



На правах рукописи

**РЕПИН ТИМОФЕЙ МАКСИМОВИЧ**

**ХАРАКТЕРИСТИКА ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА НОВОЙ  
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ И  
ЭФФЕКТИВНОСТЬ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ И НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ  
ПРОФИЛАКТИКИ**

3.2.2. Эпидемиология

**АВТОРЕФЕРАТ**

Диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Пермь, 2024

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

**Фельдблюм Ирина Викторовна**, Заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Брусина Елена Борисовна**, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой эпидемиологии и инфекционных болезней.

**Миндлина Алла Яковлевна**, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), профессор кафедры эпидемиологии и доказательной медицины, заместитель директора Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана

**Ведущая организация:** Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 г. в \_\_\_ часов на заседании объединенного диссертационного совета 99.0.040.02 на базе Федерального бюджетного учреждения науки «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26).

С диссертацией можно ознакомиться на сайте [www.fcisk.ru](http://www.fcisk.ru) ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» и в библиотеке ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26), с авторефератом на сайтах [www.fcisk.ru](http://www.fcisk.ru) и [www.vak.minobrnauki.gov.ru](http://www.vak.minobrnauki.gov.ru).

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, доцент



**Землянова Марина Александровна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

В декабре 2019 года в городе Ухань, расположенном в провинции Хубэй, Китай, отмечена последовательность острых респираторных заболеваний, характеризующихся быстрым нарастанием симптомов, развитием пневмонии, острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и в некоторых случаях приводивших к летальному исходу (Lu H., Stratton C. W., Tang Y. W., 2020). Из пробы жидкости, полученной при бронхоальвеолярном лаваже пациента 3 января 2020 года, выделен новый коронавирус и успешно идентифицирован как возбудитель инфекции (N. Zhu, D. Zhang, W. Wang et al., 2020).

С момента обнаружения первого случая и глобального распространения инфекции накопился значительный массив знаний о динамике распространения COVID-19 и его эпидемиологических проявлениях. Изучены биологический и социальный факторы эпидемического процесса. Определены источник возбудителя инфекции, механизм и пути заражения, а также условия, способствующие распространению (Е.Б. Брусина с соавт., 2020). Разработана система мероприятий для сдерживания распространения инфекции, тяжелых форм и летальных исходов. Для COVID-19, как инфекции с аэрозольным механизмом передачи, характерны все основные триггеры, обуславливающие развитие эпидемического процесса при антропонозах, когда главной средой обитания паразита является организм хозяина (В.В. Кутырев, А.Ю. Попова, В.Ю. Смоленский с соавт., 2020; В.Г. Акимкин, С.Н. Кузин, Е.Н. Колосовская с соавт., 2021).

Стремительно распространившись по территории КНР, уже через месяц заболевание зарегистрировано во многих странах мира. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 11 марта 2020 г. объявила о пандемическом распространении данной инфекции (WHO Director, 2020).

В условиях роста заболеваемости и высокой смертности многие страны приняли срочные меры: сокращение пассажиропотоков, социальное

дистанцирование, отмена массовых мероприятий и переход на дистанционную работу. Однако эти меры лишь частично ограничивали распространение инфекции.

В ходе развития пандемии установлено, что медицинские работники, контактирующие с больными COVID-19 и/или оказывающие им медицинскую помощь, подвергаются более высокому риску заражения SARS-CoV-2, чем население в целом (Н.И. Брико с соавт., 2022). При этом установлено, что риск заражения вирусом SARS-CoV-2 медицинских работников, имевших контакт с пациентами COVID-19 по месту работы (в медицинской организации), оказался достоверно выше (в 6 раз), чем в эпидемических очагах по месту жительства.

В целях обеспечения эпидемиологической безопасности в медицинских организациях введен целый ряд специализированных противоэпидемических мероприятий, таких как организация маршрутизации пациентов, изоляционно-ограничительные мероприятия, дезинфекционный режим, использование средств индивидуальной защиты и повышение неспецифической резистентности организма (Н.И. Брико с соавт., 2020).

Пандемия COVID-19 обозначила необходимость более глубокого изучения проявлений эпидемического процесса и его детерминант, которые и определяют характер управленческих решений в реальном времени и с учетом локальных условий (Т.И. Твердохлебова с соавт., 2020). Неравномерное распределение заболеваемости среди населения в целом и отдельных групп является важным аспектом для разработки и реализации эффективных мер по контролю и противодействию пандемии в конкретном субъекте (В.П. Колосов с соавт., 2021).

### **Степень разработанности темы исследования**

В РФ, как и во многих странах мира, пандемия COVID-19 характеризовалась волнообразным течением. Зарегистрированы несколько подъемов заболеваемости, каждый из которых имел свои проявления эпидемического процесса и особенности детерминированности. Изучение проявлений эпидемического процесса COVID-19 среди медицинских работников и населения в целом приобретает в современном мире особую актуальность.

Несмотря на значительные усилия мирового сообщества в борьбе с инфекцией, информация о характере распространения и проявлениях COVID-19 на различных территориях и в отдельных группах населения ограничена и противоречива (В.Г. Акимкин с соавт., 2020). Большинство исследований по оценке эпидемического процесса COVID-19 сосредоточено на анализе ситуации внутри отдельных медицинских учреждений, что не позволяет полноценно изучить причинно-следственные отношения развития эпидемического процесса в более широком масштабе.

В начале пандемии, когда вакцины против COVID-19 еще не были разработаны, широко использовались неспецифические меры по предотвращению распространения вируса, такие как локдаун (набор мер по социальному дистанцированию), использование масок и перчаток, а также применение дезинфектантов. Важнейшим этапом в борьбе с пандемией явилось внедрение эффективных профилактических и лечебных препаратов. Временными методическими рекомендациями в условиях отсутствия специфической профилактики по аналогии с мероприятиями при гриппе и ОРВИ рекомендовано использование рекомбинантного интерферона  $\alpha$ -2b (ИФН  $\alpha$ -2b). Между тем научно обоснованных доказательств эффективности использования данного препарата в медицинских организациях для обеспечения эпидемиологической безопасности в доступной нам литературе мы не встретили.

Основной мерой защиты населения от COVID-19 во всем мире признана вакцинопрофилактика (Н.И. Брико, И.В. Фельдблюм, М.Х. Алыева, А.Я. Миндлина с соавт., 2021). В январе 2021 г. в Российской Федерации началась иммунизация населения, включая медицинских работников, первой зарегистрированной отечественной вакциной Гам-Ковид-Вак, разработанной Национальным исследовательским центром эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалеи Минздрава России. Позже в гражданский оборот поступила: вакцина на основе пептидных антигенов Эпи-Вак-Корона, разработанная ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора, и цельновирионная инактивированная вакцина Ковивак

Федерального научного центра исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова Российской академии наук. В августе 2021 г. была зарегистрирована вакцина Спутник Лайт.

Эффективность вакцины Гам-Ковид-Вак в плацебо-контролируемых клинических исследованиях превысила 90% в защите от инфицирования вирусом SARS-CoV-2 и 95% в снижении числа случаев, требующих госпитализации. Между тем исследования, по сравнительной оценке, профилактической и иммунологической эффективности отечественных вакцин остаются весьма малочисленными, а результаты противоречивы. Информация о состоянии формирующегося популяционного иммунитета в медицинских учреждениях весьма ограничена. Отсутствуют исследования по сравнительной оценке коллективного иммунитета, его структуре, напряженности различных видов иммунитета, формирующихся в процессе пандемии, как среди населения в целом, так и в отдельных коллективах, включая медицинские организации.

В ряде развитых стран, благодаря высокому уровню охвата вакцинацией, значительно сократилась заболеваемость и смертность от COVID-19. В начале массовой иммунизации преобладали штаммы вируса, генетически близкие к выявленному в Ухане в начале пандемии COVID-19. Молекулярно-генетический мониторинг вируса SARS-CoV-2, проводимый международным научным сообществом, выявил несколько вариантов вируса, вызывающих беспокойство по критериям ВОЗ. Это, прежде всего, Альфа (ранее известный как «британский», B.1.1.7), Бета («южноафриканский», B.1.351), Гамма («бразильский», P.1), Дельта («индийский», B.1.617.2) и Омикрон (B.1.1.529). Указанные разновидности вируса заинтересовали исследователей как варианты, имеющие помимо множественных точечных мутаций, более серьезные мутации, определяющие эволюцию вируса в сторону повышения контагиозности, репликативной способности, патогенного потенциала и уклонения от иммунного ответа (B.J. Willett et al., 2022).

Слабопатогенные вирусы локализуются в цилиарных клетках бронхиальных путей, вызывая слабые респираторные симптомы, типичные для ОРВИ. Высокопатогенные штаммы фиксируются на пневмоцитах II типа в альвеолах, что

приводит к ОРДС. (И.А. Новикова, 2021). Следовательно, биологические свойства вируса определяют не только интенсивность эпидемического процесса, но и его клиническую структуру. Отечественные авторы отмечают, что, именно распространение того или иного геноварианта вируса, наблюдаемое в ходе развития пандемии, и явилось основным триггером, определившим тенденции развития эпидемического процесса и его проявления. Эволюция вируса SARS-CoV-2 и процесс формирования новых вариантов, как известно, носит глобальный и сложный мультифакторный характер (В.С. Смирнов, 2020). Между тем, исследований по взаимообусловленной изменчивости биологических свойств вируса и восприимчивости населения в динамике развития эпидемического процесса новой коронавирусной инфекции в научной литературе мы не встретили. Отсутствуют публикации о влиянии популяционного иммунитета на биологические свойства возбудителя. При каком уровне популяционного иммунитета вирус приобретает свойства высокой трансмиссивности и высокой патогенности, а при каком – высокая трансмиссия сочетается с такими свойствами как снижение патогенного потенциала и уклонение от иммунного ответа.

**Цель исследования** – изучить проявления эпидемического процесса COVID-19 в когорте медицинских работников, оценить профилактическую эффективность специфических и неспецифических мер защиты и дать рекомендации по совершенствованию эпидемиологического контроля и надзора за инфекцией.

В соответствии с поставленной целью **задачи исследования** включали:

1. Провести сравнительную оценку проявлений эпидемического процесса COVID-19 в когорте медицинских работников и населения в целом в различные периоды развития пандемии COVID-19.
2. Изучить изменчивость двух гетерогенных популяций – популяции вируса SARS-CoV-2 и популяции населения (среды обитания вируса), взаимодействующих в динамике развития пандемии COVID-19.

3. Оценить эффективность экстренной профилактики COVID-19 у медицинских работников стационаров, перепрофилированных под данную инфекцию, и амбулаторно-поликлинических учреждений с использованием рекомбинантного ИФН  $\alpha$ -2b.

4. Провести сравнительную оценку профилактической эффективности отечественных вакцин при иммунизации сотрудников медицинских организаций на разных этапах развития пандемии.

5. Изучить структуру и напряженность коллективного (популяционного) иммунитета сотрудников медицинской организации.

6. Дать рекомендации по совершенствованию специфической и неспецифической профилактики COVID-19 у медицинских работников.

### **Научная новизна работы**

Получены новые знания по сравнительной характеристике проявлений эпидемического процесса COVID-19 у медицинских работников и совокупного населения в динамике развития пандемии в зависимости от циркулирующего геноварианта.

На основе универсальной теории саморегуляции паразитарных систем В.Д. Белякова установлено, что тенденции развития эпидемического процесса COVID-19 определяются не только геномным многообразием вирусов, но и восприимчивостью населения.

Определена сравнительная профилактическая эффективность четырех отечественных вакцин против COVID-19 при иммунизации медицинских работников в различные периоды развития пандемии.

Установлена высокая профилактическая эффективность рекомбинантного ИФН  $\alpha$ -2b в отношении вируса SARS-CoV-2, доказана его роль в обеспечении эпидемиологической безопасности медицинских организаций.

Доказана профилактическая эффективность сочетанного применения вакцины Гам-Ковид-Вак и лекарственного препарата рекомбинантного ИФН  $\alpha$ -2b в условиях циркуляции варианта Омикрон.



На модели специализированной медицинской организации стоматологического профиля выявлен пороговый уровень популяционного иммунитета против COVID-19, определена его структура, серопревалентность и напряженность гуморального иммунитета у переболевших, привитых и лиц с интраназальной формой инфекции.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Полученная информация о сравнительной эффективности отечественных вакцин может служить основой для дальнейшего совершенствования стратегии и тактики вакцинации и ревакцинации медицинских работников против новой коронавирусной инфекции.

Рекомбинантный ИФН  $\alpha$ -2b может быть рекомендован в качестве профилактического средства в отношении COVID-19 для обеспечения эпидемиологической безопасности в медицинских организациях.

Полученные результаты о влиянии на тенденции развития эпидемического процесса COVID-19 не только геномного многообразия вируса, но и восприимчивости населения, могут являться основой для совершенствования системы эпидемиологического надзора.

Сочетанное применение вакцины Гам-Ковид-Вак с рекомбинантным ИФН  $\alpha$ -2b характеризуется высокой профилактической эффективностью в период циркуляции варианта Омикрон и может быть рекомендовано в переходный период до введения в гражданский оборот новых иммунобиологических лекарственных препаратов, эффективных в отношении циркулирующего варианта SARS-CoV-2.

### **Методология и методы исследования**

Методологическая база данной диссертационной работы разработана с учетом поставленной цели и задач исследования. При разработке исследовательского дизайна использовали общенаучные подходы и методы, характерные для классической эпидемиологии, включая эпидемиологический метод и комплекс методических подходов: описательный, аналитический, серологический и молекулярно-генетический и статистический.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Эпидемический процесс COVID-19 у медицинских работников в сравнении с популяцией в целом характеризовался более высокой интенсивностью на всех этапах развития пандемии, различиями в возрастной структуре заболевших, группой профессионального риска явились врачи терапевтического профиля. Фазовое развитие эпидемического процесса COVID-19 обусловлено не только мутационными преобразованиями вируса, но и изменением восприимчивости населения, которые взаимообуславливают друг друга.

2. Все отечественные вакцины против COVID-19 характеризовались высокой профилактической эффективностью в период циркуляции варианта Дельта. Наибольшей профилактической эффективностью обладали вакцины Гам-Ковид-Вак и Спутник Лайт.

3. Применение рекомбинантного ИФН  $\alpha$ -2b у медицинских работников является высокоэффективным средством неспецифической профилактики для обеспечения эпидемиологической безопасности в медицинских организациях.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Исследование проведено в рамках научно-исследовательской работы (номер госрегистрации 121031700181-3) в соответствии с планом НИР ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России.

Все научные утверждения, приведенные в диссертационной работе, имеют твердые обоснования, поддерживаются аргументацией и характеризуются высокой степенью достоверности. Надежность результатов исследования обеспечивается значительным объемом исследуемых материалов, репрезентативностью выборочных исследований, а также применением адекватных статистических методов для анализа и оценки полученных результатов.

Результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на Конгрессе с международным участием «Контроль и профилактика инфекций, связанных с

оказанием медицинской помощи (ИСМП-2021) (Москва, 2021); Конгрессе с международным участием «Молекулярная диагностика и биобезопасность (Москва, 2022); Краевой научно-практической конференции «Грипп и ОРВИ: инновационные технологии лечения и профилактики» (Пермь, 2022); Научно-практической конференции, посвящённой 100-летию ГБУЗ ПК «ГДКБ № 3 им. Корюкиной И.П. «100 лет на передовой педиатрии» (Пермь, 2022); Конгрессе с международным участием «Контроль и профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи» (ИСМП-2022) (Москва, 2022); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Эпидемиологическая безопасность медицинской деятельности в условиях пандемии COVID-19» (Москва, 2023); V Международной научно-практической конференции «Школа эпидемиологов: теоретические и прикладные аспекты эпидемиологии», посвящённой 85-летию кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Казанского государственного медицинского университета и 30-летию службы госпитальных эпидемиологов Министерства здравоохранения Республики Татарстан (Казань, 2023); XIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Анализ риска здоровью-2023» (Пермь, 2023); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Эпидемиологическая безопасность медицинской деятельности в условиях современных биологических угроз» (Ставрополь, 2024).

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (протокол № 04 от 14.05.2024 г.).

### **Внедрение результатов исследований**

Результаты исследований внедрены в профилактическую деятельность медицинских организаций Пермского края в рамках исполнения Территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2024 г. и на плановый период 2025–2026 гг., утверждённой постановлением Правительства Пермского края от 13 февраля 2024

года № 96-п, в целях обеспечения эпидемиологической безопасности и используется в рамках реализации регионального календаря профилактических прививок при определении на территории региона порогового уровня популяционного иммунитета, препятствующего распространению новой коронавирусной инфекции (акт внедрения от 06.03.2024). Внедрены в работу краевой специализированной стоматологической поликлиники в целях обеспечения эпидемиологической безопасности сотрудников (акт внедрения от 04.03.2024).

Результаты исследований используются в учебном процессе кафедры эпидемиологии и гигиены ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (акт внедрения от 22.03.2024).

### **Личный вклад автора**

При участии автора осуществлялось планирование, организация и реализация исследовательских действий по всем разделам диссертации. Автором лично проведена оценка актуальности и степени разработки проблемы, определены направления исследования, определены цель и задачи диссертационной работы, методологические подходы к их реализации. Самостоятельно осуществлен сбор, систематизация и анализ полученных данных, включая статистическую обработку, что позволило сформулировать научные положения, выводы и практические рекомендации.

Доля личного участия автора в научном исследовании составила 70%, в анализе фактических материалов – 80%.

### **Публикации**

Основные научные результаты исследования опубликованы в 9 печатных работах, в том числе 6 статей – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации основных научных результатов диссертационных исследований, из них 5 – в изданиях, индексируемых в международной базе данных Scopus.

## **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 132 листах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы, методы и объем исследований», 5 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений, списка литературы, содержащего 232 источника, из них 95 – отечественных, 137 – зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 4 таблицами и 8 рисунками.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

**Во введении** обоснована актуальность и степень разработанности темы исследования, сформулированы цель и задачи работы, основные положения, выносимые на защиту, определена научная новизна, теоретическая и практическая значимость, представлены методология и методы исследования, положения, выносимые на защиту, степень достоверности и результаты апробации исследования, практический выход, личный вклад автора, публикации, структура и объем диссертации.

**В главе 1** представлен аналитический обзор литературы, включающий систематизированные современные представления об особенностях развития пандемии COVID-19 и отмечены существующие к настоящему времени меры ее специфической и неспецифической профилактики. Дана характеристика эпидемического процесса в когорте медицинских работников и факторы риска их инфицирования. Представлен подробный анализ основных вакцин с характеристикой технологических подходов их получения, возможности предотвращения инфицирования вирусом SARS-CoV-2 путем применения средств неспецифической профилактики – рекомбинантный ИФН  $\alpha$ -2b.

**В главе 2** описаны материалы, методы и объем исследований. Исследование выполнено на базе кафедры эпидемиологии и гигиены ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России.

При выполнении диссертационного исследования использовались эпидемиологический метод, включая описательно – оценочный и аналитический,

а также молекулярно-генетический, серологический и статистический методы исследования.

Сравнительная оценка проявлений эпидемического процесса COVID-19 в когорте медицинских работников и населения в целом в различные периоды развития пандемии COVID-19 проведена на основе данных официальной статистики ФБУЗ «ЦГиЭ в Пермском крае». Изучено 271 357 экстренных извещений об инфекционном больном (ф. № 058/У). Исследование проведено в период с 2020 по 2022 гг. с использованием описательно-оценочного метода.

Для оценки охвата профилактическими прививками населения и медицинских работников города Перми за период с 2020 по 2022 гг., использовались формы статистического наблюдения № 5 «Сведения о профилактических прививках». Изучено 747 471 единиц.

Процессы взаимодействия двух гетерогенных популяций исследованы на основе результатов молекулярно-генетических исследований 3 933 проб, в том числе 2 521 пробы биоматериала от больных COVID-19 и 1 412 проб, отобранных на основе выборочных исследований. Оценка эпидемиологической распространенности вариантов вируса SARS-CoV-2 в городе Перми в различные периоды пандемии проведена на основе анализа результатов диагностических исследований, проведенных в период 2020-2022 гг., а также результатов молекулярно-генетических исследований, проведенных с 01.03.2021 по 01.01.2023 гг. Анализ проводился с использованием описательно-оценочного метода. Оценка серопревалентности и популяционного иммунитета проведена на основе анализа результатов исследования сывороток крови населения на наличие IgG к нуклеокапсиду вируса SARS-CoV-2, проведенных в лабораториях города Перми. Исследовано 366 804 образцов крови. Исследование проводилось в период с 08.06.2020 по 31.12.2022 гг. с использованием серологического метода.

Оценка профилактической эффективности рекомбинантного интерферона альфа-2b для медикаментозной неспецифической профилактики в отношении COVID-19 проведена на базе 6 стационаров г. Перми, перепрофилированных на прием больных с COVID-19. В исследовании приняли участие медицинские

работники (n=561), оказывавшие медицинскую помощь ковид-инфицированным пациентам. Профилактическая эффективность препарата изучена в эпидемиологическом аналитическом проспективном когортном исследовании в период с 01.10.2020 по 30.10.2020 гг. Основную группу (n=348) составили медицинские работники, применявшие ИФН  $\alpha$ -2b. Медицинские работники группы сравнения (n=213) исследуемый препарат не применяли. Перед началом исследования всем участникам проводился тест на SARS-CoV-2 с помощью ПЦР. Участники принимали ИФН  $\alpha$ -2b интраназально дважды в день в течение 30 дней. Группы были сформированы в условиях единого эпидемического процесса при отсутствии гендерных, возрастных и профессиональных различий.

Оценка профилактической эффективности сочетанного применения вакцины Гам-Ковид-Вак и лекарственного препарата рекомбинантного ИФН  $\alpha$ -2b в период циркуляции варианта вируса SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Омикрон) проведена в аналитическом когортном проспективном исследовании. Основную группу составили 108 сотрудников медицинской организации, которые получили базовый курс иммунизации вакциной и интраназальный препарат рекомбинантного ИФН  $\alpha$ -2b. Группа сравнения (n=62) представлена сотрудниками медицинской организации, работающими в тех же условиях, привитыми против COVID-19 той же вакциной по аналогичной схеме, но рекомбинантный ИФН  $\alpha$ -2b не получали. Группы сформированы в условиях единого эпидемического процесса при отсутствии гендерных, возрастных и профессиональных различий.

Сравнительная оценка профилактической эффективности отечественных вакцин в период циркуляции варианта Дельта (2021 г.) проведена в эпидемиологическом аналитическом проспективном когортном параллельном исследовании (ретроспективная (историческая) когорта) с участием 1 115 медицинских сотрудников из 8 амбулаторно-поликлинических медицинских организаций города Перми. Основную группу наблюдения составили 912 человек, получивших базовый курс иммунизации от COVID-19 согласно инструкции к препарату. Вакциной «Гам-Ковид-Вак» привито 338 человек, вакциной «Ковивак»

– 116, вакциной «Эпи-Вак-Корона» – 163 и 295 – вакциной «Спутник Лайт» (однократно). Группу сравнения составили 203 сотрудника, непривитых от COVID-19, по причине отсутствия приверженности к иммунизации. Формирование групп проводилось при параллельном дизайне, в условиях единого эпидемиологического процесса, одинаковых условий заражаемости и одинаковом времени риска инфицирования.

Оценка коллективного иммунитета среди сотрудников медицинской организации стоматологического профиля в период циркуляции варианта вируса SARS-CoV-2 (B.1.617.2, вариант «Дельта»), с 23.11.2021 по 31.11.2021 г., проведена на основе сплошного скринингового исследования. Общее количество образцов венозной крови, собранных для анализа, составило 175.

Статистическая обработка полученных результатов проведена общепринятыми методами вариационной статистики (вычисление доли, средних величин исследуемых показателей ( $M$ ), стандартного отклонения ( $\sigma$  или  $S$ ), средней ошибки ( $2m$ ), определение доверительного интервала (ДИ – 95%), вычисление процентного выражения ряда данных (%), максимальных ( $Max$ ) и минимальных ( $Min$ ) значений, темпа прироста (убыли). Для статистической обработки полученных данных использованы параметрические методы исследования  $t$ -критерий Стьюдента, средние значения и непараметрические методы статистики критерий Манна-Уитни, медиана и критерий  $\chi^2$ , критерий Фишера выбор которых обусловлен характером распределения изучаемых признаков и видом анализируемых материалов. Для оценки нормальности распределения по группам использовали тест Колмогорова-Смирнова, что соответствует положениям, принятым в медико-биологических исследованиях.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения для персонафицированного учета заболеваемости АРМ 2000 версии 4.2. Расчеты проводили с помощью электронных таблиц Microsoft Excel 2016 и программы и SPSS 26.0.

**В главе 3** представлены результаты изучения проявлений эпидемиологического процесса новой коронавирусной инфекции среди медицинских работников и



населения в целом (2020–2022 гг.) и изменчивости двух гетерогенных взаимодействующих в динамике развития пандемии COVID-19 популяций – вируса и населения.

Исследование проявлений эпидемического процесса COVID-19 у медицинских работников в сравнении с таковыми среди населения в целом позволило выявить ряд особенностей. Интенсивность эпидемического процесса, как в когорте медицинских работников, так и среди населения в целом, в динамике развития пандемии характеризовалось неравномерностью, и, в значительной степени, зависела от конкретного варианта возбудителя, циркулирующего в данный отрезок времени.

Выявлены более высокие риски инфицирования у медицинских работников. Показатель заболеваемости медицинских работников составил  $38229,63 \pm 887,2$ , населения в целом  $23422 \pm 121,1$  ( $t=49,6$ ;  $p=0,001$ ). Данная закономерность не наблюдалась лишь в период циркуляции варианта Дельта, когда была введена масштабная иммунизация населения с приоритетной иммунизацией медицинских работников и высоким охватом их профилактическими прививками, превышающими охват населения. На разных этапах пандемии, в зависимости от циркулирующего геноварианта и масштаба противоэпидемических мероприятий, в группах медицинских работников и среди населения в целом наблюдались отличия и в темпах прироста. Так, в 2020 г. среднемесячный темп прироста заболеваемости медицинских работников оказался значительно ниже, чем совокупного населения и составил, соответственно, 63,1% и 213%. В 2021 г. темп прироста заболеваемости совокупного населения по-прежнему в 3,6 раза превышал темп прироста у медицинских работников, составив 20,9% и 5,7%, соответственно. Среднемесячные темпы снижения заболеваемости в 2022 г. среди медицинских работников и совокупного населения составили -9,8% и -8,9%.

Выявлены особенности и при сравнительной оценке возрастной структуры заболеваемости. Так, если в возрастной структуре заболеваемости населения основную долю составили лица 65 лет и старше – 28,8%, то в возрастной структуре заболеваемости медицинских работников наибольший удельный вес

составили лица в возрасте 30-64 года – 42,3%. Группами риска по заболеваемости медицинских работников явились лица 30-49, 50-64 и 18-29 лет с показателями  $41850,9 \pm 1381$ ,  $42933 \pm 1637,6$  и  $37317,24 \pm 3767,7$  соответственно, против  $20672,5 \pm 1506,2$  в группе лиц старше 65 лет. Среди населения в целом наиболее высокий показатель заболеваемости зарегистрирован в группе лиц старше 65 лет, превышающий таковые в группах 18-29, 30-49, 50-64 лет в 1,3, 1,2 и 1,07 раза соответственно ( $t=20,7$ ;  $p=0,01$ ).

Заболеваемость медицинских работников женского пола превышала заболеваемость мужчин в 1,3 раза ( $t=11,08$ ;  $p=0,001$ ), что согласуется с результатами исследований ЦНИИЭ Роспотребнадзора. Среди населения группой риска заболеваемости явились мужчины ( $t=50,5$ ;  $p=0,001$ ).

Установлено, что заболеваемость врачей  $715,88 \pm 11,37$  превышала заболеваемость медицинских сестер  $671,74 \pm 9,9$  ( $t=3,84$ ;  $p=0,001$ ) и младшего медицинского персонала  $412,51 \pm 35,18$  ( $t=16,36$ ;  $p=0,001$ ). Анализ заболеваемости врачей различных специальностей показал, что заболеваемость хирургов, анестезиологов, инфекционистов и педиатров не имела достоверных отличий, в то время как уровень заболеваемости врачей терапевтов  $916,62 \pm 11,86$  значительно превышал уровень заболеваемости в группе врачей в целом  $715,88 \pm 11,37$  ( $t=24,06$ ;  $p=0,001$ ). Высокий уровень заболеваемости (второе рейтинговое место) отмечался и у врачей стоматологов –  $794,97 \pm 35,86$ .

Установлено, что изменение интенсивности эпидемического процесса, его волнообразность, зависели не только от мутационных преобразований вируса, но и от среды обитания вируса, т.е. восприимчивости населения. Оценка динамической изменчивости популяции вируса SARS-CoV-2 и популяции населения по признаку восприимчивости к инфекции, как среды обитания вируса, позволила выявить их взаимообусловленность.

Анализ геномного разнообразия вируса в ходе пандемии выявил 5 периодов. Три периода характеризовались гомогенностью популяции возбудителя, когда циркулировали варианты Альфа, Дельта и Омикрон. Два периода характеризовались одновременной циркуляцией двух вариантов вирусов

Вследствие адаптации вируса к изменившейся среде обитания. Циркуляция варианта Альфа в гетерогенной по признаку восприимчивости популяции (доля серопозитивных увеличилась до 52%) способствовала изменению вируса с формированием свойств высокой трансмиссивности и высокой патогенности. Становление эпидемического варианта возбудителя (геноварианта Дельта), произошло в течение 12 недель, «господствовал» он на протяжении более 6 месяцев, увеличив заболеваемость в 2,8 раза, смертность в 17,3 раза. В этих условиях рост заболеваемости и масштабная вакцинация увеличили серопревалентность населения до 70% и более. В этих условиях вариант Дельта начинает адаптироваться к новой среде обитания с высокой долей невосприимчивых, идет формирование геноварианта Омикрон с высокой трансмиссией и уклонением от иммунного ответа. Популяция возбудителя становится гетерогенной, одновременно циркулируют Дельта и Омикрон. Заболеваемость увеличивается в 2,9 раза, коэффициент распространения инфекции (RT) в 1,3 раза, в 5,1 раза снижается смертность. Омикрон в течение 5 недель вытесняет геновариант Дельта, снижается смертность, при сохранении RT. **В главе 4** представлены результаты сравнительной профилактической эффективности используемых отечественных вакцин против COVID-19 у медицинских работников и состояние коллективного иммунитета медицинских работников специализированной стоматологической поликлиники.

В условиях аналитического когортного исследования установлена высокая профилактическая эффективность вакцинопрофилактики COVID-19 сотрудников медицинских организаций – заболеваемость непривитых в 3,3 раза превышала заболеваемость привитых:  $423,64 \pm 69,36$  против  $128,28 \pm 22,14$  на 1000 соответственно ( $\chi^2=106,1$ ,  $p=0,002$ ). Наибольшим коэффициентом профилактической эффективности характеризовались вакцины Гам-Ковид-Вак и Спутник Лайт (76,1 и 78,2% соответственно), более низкая профилактическая эффективность наблюдалась у вакцин Ковивак (54,53%) и ЭпиВакКорона (50,1%). Вакцинопрофилактика снизила не только риски инфицирования, но и оказала существенное влияние на тяжесть клинического течения. У 86,4%

вакцинированных медицинских работников наблюдалось легкое течение болезни, в то время как у непривитых легкое течение имело место лишь в 60,47% случаев (RR=1,7; 95% ДИ [1,34–2,06];  $\chi^2=16,7$ ,  $p=0,004$ ). Средне-тяжелая форма заболевания встречалась у 13,7% вакцинированных против 39,5% непривитых (RR=2,9; 95% ДИ [1,57–5,40];  $\chi^2=9,74$ ,  $p=0,001$ ). Случаев тяжелого течения COVID-19, как среди вакцинированных, так и непривитых не отмечалось. В группе непривитых сотрудников доля лиц, нуждавшихся в госпитализации, оказалась в 3 раза выше и составила 32,56% (RR=3,2; 95% ДИ [1,61–6,38];  $\chi^2=9,32$ ,  $p=0,002$ ).

Коллективный иммунитет сотрудников медицинской организации стоматологического профиля в период циркуляции варианта «Дельта» формировался: за счет переболевших – 23 (13,1%), привитых – 96 (54,8%), привитых и переболевших (гибридный иммунитет) – 27 (15,4%) и лиц с интраназальной формой инфекции – 29 (16,5%). Характеризовался высоким уровнем серопревалентности – 92% (ДИ 95% [87,9–96,1]), превышающим серопревалентность совокупного населения города Перми на 23%, и высоким содержанием вируснейтрализующих антител к S белку вируса SARS-CoV-2. Наиболее напряженный гуморальный иммунитет выявлен у лиц, получивших базовый курс вакцинации: медианный уровень антител 1113,0 ВАУ/мл.

**В главе 5** представлены результаты оценки средств неспецифической профилактики инфицирования медицинских работников вирусом SARS-CoV-2.

Установлено, что заболеваемость COVID-19 у медицинских работников, не использовавших для экстренной профилактики ИФН  $\alpha$ -2b, достоверно (в 3 раза) превышала заболеваемость сотрудников, применявших данный препарат:  $122,07 \pm 44,86$  и  $40,23 \pm 21,06$  соответственно ( $t=6,8$ ;  $p=0,001$ ). Риски инфицирования врачей оказались достоверно выше, чем у медсестер и младшего медицинского персонала. Заболеваемость COVID-19 среди врачей, не получавших ИФН  $\alpha$ -2b, составила 265,63 на 1000, превышая заболеваемость медсестер (82,35 на 1000) и младшего медперсонала (60,61 на 1000) в 1,8 раза ( $t=6,9$ ,  $p=0,001$ ). Риски

инфицирования среди среднего и младшего медперсонала оказались сопоставимыми ( $t=1,89$ ).

Известно, что мутационные преобразования вируса SARS-CoV-2 в ходе развития пандемии оказывали влияние и на эффективность используемых вакцин. Так, в период циркуляции Омикрона, который вследствие мутационных преобразований приобрел такое свойство, как уклонение от иммунитета, сформированного ранее, иммунизация вакциной Гам-Ковид-Вак оказалась неэффективной. Установлено, что этот факт может быть нивелирован при сочетанном применении средств специфической профилактики и рекомбинантного ИФН  $\alpha$ -2b. Так, в период циркуляции варианта Омикрон, заболеваемость в группе сотрудников медицинской организации, привитых против COVID-19 и использовавших дополнительно интраназальный лекарственный препарат рекомбинантного ИФН  $\alpha$ -2b оказалась в 2,8 раза ниже, чем среди медицинских работников, привитых против COVID-19, но не использовавших данный препарат. Показатели заболеваемости составили 194,4 против 548,3 на 1000 в группе сравнения ( $RR=2,8$ ; ДИ 95% [1,59-5,01]; ( $\chi^2=20,9$ ;  $p=0,001$ ). Коэффициент профилактической эффективности составил 64,5%.

## **ВЫВОДЫ**

1. На всех этапах развития пандемии, за исключением периода обусловленного вариантом Дельта, заболеваемость медицинских работников превышала заболеваемость населения в целом. Темпы прироста заболеваемости среди населения оказались более выраженными по сравнению с медицинскими работниками. Группой риска среди медицинских работников явились женщины в возрасте 30-64 лет, среди населения в целом – мужчины 65 лет и старше. Заболеваемость врачей достоверно превышала таковую у медицинских сестер и младшего медицинского персонала, первые рейтинговые места в структуре профессиональной заболеваемости занимали врачи терапевтического и стоматологического профиля.

2. Установлено, что фазовое развитие эпидемического процесса обусловлено не только мутационными преобразованиями вируса, но и

изменяющейся в ходе развития пандемии восприимчивостью населения, вследствие естественно протекающего эпидемического процесса и иммунизации населения.

3. Доказана высокая профилактическая эффективность, всех отечественных вакцин Гам-Ковид-Вак, Ковивак, ЭпиВакКорона и Спутник Лайт, которая составила 76,1, 54,5, 50,7, 78,2% соответственно. Наибольшей профилактической эффективностью характеризовались вакцины Гам-Ковид-Вак и Спутник Лайт. Установлено отсутствие профилактической эффективности вакцин в период циркуляции варианта Омикрон.

4. Коллективный иммунитет в медицинской организации обусловлен переболевшими (13,1%), получившими базовый курс иммунизации (54,8%), переболевшими и привитыми (гибридный иммунитет) (15,4%), инапаратными формами (16,5%). Напряженность гуморального иммунитета в группах составила 362,2, 1133,0 и 196,45 ВАУ/мл соответственно. Уровень серопревалентности в специализированной стоматологической организации составил 92%, (ДИ 95% [87,9-96,1]).

5. Профилактическая эффективность рекомбинантного ИФН  $\alpha$ -2b в отношении коронавирусной инфекции у медицинских работников составила 67%, что является основанием для применения его в целях обеспечения эпидемиологической безопасности персонала и пациентов медицинских организаций в период пандемии COVID-19.

6. Установлена высокая профилактическая эффективность способа сочетанного применения вакцины и рекомбинантного ИФН  $\alpha$ -2b в условиях циркуляции варианта Омикрон, характеризующегося свойствами уклонения от иммунного ответа, сформированного ранее.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. В целях совершенствования эпидемиологического надзора за COVID-19 в информационную подсистему целесообразно включить дополнительные потоки информации:

– слежение за заболеваемостью медицинских работников как группы высокого риска инфицирования, проявления эпидемического процесса которых характеризуются существенными различиями по сравнению с населением в целом;

– мониторинг биологического фактора эпидемического процесса, включая слежение за распространенностью и мутационными преобразованиями вируса и серопревалентностью населения.

2. Рассмотреть возможность включения рекомбинантного ИФН  $\alpha$ -2b в программы обеспечения эпидемиологической безопасности медицинских работников в медицинских организациях, профилированных на прием больных с COVID-19.

3. Проводить регулярное обучение и информирование медицинского персонала о мерах профилактики COVID-19 с использованием рекомбинантного ИФН  $\alpha$ -2b.

4. В условиях отсутствия вакцин с антигенным составом, соответствующим антигенному составу циркулирующих вариантов SARS-CoV-2, рекомендовать к использованию, в рамках национального календаря профилактических прививок, сочетанное введение имеющихся вакцин с ИФН  $\alpha$ -2b.

### **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

1. Перспективными направлениями дальнейшей разработки темы являются исследования механизмов потенциальных синергических эффектов при сочетанном применении рекомбинантного ИФН  $\alpha$ -2b и вакцины, корректности рекомендуемых дозировок и режимов его введения, а также оценка профилактической эффективности данного лекарственного препарата в других эпидемических очагах и разработка комбинированных протоколов профилактики для более эффективного контроля инфекционных заболеваний.

2. Проведение дальнейших крупномасштабных исследований целесообразности и тактики иммунизации населения против COVID-19 в условиях эндемического распространения инфекции, включая стратегию

вакцинации, подходы к организации иммунизации, оценку долгосрочной эффективности и безопасности вакцин.

**СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ  
В научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при  
Минобрнауки России, в научных изданиях, индексируемых в  
международной базе данных Scopus**

1. Эффективность рекомбинантного интерферона альфам при интраназальном применении для экстренной профилактики COVID-19 у медицинских работников / И.В. Фельдблюм, М.Ю., Девятков, А.А., Гендлер, С.М., Мальцева, **Т.М. Репин**, В.Н. Николенко // Инфекционные болезни. – 2021. – Т. 19, № 1. – С. 26–32.

2. Изменчивость вируса SARS-CoV-2 и восприимчивости населения в динамике развития эпидемического процесса / И.В. Фельдблюм, М.Ю. Девятков, **Т.М. Репин**, К.А. Субботина, Н.Б. Вольдшмидт, Т.В. Шутова // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2023. – Т. 22, № 5. – С. 4– 11.

3. Профилактическая эффективность отечественных вакцин против новой коронавирусной инфекции при иммунизации сотрудников медицинских организаций / И.В. Фельдблюм, **Т.М. Репин**, М.Ю. Девятков, В.В. Семериков, М.А. Гилева, А.А. Ковтун, Н.И. Маркович // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2023. – Т. 22, № 1. – С. 22–27.

4. Эффективность сочетанного применения средств специфической и неспецифической профилактики COVID-19 у сотрудников медицинской организации / И.В. Фельдблюм, **Т.М. Репин**, М.Ю. Девятков, М.А. Гилева, А.А. Ковтун // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. – 2023. – Т. 12, № 3 (46). – С. 55–60.

5. **Репин, Т.М.** Сравнительная оценка заболеваемости COVID-19 медицинских работников и совокупного населения г. Перми / Т.М. Репин, И.В. Фельдблюм, М.Ю. Девятков // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 5. – С. 38–48.

6. Коллективный иммунитет к SARS-COV-2 среди сотрудников медицинской организации стоматологического профиля в период пандемии новой



коронавирусной инфекции / И.В. Фельдблюм, **Т.М. Репин**, М.Ю. Девятков, Н.Б. Вольдшмидт, Т.В. Шутова, М.А. Гилева, А.А. Ковтун // Профилактическая и клиническая медицина. – 2023. – № 1 (86). – С. 46–53.

### Публикации в научных изданиях вне перечня ВАК

7. Вакцинопрофилактика новой коронавирусной инфекции: от индивидуальной защиты к снижению популяционного риска / **Т.М. Репин**, М.Ю. Девятков, Н.Б. Вольдшмидт, Т.В. Шутова // Анализ риска здоровью – 2023. Совместно с международной встречей по окружающей среде и здоровью RISE-2023. Десятилетию науки и технологий в России посвящается: Материалы XIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Пермь, 2023 г. – Т.1. – С. 38–41.

8. **Репин, Т.М.** Коллективный иммунитет как основа обеспечения эпидемиологической безопасности в медицинской организации / Т.М. Репин // Наука и здоровье: научно-практическая конференция, посвященная 80-летию юбилею профессора, доктора медицинских наук, члена-корреспондента академии медицинских наук Каражановой Л.К. – Семей 2023 г. – С. 367.

9. **Репин, Т.М.** Профилактическая эффективность вакцинопрофилактики COVID-19 медицинских работников в условиях пандемии // Вирусные инфекции – от диагностики к клинике: сборник тезисов Всероссийской конференции молодых ученых, посвященной 55-летию со дня основания НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева. – С.-Петербург, 2022 г. – СПб: ПОЛИТЕХ-ПРЕСС, 2022. – С.70.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

COVID-19 – новая коронавирусная инфекция

SARS – CoV-2 – severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ИФН  $\alpha$ -2b – Интерферон альфа 2b

ОРДС – Острый респираторный дистресс синдром

**Репин Тимофей Максимович**

**ХАРАКТЕРИСТИКА ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА НОВОЙ  
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ И  
ЭФФЕКТИВНОСТЬ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ И НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ  
ПРОФИЛАКТИКИ**

3.2.2. Эпидемиология

**АВТОРЕФЕРАТ**

Диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

---

Подписано в печать 11.06.2024. Тираж 100 экз.  
Усл. печ. л. 1,0. Формат 60×90/16. Заказ № 1120.

---

Отпечатано с готового оригинал-макета  
в типографии Издательства Пермского национального  
исследовательского политехнического университета  
614990, г. Пермь, Комсомольский пр., 29, к. 113. Тел.: (342) 219-80-33