

Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, М.В. Федосеенко^{1, 2}, Ф.Ч. Шахтактинская^{1, 2}, Т.А. Калюжная^{1, 2}, М.А. Солошенко¹, С.В. Толстова¹, А.М. Сельвян¹, Т.Е. Привалова^{1, 2}, С.Д. Тимошкова², А.А. Мельникова⁴, А.В. Горелов⁵, А.А. Плоскирева⁵, И.З. Мустафина⁴, Е.В. Мелехина⁵, Д.В. Усенко⁵, Ж.Б. Понежева⁵, Х.Г. Омарова⁵

¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ № 2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

³ Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Российская Федерация

⁴ Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Москва, Российская Федерация

⁵ ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Российская Федерация

Эффективность и безопасность иммунизации пептидной вакциной для профилактики инфекции, вызванной SARS-CoV-2: проспективное исследование среди медицинских работников

Контактная информация:

Федосеенко Марина Владиславовна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела разработки научных подходов к иммунизации пациентов с отклонениями в состоянии здоровья и хроническими болезнями НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ № 2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1, тел.: +7 (499) 137-01-97, e-mail: titovamarina@mail.ru

Статья поступила: 24.01.2022, принята к печати: 24.03.2022

Пандемия, вызванная новой коронавирусной инфекцией, по-прежнему является одной из ключевых проблем здравоохранения и представляет серьезную угрозу для всей планеты. В настоящее время в Российской Федерации, как и во всех странах, продолжается активная иммунизация против коронавирусной инфекции нового типа. Вакцинация является важнейшей компонентой в комплексной программе профилактики заболевания COVID-19 и контроля над данной инфекцией. Массовая иммунизация населения способна предотвратить как обращения за медицинской помощью, так и госпитализации в условиях высокой заболеваемости COVID-19 и, тем самым, снизить нагрузку на систему здравоохранения. Несмотря на сохраняющиеся сложности в борьбе с пандемией, вызванной SARS-CoV-2, на сегодняшний день вакцинопрофилактика является самым действенным методом защиты от данной инфекции. В условиях экстренного разрешения использования вакцин против новой коронавирусной инфекции, меняющейся эпидемиологической ситуации и широкой вариативности разных типов применяемых вакцин клинические исследования эффективности различных профилактических прививок в разных регионах мира чрезвычайно актуальны. По мере развития пандемии всем странам потребуются постоянно обновляющиеся данные об эффективности вакцин для решения новых проблем, таких как ослабление поствакцинальной защиты, появление новых штаммов вируса SARS-CoV-2 и необходимость использования других профилактических мер по смягчению действия пандемии.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, COVID-19, вакцинация, пептидная вакцина, профилактика

Для цитирования: Намазова-Баранова Л.С., Федосеенко М.В., Шахтактинская Ф.Ч., Калюжная Т.А., Солошенко М.А., Толстова С.В., Сельвян А.М., Привалова Т.Е., Тимошкова С.Д., Мельникова А.А., Горелов А.В., Плоскирева А.А., Мустафина И.З., Мелехина Е.В., Усенко Д.В., Понежева Ж.Б., Омарова Х.Г. Эффективность и безопасность иммунизации пептидной вакциной для профилактики инфекции, вызванной SARS-CoV-2: проспективное исследование среди медицинских работников. *Вопросы современной педиатрии*. 2022;21(2):83–94. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i2.2386>

ОБОСНОВАНИЕ

Инфекция, вызванная SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus 2), продолжает свое шествие по земному шару. По состоянию на январь 2022 г. глобальная пандемия коронавирусной болезни (COVID-19) стала причиной заражения более 330 млн человек и унесла жизни более 5,5 млн с момента ее

возникновения в конце 2019 г. [1]. На долю Российской Федерации приходится более 10,8 млн случаев заболевания COVID-19 и 323 тыс. смертей [2].

Коронавирусы семейства *Coronaviridae*, встречающиеся в человеческой популяции и являющиеся причиной острых респираторных инфекций, периодически вызывают вспышки тяжелых болезней, в частности

тяжелого острого респираторного синдрома (возбудитель — SARS-CoV) или ближневосточного респираторного синдрома (возбудитель — MERS-CoV). Новый коронавирус SARS-CoV-2, представитель рода *Betacoronavirus*, по сравнению с его предшественниками SARS-CoV и MERS-CoV, способен очень быстро передаваться от человека к человеку, а летальность от этого вируса превосходит смертность от вируса гриппа в 30–40 раз [3].

SARS-CoV-2 — это сферический вирус в оболочке с тремя структурными белками, представленными в липидном бислое: шиповидный гликопротеин, мембранный белок и белок оболочки. Нуклеокапсидный белок связан с мембранным белком в комплексе с геномом РНК вируса. SARS-CoV-2 вызывает мультиорганный поражение. Роль рецептора для SARS-CoV-2 выполняет ангиотензинпревращающий рецептор 2-го типа ACE2, экспрессируемый клетками тканей различных органов и систем — легких, кишечника, почек, сосудов, а также слизистой оболочкой ротовой полости. Это объясняет и разнонаправленное действие вируса, и то, что запускаемое им иммунное воспаление поражает разные органы-мишени (не только легкие). Этим же объясняется широкий круг возможных сценариев течения новой коронавирусной болезни — от абсолютно бессимптомного носительства до крайне тяжелого течения с поражением различных органов и систем и с летальным исходом [4].

Особенности генома индивидуума способствуют восприимчивости и реакции на вирусную инфекцию. Результаты международного сотрудничества глобальной сети исследователей по изучению роли генетики человека в патогенезе инфекции SARS-CoV-2 и тяжести COVID-19 позволили установить 13 значимых геномных

локусов, которые связаны с повышенной восприимчивостью к инфекции SARS-CoV-2 или тяжелыми проявлениями COVID-19 [5]. Некоторые из этих локусов соответствуют ранее задокументированным ассоциациям с легкими или аутоиммунными и воспалительными заболеваниями. Один из них связан с предрасположенностью к заболеванию COVID-19 и перекрывает *SLC6A20*, который кодирует переносчик аминокислоты, взаимодействующий с ACE2. Менделевский рандомизационный анализ подтверждает причинно-следственную роль курения и индекса массы тела (ИМТ) с тяжелым течением COVID-19, но не подтверждает связь с диабетом 2-го типа [5].

Отсутствие корреляции между уровнем нейтрализующих антител и тяжестью перенесенной болезни может свидетельствовать о неучтенных эффектах клеточного иммунитета, а быстрое, в течение 2–4 мес после окончания болезни, исчезновение антител диктует необходимость вакцинировать в том числе и переболевших. Нельзя забывать и о том, что далеко не все антитела играют роль нейтрализующих. Кроме того, и в этом вопросе, как и при обсуждении других аспектов COVID-19, имеются очевидные половозрастные, межэтнические и межрасовые различия, в том числе у лиц с различным ИМТ и статусом курильщика [6].

Факторами риска тяжелого течения COVID-19, госпитализации и смерти признаны возраст, мужской пол и более высокий ИМТ [6–8]. На самых ранних этапах изучения эпидемиологии заболевания, вызванного инфекцией SARS-CoV-2, экспертами оценивались факторы, связанные с высоким риском тяжелого течения и смертности по причине COVID-19. В частности,

Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, Marina V. Fedoseenko^{1, 2}, Firuza Ch. Shakhtakhtinskaya^{1, 2}, Tatiana A. Kaliuzhnaia^{1, 2}, Margarita A. Soloshenko¹, Svetlana V. Tolstova¹, Arevaluis M. Selvyan¹, Tatiana E. Privalova^{1, 2}, Snezhana D. Timoshkova², Albina A. Melnikova⁴, Aleksandr V. Gorelov⁵, Antonina A. Ploskireva⁵, Iliina Z. Mustafina⁴, Elena V. Melekhina⁵, Denis V. Usenko⁵, Zhanna B. Ponezheva⁵, Khadizhat G. Omarova⁵

¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Belgorod National Research University, Belgorod, Russian Federation

⁴ Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russian Federation

⁵ Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russian Federation

Efficacy and Safety of Peptide Vaccine in Prevention of SARS-CoV-2 Infection: Prospective Study among Healthcare Professionals

The pandemic caused by the new coronavirus infection remains the topical health issue and constitutes serious threat to the entire world. Nowadays, active immunization against new type of coronavirus infection continues in Russian Federation and in all other countries. Vaccination is the crucial component in comprehensive program for COVID-19 prevention and control. Mass immunization of population can prevent both admissions and hospitalization in conditions of high incidence of COVID-19 and thereby reduce the burden on the health system. Despite the remaining complications in combating the SARS-CoV-2 pandemic, preventive vaccination is by far the most effective method for protection against this infection. Clinical studies on the efficacy of various preventive vaccinations in different regions of the world are extremely relevant especially under conditions of the emergency use authorization for vaccines against new coronavirus infection, the changing epidemiological situation, and the wide variability of different types of vaccines. All countries will need continuously updated data on vaccine efficacy to address new challenges such as weakening post-vaccine protection, new SARS-CoV-2 strains, and need for other preventive measures to mitigate the pandemic.

Keywords: coronavirus disease, COVID-19, vaccination, peptide vaccine, prevention

For citation: Namazova-Baranova Leyla S., Fedoseenko Marina V., Shakhtakhtinskaya Firuza Ch., Kaliuzhnaia Tatiana A., Soloshenko Margarita A., Tolstova Svetlana V., Selvyan Arevaluis M., Privalova Tatiana E., Timoshkova Snezhana D., Melnikova Albina A., Gorelov Aleksandr V., Ploskireva Antonina A., Mustafina Iliina Z., Melekhina Elena V., Usenko Denis V., Ponezheva Zhanna B., Omarova Khadizhat G. Efficacy and Safety of Peptide Vaccine in Prevention of SARS-CoV-2 Infection: Prospective Study among Healthcare Professionals. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2022;21(2):83–94. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i2.2386>

одно из первых выполненных проспективных обсервационных когортных исследований продемонстрировало наиболее высокую распространенность смертности от инфекции, вызванной SARS-CoV-2, среди больных сахарным диабетом, пациентов, страдающих хронической сердечно-сосудистой, бронхолегочной патологией, ожирением, хроническими заболеваниями почек и неврологическими нарушениями, деменцией, злокачественными новообразованиями и др. [8]. Кроме того, в сравнении с людьми белой этнической принадлежности чернокожие и выходцы из Южной Азии подвергались более высокому риску тяжелого течения новой коронавирусной инфекции.

Сахарный диабет признается фактором наибольшего риска быстрого прогрессирования и негативного прогноза COVID-19. Один из важных механизмов этого явления заключается в хроническом воспалении, которое может способствовать цитокиновому шторму, являющемуся причиной тяжелых случаев пневмонии при COVID-19 и приводящему к смерти пациентов. Одними из наиболее часто повышенных показателей хронического воспаления являются такие биомаркеры, как интерлейкин-6 (IL-6), С-реактивный белок, ферритин, индекс свертывания крови, D-димер в сыворотке крови [9, 10].

Стратегия иммунизации

Настоящая пандемия поставила перед общественным здравоохранением всех стран мира актуальную задачу — создать эффективные терапевтические и профилактические препараты против новой коронавирусной инфекции. Весь мир с нетерпением ожидал эффективную защиту от новой коронавирусной инфекции в виде современных вакцин.

С первых дней расшифровки генома возбудителя SARS-CoV-2 12 января 2021 г. началась разработка, а через несколько месяцев и первый выпуск профилактических вакцин в зависимости от инновационных и производственных возможностей, которые разнятся от страны к стране. На момент подготовки статьи 10 вакцин с подтвержденным уровнем безопасности и эффективности разрешены к применению Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) и включены в «Список экстренного применения» (Emergency Use Listing; EUL), еще 33 вакцины получили разрешения на экстренное применение от национальных регуляторных органов в различных государствах мира. В настоящее время уже 17,5 млрд доз вакцины против инфекции, вызванной SARS-CoV-2, введено по всему миру [11]. Активно используются вакцины разнообразных типов: векторные вакцины, вакцины на основе мРНК, инактивированные и пептидные вакцины и др.

Европейской технической консультативной группой экспертов по иммунизации (ЕТКГЭ) в ноябре 2020 г. была создана дорожная карта по определению приоритетных групп населения для вакцинации против COVID-19. Целями данной стратегии являются прямое снижение заболеваемости и смертности от COVID-19 и сокращение передачи инфекции, поддержание функционирования органов здравоохранения и других служб жизнеобеспечения [12, 13]. Приоритетными направлениями профилактики в условиях недостаточного количества вакцин стали группы лиц, подверженных значительно более высокому риску тяжелых форм заболевания и смерти, а также работники определенных профессий, подвергающиеся высокому риску заражения и распространения инфекции, вызванной SARS-CoV-2. В первую очередь вакцинация должна проводиться людям в возрасте

60 лет и старше; работникам медицинских, образовательных организаций, социального обслуживания и многофункциональных центров; пациентам с хроническими заболеваниями, в том числе с заболеваниями бронхолегочной системы, сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом и ожирением.

В Российской Федерации на основании приказа Минздрава России от 03.02.2021 № 47н «О внесении изменений в календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям» вакцинация против коронавирусной инфекции нового типа была внесена в перечень профилактических прививок Приложения № 2 к приказу Минздрава России от 21.03.2014 № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» (с последними изменениями от 03.02.2021 № 47н). Для рутинной вакцинации могут быть использованы вакцины против коронавирусной инфекции отечественных производителей, которые различаются технологией производства, условиями хранения и транспортирования, а также схемой введения. В утвержденном Минздравом России 6 декабря 2021 г. приказе № 1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» вакцинация против коронавирусной инфекции рекомендована в первую очередь для людей старше 60 лет и лиц с высоким профессиональным риском заражения вирусом SARS-CoV-2.

На территории Российской Федерации для специфической профилактики COVID-19 у взрослых лиц на момент подготовки статьи зарегистрированы следующие вакцины:

- комбинированная векторная вакцина («Гам-КОВИД-Вак»), дата регистрации: 11.08.2020;
- комбинированная векторная вакцина («Гам-КОВИД-Вак-Лио»), дата регистрации: 25.08.2020;
- вакцина на основе пептидных антигенов («ЭпиВакКорона»), дата регистрации: 13.10.2020;
- вакцина коронавирусная инактивированная цельновирионная концентрированная очищенная («КовиВак»), дата регистрации: 19.02.2021;
- вакцина на основе пептидных антигенов («ЭпиВакКорона-Н»), дата регистрации: 26.08.2021;
- вакцина для профилактики COVID-19 («Спутник Лайт»), дата регистрации: 06.05.2021.

Вакцинация, как единственная надежная защита от вируса SARS-CoV-2, предназначена для выработки специфической иммунологической защиты и направлена на профилактику осложнений данного заболевания не только у здоровых людей, но в первую очередь у лиц из групп высокого риска заражения и тяжелого течения COVID-19 — учителей, медицинских работников, людей преклонного возраста и пациентов, страдающих хроническими заболеваниями.

Хотя вакцины признаны высокоэффективными в ходе клинических и наблюдательных исследований, определенный риск заболевания COVID-19 у привитых остается [14, 15].

Эффективность проводимой вакцинации против инфекции, вызванной SARS-CoV-2, может отличаться в зависимости от целого ряда факторов: типа вакцины и количества доз, возраста, особенностей состояния здоровья, профессии, географического региона и уровня заболеваемости [14]. В частности, масштабное проспективное популяционное когортное исследование, проведенное в Великобритании среди 17 млн взрослых, позволило прогнозировать алгоритмы для

оценки риска смертности и госпитализации, вызванных COVID-19 [15]. Наиболее значимыми факторами риска признаны возраст, пол, этническое происхождение, ИМТ, ряд сопутствующих заболеваний и уровень инфицирования SARS-CoV-2. Заболеваемость инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, ставшей причиной смерти, увеличивалась с возрастом, регистрировалась чаще у мужчин с индийским и пакистанским этническим происхождением в условиях социальных ограничений. Коэффициенты риска по конкретным причинам были самыми высокими для пациентов с синдромом Дауна (увеличение в 12,7 раза), трансплантацией почек (в 8,1 раза), серповидноклеточной анемией (в 7,7 раза), проживанием в доме престарелых (в 4,1 раза), химиотерапией (в 4,3 раза), у больных ВИЧ/СПИД (в 3,3 раза), циррозом печени (в 3,0 раза), неврологическими заболеваниями (в 2,6 раза), после перенесенной трансплантации костного мозга и солидных органов (в 2,5 раза), страдающих деменцией (в 2,2 раза) и болезнью Паркинсона (в 2,2 раза). Другие состояния высокого риска тяжелого течения COVID-19 (от 1,2 до 2,0-кратного увеличения) включали хроническую болезнь почек, рак крови, эпилепсию, хроническую обструктивную болезнь легких, ишемическую болезнь сердца, инсульт, фибрилляцию предсердий, сердечную недостаточность, тромбоэмболию, заболевания периферических сосудов и диабет 2-го типа [15].

Во всем мире даже после разрешенного широкого применения вакцин против новой коронавирусной инфекции проводится большое число исследований с использованием вакцин различного типа. Их целью является оценка эффективности вакцинации в реальных (полевых) условиях, что позволяет получить знания, ограниченные в ходе регистрационных клинических исследований (включая эффективность в различных группах населения, против новых штаммов возбудителя, продолжительность защитного действия вакцины). Наиболее реалистичными для наблюдения за клиническими исходами в большинстве условий признаются симптоматические и тяжелые заболевания. При этом потенциально защищенным считается привитой через 7–14 дней после введения второй дозы вакцины — по завершении периода, необходимого для формирования защиты большинством видов вакцин [14].

Эффективность вакцинации может отличаться в отношении разных исходов (конечных точек) заболевания, а также при появлении новых штаммов вируса. Кроме того, необходимо принимать во внимание существенные вопросы организации вакцинопрофилактики, например эффективность незавершенной схемы введения, интервалы между введением доз вакцины, а также взаимозаменяемость различных вакцинных препаратов. Эффективность вакцин в ходе смены циркулирующих штаммов вируса SARS-CoV-2 может быть снижена. Наконец, оценка продолжительности защиты после вакцинации требует более долгосрочных исследований [14].

Российская пептидная вакцина против новой коронавирусной инфекции

Вакцина на основе пептидных антигенов «ЭпиВакКорона» представляет собой химически синтезированные пептидные антигены S-белка вируса SARS-CoV-2, конъюгированные с белком-носителем и адсорбированные на алюминийсодержащем адъюванте (алюминия гидроксиде). Способ введения: двукратно с интервалом 21 день в дозе 0,5 мл внутримышечно.

Согласно опубликованным данным исследования ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, пептид-

ная вакцина имеет низкую реактогенность, является иммуногенной и безопасной [16]. В исследовании приняли участие добровольцы в возрасте 18–60 лет, вакцину вводили внутримышечно дважды, с интервалом 21 день между инъекциями. Все местные реакции на введение вакцины были умеренными, наиболее часто отмечались жалобы на кратковременную боль в месте инъекции. Признаков развития местных или системных побочных реакций не было.

Ранее результаты доклинического исследования продемонстрировали дозозависимую иммуногенность, ускорение элиминации вируса, предотвращение развития пневмонии у животных [17].

Цель исследования

Проанализировать эффективность и безопасность иммунизации пептидной вакциной против инфекции, вызванной SARS-CoV-2, среди медицинских работников.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании на базе НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Министерства науки и высшего образования РФ участвовали 100 человек в возрасте старше 18 лет, получившие полный курс иммунизации пептидной вакциной для профилактики новой коронавирусной инфекции за период с 4 февраля по 31 мая 2021 г. Согласно инструкции к препарату, вакцинация проводилась двукратно, с интервалом 21 день. Всех прививаемых перед вакцинацией обследовали методом ПЦР на наличие вируса SARS-CoV-2 в биологическом материале, полученном из верхних дыхательных путей (мазок из зева и носа), а также определяли наличие постинфекционных антител к вирусу. Исследование антител проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) с определением антител класса IgG к смеси рекомбинантных нуклеокапсидных и спайковых белков SARS-CoV-2 anti-SARS-CoV-2 (COVID-19). Использовалась тест-система SARS-CoV-2-IgG-Вектор производства ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор», позволяющая подтвердить наличие антител, индуцируемых в ответ на вакцинный препарат «ЭпиВакКорона».

Критерии включения:

- возраст от 18 лет;
- отрицательный результат ПЦР-теста на наличие вируса SARS-CoV-2 за последние 3 суток до включения в исследование;
- добровольное согласие на сбор анамнеза, проведение вакцинации, забор сывороточной крови для проведения исследования и заполнение опросника для наблюдения в поствакцинальном периоде.

Критерии исключения:

- положительный результат ПЦР-исследования;
- уровень постинфекционных антител к вирусу SARS-CoV-2 выше защитного;
- ранее проведенная вакцинация против коронавирусной инфекции;
- вакцинация любой вакциной в течение последних 30 дней перед введением исследуемой вакцины;
- лабораторно подтвержденный случай заболевания, вызванный новой коронавирусной инфекцией, возникший в период неоконченной схемы вакцинации.

Продолжительность исследования

Исследование проведено в период с 1 февраля по 31 октября 2021 г. до момента смены уханьского типа вируса SARS-CoV-2 на штамм «дельта».

Целевые показатели исследования

После завершения курса вакцинации на 45-й день от даты введения первой дозы проводилось исследование иммунологической эффективности вакцинации методом ИФА с использованием тест-системы SARS-CoV-2-IgG-Вектор (производитель — ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора) на наличие поствакцинальных антител с определением коэффициента позитивности (КП). Значения измерения ниже 0,8 КП означали отсутствие антител; значения в пределах 0,8–1,2 — пограничный результат; КП выше 1,2 расценивался как наличие иммунологической защиты.

Клиническая эффективность иммунизации оценивалась в процентном соотношении случаев заболевания COVID-19 среди общего количества вакцинированных участников. Максимальный период наблюдения за двукратно привитыми составил 5 мес и приходился на период второй и третьей волн пандемии, характеризующийся циркуляцией различных штаммов SARS-CoV-2 («альфа», «бета» и «гамма»). На основании рекомендации ВОЗ по оценке эффективности вакцин против COVID-19 иммунизированный считается потенциально защищенным только через 7–14 дней после введения второй дозы вакцины — т.е. через промежуток времени, необходимым для обеспечения защиты большинством вакцин [14].

В группе иммунизированных также проводилась оценка переносимости вакцинации на основании анализа клинических данных, включая наличие жалоб или нарушения здоровья в течение 7 дней поствакцинального периода, по специально разработанной анкете-опроснику.

Дополнительные показатели исследования

Среди всех вакцинированных проводился сбор анамнестических данных по наличию хронических заболеваний, оценивался ИМТ, вакцинальный анамнез в отношении прививок против пневмококковой инфекции и сезонной против гриппа, а также осуществлялся ряд биохимических исследований с определением в крови следующих показателей: тропонин, D-димер, липопротеиновый профиль, гликированный гемоглобин, pro-BNP, ферритин, IL-6.

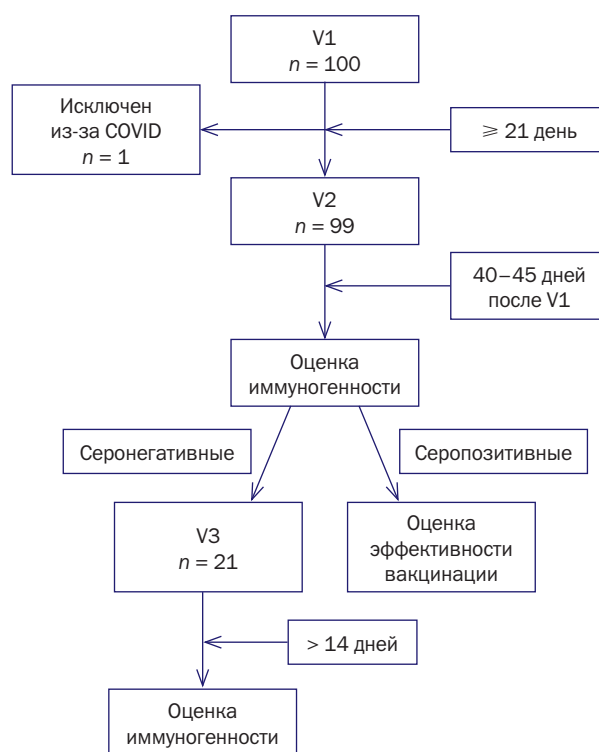
Условия проведения

Исследование выполнено на базе НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Министерства науки и высшего образования РФ (г. Москва).

При первом посещении после ознакомления с информацией о научном исследовании все пациенты имели возможность задать исследователям возникшие у них вопросы, касающиеся предупреждаемой инфекции, применяемой вакцины, процесса выполнения вакцинации и организации исследования. После получения ответов и разъяснений участники исследования подписали добровольное информированное согласие на проведение вакцинации согласно Приложению к приказу Минздравсоцразвития России № 19н. Далее был проведен забор венозной крови для исследования биохимических показателей. Перед каждой вакцинацией все пациенты прошли физикальный осмотр врача с термометрией, измерением сатурации и артериального давления. После выполненной прививки участники исследования находились под наблюдением врача в течение 30 мин. Первая вакцинация проводилась в день первичного посещения клиники, вторая выполнялась через 21 или более дней после первой. Через 40–45 дней после введения первой дозы вакцины у получивших ее двукратно

Рис. 1. Дизайн исследования

Fig. 1. Study design



был осуществлен забор венозной крови для определения титра специфических антител к антигенам вакцины. Привитым с пограничным уровнем поствакцинальных антител или их отсутствием вводилась третья доза вакцины с повторным забором венозной крови через 14 дней для оценки иммуногенности. В течение всего периода исследования участники находились в контакте с исследователем с целью мониторинга переносимости вакцинации и оценки ее эпидемиологической эффективности.

В ходе статистической обработки данных все привитые были поделены на группы мужчин и женщин, а также выделены две возрастные группы — от 19 до 60 лет и от 61 до 90 лет.

Дизайн исследования представлен на рис. 1.

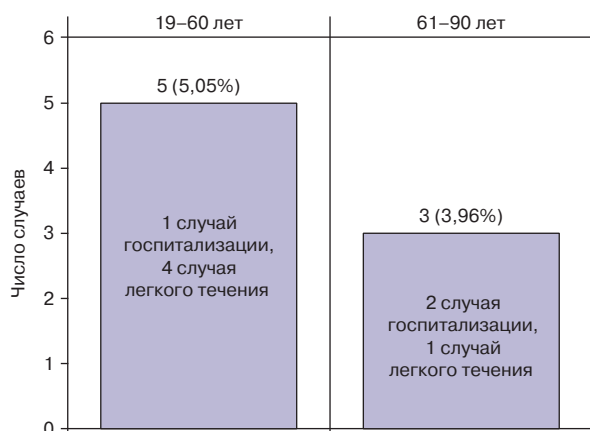
Статистический анализ

Статистический анализ был выполнен с использованием модулей matplotlib, scipy, pandas и numpy в Python версии 3.8 и 3.3 с Anaconda. Количественные показатели проверяли на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка (при $n < 50$) и Колмогорова – Смирнова (при $n \geq 50$). Во всех случаях распределение отличалось от нормального, по этой причине мы использовали описание количественных показателей с указанием медианы (25-й; 75-й перцентили).

Сравнение независимых групп проводили при помощи критерия Манна – Уитни (в случае сравнения 2 выборок) и критерия Краскела – Уоллиса (≥ 3 выборок). Для сравнения распределения категориальных признаков использовали критерий хи-квадрат Пирсона и точный критерий Фишера (при числе наблюдений в одной из ячеек таблицы $2 \times 2 \leq 5$). Во всех случаях, когда были проведены множественные сравнения, осуществлялся перерасчет уровня значимости p с применением поправки Бонферрони. Среднегеометрический уровень антител вычисляли после преобразования результатов в логарифмическую шкалу и конвертации обратно в исходную

Рис. 2. Число случаев заболеваний, вызванных SARS-CoV-2, среди привитых разных возрастных групп в период проведения курса вакцинации и после нее

Fig. 2. Number of disease cases caused by SARS-CoV-2 among vaccinated of different age groups during and after vaccination



шкалу с помощью библиотеки *scipy*. Предполагая, что условия асимптотической нормальности были выполнены на преобразованной шкале, мы выполняли сравнения среднегеометрических титров антител с помощью *t*-критерия Стьюдента. Двусторонний доверительный интервал (ДИ) для средневзвешенного значения данных был также рассчитан с использованием *Python*. Проверка гипотез была двусторонней, значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика выборки исследования

В группу вакцинированных были включены 100 взрослых, из которых 100 человек (100%) привиты однократно, 99 (99%) — двукратно, 21 человек (21,0%) получил третью дозу вакцины. Один из привитых, получивший

первую дозу, в течение первых 2 дней заболел типичной формой подтвержденной инфекции COVID-19 и потому был исключен из дальнейшего наблюдения.

Распределение прививаемых по возрасту было следующим: минимальный возраст — 19 лет, максимум — 87 лет. Медиана возраста составила 49,0 года (табл. 1).

Основные результаты исследования

Анализ иммунологической эффективности вакцинации был проведен для лиц разного пола и возраста (см. табл. 1).

После двукратной вакцинации 78 человек выработали защитные титры антител. Неиммунных лиц вакцинировали третьей дозой, после чего у оставшихся 15 из 22 человек обнаружены позитивные результаты. Причем средний уровень был несколько выше у привитых трехкратно в сравнении со стандартно вакцинированными лицами. Среднегеометрический уровень антител после двукратного и трехкратного введения полипептидной вакцины представлен в табл. 1.

Иммунологическая эффективность вакцинации была выше у лиц женского пола. Отмечалась тенденция к выработке более высоких титров антител среди женщин, привитых по стандартной схеме (см. табл. 1). Гендерные различия в иммуногенности наиболее заметны в группе лиц преклонного возраста, привитых по стандартной схеме вакцинации, с более высоким уровнем иммунологического ответа в женской популяции (табл. 2).

Клиническая эффективность иммунизации вакциной «ЭпиВакКорона» среди всех вакцинированных участников составила 91,8% (рис. 2). Заболевших в любой период после завершения курса вакцинации полипептидной вакциной было 8 человек (8,2% от общего числа привитых) — как молодого и зрелого возраста (62,5% среди всех переболевших), так и преклонного возраста (37,5%). Проведенные наблюдения показали, что лица 19–60 лет чаще всего болели в легкой форме, а люди старше 60 лет, в большинстве своем имеющие сопутствующую патологию, перенесли инфекцию в сред-

Таблица 1. Демографическая характеристика групп исследования

Table 1. Demographic characteristics of study groups

	Все	Мужчины	Женщины	<i>p</i> -value
Возраст, median [Q ₁ ; Q ₃]	49,0 [36,5; 7,0]	49,0 [34,8; 67,0]	49,0 [40,0; 66,0]	0,546
ИМТ, median [Q ₁ ; Q ₃]	25,6 [23,4; 29,0]	25,8 [24,4; 27,9]	24,7 [21,7; 29,7]	0,356
Средний геометрический уровень антител (95% ДИ) после V2, КП	5,13 [3,97; 6,63]	4,83 [3,27; 7,13]	5,36 [3,81; 7,54]	0,699
Средний геометрический титр (95% ДИ) после V3, КП, <i>n</i> = 18	5,65 [2,88; 11,1]	7,29 [3,39; 15,67]	4,61 [1,64; 12,96]	0,538

Примечание. ИМТ — индекс массы тела, ДИ — доверительный интервал, КП — коэффициент позитивности.

Note. BMI (ИМТ) — body mass index, CI (ДИ) — confidence interval, DP (КП) — degree of positiveness.

Таблица 2. Среднегеометрический титр антител к COVID-19 в зависимости от возраста и пола

Table 2. Geometric mean titer of antibodies to COVID-19 according to age and gender

Возраст, годы	19–60		<i>p</i> -value
	Мужчины	Женщины	
Уровень антител после V2, median [Q ₁ ; Q ₃]	9,4 [3,3; 15, 2]	9,2 [2,9; 13,4]	0,476
Возраст, годы	61–90		<i>p</i> -value
	Мужчины	Женщины	
Уровень антител после V2, median [Q ₁ ; Q ₃]	3,8 [1,4; 8,9]	11,3 [3,1; 14,5]	0,082

нетяжелой и тяжелой формах, требующих госпитализации и пребывания в стационаре. Смертельных случаев по причине инфекции SARS-CoV-2 среди привитых полипептидной вакциной «ЭпиВакКорона» в период исследования не было.

В частности, спустя неделю после введения первой дозы вакцины заболел вакцинированный из возрастной группы 19–60 лет, в связи с чем он был исключен из дальнейшего наблюдения. Через 10 дней после второй вакцинации новую коронавирусную инфекцию перенес еще один привитой (в легкой форме), после завершения полного курса вакцинации — 7 человек. Среди троих заболевших COVID-19, которым потребовалась госпитализация, двое были привиты трехкратно по причине недостижения защитного уровня антител после стандартной вакцинации.

Анализ уровня поствакцинальных антител и показателя перенесенного COVID-19 после вакцинации продемонстрировал, что в группе не болевших COVID-19 среднегеометрический уровень антител после вакцинации составил 5,17 КП [3,96; 6,76], а в группе перенесших COVID-19 после вакцинации данный показатель был ниже и составил 4,77 КП [1,97; 11,53]. При этом статистически значимые различия выявлены не были ($p = 0,448$) (табл. 3).

Переносимость вакцинации оценивалась большинством привитых как хорошая. Была проведена оценка частоты и спектра развития побочных реакций среди иммунизированных на основе данных опросника в поствакцинальном периоде. Серьезных нежелательных

явлений зарегистрировано не было. Как видно из приведенного ниже графика (рис. 3), побочные проявления после иммунизации имели легкое течение и самостоятельно разрешались в течение 2 сут от момента вакцинации. Наиболее часто ($n = 52$; 52,53%) пациенты жаловались на появление боли в месте введения. Причем данная жалоба при повторном вакцинировании беспокоила гораздо реже ($p = 0,001$).

Повышение температуры тела до фебрильных цифр в поствакцинальном периоде второй вакцинации отмечалось не более чем у 10,1% привитых ($n = 10$) в сравнении с 3% при введении первой дозы вне зависимости от возраста ($V1 p = 0,570$, $V2 p = 0,999$) и наличия сопутствующих заболеваний ($V1 p = 0,549$, $V2 p = 0,999$). Привитые характеризовали лихорадку чаще всего как хорошо поддающуюся действию жаропонижающих препаратов, продолжительностью не более 2 сут после прививки.

При введении первой дозы вакцины наиболее часто встречались местные реакции в виде боли в месте введения и покраснения, в то время как повышение температуры и другие жалобы на изменение общего самочувствия встречались гораздо реже (см. рис. 3).

Проведенные клинические наблюдения показали, что среди лихорадящих как после первой, так и после второй дозы вырабатывался преимущественно низкий уровень антител в сравнении с привитыми без общей реакции в поствакцинальном периоде (табл. 4). Представленные нами результаты свидетельствуют об имеющей место тенденции недостаточной иммуногенности у привитых с системной реакцией после вакцинации.

Таблица 3. Количество случаев заболевания COVID-19 среди привитых и среднегеометрический титр антител к SARS-CoV-2 в различных возрастных группах в зависимости от наличия перенесенной впоследствии инфекции

Table 3. Number of COVID-19 cases and geometric average titer of antibodies to SARS-CoV-2 in different age groups according to the past medical history of infection

Показатель / Перенесенная инфекция SARS-CoV-2 после вакцинации	Все	Не болел COVID-19 после вакцинации	Перенес COVID-19 после вакцинации	p-value	
<i>n</i>	99	89	8		
Возраст, median [Q_1 ; Q_3]	49,0 [36,5; 67,0]	49,5 [35,2; 66,8]	46,0 [40,0; 64,0]	0,968	
Возрастная градация, <i>n</i> (%)	19–60 лет	63 (63,6)	58 (65,2)	5 (62,5)	1,000
	61–80 лет	36 (36,4)	31 (34,8)	3 (37,5)	
Средний геометрический титр (95% ДИ) после V2	8,9 [2,4; 13,8]	5,17 [3,96; 6,76]	4,77 [1,97; 11,53]	0,448	
Средний геометрический титр (95% ДИ) после V3	10,9 [8,8; 11,5]	5,32 [2,63; 10,77]	15,6 [15,6; 15,6]	0,147	

Примечание. ДИ — доверительный интервал.

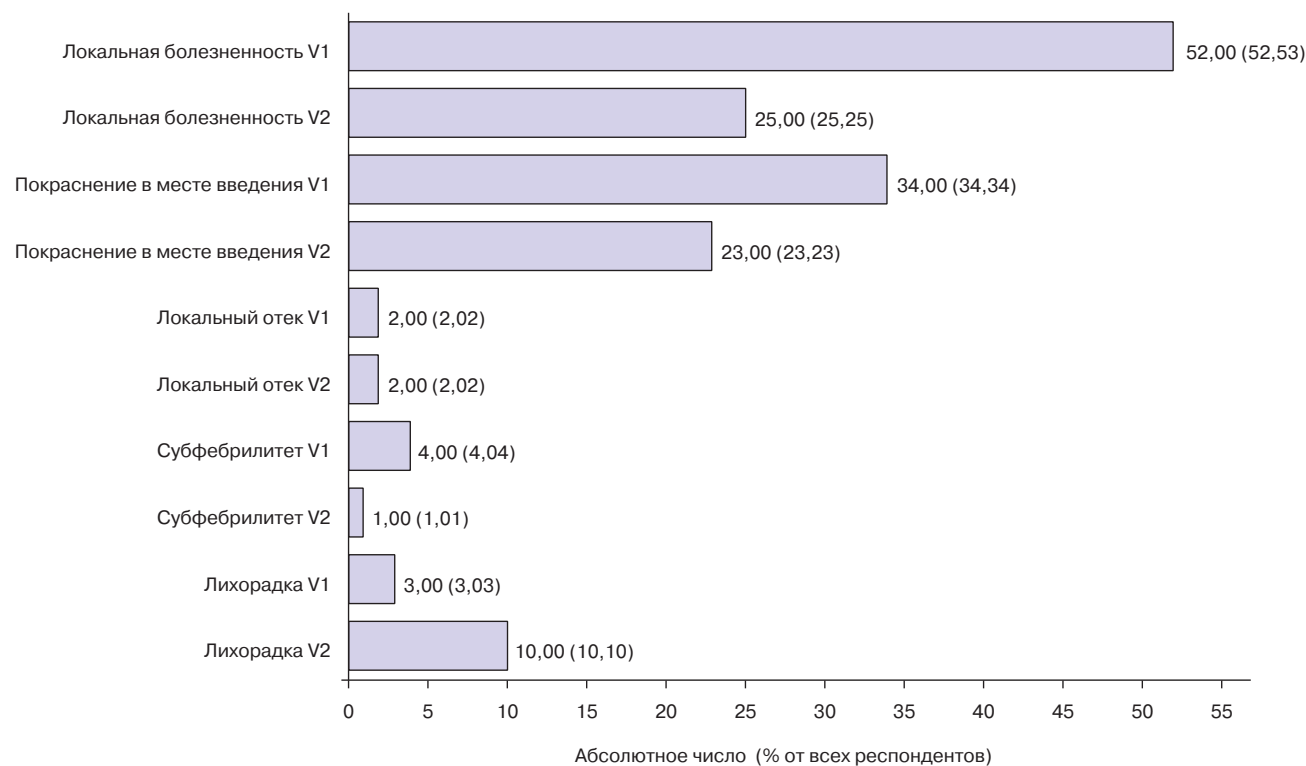
Note. CI (ДИ) — confidence interval.

Таблица 4. Медиана специфических антител после вакцинации в зависимости от повышения температуры в поствакцинальном периоде (после первой и после второй доз)

Table 4. Median of specific antibodies after vaccination depending on temperature in the post-vaccine period (after first and after second doses)

Показатель	Нет лихорадки после V1	Лихорадка только после V1	p-value
Уровень антител после V2, median [Q_1 ; Q_3]	9,3 [2,4; 13,7]	5,5 [5,5; 5,5]	0,704
	Нет лихорадки после V2	Лихорадка только после V2	
Уровень антител после V2, median [Q_1 ; Q_3]	8,9 [2,4; 13,8]	4,8 [1,6; 12,9]	0,317
	Нет лихорадки после V1 и V2	Лихорадка после V1 и V2	
Уровень антител после V2, median [Q_1 ; Q_3]	9,3 [2,4; 14,0]	2,4 [1,8; 3,1]	0,166

Рис. 3. Частота развития побочных проявлений после иммунизации полипептидной вакциной против коронавирусной инфекции, абс. ч., %
Fig. 3. Frequency of adverse events after immunization with polypeptide vaccine against coronavirus infection, abs. ch., %



Дополнительные результаты исследования

Мы провели оценку влияния изменений в биохимическом анализе крови на вакцинальный ответ. Среди изученных показателей только один продемонстрировал статистически значимое влияние в этом отношении (табл. 5). Проведенные исследования выявили, что привитые с уровнем D-димера выше нормы имели более низкие титры поствакцинальных антител в сравнении

с привитыми, лабораторный показатель которых не превышал нормальных значений.

Уровень поствакцинальных антител демонстрировал определенную зависимость от уровня ИМТ обратно пропорциональной направленности. Причем более высокий уровень иммунного ответа установлен среди привитых по стандартной двукратной схеме, имеющих нормальный ИМТ (рис. 4).

Таблица 5. Медиана титра антител к COVID-19 в зависимости от отклонений в биохимическом анализе крови до вакцинации
Table 5. Median titer of antibodies to COVID-19 versus deviations in biochemical blood analysis prior to vaccination

Показатель	D-димер повышен до вакцинации	D-димер в норме	p-value
<i>n</i>	57	39	
Уровень антител после V2, median [Q ₁ ; Q ₃]	5,5 [1,5; 13,4]	10,9 [5,8; 13,8]	0,037
	Гликированный гемоглобин повышен до вакцинации	Гликированный гемоглобин в норме	
Уровень антител после V2, median [Q ₁ ; Q ₃]	10,1 [2,5; 13,8]	8,2 [2,4; 13,4]	0,677
	Ферритин повышен до вакцинации	Ферритин в норме	
Уровень антител после V2, median [Q ₁ ; Q ₃]	10,9 [4,0; 14,8]	6,0 [2,4; 12,7]	0,145
	Тропонин I повышен до вакцинации	Тропонин I в норме	
Уровень антител после V2, median [Q ₁ ; Q ₃]	10,1 [2,9; 13,4]	7,1 [2,0; 14,8]	0,784
	pro-BNP повышен до вакцинации	pro-BNP в норме	
Уровень антител после V2, median [Q ₁ ; Q ₃]	9,4 [2,4; 13,7]	6,0 [2,0; 10,6]	0,405

Интересно отметить статистически значимую разницу более высоких показателей поствакцинальных антител среди прошедших сезонную иммунизацию против гриппа в 2020 г. — в отличие от не привитых гриппозной вакциной (рис. 5). Зависимость прослеживается только в группе двухдозовой вакцинации.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В ходе проведенного исследования была отмечена высокая клиническая эффективность иммунизации среди привитых по стандартной схеме.

Результаты наблюдения продемонстрировали, что среди немногочисленных случаев заболеваний COVID-19 у привитых люди молодого и зрелого возраста чаще всего болели в легкой форме, а люди старше 60 лет, в большинстве своем имеющие сопутствующую патологию, перенесли инфекцию в среднетяжелой и тяжелой формах.

Более высокая иммунологическая эффективность продемонстрирована среди лиц женского пола, она характеризуется обратно пропорциональной зависимостью от возраста и ИМТ. Особенно заметные гендерные различия уровня специфических антител после вакцинации отмечались в группе людей преклонного возраста.

У большинства вакцинированных взрослых наблюдалась хорошая переносимость иммунизации. Серьезных нежелательных явлений не зарегистрировано. Побочные проявления после вакцинации отличались непродолжительностью, нестойкостью и полным исчезновением в первые 1–2 сут после их развития и не оказали негативного влияния на течение хронического заболевания.

Резюме дополнительного результата исследования

При оценке влияния изменений в биохимическом анализе крови на вакцинальный ответ было выявлено, что лица с уровнем D-димера выше нормы имели более низкие титры поствакцинальных антител в сравнении с привитыми, лабораторный показатель которых не превышал нормальных значений.

Заранее привитые против сезонного гриппа взрослые выявили достоверно более высокий уровень специфических антител против SARS-CoV-2 в результате стандартной схемы вакцинации в сравнении с не привитыми противогриппозными вакцинами. Подобной зависимости уровня поствакцинальных антител к коронавирусной инфекции от проведенной ранее пневмококковой вакцинации установлено не было.

Ограничения исследования

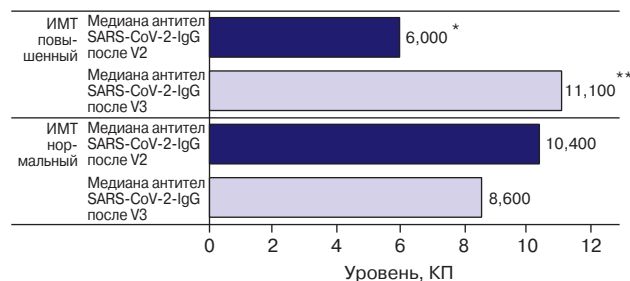
Лимитированное число участников исследования не позволило продемонстрировать статистически значимые различия гендерного, возрастного влияния на эффективность вакцинации против новой коронавирусной инфекции. Отсутствие контрольной группы в дизайне исследования также можно признать ограничением исследования. При проведении статистического анализа иммуногенности не учитывались нарушения графика вакцинации. Характеристика привитых с различными формами хронических заболеваний по причине ограниченного числа участников не позволила определить особенности иммунного ответа в зависимости от наличия и типа хронической патологии.

Интерпретация результатов исследования

Полученные в нашем исследовании результаты полевой эффективности полипептидной вакцины против

Рис. 4. Медиана антител SARS-CoV-2-IgG в зависимости от индекса массы тела

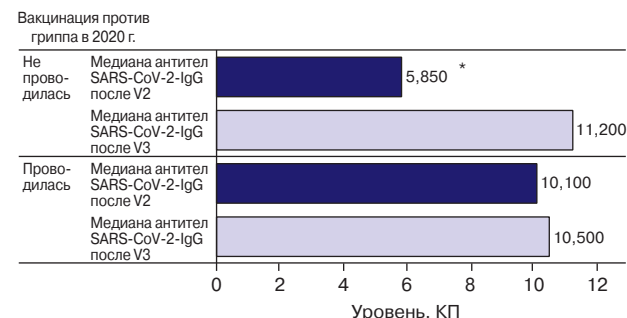
Fig. 4. Median of antibodies to SARS-CoV-2-IgG according to body mass index



Примечание. <*, **> — $p > 0,05$ в сравнении с соответствующими данными в группе привитых с высоким ИМТ в сравнении с привитыми с нормальным ИМТ. * $p = 0,592$, сравнение медианы антител после V2 в группе с высоким и в группе с нормальным ИМТ. ** $p = 0,093$, сравнение медианы антител после V3 в группе с высоким и в группе с нормальным ИМТ. *Note.* <*, **> — $p > 0,05$ compared to relevant data in the vaccinated group with high BMI versus vaccinated with normal BMI. * $p = 0.592$, comparison of median of antibodies after V2 in high and normal BMI groups. ** $p = 0.093$, comparison of median of antibodies after V3 in high and normal BMI groups.

Рис. 5. Уровень антител против инфекции, вызванной SARS-CoV-2, среди привитых и не привитых против гриппа в 2020 г.

Fig. 5. Level of antibodies against SARS-CoV-2 infection among vaccinated and non-vaccinated against influenza in 2020



Примечание. <*> — $p < 0,05$ в сравнении с привитыми против гриппа. *Note.* <*> — $p < 0.05$ compared with vaccinated against influenza.

новой коронавирусной инфекции у взрослых совпадают в среднем с опубликованными данными, демонстрирующими высокий уровень эффективности современных прививок против различных проявлений инфекции, вызванной SARS-CoV-2, в разных группах населения, в том числе у людей преклонного возраста [15, 18–21]. В частности, ряд последних исследований, проведенных в Великобритании, демонстрируют эффективность двух доз вакцин в отношении симптоматического заболевания COVID-19 с вариантом «дельта» на уровне 65–95% с более высокими показателями защиты от тяжелого течения инфекции, включая госпитализацию и смерть [22].

В исследовании прогнозирования риска смертельных исходов COVID-19 J. Hippisley-Cox и соавт. удалось установить наиболее весомые предикторы, связанные с тяжелым течением инфекции, вызванной SARS-CoV-2, среди которых обозначен высокий ИМТ и мужской пол [15].

Установленные гендерные различия уровня поствакцинальных антител подтверждаются данными о более высокой продукции S1-специфического IgG-ответа у женщин старше 40 лет по сравнению с мужчинами и молодыми женщинами [6]. Косвенно об этом может свидетельствовать неоднократно регистрируемое более тяжелое течение COVID-19 у лиц мужского пола в сравнении с женщинами [23, 24].

По данным метаанализа [25], женщины обладают большей способностью вырабатывать гуморальные иммунные реакции по сравнению с мужчинами, что может иметь важные последствия для разработки стратегий вакцинации против COVID-19.

Ранее сообщалось о половых различиях, которые могут объяснять преимущество женщин при COVID-19 на основании целого ряда иммунологических особенностей. Женщины обладают большей способностью вырабатывать гуморальные иммунные реакции по сравнению с мужчинами, а также имеют более высокую выработку интерферона 1-го типа. Женщины имеют более высокое количество CD4⁺ Т-клеток, более устойчивую цитотоксическую активность CD8⁺ Т-клеток и повышенную продукцию иммуноглобулина В-клетками по сравнению с мужчинами. Эстрадиол дает преимущество в борьбе с инфекционными возбудителями за счет усиления реакции Т-клеток, увеличения выработки антител, соматической гипермутации и переключения классов. Эстрадиол также увеличивает количество нейтрофилов и продукцию цитокинов моноцитами/макрофагами [25].

Более заметные гендерные различия в преклонном возрасте объясняются возрастными изменениями в иммунной системе, которые также различаются между полами, и существует заметная связь между заболеваемостью/смертностью и пожилым возрастом при COVID-19. Например, у мужчин наблюдаются возрастное снижение В-клеток и тенденция к более быстрому иммунному старению. Это может еще больше способствовать недостаточной выработке специфических антител к SARS-CoV-2 и тяжелому течению COVID-19 преимущественно среди лиц мужского пола. Эстрадиол также может влиять на экспрессию рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2), которые облегчают проникновение вируса SARS-CoV-2 и его передачу, ген которого расположен в X-хромосоме, что делает мужчину восприимчивым из-за ограничения X-инактивации этого процесса [25].

Предполагается что, как и возраст, избыточная масса тела оказывает влияние на иммунную компетентность и способствует снижению выработки антител к возбудителю SARS-CoV-2 [15]. В частности, E.C. Wall и соавт. продемонстрировали обратную корреляцию возраста со снижением нейтрализующих антител, в то время как достоверной связи уровня нейтрализующих антител с полом и ИМТ выявлено не было [26].

Наряду с пожилым возрастом, неоднократно упоминаемым в качестве предрасполагающего фактора тяжелого течения COVID-19, среди факторов риска, связанных с развитием острого респираторного дистресс-синдрома и смертельными исходами при заболевании, вызванном SARS-CoV-2, установлены такие лабораторные изменения, как нейтрофилез и нарушения свертываемости крови в виде повышения уровня лактатдегидрогеназы и D-димера [27].

Неблагоприятным прогностическим признаком тяжелого течения COVID-19 рядом авторов признается повышение уровня D-димера в сыворотке крови [9, 25]. Результаты клинических исследований также свидетельствуют, что нарушения свертываемости крови, в первую

очередь повышение уровня D-димера, связаны с неблагоприятным прогнозом течения COVID-19 [28, 29].

Кроме того, на иммуногенность вакцинации против SARS-CoV-2 оказывает влияние и иммунизация против гриппа. Отечественные и зарубежные исследователи связывают этот эффект с опосредованным неспецифическим защитным действием сезонной вакцинации против гриппа в отношении тяжелых форм COVID-19 [30]. В результате исследования, насчитывающего 92 000 пациентов с COVID-19, удалось установить, что больные, привитые против сезонного гриппа, на 20% реже нуждались в респираторной поддержке, и на 8% реже отмечалась потребность в интенсивной терапии. Кроме того, у таких вакцинированных риск смертельного исхода снижался на 20% [30].

Профиль безопасности полипептидной вакцины, продемонстрированный в нашем исследовании, отличается высоким уровнем, сравнимым с таковым у вакцин других производственных платформ [21, 23, 31]. Например, при использовании векторной вакцины лихорадочное состояние отмечалось у 16% привитых после первой дозы, тогда как в нашем исследовании 13,1% вакцинированных предъявляли подобные жалобы [32]. Кроме того, местная болезненность после введения м-РНК-вакцины против коронавирусной инфекции регистрировалась у 83% привитых первой дозой в сравнении с 53% иммунизированных в нашем исследовании [32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вакцинация против новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, пептидной вакциной, разработанной ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии „Вектор” Роспотребнадзора», характеризуется высоким профилем безопасности и эффективности.

Выявленная в ходе исследования зависимость иммунологической эффективности вакцины от возрастных, гендерных факторов и особенностей состояния здоровья, а также ряда биохимических показателей при проведении иммунизации диктует тактику индивидуального подхода к каждому пациенту. Полученные результаты могут иметь важные обоснования для разработки стратегий персонализированной вакцинации против COVID-19. Установленные в ходе исследования прогностические критерии сниженной иммуногенности вакцинации против инфекции, вызванной SARS-CoV-2, могут стать важным дополнением программ разработки и актуализации рекомендаций по проведению иммунизации против новой коронавирусной инфекции среди людей различного возраста, пола и состояния здоровья.

Инструмент стратификации риска тяжелого течения COVID-19 среди вакцинированного населения позволит идентифицировать пациентов, потенциально имеющих высокий риск недостаточной эффективности проведенной вакцинации, с целью коррекции графика иммунизации, а также привлечения внимания к особой актуальности соблюдения дополнительных мер безопасности в условиях высокого распространения SARS-CoV-2.

Для лиц высокого риска следует рассмотреть такие стратегии, как своевременная расстановка приоритетов в отношении бустерных вакцинаций и специальных мер противоинфекционного контроля. Также необходимо исследование того, как усилить иммунный ответ на вакцинацию у лиц с более высоким риском развития инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Кроме того, следует поддерживать особое внимание в отношении соблюдения физического дистанцирования и других мер личной защиты в поствакцинальном периоде.

Высокий профиль безопасности пептидной вакцины, продемонстрированный в ходе исследования, характеризовался кратковременной, умеренно выраженной болезненностью в месте инъекции, значительно реже — повышением температуры тела и отсутствием серьезных нежелательных явлений. Хорошая переносимость характерна также для людей преклонного возраста, пациентов, страдающих хронической патологией, имеющих высокий риск заражения и тяжелого течения COVID-19.

ВКЛАД АВТОРОВ

Л.С. Намазова-Баранова — концепция и дизайн работы, редактирование текста рукописи, окончательное утверждение версии рукописи для публикации, критическое обсуждение результатов исследования и текста рукописи статьи, набор участников исследования, сбор и анализ данных.

М.В. Федосеенко — концепция и дизайн работы, написание и редактирование текста рукописи, поисково-аналитическая работа по сбору информации для написания рукописи, выбор методов исследования, набор участников исследования, сбор и анализ данных.

Ф.Ч. Шахтактинская — написание и редактирование текста рукописи, поисково-аналитическая работа по сбору информации для написания рукописи, набор участников исследования, сбор и анализ данных.

Т.А. Калюжная, С.В. Толстова, А.М. Сельвян, Т.Е. Привалова, С.Д. Тимошкова — набор участников исследования, сбор и анализ данных.

М.А. Солошенко — статистическая обработка и анализ результатов исследований, сбор информации, изложенной в научной литературе, работа с табличным материалом, редактирование рукописи.

А.А. Мельникова, А.В. Горелов, А.А. Плоскирева, И.З. Мустафина, Е.В. Мелехина, Ж.Б. Понежева, Х.Г. Омарова, Д.В. Усенко — выбор методов исследования, набор участников исследования, сбор и анализ данных.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Leyla S. Namazova-Baranova — study concept and design, manuscript editing, final approval of the manuscript for publication, critical discussion of the study results and the manuscript text, patient recruitment, data collection and analysis.

Marina V. Fedoseenko — study concept and design, manuscript writing and editing, search and analysis work to gather information for the manuscript, research methods selection, patient recruitment, data collection and analysis.

Firuzha Ch. Shakhtaktinskaya — manuscript writing and editing, search and analysis work to gather information for the manuscript, patient recruitment, data collection and analysis.

Tatiana A. Kaliuzhnaia, Svetlana V. Tolstova, Arevaluis M. Selvyan, Tatyana E. Privalova, Snezhana D. Timoshkova — patient recruitment, data collection and analysis.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. COVID-19 Coronavirus Pandemic. In: *Worldometer*. Available online: <https://www.worldometers.info/coronavirus/#countries>. Accessed on January, 19, 2022.
2. Информация о случаях заболевания COVID-19 в России и мире // *Роспотребнадзор*. [Information on cases of COVID-19 in Russia and the world. In: *Rospotrebnadzor*. (In Russ).] Доступно по: https://www.rospotrebnadzor.ru/region/korono_virus/epid.php. Ссылка активна на 27.02.2022.

Margarita A. Soloshenko — statistical processing and results analysis, data collection, working with tabular material, manuscript editing.

Albina A. Melnikova, Aleksandr V. Gorelov, Antonina A. Ploskireva, Iilina Z. Mustafina, Elena V. Melekhina, Zhanna B. Ponezheva, Khadizhat G. Omarova, Denis V. Usenko — selection of study methods, patient recruitment, data collection and analysis.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо заявить.

DISCLOSURE OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

Л.С. Намазова-Баранова
<https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

М.В. Федосеенко
<https://orcid.org/0000-0003-0797-5612>

Ф.Ч. Шахтактинская
<https://orcid.org/0000-0002-3270-4374>

Т.А. Калюжная
<https://orcid.org/0000-0003-1453-4671>

М.А. Солошенко
<https://orcid.org/0000-0002-6150-0880>

С.В. Толстова
<https://orcid.org/0000-0001-5808-1438>

А.М. Сельвян
<https://orcid.org/0000-0002-8590-4783>

С.Д. Тимошкова
<https://orcid.org/0000-0002-3540-772X>

А.А. Мельникова
<https://orcid.org/0000-0002-0279-9974>

А.В. Горелов
<https://orcid.org/0000-0001-9257-0171>

А.А. Плоскирева
<https://orcid.org/0000-0002-3612-1889>

И.З. Мустафина
<https://orcid.org/0000-0002-3960-6830>

Е.В. Мелехина
<https://orcid.org/0000-0002-9238-9302>

Д.В. Усенко
<https://orcid.org/0000-0001-5232-7337>

Ж.Б. Понежева
<https://orcid.org/0000-0002-6539-4878>

Х.Г. Омарова
<https://orcid.org/0000-0002-9682-2230>

3. Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B beta-coronaviruses. *Nat Microbiol*. 2020;5(4):562–569. doi: <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0688-y>
4. Moderbacher CR, Ramirez SI, Dan JM, et al. Antigen-specific adaptive immunity to SARSCoV2 in acute COVID-19 and associations with age and disease severity. *Cell*. 2020;183(4):996–1012.e19. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.038>

5. COVID-19 Host Genetics Initiative. Mapping the human genetic architecture of COVID-19. *Nature*. 2021;600(7889):472–477. doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03767-x>
6. Jin JM, Bai P, He W, et al. Gender differences in patients with COVID-19: focus on severity and mortality. *Front Public Health*. 2020;8:152. doi: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00152>
7. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1985. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1985>
8. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19 death in 17 million patients. *Nature*. 2020;584(7821):430–436. doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2521-4>
9. Guo W, Li M, Dong Y, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36:e3319. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.3319>
10. Maddaloni E, Buzzetti R. COVID-19 and diabetes mellitus: unveiling the interaction of two pandemics. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36:e3321. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.3321>
11. Vaccine Market Dashboard. In: *UNICEF*. Available online: <https://www.unicef.org/supply/covid-19-vaccine-market-dashboard>. Accessed on January 19, 2022.
12. ВОЗ. Рекомендации ВОЗ для населения в связи с распространением нового коронавируса (2019-nCoV): мифы и ложные представления // *Всемирная организация здравоохранения*. — 19 января 2022. [WHO. Coronavirus disease (COVID-19) advice for the public: Mythbusters. In: *World Health Organization*. 19 January 2022. (In Russ.)] Доступно по: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/myth-busters>. Ссылка активна на 27.02.2022.
13. Сопещение Европейской технической консультативной группы экспертов по иммунизации: виртуальное совещание 11–12 ноября 2020 г. — Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2021. [20th meeting of the European Technical Advisory Group of Experts on Immunization: virtual meeting 11–12 November 2020. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2021. (In Russ.)] Доступно по: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/341394/WHO-EURO-2021-1808-41559-57119-rus.pdf>. Ссылка активна на 27.02.2022.
14. ВОЗ. Оценка эффективности вакцины против COVID-19: временное руководство, 17 марта 2021. — Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2021. [WHO. *Evaluation of COVID-19 vaccine effectiveness: Interim Guidance*, 17 Marth 2021. Geneva: World Health Organization; 2021. (In Russ.)] Доступно по: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/340301/WHO-2019-nCoV-vaccine-effectiveness-measurement-2021.1-rus.pdf>. Ссылка активна на 27.02.2021.
15. Hippisley-Cox J, Coupland CA, Mehta N, et al. Risk prediction of COVID-19 related death and hospital admission in adults after covid-19 vaccination: national prospective cohort study. *BMJ*. 2021;374:n2244. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.n2244>
16. Рыжиков А.Б., Рыжиков Е.А., Богрянцева М.П. и др. Простое слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование безопасности, реактогенности и иммуногенности вакцины «ЭпиВакКорона» для профилактики COVID-19 на добровольцах в возрасте 18–60 лет (фаза I–II) // *Инфекция и иммунитет*. — 2021. — Т. 11. — № 2. — С. 283–296. — doi: <https://doi.org/10.15789/2220-7619-ASB-1699> [Ryzhikov AB, Ryzhikov EA, Bogryantseva MP, et al. A single blind, placebo-controlled randomized study of the safety, reactogenicity and immunogenicity of the “EpiVacCorona” Vaccine for the prevention of COVID-19, in volunteers aged 18–60 years (phase I–II). *Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet*. 2021;11(2): 283–296. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15789/2220-7619-ASB-1699>]
17. Рыжиков А.Б., Рыжиков Е.А., Богрянцева М.П. и др. Иммуногенные и протективные свойства пептидной вакцины против SARS-CoV-2 // *Вестник РАМН*. — 2021. — Т. 76. — № 1. — С. 5–19. — doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1528> [Ryzhikov AB, Ryzhikov EA, Bogryantseva MP, et al. Immunogenicity and Protectivity of the Peptide Vaccine against SARS-CoV-2. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021;76(1):5–19. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1528>]
18. Hyams C, Marlow R, Maseko Z, et al. Effectiveness of BNT162b2 and ChAdOx1 nCoV-19 COVID-19 vaccination at preventing hospitalisations in people aged at least 80 years: a test-negative, case-control study. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(11):1539–48. doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00330-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00330-3)
19. Barnabas RV, Wald A. A Public Health COVID-19 Vaccination Strategy to Maximize the Health Gains for Every Single Vaccine Dose. *Ann Intern Med*. 2021;174(4):552–553. doi: <https://doi.org/10.7326/M20-8060>
20. Haas EJ, Angulo FJ, McLaughlin JM, et al. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. *Lancet*. 2021;397(10287):1819–1829. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00947-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00947-8)
21. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet*. 2021;397(10275): 671–681. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00234-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00234-8)
22. COVID-19 vaccine surveillance report. Week 42. UK Health Security Agency; 2021. Available online: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1027511/Vaccine-surveillance-report-week-42.pdf. Accessed on February 27, 2022.
23. Semenzato L, Botton J, Drouin J, et al. Chronic diseases, health conditions and risk of COVID-19-related hospitalization and in-hospital mortality during the first wave of the epidemic in France: a cohort study of 66 million people. *Lancet Reg Health Eur*. 2021;8:100158. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100158>
24. Peckham H, de Groot NM, Raine C, et al. Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ICU admission. *Nat Commun*. 2020;11(1):631. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19741-6>
25. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, et al. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020;324(8):782–793. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>
26. Wall EC, Wu M, Harvey R, et al. Neutralising antibody activity against SARS-CoV-2 VOCs B.1.617.2 and B.1.351 by BNT162b2 vaccination. *Lancet*. 2021;397(10292):2331–2333. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01290-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01290-3)
27. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020;180(7):934–943. doi: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
28. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):844–847. doi: <https://doi.org/10.1111/jth.14768>
29. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol*. 2020;7(6):e438–e440. doi: [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30145-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30145-9)
30. Костинов М.П., Хромова Е.А., Костинова А.М. Может ли вакцинация против гриппа быть неспецифической профилактикой SARS-CoV-2 и других респираторных инфекций? // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. — 2020. — Т. 9. — № 3. — С. 36–40. — doi: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-3-36-40> [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, obuchenie = 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>]
31. Voysey M, Clemens SAC, Madh SA, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet*. 2021;397(10269):99–111 doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32661-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32661-1)
32. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383: 2603–2615. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577>