

DOI: 10.21055/0370-1069-2024-3-118-125

УДК 616.98:579.842.23

О.М. Кудрявцева, А.Ю. Гончарова, В.А. Кожевников, С.А. Бугоркова

**Комплексный подход к оценке и прогнозированию иммунного ответа на вакцинацию у привитых против чумы людей***ФКУН «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб», Саратов, Российская Федерация*

Обеспечение превентивной цели противочумной вакцинации и рациональное применение средств иммунопрофилактики подразумевают адекватную и своевременную оценку их эффективности. При отсутствии массовых случаев заболевания чумой невозможно объективно оценить фактическую (эпидемиологическую) эффективность средств и методов противочумной вакцинации, поэтому анализ эффективности сдвигается в сторону изучения индивидуальных показателей иммунного ответа на введение вакцины, а иммунологическая эффективность вакцинации становится ключевым фактором, обеспечивающим в конечном итоге ее эпидемиологический эффект. **Цель работы** – в рамках комплексного анализа определить направленность индивидуального иммунного ответа и охарактеризовать групповую иммунореактивность прививаемых против чумы лиц для формирования методологии индивидуальной и групповой коррекции схемы противочумной вакцинации. **Материалы и методы.** В работе использовали массив информационных данных, полученный в ходе мониторинга поствакцинального иммунитета у лиц, иммунизированных вакциной чумной живой (ВЧЖ), и представленный в виде базы данных. Для анализа заболеваний в поствакцинальном периоде среди прививаемого контингента проведено пятилетнее когортное ретроспективное исследование для определения частоты развития острых и обострения хронических болезней у вакцинированных и не вакцинированных против чумы людей. **Результаты и обсуждение.** Осуществлено ранжирование вакцинированных против чумы лиц по уровню их иммунореактивности. Выявлена направленность индивидуального иммунного ответа и охарактеризована групповая иммунореактивность прививаемых лиц. Определена возможность прогнозирования интенсивности иммунного ответа на вакцинацию. Проведена оценка частоты побочных проявлений после иммунизации (ПППИ) у ежегодно вакцинируемых против чумы лиц. В результате распределения вакцинированных лиц по уровню иммунореактивности и с учетом ПППИ определена возможность прогнозирования индивидуальной и групповой иммунореактивности прививаемых лиц для обоснования своевременной коррекции схемы применения ВЧЖ.

*Ключевые слова:* противочумный иммунитет, прогнозирование иммунного ответа, персонализированный подход к вакцинации.

*Корреспондирующий автор:* Кудрявцева Ольга Михайловна, e-mail: rusrap@microbe.ru.

*Для цитирования:* Кудрявцева О.М., Гончарова А.Ю., Кожевников В.А., Бугоркова С.А. Комплексный подход к оценке и прогнозированию иммунного ответа на вакцинацию у привитых против чумы людей. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2024; 3:118–125. DOI: 10.21055/0370-1069-2024-3-118-125  
Поступила 11.06.2024. Принята к публ. 24.06.2024.

О.М. Kudryavtseva, A.Yu. Goncharova, V.A. Kozhevnikov, S.A. Bugorkova

**Multifaceted Approach to Assessing and Forecasting the Immune Response to Vaccination in Population Immunized against Plague***Russian Research Anti-Plague Institute "Microbe", Saratov, Russian Federation*

**Abstract.** Ensuring the preventive anti-plague vaccination and the rational use of immunoprophylaxis means entail an adequate and timely assessment of their effectiveness. In the absence of mass cases of plague, it is impossible to objectively assess the actual (epidemiological) effectiveness of anti-plague vaccination means and methods, therefore, the analysis of efficacy shifts towards studying individual indicators of the immune response to the introduction of a vaccine, and the immunological efficacy of vaccination becomes a key factor that ultimately ensures its epidemiological effect. **The aim** of the work – as part of a comprehensive evaluation – was to determine the nature of individual immune response and characterize the group immune responsiveness of persons vaccinated against plague in order to build up a methodology for individual and group adjustment of the anti-plague vaccination regimen. **Materials and methods.** We used an array of information data obtained during monitoring of post-vaccination immunity in individuals immunized with live plague vaccine (LPV), presented in the form of a database. To analyze diseases in the post-vaccination period among the vaccinated population, a five-year retrospective cohort study was conducted to determine the incidence of acute and exacerbation of chronic diseases in people vaccinated and not vaccinated against plague. **Results and discussion.** Persons vaccinated against plague were ranked according to the level of immune responsiveness. The nature of individual immune response was revealed and the group immunoreactivity of vaccinated individuals was characterized. The possibility of predicting the intensity of the immune response to vaccination has been determined. The frequency of adverse events following immunization (AEFI) in individuals annually vaccinated against plague has been assessed. As a result of the distribution of vaccinated individuals according to the level of immune responsiveness and taking into account AEFI, the possibility of forecasting the individual and group immunoreactivity of vaccinated individuals has been determined to justify timely correction of the LPV administration regimen.

*Key words:* immunity to plague, immune response prediction, personalized approach to vaccination.

*Conflict of interest:* The authors declare no conflict of interest.

*Funding:* The authors declare no additional financial support for this study.

*Acknowledgements:* The team of authors expresses gratitude for the assistance in assessing the frequency of AEFI to the head and staff of the medical aid unit of the Russian Anti-Plague Institute “Microbe” of the Rospotrebnadzor.

*Corresponding author:* Olga M. Kudryavtseva, e-mail: rusrapl@microbe.ru.

*Citation:* Kudryavtseva O.M., Goncharova A.Yu., Kozhevnikov V.A., Bugorkova S.A. Multifaceted Approach to Assessing and Forecasting the Immune Response to Vaccination in Population Immunized against Plague. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2024; 3:118–125. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2024-3-118-125

*Received* 11.06.2024. *Accepted* 24.06.2024.

Kudryavtseva O.M., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9894-3394>  
Goncharova A.Yu., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9994-7936>

Kozhevnikov V.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7267-7027>  
Bugorkova S.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7548-4845>

Мероприятия по специфической профилактики чумы осуществляются по эпидемиологическим показателям контингенту риска, проживающему на энзоотических по чуме территориях, а также лицам, регулярно работающим с возбудителем инфекции, либо в массовом порядке широкому кругу населения энзоотических территорий в случае прямой угрозы возникновения и распространения антропонозных очагов заболевания [1].

В качестве основного препарата для специфической профилактики чумы на территории Российской Федерации применяется вакцина чумная живая (ВЧЖ), обеспечивающая защиту привитого контингента продолжительностью до 1 года. При длительном прогнозируемом обострении эпизоотической обстановки в природном очаге или при систематической работе с возбудителем проводится ежегодная ревакцинация этим препаратом. Кроме ВЧЖ в РФ лицензирована вакцина чумная молекулярная микроинкапсулированная (ВЧММ), предназначенная для военнослужащих спецподразделений радиационной, химической и биологической защиты Вооруженных сил РФ и лиц старше 18 лет [2]. Для широкого применения среди гражданского населения данный препарат не используется, поэтому возможность оптимизировать схему противочумной вакцинации за счет комбинаторного применения различных (живых, химических) препаратов не представляется возможным.

В современный период, при отсутствии массовых вспышек чумы, но сохранении природных очагов этой инфекции с эпизоотической активностью, все случаи заболевания чумой влекут за собой проведение комплекса трудозатратных и дорогостоящих противоэпидемических мероприятий, в том числе по вакцинопрофилактике лиц категорий риска [1, 3]. В этих условиях каждый случай заболевания вакцинированных людей влечет за собой необходимость тщательного анализа вакцинальных неудач и, при необходимости, проведения своевременной коррекции результатов вакцинации [4]. Ключевая цель противочумной вакцинации в этих условиях смещается в сторону выработки индивидуального иммунного ответа, достаточного для предотвращения заболевания чумой у конкретного прививаемого человека.

При этом важно помнить о необходимости соблюдения баланса между увеличением масштабов проведения вакцинальных мероприятий и снижением

рисков от неоправданной массовой иммунизации. В Российской Федерации в последнее десятилетие наблюдается выраженная тенденция к росту объемов противочумной вакцинации – с 4,3 тыс. в 2013 г. до 37 тыс. – в 2023 г. [5]. В рамках обеспечения мер по оперативному реагированию на возникновение неблагоприятных по чуме ситуаций на сопредельных с РФ территориях Китая и Монголии и для противодействия распространению завозных случаев заболевания из регионов РФ с высоким риском возникновения и передачи инфекции, увеличение числа ежегодно прививаемых против чумы лиц, с одной стороны, является целесообразным. Исторически доказано, что если имеют место крупные вспышки чумы, то массовая вакцинация против этой инфекции обеспечивает формирование коллективного иммунитета и положительно влияет на эпидемиологический процесс. Однако в условиях спорадической заболеваемости вакцинация не является ведущим профилактическим мероприятием против чумы, так как для формирования специфического иммунитета необходимо определенное время, а резкое обострение эпидемиологической ситуации требует быстрого реагирования. Тем не менее вакцинация против чумы сохраняет свою позицию в реализации комплексных планов проведения профилактических мероприятий на очаговых территориях. Кроме того, вакцинация является одним из способов борьбы с антибиотикорезистентностью и способна снизить ее распространенность путем снижения общего числа случаев инфекционных заболеваний, что имеет большое значение для долгосрочной защиты и борьбы с лекарственной устойчивостью [6].

Для обеспечения превентивной цели любой, в том числе противочумной, вакцинации необходимо адекватно и своевременно оценивать ее эффективность. В соответствии со стратегией развития иммунопрофилактики инфекционных болезней, утвержденной распоряжением Правительства РФ от 18.09.2020 № 2390-р на период до 2035 г., приоритетными задачами вакцинопрофилактики становятся совершенствование методов и инструментов определения уровня и длительности поствакцинального иммунитета в целях выработки гибкой тактики вакцинации и разработка научных основ персонализированного подхода к вакцинопрофилактике в зависимости от особенностей состояния здоровья и возраста лиц, подлежащих вакцинации.

Оценка эффективности вакцинопрофилактики чумы при отсутствии массовых случаев заболевания, когда невозможно оценить реальную пользу от прививки на популяционном уровне, сдвигается в сторону изучения индивидуальных показателей иммунного ответа на вакцину, анализа его динамики и выяснения причин гетерогенности. Традиционно иммунный ответ на прививку ВЧЖ оценивают по количеству специфических антител у вакцинируемых лиц. Несмотря на то, что защитные титры антительного ответа при чуме не установлены, их оценка играет определенную роль в изучении динамики специфического иммунитета. Так, при скрининге титров специфических антител у жителей энзоотичных территорий Горного Алтая, массово вакцинированных в рамках противоэпидемических мероприятий по ликвидации антропогенных очагов чумы в 2014–2016 гг., было выявлено снижение исследуемых показателей у большинства людей уже через 6 месяцев после прививки [7–9]. Организованный в этот период иммунологический мониторинг за прививаемым контингентом на территории трех природных очагов чумы (Горно-Алтайский высокогорный, Тувинский горный и Прикаспийский песчаный) позволил разработать алгоритм, с помощью которого был осуществлен комплексный анализ ряда предикторных показателей, характеризующих напряженность и динамику поствакцинального противочумного иммунитета [10–12].

**Цель** работы – в рамках комплексного анализа определить направленность индивидуального иммунного ответа и охарактеризовать групповую иммунореактивность прививаемых против чумы лиц для формирования методологии индивидуальной и групповой коррекции схемы противочумной вакцинации.

### Материалы и методы

Систематизацию вакцинированных лиц по уровню их иммунореактивности на введение ВЧЖ проводили с использованием базы данных, включающей массив показателей клеточного и гуморального иммунитета, полученный при проспективном когортном наблюдении в ходе многолетнего мониторинга поствакцинального иммунитета у лиц, прививаемых ВЧЖ [13].

Для оценки побочных проявлений после иммунизации проведено аналитическое когортное ретроспективное исследование, цель которого состояла в определении частоты развития острых и обострения хронических болезней у вакцинированных и не вакцинированных против чумы сотрудников ФКУН Российский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора, г. Саратов. Исследования проводились обезличенно на основании записей в амбулаторном журнале обращаемости работников в здравпункт учреждения, анализа листов нетрудоспособности сотрудников учреждения и на основании

заключительных актов периодических медицинских осмотров. В опытные и контрольные группы по годам наблюдения вошли ежегодно вакцинируемые/не вакцинируемые ВЧЖ люди. Период наблюдения составил 5 лет. Статистическую обработку данных проводили методами непараметрической статистики с использованием пакета прикладных программ STATISTICA (версия 10.0), а также программы Microsoft Excel. Оценку достоверности различий частоты заболеваний в несвязных (независимых) выборках проводили по t-критерию Стьюдента при  $p \leq 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

В настоящем исследовании полученный в ходе иммунологического мониторинга за ежегодно прививаемыми ВЧЖ людьми массив индивидуальных показателей (предикторов), характеризующих иммунный ответ на вакцинацию, обобщен и представлен в баллах. Согласно разработанному ранее методическому подходу, I балл является показателем отсутствия иммунного ответа на вакцинацию, II балла свидетельствуют о преимущественно гуморальном ответе на вакцинацию, III балла – смешанный вариант иммунного ответа и IV балла – показатель клеточного типа иммунного ответа (табл. 1). На основе индивидуальной балльной оценки выделены групповые типы иммунного ответа на вакцинацию: высокий (IV балла), средний (II–III балла) и низкий (I балл) [14].

Индивидуальная и групповая оценка эффективности вакцинопрофилактики включала проведение факторного анализа предикторов иммунного ответа на вакцину с определением ценности их исходных и итоговых значений, учетом степени их изменения и определением границ учета измененных параметров от исходного уровня (до вакцинации). Совокупность значений предикторов иммунного ответа от каждого вакцинируемого человека проанализирована с применением программы Excel с учетом степени значимости признака.

Анализ динамики предикторных показателей иммунного ответа на прививку ВЧЖ подтвердил их снижение к 1 году после вакцинации в целом по всей выборке, что является обоснованием для планирования специфических профилактических мероприятий на текущий год. Установлено, что после прививки ВЧЖ иммунный ответ, особенно у лиц, вакцинируемых до 5 раз, претерпевает изменения, трансформируясь в сторону формирования клеточного типа иммунного ответа (III–IV балла, высокий тип иммунореактивности) (рис. 1). Как известно, именно выраженность специфического клеточного ответа на противочумную вакцинацию коррелирует с эффективностью защиты от чумы. Живые вакцины являются препаратами, способными обеспечить формирование как гуморального, так и клеточного иммунитета, и это подтверждают ранее полученные

Таблица 1 / Table 1

Схема систематизации вакцинированных лиц по уровню их иммунореактивности  
 Triage of vaccinated individuals according to the level of their immunoreactivity

Интенсивность иммунного ответа (в баллах) Intensity of the immune response (in grade points)	Динамика предикторных показателей поствакцинального противочумного иммунитета (через 1 год после иммунизации) Dynamics of predictor indicators of post-vaccination anti-plague immunity (one year after immunization)		Тип иммунного ответа Type of immune response
	Показатели клеточного типа иммунного ответа: – Th1 (IFN-γ, TNFα), – Th2 (IL-4) Indicators of cellular type of immune response: – Th1 (IFN-γ, TNFα), – Th2 (IL-4)	Титры специфических антител к антигену F1 <i>Y. pestis</i> Indicators of the humoral type of immune response: titers of specific antibodies to <i>Y. pestis</i> antigen F1	
I балл, отсутствие иммунного ответа на вакцинацию I point, no immune response to vaccination	Нет реакции на иммунизацию No response to immunization	Нет реакции на иммунизацию No response to immunization	Низкий Low
II балла, гуморальный ответ II points, humoral response	Нет реакции на иммунизацию No response to immunization	Титры антител 1:80 и выше Antibody titers of 1:80 or higher	Средний Moderate
III балла, смешанный ответ III points, mixed response	Показатели через 12 мес. выше допрививочных в 2 раза и более Indicators after 12 months are 2 or more times higher than pre-immunization ones	Титры антител 1:80 и выше Antibody titers of 1:80 and above	
IV балла, клеточный вариант иммунного ответа IV points, cellular immune response	Показатели через 12 мес. выше допрививочных в 5 раз и более Indicators after 12 months are 5 or more times higher than pre-immunization ones	Независимо от наличия антител Regardless of the presence of antibodies	Высокий High

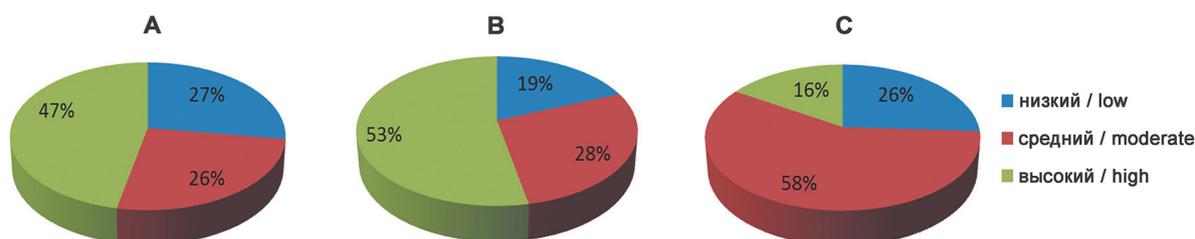


Рис. 1. Динамика интенсивности иммунного ответа в течение 1 года после вакцинации у лиц, вакцинированных 1–5 раз: A – через 1 мес.; B – через 6 мес.; C – через 12 мес.

Fig. 1. Dynamics of the intensity of the immune response in persons immunized 1–5 times, within one year after vaccination: A – after 1 month; B – after 6 months; C – after 12 months

данные комплексной характеристики реакции иммунной системы лиц, привитых ВЧЖ, собранные в процессе многолетнего мониторинга на территории трех природных очагов чумы [9].

Среди лиц, вакцинированных более 5 раз, установлен тренд на увеличение к 1 году после вакцинации доли лиц, иммунная система которых реагирует на вакцинацию по смешанному типу (III балла), и растет число людей с положительной динамикой показателей гуморального иммунного ответа (II балла) или с отсутствием динамики предикторных показателей на вакцинацию (I балл) (рис. 2).

Полученные данные косвенно подтверждают постулат о том, что бесконтрольное расширение мероприятий по вакцинопрофилактике может нарушить достаточно тонкую грань между защитой от возможной болезни и сопряженными с ней неблагоприятными последствиями для здоровья и риском

развития возможных осложнений от непродуманной вакцинации [15]. В этих условиях комплексный подход при планировании очередной прививки против чумы должен строиться не только с учетом реальных рисков заражения этой инфекцией, но и с упором на результаты оценки индивидуальных параметров иммунного ответа прививаемого контингента на предыдущую вакцинацию.

Проведенное ранжирование вакцинируемых лиц по силе иммунного ответа позволило нам оценить возможность прогнозирования результата вакцинации ВЧЖ для обеспечения гибкости принятия управленческих решений по проведению мероприятий по специфической профилактике чумы с поправкой на индивидуальный и групповой прогноз напряженности поствакцинального противочумного иммунитета. В рамках решения этой задачи нами проведен анализ повторяемости индивидуальных и групповых реак-

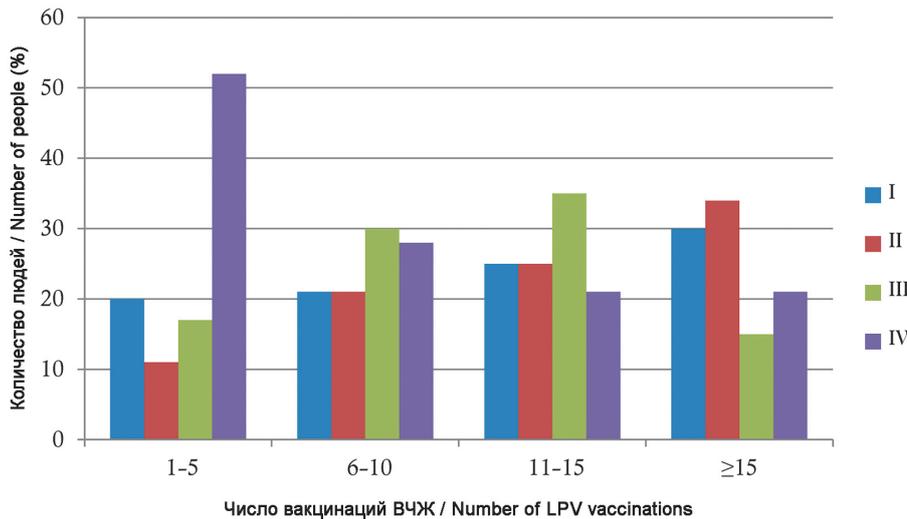


Рис. 2. Распределение людей по типам иммунного ответа в баллах (I–IV) к 12 месяцам после прививки ВЧЖ в зависимости от количества предыдущих вакцинаций от чумы

Fig. 2. Distribution of individuals by type of immune response in grade points (I–IV) by 12 months after vaccination with LPV, depending on the number of previous vaccinations against plague

ций на прививку ВЧЖ у добровольцев. Выявлено, что 65 % от общего числа наблюдаемых лиц реагируют на вакцинацию с одинаковой интенсивностью, выраженной в баллах, на протяжении всего периода наблюдения. При анализе повторяемости групповых типов иммунного ответа (высокий, средний, слабый) установлено, что у 76 % наблюдаемых лиц он остается неизменным в течение всего периода наблюдения. Таким образом, многолетний анализ динамики иммунного ответа на прививку свидетельствует не только о возможности ранжирования вакцинируемых лиц по степени реакции их иммунной системы на прививку, но и дает возможность прогнозировать иммунный ответ как на индивидуальном, так и на групповом уровне, что имеет несомненную информационную ценность для выработки более гибкой тактики проведения комплексных мероприятий по профилактике чумы на очаговых территориях.

Дифференциация иммунореактивности вакцинируемых людей дает возможность определить преимущественный тип иммунного ответа на ВЧЖ для каждого лица, планируемого на прививку против чумы, и прогнозировать эффективность поствакцинальной защищенности от заболевания к началу очередной вакцинальной кампании. На основании оценки результатов иммунологического мониторинга в предыдущем сезоне для респондентов с нормальной иммунной реактивностью (II–III балла) нет необходимости отступать от стандартной схемы применения ВЧЖ: за месяц до планируемой работы в природном очаге чумы при прогнозируемом росте эпизоотической активности. Для лиц со сниженной иммунной реактивностью (I балл) при ухудшении эпидемиологической ситуации в очаге может быть рекомендовано составление индивидуального графика в сторону уменьшения интервала между ревакцинациями в пределах, определенных производителем вакцины. Лицам с повышенной иммунной реактивностью (IV балла) для снижения риска необоснованной антигенной нагрузки рекомендован

индивидуальный подход к ревакцинации и увеличение интервала между ревакцинациями в пределах, определенных производителем вакцины.

Применение дифференцированного подхода к очередной ревакцинации с учетом гетерогенности иммунного ответа позволит не только решить прямые задачи специфической профилактики по предупреждению и/или снижению заболеваемости, но и избежать рисков необоснованной прививки ВЧЖ на фоне сохраняющего специфического иммунного ответа.

В рамках комплексного подхода к оценке иммунной реактивности на вакцинацию против чумы проведена оценка частоты побочных проявлений после иммунизации у ежегодно вакцинируемых против чумы лиц. В предыдущих исследованиях при анализе безопасности применения ВЧЖ не зарегистрировано ни одного случая обращения в медицинские организации по поводу возникновения общих или местных реакций на прививку [14]. Для оценки влияния вакцинации на общую заболеваемость изучена частота встречаемости острых и обострения хронических болезней у вакцинированных и не вакцинированных против чумы лиц по основным классам Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) за пятилетний период (табл. 2).

Установлено отсутствие статистически значимых различий по частоте встречаемости острых и обострения хронических болезней у вакцинированных и не вакцинированных против чумы лиц, а также различий регистрируемых случаев нетрудоспособности (табл. 3) у привитых и не привитых от чумы лиц. В совокупности с проведенными ранее исследованиями по оценке безопасности применения ВЧЖ, включающими изучение показателей, свидетельствующих об аллергизации и/или риске развития аутоиммунных реакций [15], полученные нами данные свидетельствуют о безопасности многократного применения ВЧЖ.

Таблица 2 / Table 2

**Частота выявления причин нетрудоспособности (заболеваний) у привитых/непривитых ВЧЖ лиц, 2016–2020 гг.**

**Prevalence of causes of disability (diseases) in people vaccinated/unvaccinated with live plague vaccine, 2016–2020**

Заболевания Diseases	2016	2017	2018	2019	2020
	Привитые/непривитые (чел.) Vaccinated/unvaccinated (persons)				
	87/316	123/275	127/289	171/279	71/381
Все случаи заболеваний (% среди привитых/непривитых) All cases of diseases (% among vaccinated/unvaccinated)	34/38	36,8/37,2	38,6/39,3	34,5/34	27,9/31,5
из них по классам МКБ-10: of which by ICD-10 classes:					
болезни органов дыхания, включая ОРВИ и COVID-19 respiratory diseases, including ARVI and COVID-19	19,7/22,6	18,4/20,8	22,6/24	17,8/19,6	21/23,3
болезни системы кровообращения diseases of blood circulatory system	6/4,5	6,2/7,2	5,8/6,3	4,3/4,6	0,9/1,7
болезни нервной системы diseases of nervous system	2,4/1,4	3,7/3,2	1,8/3,2	2,8/1,1	0,9/1,4
болезни органов пищеварения digestive diseases	1,6/2,2	1,8/0,8	0,5/0,8	0,6/0,8	0,4/1,7
болезни мочеполовой системы diseases of the genitourinary system	1,4/3,0	3,6/2,6	3,7/3,2	1,5/0	1,9/1,1
новообразования neoplastic diseases	0/1,1	0,8/0,8	0,8/0	0/1,5	0/0
другое other	2,9/3,2	2,3/1,8	3,4/1,8	7,5/6,4	2,8/2,3

Таблица 3 / Table 3

**Доля лиц, представивших лист нетрудоспособности по причине острого или обострения хронического заболевания в течение года, 2016–2020 гг.**

**Proportion of persons who submitted a certificate of incapacity for work due to an acute or exacerbation of a chronic disease during the year, 2016–2020**

Доля заболевших Share of affected persons	2016	2017	2018	2019	2020
	Привитые/непривитые (чел.) Vaccinated/unvaccinated (persons)				
	87/316	123/275	127/289	171/279	71/381
Всего заболевших (% среди привитых/непривитых) Total number of cases (% among vaccinated/unvaccinated)	42,62/41,2	41,05/46,3	41,8/42,85	40,8/45,35	53,2/54,1
по месяцам: by month:					
Январь / January	7,0/7,3	4,0/5,2	6,2/8,8	5,2/6,75	4,6/4,0
Февраль / February	6,0/5,0	5,5/6,4	5,45/6,3	4,8/5,8	2,9/3,3
Март / March	4,5/4,0	5,8/5,2	6,4/7,4	5,2/5,6	3,2/3,5
Апрель / April	5,0/4,4	4,2/4,2	3,6/5,6	4,1/5,1	4,0/3,3
Май / May	1,5/1,5	4,1/5,8	3,2/4,2	0,9/0,5	3,2/2,9
Июнь / June	1,0/0,25	3,2/3,0	2,0/2,1	2,2/1,8	1,1/0,4
Июль / July	1,5/1,0	0,25/1,6	0,2/0	1,7/2,8	0,5/0,9
Август / August	2,0/1,75	1,0/0	1,0/1,6	0,5/0,9	1,1/1,1
Сентябрь / September	1,1/3,0	1,2/1,6	1,8/1,5	4,0/4,0	1,5/1,9
Октябрь / October	6,0/5,0	2,4/4,1	3,8/6,0	2,8/2,1	10,5/11
Ноябрь / November	3,0/2,5	3,2/4,0	2,4/0	1,6/1,25	9,5/11,5
Декабрь / December	6,0/5,5	6,2/5,2	7,8/6,8	6,8/8,75	12,6/10,3

Дальнейшие скрининговые исследования по оценке иммунной реактивности на вакцинацию, включающие количественную оценку и анализ поствакцинальной динамики предикторов противочумного иммунитета, проводимые ежегодно или с определенной периодичностью контингенту риска и аккумулируемые в пополняемой базе данных, позволят нивелировать погрешности расчета типов иммунного ответа для адекватного прогнозирования эффективности мероприятий по вакцинации. Регулярное проведение иммунологического мониторинга, в том числе на обширных территориях природных очагов чумы, даст возможность выявить лиц, нуждающихся в индивидуальном подходе к вакцинации против чумы, расширить информационную основу для обеспечения необходимой гибкости при планировании мероприятий по специфической профилактике этой инфекции и, в конечном итоге, повысить доверие общества к проводимым вакцинальным мероприятиям за счет более качественного обеспечения профилактической функции вакцинации – предупреждения заболевания.

Таким образом, комплексная оценка эффективности противочумной вакцинации в рамках иммунологического мониторинга позволяет определять направленность индивидуального иммунного ответа и характеризовать групповую иммунореактивность прививаемых лиц, что дает возможность прогнозировать эффективность вакцинации и обосновывать меры коррекции схемы применения ВЧЖ.

**Конфликт интересов.** Авторы подтверждают отсутствие конфликта финансовых/нефинансовых интересов, связанных с написанием статьи.

**Финансирование.** Авторы заявляют об отсутствии дополнительного финансирования при проведении данного исследования.

**Благодарность.** Авторский коллектив выражает глубокую благодарность за помощь в работе руководителю и сотрудникам здравпункта ФКУН Российский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора.

### Список литературы

1. Попова А.Ю., Кутырев В.В., редакторы. Обеспечение эпидемиологического благополучия в природных очагах чумы на территории стран СНГ и Монголии в современных условиях. Ижевск: ООО «Принт»; 2018. 336 с.
2. Вакцина чумная молекулярная микроинкапсулированная (ВЧММ). *Бактериология*. 2018; 3(1):74–5.
3. Куница Т.Н. Чума (эпидемиология, клиника, лабораторная диагностика, лечение и профилактика). Руководство для врачей. М.: Перо; 2021. 184 с.
4. Фельдблюм И.В. Риск-менеджмент в сфере вакцинопрофилактики как одно из направлений обеспечения эпидемиологической и биологической безопасности. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2018; 17(5):25–30. DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-25-30.
5. Афонина Н.М., Михеева И.В. Об эффективности вакцинопрофилактики инфекций, общих для человека и животных, в рамках Календаря прививок по эпидемическим показаниям в Российской Федерации. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2022; 21(1):37–46. DOI: 10.31631/2073-3046-2022-21-1-37-46.
6. Sun W., Roland K.L., Curtiss R. Developing live vaccines against *Yersinia pestis*. *J. Infect. Dev. Ctries*. 2014; 5(9):614–27.
7. Косилко С.А., Балахонов С.В., Щучинов Л.В., Мищенко А.И., Михайлов Е.П., Мадинова Н.М., Сбитнева С.В., Тагьзова С.Л., Макин А.А. Массовая вакцинация населения против чумы

в Республике Алтай на фоне высоких эпидемических рисков. В кн.: Попова А.Ю., редактор. Обеспечение эпидемиологического благополучия: вызовы и решения. Материалы XI съезда Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. Москва, 16–17 ноября 2017 года. СПб.: ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера; 2017. С. 130.

8. Щучинов Л.В., Тагьзова С.Л. Специфическая профилактика чумы в Горно-Алтайском высокогорном природном очаге чумы. В кн.: Попова А.Ю., редактор. Обеспечение эпидемиологического благополучия: вызовы и решения. Материалы XI съезда Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. Москва, 16–17 ноября 2017 года. СПб.: ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера; 2017. С. 243.

9. Попова А.Ю., Кутырев В.В., редакторы. Специфическая профилактика чумы: состояние и перспективы. Саратов: Амирит; 2021. 304 с.

10. Бугоркова С.А., Щуковская Т.Н., Микшиш Н.И., Ключева С.Н., Кудрявцева О.М., Кравцов А.Л., Гончарова А.Ю., Кожевников В.А., Санджиев Д.Н., Конушева С.В., Савченко С.П., Бембеева Е.С., Щербакова С.А., Кутырев В.В. Комплексное иммунологическое исследование вакцинированных живой чумной вакциной лиц, проживающих на территории Прикаспийского песчаного очага чумы в Республике Калмыкия. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2018; 17(3):38–50. DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-3-38-50.

11. Ключева С.Н., Бугоркова С.А., Щуковская Т.Н., Санджиев Д.Н., Конушева С.В., Савченко С.П., Хаськова Б.А., Щербакова С.А. Оценка уровня гуморального и клеточного иммунитета после ревакцинации против чумы лиц, проживающих на территории Прикаспийского песчаного природного очага. *Медицинская иммунология*. 2018; 20(2):241–50. DOI: 10.15789/1563-0625-2018-2-241-250.

12. Корьгов К.М., Дубровина В.И., Войткова В.В., Пятидесятникова А.Б., Глушкова Э.А., Акимова И.С., Ондар Н.В., Салчак Л.К., Сайды А.А., Ортеней В.Ю., Балахонов С.В. Оценка эффективности вакцинации населения против чумы в Тувинском природном очаге. Сообщение 2: динамика показателей иммунного статуса после ревакцинации. *Acta Biomedica Scientifica*. 2021; 6(5):44–56. DOI: 10.29413/ABS.2021-6-5.5.

13. Кудрявцева О.М., Бугоркова С.А., Кожевников В.А., Яшечкин Ю.И., Кравцов А.Л., Ключева С.Н., Щуковская Т.Н. Показатели иммунологического мониторинга за вакцинированными против чумы лицами. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2019620831 от 23.05.2019.

14. Бугоркова С.А., Ключева С.Н., Кудрявцева О.М., Топорков В.П., Щуковская Т.Н., Кравцов А.Л., Микшиш Н.И., Тарасов М.А., Щербакова С.А., Кутырев В.В. Иммунологический мониторинг вакцинированных против чумы в Прикаспийском песчаном природном очаге для оценки и управления рисками здоровья населения. *Анализ риска здоровью*. 2020; 4:121–9. DOI: 10.21668/health.risk/2020.4.14.

15. Савилов Е.Д. Управление инфекционной заболеваемостью на основе воздействия превентивных мероприятий на уязвимый период в циклическом развитии эпидемического процесса. *Вестник РАМН*. 2021; 76(1):20–7. DOI: 10.15690/vramn1349.

### References

1. Popova A.Yu., Kutyrev V.V., editors. [Provision of Epidemiological Welfare in Natural Plague Foci in the Territory of CIS Countries and Mongolia under Current Conditions]. Izhevsk: "Print" LLC; 2018. 336 p.
2. [Plague molecular microencapsulated vaccine (PMMV)]. *Bakteriologiya [Bacteriology]*. 2018; 3(1):74–5.
3. Kunitsa T.N. [Plague (Epidemiology, Clinical Presentation, Laboratory Diagnostics, Treatment and Prevention). Guidelines for Physicians]. Moscow: "Pero"; 2021. 184 p.
4. Feldblum I.V. [Risk-Management in the field of vaccine prevention as one of the directions of ensuring epidemiological and biological safety]. *Epidemiologiya i Vaksino profilaktika [Epidemiology and Vaccinal Prevention]*. 2018; 17(5):25–30. DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-25-30.
5. Afonina N.M., Mikheeva I.V. [On the effectiveness of vaccination against infections common to humans and animals, as part of the immunization schedule for epidemic indications in the Russian Federation]. *Epidemiologiya i Vaksino profilaktika [Epidemiology and Vaccinal Prevention]*. 2022; 21(1):37–46. DOI: 10.31631/2073-3046-2022-21-1-37-46.
6. Sun W., Roland K.L., Curtiss R. Developing live vaccines against *Yersinia pestis*. *J. Infect. Dev. Ctries*. 2014; 5(9):614–27.
7. Kosilko S.A., Balakhonov S.V., Shchuchinov L.V., Mishchenko A.I., Mikhailov E.P., Madinova N.M., Sbitneva S.V., Tagyzoza S.L., Makin A.A. [Mass vaccination of the population against plague in the Altai Republic against the background of high epidemic risks]. In: Popova A. Yu., editor. [Ensuring Epidemiological

Well-Being: Challenges and Solutions. Materials of the XI Congress of the All-Russian Scientific and Practical Society of Epidemiologists, Microbiologists and Parasitologists. Moscow, November 16–17, 2017]. St. Petersburg: Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology; 2017. P. 130.

8. Shuchinov L.V., Tagyzova S.L. [Specific prevention of plague in the Gorno-Altai high-mountain natural plague focus]. In: Popova A.Yu., editor. [Ensuring Epidemiological Well-Being: Challenges and Solutions. Materials of the XI Congress of the All-Russian Scientific and Practical Society of Epidemiologists, Microbiologists and Parasitologists. Moscow, November 16–17, 2017]. St. Petersburg: Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology; 2017. P. 243.

9. Popova A.Yu., Kutyrev V.V., editors. [Specific Prevention of Plague: the State and Prospects]. Saratov: "Amirit"; 2021. 304 p.

10. Bugorkova S.A., Shchukovskaya T.N., Mikishis N.I., Klyueva S.N., Kudryavtseva O.M., Kravtsov A.L., Goncharova A.Yu., Kozhevnikov V.A., Sandzhiev D.N., Konusheva S.V., Savchenko S.P., Bembeeva E.S., Shcherbakova S.A., Kutyrev V.V. [Comprehensive immunological study of persons vaccinated with live plague vaccine living on the territory of the Pre-Caspian sandy foci of the plague in the Republic of Kalmykia]. *Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika [Epidemiology and Vaccinal Prevention]*. 2018; 17(3):38–50. DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-3-38-50.

11. Klyueva S.N., Bugorkova S.A., Shchukovskaya T.N., Sandzhiev D.N., Konusheva S.V., Savchenko S.P., Khasykova B.A., Shcherbakova S.A. [Evaluation of humoral and cellular immunity level among persons living in the Caspian natural sandy focus territory after anti-plague revaccination]. *Meditsinskaya Immunologiya [Medical Immunology (Russia)]*. 2018; 20(2):241–50. DOI: 10.15789/1563-0625-2018-2-241-250.

12. Korytov K.M., Dubrovina V.I., Voytkova V.V., Pyatidesyatnikova A.B., Glushkov E.A., Akimova I.S., Ondar N.V., Salchak L.K., Saydy A.A., Orteney Yu.K., Balakhonov S.V.

[Efficiency of human plague vaccination in tuvinian natural plague focus. Message 2: dynamics of immune status indicators after re-vaccination]. *Acta Biomedica Scientifica*. 2021; 6(5):44–56. DOI: 10.29413/ABS.2021-6.5.5.

13. Kudryavtseva O.M., Bugorkova S.A., Kozhevnikov V.A., Yashechkin Yu.I., Kravtsov A.L., Klyueva S.N., Shchukovskaya T.N. [Indicators of immunological monitoring of persons vaccinated against plague]. Certificate of state registration of the database No. 2019620831 dated May 23, 2019.

14. Bugorkova S.A., Klyueva S.N., Kudryavtseva O.M., Toporkov V.P., Shchukovskaya T.N., Kravtsov A.L., Mikshis N.I., Tarasov M.A., Shcherbakova S.A., Kutyrev V.V. [Immunologic monitoring over people vaccinated against plague in Caspian sand natural focus in order to assess and manage health risks]. *Analiz Riska Zdoroviyu [Health Risk Analysis]*. 2020; (4):121–9. DOI: 10.21668/health.risk/2020.4.14.

15. Savilov E.D. [Management of the incidence of infectious diseases by applying preventive measures in the weakest period in its cyclicity]. *Vestnik Rossijskoj Akademii Meditsinskikh Nauk [Annals of the Russian Academy of Sciences]*. 2021; 76(1):20–7. DOI: 10.15690/vramn1349.

#### Authors:

Kudryavtseva O.M., Goncharova A.Yu., Kozhevnikov V.A., Bugorkova S.A. Russian Research Anti-Plague Institute "Microbe". 46, Universitetskaya St., Saratov, 410005, Russian Federation. E-mail: rusrapi@microbe.ru.

#### Об авторах:

Кудрявцева О.М., Гончарова А.Ю., Кожевников В.А., Бугоркова С.А. Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб». Российская Федерация, 410005, Саратов, ул. Университетская, 46. E-mail: rusrapi@microbe.ru.