококка в период пандемии COVID-19 [26,3].

Анализ вирусных пневмоний (с неподтвержденным COVID-19) показал, что при сочетанной вакцинации (грипп + пневмококковая инфекция) была статистически значимо ниже доля случаев со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания по сравнению с невакцинированными участниками исследования. Не исключено, что механизм неспецифической сопротивляемости против новой коронавирусной инфекции среди людей, ранее вакцинированных против других респираторных инфекций, может быть опосредован биологической активацией факторов противовирусной защиты после введения пневмококковой вакцины [27] а также, возможно, связанным со значительной экспрессией уровней Toll-подобных рецепторов врожденного иммунитета (TLR7, TLR8 и TLR9), ответственных за распознавание РНК вирусов вакциной против гриппа [28–30]. Все вакцины против гриппа, особенно адъювантная с добавлением азоксимера бромида значимо индуцирует повышение численности дендритных клеток (ДК), необходимых не только для получения ответа на вакцину, но и для эффективного иммунного ответа на любые возбудители. Высокий уровень ДК – один из факторов снижения инфекционной заболеваемости в целом, что может объяснить некоторую перекрестную защиту [32–34, 18,11].

Заключение

Вакцинация против гриппа и пневмококка, в отличие от моновакцинации против указанных инфекций, между пиками заболеваемости COVID-19 у медицинских работников с высоким риском инфицирования SARS-CoV-2 связана со значительным снижением риска заболеваемости, увеличением длительности периода перед заражением SARS-CoV-2 и снижением тяжести течения вирусной пневмонии.

Литература

1. Сергеева И. В., Тихонова Е. П., Андропова Н. В. и др. Заболеваемость медицинских работников инфекционными болезнями, связано ли это с профессиональной деятельностью. Современные проблемы науки и образования. 2015;(6). Доступно на: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=22914> (дата обращения: 21.08.2022).
2. Платонова Т. А., Голубкова А. А., Тутельян А. В. и др. Заболеваемость COVID-19 медицинских работников. Вопросы биобезопасности и факторы профессионального риска. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2021;20(2):4–11. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-2-4-11>
3. Приоритетная вакцинация респираторных инфекций в период пандемии SARS-CoV-2 и после ее завершения. Пособие для врачей. М. П. Костинов, А. Г. Чучалин, ред. М.: Группа МДВ. 2020: 32. ISBN 978-5-906748-16-4.
4. Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине (2-е изд. дополн) М. П. Костинов, А. Г. Чучалин, ред. М.: Группа МДВ, 2018:304.
5. Zanettini C, Omar M, Dinalankara W, et al. Influenza Vaccination and COVID-19 Mortality in the USA: An Ecological Study. *Vaccines*. 2021; 9(5):427. <https://doi.org/10.3390/vaccines9050427>
6. Noale M, Trevisan C, Maggi S, et al. The Association between Influenza and Pneumococcal Vaccinations and SARS-Cov-2 Infection: Data from the EPICoVID19 Web-Based Survey. *Vaccines*. 2020;8(3):471. <https://doi.org/10.3390/vaccines8030471>
7. Костинов М. П., Свитич О. А., Маркелова Е. В. Потенциальная иммунопрофилактика COVID-19 у групп высокого риска инфицирования. Временное пособие для врачей. М.: МДВ, 2020:64. ISBN: 978-5-906748-18-8.
8. Когортное исследование по оценке эффективности вакцин против COVID-19 среди медицинских работников в Европейском регионе ВОЗ. Руководство по проведению исследования. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ. 2021. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
9. 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 [published correction appears in *Lancet*. 2021 Feb 20;397(10275):670]. *Lancet*. 2021;397(10275):671–681. doi:10.1016/S0140-6736(21)00234-8
10. Bozek A, Kozłowska R, Galuszka B, et al. Impact of influenza vaccination on the risk of SARS-CoV-2 infection in a middle-aged group of people. *Hum Vaccin Immunother*. 2021;17(9):3126–3130. doi:10.1080/21645515.2021.1913961
11. Conlon A, Ashur C, Washer L, et al. Impact of the influenza vaccine on COVID-19 infection rates and severity. *Am J Infect Control*. 2021;49(6):694–700. doi:10.1016/j.ajic.2021.02.012
12. Kapoula GV, Vennou KE, Bagos PG. Influenza and Pneumococcal Vaccination and the Risk of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(12):3086. Published 2022 Dec 7. doi:10.3390/diagnostics12123086
13. Su W, Wang H, Sun C, et al. The Association Between Previous Influenza Vaccination and COVID-19 Infection Risk and Severity: A Systematic Review and Meta-analysis [published correction appears in *Am J Prev Med*. 2022 Nov;63(5):874. *Am J Prev Med*. 2022;63(1):121–130. doi:10.1016/j.amepre.2022.02.008
14. Pawłowski C, Puranik A, Bandi H, et al. Exploratory analysis of immunization records highlights decreased SARS-CoV-2 rates in individuals with recent non-COVID-19 vaccinations. *Sci Rep*. 2021;11(1):4741. Published 2021 Feb 26. doi:10.1038/s41598-021-83641-y
15. Taghioff SM, Slavin BR, Holton T, Singh D. Examining the potential benefits of the influenza vaccine against SARS-CoV-2: A retrospective cohort analysis of 74,754 patients. *PLoS One*. 2021;16(8):e0255541. Published 2021 Aug 3. doi:10.1371/journal.pone.0255541
16. Wehenkel C. Positive association between COVID-19 deaths and influenza vaccination rates in elderly people worldwide. *PeerJ* 2020. 8:e10112 <https://doi.org/10.7717/peerj.10112>
17. 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 Evidence-Based Medicine*. 2021;26:192–193. <https://doi.org/10.1101/2020.06.29.20142505>
18. Marin-Hernández D, Schwartz RE, Nixon DF. Epidemiological evidence for association between higher influenza vaccine uptake in the elderly and lower COVID-19 deaths in Italy. *J Med Virol*. 2021;93(1):64–65. doi:10.1002/jmv.26120
19. Lewnard JA, Bruxvoort KJ, Fischer H, et al. 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;225(10):1710–1720. doi:10.1093/infdis/jiab128
20. Nguyen LH, Drew DA, Graham MS, et al. Risk of COVID-19 among front-line health-care workers and the general community: a prospective cohort study. *Lancet Public Health*. 2020;5(9):e475–e483. doi:10.1016/S2468-2667(20)30164-X
21. Markart P, Korfhagen TR, Weaver TE, et al. Mouse lysozyme M is important in pulmonary host defense against *Klebsiella pneumoniae* infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(4):454–458. doi:10.1164/rccm.200305-669OC
22. Shimada J, Moon SK, Lee HY, et al. Lysozyme M deficiency leads to an increased susceptibility to *Streptococcus pneumoniae*-induced otitis media. *BMC Infect Dis*. 2008;8:134. Published 2008 Oct 8. doi:10.1186/1471-2334-8-134
23. 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;9(3):36–40. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-3-36-40>
24. Костинов А. М., Костинов М. П., Машинлов К. В. Пневмококковые вакцины и COVID-19 – антагонизм. Медицинский Совет. 2020;(17):66–73. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-17-66-73>
25. Костинов А. М., Костинов М. П. Восприимчивость к SARS-CoV 2 привитых против *S. pneumoniae* – механизмы неспецифического действия пневмококковой вакцины. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2020;99(6):183–189.
26. WHO. Guidance on routine immunization services during COVID-19 pandemic in the WHO European Region. 20 March 2020. Доступно на: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/334123/WHO-EURO-2020-1059-40805-55114-eng.pdf>
27. Протасов А. Д., Костинов М. П., Жестков А. В. и др. Выбор оптимальной тактики вакцинации против пневмококковой инфекции с иммунологических и клинических позиций у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Терапевтический архив. 2016;88(5):62–69.
28. Goff PH, Hayashi T, Martínez-Gil L, et al. Synthetic Toll-like receptor 4 (TLR4) and TLR7 ligands as influenza virus vaccine adjuvants induce rapid, sustained, and broadly protective responses. *J Virol*. 2015;89(6):3221–3235. doi:10.1128/JVI.03337-14
29. Kostinov M.P., Akhmatova N.K., Khromova E.A., et al. The Impact of Adjuvanted and Non-Adjuvanted Influenza Vaccines on the Innate and Adaptive Immunity Effectors. In *Influenza – Therapeutics and Challenges*. Ed.: Saxena, S. K. (2018). doi:10.5772/intechopen.71939
30. Хромова Е. А., Семочкин И. А., Ахматова Э. А. и др. Сравнительная активность вакцин против гриппа: влияние на субпопуляционную структуру лимфоцитов. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2016;93(6):61–65. doi:10.36233/0372-9311-2016-6-61-65
31. Хромова Е. А., Ахматова Э. А., Сходова С. А. и др. Влияние противогриппозных вакцин на субпопуляции дендритных клеток крови. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2016;(5):23–28.
32. Kostinova AM, Yukhacheva DV, Akhmatova EA, et al. The Effect of Influenza Vaccines on Maturation of Dendritic Cells Generated from Bone Marrow. *Austin J Vaccines & Immunother*. 2021;5(1):1012. DOI: 10.26420/austinjvaccinesimmunother.2021.1012
33. Debisaran PA, Gössling KA, 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

References

1. Sergeeva I.V., Tihonova E.P., Andronova N.V., et al. Zaboлеваemost' medicinskih rabotnikov infekcionnymi boleznyami, svyazano li eto s professional'noj deyatel'nost'yu. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2015.(6). Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=22914> (data obrashcheniya: 21.08.2022). (In Russ).
2. Platonova T.A., Golubkova A.A., Tutelyan A.V., Smirnova S.S. The incidence of COVID-19 medical workers. The issues of biosafety and occupational risk factors. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021;20(2):4–11 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-2-4-11>.
3. Prioritetnaya vaktsinatsiya respiratornykh infektsiy v period pandemii SARS-CoV-2 i posle ee zaversheniya. Posobie dlya vrachei. Ed.: M.P. Kostinov, A.G. Chuchalina. M.: Gruppya MDV, 2020: 32. ISBN 978-5-906748-16-4. (In Russ).
4. Rukovodstvo po klinicheskoy immunologii v respiratornoy medicine (2-e izd. dopoln). Ed.: M.P. Kostinova, A.G. Chuchalina. M.: Gruppya MDV, 2018:304. (In Russ).
5. Zanettini C, Omar M, Dinalankara W, et al. Influenza Vaccination and COVID-19 Mortality in the USA: An Ecological Study. *Vaccines*. 2021;9(5):427. <https://doi.org/10.3390/vaccines9050427>
6. Noale M, Trevisan C, Maggi S, et al. The Association between Influenza and Pneumococcal Vaccinations and SARS-Cov-2 Infection: Data from the EPICoVID19 Web-Based Survey. *Vaccines*. 2020;8(3):471. <https://doi.org/10.3390/vaccines8030471>
7. Kostinov M.P., Svitich O.A., Markelova E.V. Potentsial'naya immu noprofilaktika COVID-19 u grupp vysokogo riska inficirova niya. Vremennoe posobie dlya vrachei. M.: MDV, 2020:64. ISBN: 978-5-906748-18-8.
8. World Health Organization. Regional Office for Europe. (2021). Cohort study to measure COVID-19 vaccine effectiveness among health workers in the WHO European Region: guidance document. World Health Organization. Regional Office for Europe. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/340217>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
9. 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 [published correction appears in *Lancet*. 2021 Feb 20;397(10275):670]. *Lancet*. 2021;397(10275):671–681. doi:10.1016/S0140-6736(21)00234-8

10. Bozek A, Kozłowska R, Galuszka B, et al. A. Impact of influenza vaccination on the risk of SARS-CoV-2 infection in a middle-aged group of people. *Hum Vaccin Immunother.* 2021;17(9):3126–3130. doi:10.1080/21645515.2021.1913961
11. Conlon A, Ashur C, Washer L, et al. Impact of the influenza vaccine on COVID-19 infection rates and severity. *Am J Infect Control.* 2021;49(6):694–700. doi:10.1016/j.ajic.2021.02.012
12. Kapoula GV, Vennou KE, Bagos PG. Influenza and Pneumococcal Vaccination and the Risk of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(12):3086. Published 2022 Dec 7. doi:10.3390/diagnostics12123086
13. Su W, Wang H, Sun C, et al. The Association Between Previous Influenza Vaccination and COVID-19 Infection Risk and Severity: A Systematic Review and Meta-analysis [published correction appears in *Am J Prev Med.* 2022 Nov;63(5):874. *Am J Prev Med.* 2022;63(1):121–130. doi:10.1016/j.amepre.2022.02.008
14. Pawlowski C, Puranik A, Bandi H, et al. Exploratory analysis of immunization records highlights decreased SARS-CoV-2 rates in individuals with recent non-COVID-19 vaccinations. *Sci Rep.* 2021;11(1):4741. Published 2021 Feb 26. doi:10.1038/s41598-021-83641-y
15. Taghioff SM, Slavin BR, Holton T, Singh D. Examining the potential benefits of the influenza vaccine against SARS-CoV-2: A retrospective cohort analysis of 74,754 patients. *PLoS One.* 2021;16(8):e0255541. Published 2021 Aug 3. doi:10.1371/journal.pone.0255541
16. Wehenkel C. Positive association between COVID-19 deaths and influenza vaccination rates in elderly people worldwide. *PeerJ.* 2020. 8:e10112 <https://doi.org/10.7717/peerj.10112>
17. 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 Evidence-Based Medicine* 2021;26:192–193. <https://doi.org/10.1101/2020.06.29.20142505>
18. Marin-Hernández D, Schwartz RE, Nixon DF. Epidemiological evidence for association between higher influenza vaccine uptake in the elderly and lower COVID-19 deaths in Italy. *J Med Virol.* 2021;93(1):64–65. doi:10.1002/jmv.26120
19. Lewnard JA, Bruusvoort KJ, Fischer H, et al. 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;225(10):1710–1720. doi:10.1093/infdis/jiab128
20. Nguyen LH, Drew DA, Graham MS, et al. Risk of COVID-19 among front-line health-care workers and the general community: a prospective cohort study. *Lancet Public Health.* 2020;5(9):e475–e483. doi:10.1016/S2468-2667(20)30164-X
21. Markart P, Korfhagen TR, Weaver TE, et al. Mouse lysozyme M is important in pulmonary host defense against *Klebsiella pneumoniae* infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169(4):454–458. doi:10.1164/rccm.200305-669OC
22. Shimada J, Moon SK, Lee HY, et al. Lysozyme M deficiency leads to an increased susceptibility to *Streptococcus pneumoniae*-induced otitis media. *BMC Infect Dis.* 2008;8:134. Published 2008 Oct 8. doi:10.1186/1471-2334-8-134
23. Kostinov M.P., Khromova E.A., Kostinova A.M. Could influenza vaccination be a non-specific prevention of SARS-CoV-2 and other respiratory infections? *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye* [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]. 2020;9(3):36–40 (In Russ). DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-3-36-40>
24. Kostinov A.M., Kostinov M.P., Mashilov K.V. Pnevmonokokkovye vakciny i COVID-19 – antagonizm. *Medicinskij Sovet.* 2020;(17):66–73. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-17-66-73>
25. Kostinov A.M., Kostinov M.P. Susceptibility of people vaccinated against *S. pneumoniae* to SARS-CoV-2 – mechanisms of non-specific action of pneumococcal vaccine. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky.* 2020; 99 (6): 183–189 (In Russ).
26. WHO. Guidance on routine immunization services during COVID-19 pandemic in the WHO European Region. 20 March 2020 Available at <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/334123/WHO-EURO-2020-1059-40805-55114-eng.pdf>
27. Protasov A. D., Kostinov M. P., Zhestkov A. V., i dr. Vybor optimal'noj taktiki vakcinacii protiv pnevmokokkovoj infekcii s immunologicheskimi i klinicheskimi pozicijami u pacientov s hronicheskoy obstruktivnoy bolezn'yu legkih. *Terapevticheskij arhiv* 2016; 88(5), 62–69.
28. Goff PH, Hayashi T, Martinez-Gil L, et al. Synthetic Toll-like receptor 4 (TLR4) and TLR7 ligands as influenza virus vaccine adjuvants induce rapid, sustained, and broadly protective responses. *J Virol.* 2015;89(6):3221–3235. doi:10.1128/JVI.03337-14
29. Kostinov M.P., Akhmatova N.K., Khromova E.A., et al. The Impact of Adjuvanted and Non-Adjuvanted Influenza Vaccines on the Innate and Adaptive Immunity Effectors. In *Influenza – Therapeutics and Challenges*. Ed.: Saxena, S. K. (2018). doi:10.5772/intechopen.71939
30. Hromova EA, Semochkin IA, Akhmatova EA, et al. Sravnitel'naya aktivnost' vakcin protiv grippa: vliyaniye na subpopulyacionnyy strukturu limfocitov. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*, 2016, 93(6), 61–65 (In Russ).doi: 10.36233/0372-9311-2016-6-61-65
31. Hromova EA, Akhmatova EA, Skhodova SA, et al. Vliyaniye protivogrippoznykh vakcin na subpopulyacii dendritnykh kletok krovi. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2016;(5);23–28 (In Russ).
32. Kostinova AM, Yukhacheva DV, Akhmatova EA, et al. The Effect of Influenza Vaccines on Maturation of Dendritic Cells Generated from Bone Marrow. *Austin J Vaccines & Immunother.* 2021; 5(1):1012. DOI: 10.26420/austinjvaccinesimmunother.2021.1012
33. Debsarun 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

Об авторах

- **Михаил Петрович Костинов** – д. м. н., профессор, заведующий лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний, ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова», Москва; профессор кафедры эпидемиологии и современных технологий вакцинации, ФGAOY BO «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» (Сеченовский университет). +7 (495) 917-41-49, monolit.96@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1382-9403.
- **Наталья Юрьевна Настаева** – врач-эпидемиолог, ФГБУЗ «Новороссийский клинический центр Федерального медико-биологического агентства», 353901, Краснодарский край, г. Новороссийск, ул.Сако и Ванцетти, д. 26, +7 (918) 334-65-52, ndm774@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6193-6281.
- **Аристица Михайловна Костинова** – ассистент Кафедры эпидемиологии и современных технологий вакцинации ИПО, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет), 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Москва. +7 (916) 622-68-39, aristica_kostino@mail.ru. ORCID 0000-0002-0584-2376.
- **Кирилл Вадимович Машилов** – к. м. н., доцент, старший научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», 105064, Москва, Малый Казенный переулок, д. 5а. +7 (925) 985-14-24, k.v.mashilov@gmail.com. ORCID: 0000-0003-1076-1930.
- **Елена Геннадиевна Симонова** – д. м. н., профессор кафедры эпидемиологии и современных технологий вакцинации, ИПО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова. <https://orcid.org/0000-0001-7179-9890>

Поступила: 06.02.2023. Принята к печати: 12.03.2023.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Mikhail P. Kostinov** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Vaccine Prophylaxis and Immunotherapy of Allergic Diseases, I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation; Professor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia. +7 (495) 917-41-49, monolit.96@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1382-9403.
- **Natalia Yu. Nastaeva** – epidemiologist Novorossiysk Clinical Center of Federal Medical Biological Agency (Russia), 26, Sacco and Vanzetti st., Krasnodar Territory, Novorossiysk, 353901, Russia. +7 (918) 334-65-52, ndm774@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6193-6281.
- **Aristitsa M. Kostinova** – Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia. +7 (916) 622-68-39, aristica_kostino@mail.ru. ORCID 0000-0002-0584-2376.
- **Kirill V. Mashilov** – Cand. Sci. (Med.) Associate Professor, Senior Researcher, Federal State Budgetary Scientific Institution « I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera», 5a, Small Kazenny lane, Moscow, 105064, Russia. +7 (925) 985-14-24, k.v.mashilov@gmail.com. ORCID: 0000-0003-1076-1930.
- **Elena G. Simonova** – Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Epidemiology and modern vaccination technologies, IPO First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov. <https://orcid.org/0000-0001-7179-9890>

Received: 06.02.2023. Accepted: 12.03.2023.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.