

ВАКЦИНЫ НА ОСНОВЕ мРНК ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

С.М. Харит^{1,2}, И.В. Фридман¹

¹Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

²Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

mRNA-based vaccines for the prevention of coronavirus infection

S.M. Kharit^{1,2}, I.V. Fridman¹

¹Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

²Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

С марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила пандемию коронавирусной инфекции. Практически сразу начались разработки вакцин, согласно рекомендациям, опубликованным Всемирной организацией здравоохранения. В настоящий момент 137 вакцин в мире проходят клинические испытания и 194 находятся на стадии доклинических исследований. Кандидатные вакцины разработаны с использованием различных технологических платформ. В данной статье представлены данные по безопасности и эффективности мРНК-вакцин против новой коронавирусной инфекции у детей и подростков. Отмечен высокий популяционный эффект данных вакцин до распространения вариантов дельта и омикрон и некоторое снижение эффективности в отношении новых вариантов коронавируса. Также описаны результаты применения данных препаратов у пациентов из группы риска: онкологические больные и лица с аутоиммунными и аутовоспалительными заболеваниями.

В обзоре проанализированы данные литературы о безопасности и эффективности применения мРНК-вакцин против коронавирусной инфекции. Используемые в настоящее время мРНК вакцины против новой коронавирусной инфекции безопасны и эффективны даже среди пациентов из групп риска (онкологические больные и лица с аутоиммунными или аутовоспалительными заболеваниями).

Результаты исследований и пострегистрационного контроля за мРНК-вакцинами подчеркивают их профиль безопасности и эффективности, что подтверждает возможность и необходимость в массовом использовании.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, мРНК-вакцины, эффективность и безопасность.

Abstract

Since March 2020, the World Health Organization has declared a coronavirus infection pandemic. Almost immediately, the development of vaccines began, according to the recommendations published by WHO. Currently, 137 vaccines in the world are undergoing clinical trials and 194 are at the stage of preclinical studies. Candidate vaccines have been developed using a variety of technology platforms. This article presents data on the safety and efficacy of mRNA vaccines against a new coronavirus infection in children and adolescents. A high population effect of these vaccines was noted before the spread of Delta and Omicron variants and a slight decrease in effectiveness against new coronavirus variants. The results of the use of these drugs in patients at risk are also described: cancer patients and people with autoimmune and autoinflammatory diseases.

The review analyzed literature data on the safety and efficacy of mRNA vaccines against coronavirus infection. Currently used mRNA vaccines against novel coronavirus infection are safe and effective even among patients at risk (cancer patients and individuals with autoimmune or autoinflammatory diseases).

The results of studies and post-registration monitoring of mRNA vaccines emphasize their safety and efficacy profile, which confirms the possibility and need for mass use.

Key words: new coronavirus infection, vaccine mRNA, efficacy and safety.

Введение

С начала пандемии коронавирусной инфекции начались разработки вакцин. В ноябре 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) опубликовала рекомендации для производителей по

процессу и критериям предварительной квалификации (PQ) вакцин против COVID-19 и для включения в список применяемых в чрезвычайных ситуациях (EUL). Решение ВОЗ о том, какой вариант (PQ или EUL) использовать, зависит от объема

данных о качестве, безопасности, эффективности и разрешения национальных регулирующих органов (НРО). На рассмотрение в ВОЗ могут быть представлены только вакцины, прошедшие исследования фазы IIb или III, утвержденные НРО. Обязательным является и наблюдение за пользой/риском после начала применения вакцин [1,2]. Каталог используемых в вакцинах компонентов, как и другие продукты, разработанные для коронавирусной инфекции, представлен на сайте NIBSC [3].

Учитывая, что в 2020–2021 гг. появились варианты коронавируса, вызывающие озабоченность, которые хуже нейтрализуются антителами, сформированными после применения имеющихся вакцин, возникло предположение, что может потребоваться модификация вакцин. ВОЗ разработала приложение к первоначальному документу с учетом исследований, которые показали, что модифицированные вакцины возможно оценить не в плацебо-контролируемых исследованиях, а в сравнении с уже действующими [4,5]. Хотя коррелят защиты или пороговый защитный уровень иммунного ответа для SARS-CoV-2 не установлен, необходимость модификаций вакцин должна определяться данными, включающими оценку нейтрализующей эффективности. Имеющиеся сегодня данные позволяют предположить, что существует взаимосвязь между титрами нейтрализующих антител и эффективностью вакцины.

На 23 декабря 2021 г. в списке ВОЗ для подтверждения и временной регистрации представлено 24 препарата. В перечень уже одобренных входят: 2 мРНК-содержащие вакцины (BNT162b2/COMIRNATY Tozinameran (INN) — Pfizer и mRNA-1273 — Moderna — Spikevax); 2 векторные вакцины на основе нереплицирующих аденовирусных векторов (AZD1222 Vaxzevria, в которой вектор-аденовирус шимпанзе, производства AstraZeneca, AB, она же производства Serum Institute of India Pvt. Ltd под названием Covishield /ChAdOx1_nCoV-19/; Янссен и Джонсон/Джонсон на основе аденовируса 26 типа Ad26.COV2.S; 3 инактивированные, из них 2 — китайские разработки (SARS-CoV-2 Vaccine/Vero Cell/, Inactivated (InCoV), разработанная Sinopharm/BIBP1 и COVID-19 Vaccine/Vero Cel/, Inactivated/Coronavac™, разработанная Sinovac Life Sciences Co., Ltd), а также индийская вакцина (SARS-CoV-2 Vaccine, Inactivated (Vero Cell)/ COVAXIN, представленная в ВОЗ Bharat Biotech, India). Все 3 вакцины содержат инактивированный (убитый) вирус, выращенный на клетках Vero (линия клеток, полученная из эпителия почки, взятой у африканской зеленой марышки). Еще 2 вакцины практически прошли одобрение ВОЗ — это вакцины рекомбинантные, содержащие отдельные протеины спайк-белка, с Matrix-M™ адъювантом, на основе сапонина,

полученного из коры мыльного дерева (Quillaja saponaria) — стимулятора гуморального и клеточного звеньев иммунитета. Одна из этих вакцин — NVX-CoV2373/Covovax D (Serum Institute of India) и вторая — NVX-CoV2373/Nuvaxovid (Novavax, Inc, которая и разработала используемый в препаратах адъювант, вакцина уже одобрена ЕМА). Еще 10 вакцин, в том числе российская вакцина Sputnik V, находятся на разных стадиях рассмотрения. Обновляющиеся данные о статусе вакцин, одобренных ВОЗ, можно мониторить на сайте https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/Status_COVID_VAX_23Dec2021.pdf.

На 28 декабря 2021 г. 137 вакцин в мире проходят клинические испытания и 194 находятся на стадии доклинических исследований. Кандидатные вакцины разработаны с использованием различных технологических платформ, в том числе 47 (35%) протеинсубъединичные, 20 (15%) на основе нереплицирующих векторов, 15 (11%) — ДНК, 18 (13%) — инактивированные, 23 (17%) — мРНК, 2 (1%) на реплицирующем векторе, 6 — содержащие вирусоподобные частицы и 2 на технологии, сочетающей реплицирующий вектор и антиген-презентирующе клетки. У кандидатных вакцин рассматриваются разные пути введения — парентеральные (внутримышечный, внутрикожный и подкожный) и интраназальный, аэрозольный, ингаляционный. Это объясняется тем, что способ введения вакцины играет существенную роль в интенсивности и характере иммунного ответа. Данные о кандидатных вакцинах обновляются и представлены на сайте <https://www.who.int/teams/blueprint/covid-19/covid-19-vaccine-tracker-and-landscape>; <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>.

В связи с появлением варианта омикрон с множественными мутациями в белке спайка эффективность вакцин оказалась снижена и повышен риск как повторных, так и прорывных инфекций. Поэтому немедикаментозные вмешательства (физическое дистанцирование, использование масок, тестирование, отслеживание контактов и изоляция) являются важными инструментами для ограничения циркуляции. Однако наличие максимального уровня иммунизированных людей в популяции в настоящее время оценивается как наиболее важный метод минимизации распространения инфекции [6].

мРНК-вакцины

Первый отчет об успешном использовании мРНК-вакцин у животных был опубликован в 1990 г., а в последние десятилетия мРНК рассматривалась как более перспективная технология в области разработки вакцин, чем субъединичные, убитые, живые аттенуированные и ДНК-вакцины.

Безопасность мРНК-вакцин определяется отсутствием риска вакциноассоциированных заболеваний, как это возможно при применении живых вакцин или инсерционного мутагенеза (изменение генома вследствие вставок <insertion> последовательностей нуклеотидов мобильных генетических элементов), как для ДНК. Вакцины мРНК обладают потенциалом быстрого, недорогого и масштабируемого производства за счет высокого выхода реакции транскрипции *in vitro*, которое не требует токсичных химических веществ или клеточных культур. Хотя большинство мРНК-вакцин хранятся в замороженном виде (-70°C), проводятся исследования для создания устойчивых форм при более высоких температурах. Стабильность мРНК увеличивается путем упаковки в наночастицы, которые выполняют также роль адъюванта, или путем совместного приготовления с ингибиторами РНКазы. К 2017 г. уже были опубликованы данные об исследовании мРНК-вакцин против гриппа, бешенства, ВИЧ, Зика, *Streptococcus* spp. и *T. gondii* в исследовании у животных и 1–2 фазах клинических испытаний [7,8].

**Вакцина мРНК против коронавируса
Pfizer–BioNTech COVID-19 vaccine, BNT162b2
(Comirnaty INN: Tozinameran)**

Вакцина содержит мРНК и липиды ((4-гидроксипентил)азанедиол)бис(гексан-6,1-диол)бис(2-гексилдеканоеат), 2 [(полиэтиленгликоль)-2000]-N,N-дитетрадецилацетамид, 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин и холестерин, дополнительные вещества хлорида калия, монобазисный фосфат калия, хлорид натрия, дибазисный дигидрат фосфата натрия и сахароза или трометамин, гидрохлорид трометамина и сахароза.

Вакцина вводится внутримышечно, два раза с интервалом 3 недели, 30 мкг доза для взрослых и детей старше 12 лет, 10 мкг для детей с 5 до 11 лет включительно. Лицам старше 12 лет с иммунодефицитными состояниями рекомендуется 3-я доза (дополнительная через 28 дней после второй. Бустерные дозы рекомендованы всем лицам старше 12 лет, кто закончил первичную вакцинацию не менее 5 месяцев назад. Однократная бустерная доза может быть применена и полностью привитым другой авторизованной вакциной — <https://www.fda.gov/media/153716/download>.

Вакцина была разрешена управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) США для применения у взрослых старше 16 лет 11 декабря 2020 г. Временная рекомендация по использованию вакцины у лиц в возрасте ≥ 16 лет была опубликована 12 декабря 2020 г. [9]. В мае 2021 г. вакцина была авторизована для подростков 12–16 лет [10], а в ноябре 2021 г. — для детей в возрасте 5–11 лет, в ноябре

рекомендованы дополнительные и бустер-дозы [24].

Комитетом по иммунизационной практике (ACIP) США разрешил применение вакцины для детей с учетом ряда фактов. На 10 октября 2021 г. в США у детей в возрасте 5–11 лет было зарегистрировано примерно 1,9 млн случаев COVID-19 и 8300 госпитализаций. На 4 октября 2021 г. было зарегистрировано 5217 случаев тяжелого мультисистемного педиатрического синдрома (MIS-C), возникающего через несколько недель после острой инфекции SARS-CoV-2, из них 44% у детей в возрасте 5–11 лет. В условиях преобладания дельта-варианта вируса 10,6% от всех случаев заболевания за неделю с 10 октября 2021 г. пришлось на детей 5–11 лет, хотя они составляют 8,7% населения США. Кроме того, дети могут способствовать передаче SARS-CoV-2 в семьях и детских учреждениях [11–13]. Уверенность в преимуществах вакцинации Pfizer-BioNTech COVID-19 среди детей в возрасте 5–11 лет была высокая для предотвращения симптоматического лабораторно подтвержденного COVID-19 (1 степень достоверности) при отсутствии серьезных доказательств рисков [14].

ВОЗ одобрила вакцину Pfizer-BioNTech для лиц старше 16 лет 8 января 2021 г. [15], а 19 ноября 2021 г. внесла изменения и рекомендовала вакцинацию подростков с 12 лет (16).

*Эффективность вакцины BNT162b2
(Pfizer-BioNTech)*

В клинических исследованиях 2/3 фазы у взрослых 16–91 года с участием более 43 000 добровольцев клиническая эффективность составляла более 92% против симптоматической инфекции SARS-CoV-2; уже на 12-й день после 1-й дозы — 89% и сохранялась до 21-го дня (время введения второй дозы вакцины). В Великобритании были опубликованы данные по эффективности 1-й дозы вакцины в течение 10 недель для «предкового» вируса и варианта альфа (B.1.1.7) — снижение симптоматических заболеваний на 55–70%, госпитализации на 75–85%, смертности — на 75–80% и трансмиссии с появлением вторичных случаев — на 45–50% [17]. Двукратная вакцинация обеспечивала первоначально защиту на 91% (95% CI 89–93%) через 7 дней после 2-й дозы на протяжении 6 месяцев для лиц старше 16 лет [18]. Учитывая возможность нарушения интервалов между 1-й и 2-й дозами вакцины, было показано, что при удлинении интервалов до 12 недель выработка нейтрализующих антител возрастает, в том числе у пожилых людей [19].

Клиническая эффективность у подростков до появления вариантов дельта и омикрон составляла до 100% (95% доверительный интервал [ДИ] = 75,3–100%) в предотвращение симптоматическо-

го, лабораторно подтвержденного COVID-19. Иммунный ответ на 2 дозы Pfizer-BioNTech у подростков 12–15 лет без предыдущей инфекции SARS-CoV-2 был не менее, чем у лиц в возрасте 16–25 лет [20]. У детей 5–11 лет эффективность по снижению заболеваемости симптоматической инфекцией составила 90,9% (95% ДИ = 68,3–98,3%). Среднегеометрические уровни антител были сравнимы с подростками и молодыми взрослыми 16–25 лет [14].

Реактогенность вакцины BNT162b2 (Pfizer-BioNTech)

Местные или системные реакции возникали почти у половины привитых взрослых, сильные не чаще 10%, у подростков в течение 7 дней после вакцинации — 90,9% реципиентов вакцины сообщили о любой местной реакции, 90,7% сообщили о каком-либо симптоме общей реакции, чаще после 2-й дозы, в основном, от легкой до умеренной. Реакции отмечались в среднем на 1–4-й дни после получения вакцины и разрешались в среднем за 1–2 дня. Наиболее частыми симптомами были утомляемость, лихорадка, головная боль, озноб и боль в месте инъекции. Данные по безопасности, включая информацию о реактогенности, доступны на <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/pfizer/reactogenicity.html>. У детей 5–11 лет местные реакции в течение 7 дней после вакцинации отмечены у 86,2%, а общие — у 66,6%, чаще после 2-й дозы вакцины, из них подавляющее большинство были от легкой до умеренной степени выраженности, регистрировались эти проявления реже, чем у лиц в возрасте 16–25 лет. Выраженные местные и системные реакции (степень 3 или выше, определяемая как нарушение повседневной активности) наблюдались у 2,7% реципиентов вакцины и у 1,1% реципиентов плацебо. Расширенная когорта безопасности — 2379 детей (включая 1591 реципиента вакцины) была добавлена для мониторинга серьезных побочных эффектов, средний период наблюдения составил 2–4 недели после получения второй дозы.

Вакцина мРНК против коронавируса Spikevax (Vaccine Moderna COVID-19, mRNA-1273) (ModernaTX, Inc; Cambridge, Massachusetts)

Вакцина была разрешена к использованию в США 18 декабря 2020 г. [21]. 6 января 2021 г. вакцина была зарегистрирована в Европейском союзе, 25 января — в ВОЗ, данные были обновлены 15 июня и 19 ноября [22], Европейское агентство авторизовало эту вакцину с новым названием Spikevax 22 июня 2021 г. и выдало разрешение на применение этой вакцины с 12-летнего возраста [23].

В состав вакцины Moderna COVID-19 входят мРНК, липиды (SM-102, полиэтиленгликоль [PEG] 2000, димиристоилглицерин [DMG], холестерин и 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин [DSPC]), трометамин, гидрохлорид трометамина, уксусная кислота, тригидрат ацетата натрия и сахараза.

Вакцина вводится дважды с интервалом 28 дней в дозе 100 мкг внутримышечно, в дельтовидную мышцу. Некоторые страны используют интервал между первой и второй дозой до 12 недель в связи с тем, что была показана эффективность одной дозы в течение 10 недель. Иммунокомпрометированные лица в возрасте 18 лет и старше должны получить третью дозу (0,5 мл, 100 мкг) не менее чем через 28 дней после второй дозы и ревакцинированы далее через 6 месяцев [24]. В настоящее время всем ранее привитым старше 18 лет рекомендована бустерная доза (0,25 мл, содержащая 50 мкг мРНК) не менее чем через 6 месяцев после второй прививки.

Взаимозаменяемость вакцины Spikevax с другими вакцинами COVID-19 для завершения курса первичной вакцинации.

Лица, получившие одну дозу Spikevax (0,5 мл, 100 мкг), должны получить вторую дозу Spikevax (0,5 мл, 100 мкг) для завершения первичного курса вакцинации, но возможно применять в качестве бустерной дозы завершившим вакцинацию другими авторизованными вакцинами.

Эффективность вакцины Spikevax

В 3-й фазе клинических исследований, включавшей более 30 000 участников 18–95 лет, после 2 доз клиническая эффективность вакцины составила 94,1% (95% ДИ = 89,3–96,8%) вне зависимости от пола, возраста, этнической принадлежности, фоновых заболеваний. Была отмечена и некоторая эффективность в отношении бессимптомного заболевания. Исследование также показало 90,9% эффективность у участников групп риска тяжелого течения коронавирусной инфекции с хроническими заболеваниями легких, сердца, печени, ожирением, диабетом и ВИЧ-инфекцией.

Данные по эффективности вакцины у детей оценивались по результатам клинического исследования, в котором участвовало 3000 подростков 12–17 лет. Была показана сравнимая со взрослыми 18–25 лет эффективность по предупреждению инфекции и продукции антител [25]. Защитный уровень антител при коронавирусной инфекции на сегодня не известен, но у двукратно привитых mRNA-1273 было проведено исследование по определению антител на 57-й день после первой прививки и 29-й день после второй дозы, и показано, что уровень антител прямо ассоциирован с защитой от заболевания [26].

Реактогенность вакцины *Spikevax*

Реакции на вакцину отмечали в первые 7 дней, в основном, после 2-й дозы и у людей 18–64 лет чаще, чем у тех, кто старше 65 лет. Местные реакции на первое введение вакцины регистрировали в среднем у 74,6%, на второе — у 83,9%, общие у 57,0% и 81,9% соответственно, из общих проявлений преобладали усталость, миалгии, артралгии и озноб. Зуд и головокружение отмечали у 1 из 100 привитых. Детальный обзор реакций представлен на <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/moderna/reactogenicity.html>.

Эффективность и безопасность мРНК вакцин в реальной практике

Оценка эффективности и безопасности после лицензирования имеет решающее значение. На эффективность вакцины могут повлиять несколько факторов: условия транспортировки и хранения, правильность введения вакцины, пожилой возраст, наличие сопутствующих заболеваний и предшествующая инфекция SARS-CoV-2. Подобный контроль позволяет оценить длительность защиты и, следовательно, необходимость (и частоту) повторной вакцинации; уровень защиты от тяжелого заболевания и смерти; относительную эффективность различных видов вакцин и разовых доз; эффективность против появляющихся вариантов вируса [27].

Популяционный анализ эффективности вакцин до распространения вариантов дельта и омикрон показал, что на 30 апреля 2021 г. в 46 штатах и территориях США среди почти 101 млн полностью вакцинированных против COVID-19 было зарегистрировано 10 262 прорывных инфекции (около 0,01%). Средний возраст заболевших — 58 лет (диапазон — 40–74 года), 6446 (63%) — женщины. У 2725 (27%) человек течение было бессимптомным, 995 (10%) госпитализированы, 160 (2%) умерли. Среди 995 госпитализированных 289 (29%) госпитализированы по причине, не связанной с COVID-19, но у них выявлен при обследовании положительный ПЦР-тест, их рассматривали также как бессимптомных. Среди умерших 160 человек средний возраст составил 82 года (71–89 лет); из них 28 (18%) умерли по причине, не связанной с COVID-19 [28].

Сравнительная эффективность (VE) вакцин против госпитализации, оцененная в период с 11 марта по 15 августа 2021 г. в 21 больнице США, оказалась выше для вакцины Moderna (VE = 93%), чем для Pfizer-BioNTech (VE = 88%) ($p = 0,011$): для вакцины Moderna — 93% через 14–120 дней после 2-й дозы и 92% через >120 дней; для вакцины Pfizer-BioNTech — 91% через 14–120 дней и 77% через >120 дней ($p < 0,001$). Уровень антител через

27 дней после введения 2-й дозы у 32 здоровых добровольцев, вакцинированных Moderna, был 4274 (95% ДИ = 3393–5384 BAU/мл), и у 51 вакцинированных Pfizer-BioNTech 2950 (95% ДИ = 2325–3742 БАЕ/мл, $p = 0,033$) [29].

Коэффициент заболеваемости COVID-19 после вакцинации среди взрослых в возрасте 65–74 лет и 75 лет снизился на 53% (95% ДИ от 50 до 55) и на 62% (от 59 до 64), госпитализация — в среднем на 39% среди лиц в возрасте от 60 до 69 лет, на 60% для людей от 70 до 79 лет и на 68% для тех, кто старше 80 лет. Смертность от COVID-19 также снизилась в среднем на 41%, в возрасте 65–74 лет и на 30% в возрасте ≥75 лет. [30].

Исследование, проведенное в Венгрии, показало, что скорректированные показатели эффективности для вакцины Pfizer-BioNTech 83,3% и 84% против заболевания SARS-CoV-2 через ≥7 и ≥14 дней после второй дозы, что несколько ниже, чем сообщалось в клинической фазе III, а против смертельных исходов — 90,6% и 90,3% на ≥7 и ≥14 дней после второй дозы. Эффективность вакцины mRNA-1273 среди 222 892 человек, из которых 36% были старше 65 лет, составила 88,7% против инфекции SARS-CoV-2 и 93,6% против смерти через ≥7 дней после второй дозы [31].

В Швеции для обеих мРНК вакцин продемонстрирован коллективный эффект (как и для вакцины AstraZeneca). В анализ было включено 1 789 728 человек из 814 806 семей. Каждая семья состояла из 2–5 человек со средним возрастом 51,3 года. Наблюдалась обратная зависимость между количеством привитых человек в семье и риском заражения COVID-19 непривитых. Семьи с 1 привитым имели на 45–61% ниже риск заражения COVID-19, в семьях с 2 иммунными риск снижался на 75–86%, при 3 иммунных в семье — на 91–94% и при 4 — на 97%. У не имеющих иммунитета риск заражения COVID-19 был на 45–97% ниже по мере увеличения числа членов семьи с иммунитетом [32].

К сожалению, клиническая эффективность всех вакцин в отношении варианта дельта оказалась меньше [33]. Когда вариант дельта составлял 1,8% циркулирующих штаммов в Нью-Йорке, средняя эффективность вакцин была: 91,3% для Pfizer-BioNTech (ДИ84,1–97,0), 96,9% для мРНК — 1273 (от 93,7 до 98,0). При увеличении доли дельта к 28 августа до 99,6% эффективность против заболевания снизилась до 74,2% (диапазон от 63,4 до 86,8), а против госпитализации до 86% (для взрослых 18–64 лет) [34, 35]. Снижение эффективности зависело и от давности законченного курса прививок — у привитых 6 месяцев назад выражено существенное, чем у привитых 2 месяца назад [36]. При наблюдении за 1 237 097 привитыми скорректированная расчетная эффективность вакцины была максимальной через

2 недели после 2-й дозы для Pfizer-BioNTech — 92,4% (95% ДИ 91,7 — 93,1%) и для мРНК-1273 — 96,3% (95% ДИ 95,6 — 96,9%). В течение последующих 2–3 месяцев она снизилась до 78,6% (95% ДИ 78,0 — 79,2%) и 86,8% (95% ДИ 86,2 — 87,4%) соответственно, после 6 месяцев — до 66% (95% ДИ 64,2 — 68,0%) и 74,2% (95% ДИ 71,6 — 76,6%) [37].

Уменьшение клинической эффективности ассоциировано со снижением нейтрализующей активности антител, выявленным в этот период времени по отношению к варианту дельта (рис. 1) [38] и, как показали дальнейшие исследования, — к варианту омикрон.

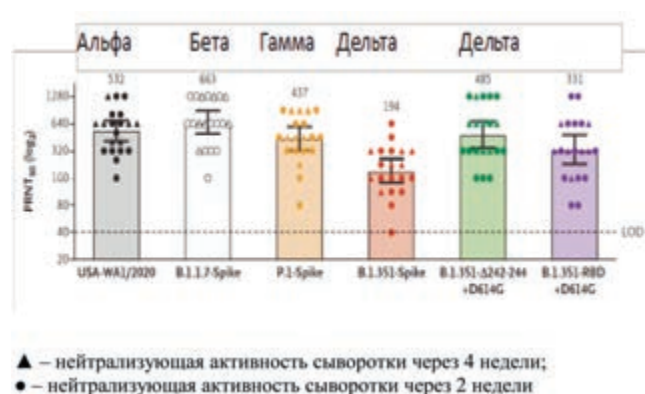


Рис. 1. Нейтрализующая активность сыворотки привитых Pfizer-BioNTech после 2-й дозы вакцины

По данным CDC США, вакцина Pfizer продемонстрировала во время текущей волны омикрон снижение эффективности по сравнению даже с дельта. Защита от госпитализации составила 70% и от инфекции в целом — 33% (для сравнения при варианте дельта 93% и 80% соответственно) [39]. Предварительные исследования с использованием как псевдовирюсов, так и живых вирусов показали, что нейтрализующая активность сывороток вакцинированных мРНК-вакцинами для омикрон снижена в 15–127 раз по сравнению с диким типом и в 11 по сравнению с дельта [40–43]. Даже после применения 3-х доз вакцин нейтрализация против варианта омикрон была в 4 раза ниже, чем после 2 доз против первоначального варианта вируса [44]. Эти же закономерности прослежены как у привитых, получивших бустер, так и у тех, кто ранее болел, а затем был привит, или наоборот. Если в предшествующих исследованиях было показано, что ранее переболевшие и затем привитые имеют преимущества по уровню антител и их функциональным возможностям по нейтрализации разных вариантов вируса, то нейтрализация варианта омикрон сыворотками у таких людей хоть и определялась, но была менее интенсивная (рис. 2). Поэтому авторы исследования считают необходимым модификацию вакцин [45, 46].

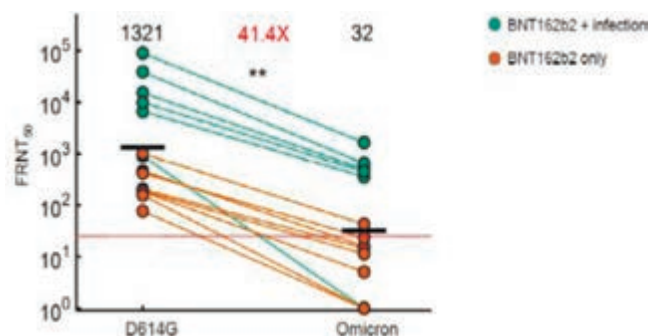


Рис. 2. Нейтрализация варианта омикрон антителами у привитых вакциной Pfizer-BioNTech (BNT162b2), а также у переболевших и привитых [46]

Изменение эффективности вакцины связано не только с появлением новых вариантов вируса, но и со снижением уровня антител и клеточной защиты с течением времени после вакцинации. Была построена модель прогноза снижения титра нейтрализации, которая показала значительную потерю защиты от инфекции SARS-CoV-2 в течение первых 250 дней после иммунизации, хотя защита от тяжелого заболевания, как считают авторы, должна быть в значительной степени сохранена [47]. Это положение подтверждено практически. Среди полностью привитых 3 436 957 человек (средний возраст 45 лет, из них 52,4% (1 799 395 женщины) эффективность 2-кратной вакцинации Pfizer-BioNTech (BNT162b2) составляла в первый месяц — 97% (95% ДИ 95–99), через 4–5 месяцев — 67% (45–80). Для Delta-варианта в течение первого месяца — 93% [95% ДИ 85–97]), через 4 месяца — 53% [95% ДИ 39–65] [48].

Одним из факторов, влияющих на эффективность иммунизации, является возраст. С возрастом происходит снижение общего числа зрелых Т-лимфоцитов, Т-хелперов, способности ответа на поликлональные Т-клеточные активаторы (фитогемагглютинин, конканавалин А), снижение клеточного и гуморального ответа на Т-зависимые антигены, преобладает продукция низкоаффинных антител класса IgM, отмечается депрессия фагоцитарной активности нейтрофилов и макрофагов. Возможно, меньшая выраженность иммунных реакций и продукции цитокинов определяет и меньшую реактогенность вакцин у людей старше 65 лет. Так, если при анализе госпитализаций в целом с 24 января по 24 июля 2021 г. в США кумулятивные показатели были в 17 раз выше среди невакцинированных по сравнению с вакцинированными (423 случая на 100 000 населения и 26 на 100 000 населения соответственно), а с момента увеличения доли штамма дельта (с 27 июня по 24 июля) в ≥10 раз выше у невакцинированных, то коэффициенты снижения госпитализации различались в зависимости от возраста и составили 23, 22 и 13 для лиц в возрасте 18–49, 50–64 и ≥65 лет

соответственно [49–50]. Анализ эффективности 2-й и 3-й доз вакцины Pfizer-BioNTech, проведенный в Израиле, показал, что даже после 3 введений вакцины риск заболевания для людей 16–39 лет — 2,1 на 100 000, для лиц 40–69 лет — 8,1 на 100 000 и для тех, кто старше 70 лет, — 41,3 на 100 000, а для тяжелых форм заболевания — 0; 3,5 и 35,8 соответственно [51, 52]. Еще одним существенным фактором, определяющим эффективность вакцинации, является наличие фоновых заболеваний и особенно иммуносупрессивных состояний.

Эффективность вакцинации пациентов с иммуносупрессивными состояниями

Изучение антителообразования у пациентов с онкологическими заболеваниями в сравнении со здоровыми показало, что доля положительных титров анти-S IgG на 21-й день после однократного введения вакцины Pfizer-BioNTech составила 32 из 34 контрольной группы (94%; 95% ДИ 81–98); 21 из 56 (38%; 26–51) пациентов с солидным раком и 8 из 44 (18%; 10–32) пациентов с онкогематологией. Через 2 недели после 2-го введения вакцины 18 из 19 пациентов с солидным раком (95%; 95% ДИ 75–99) и 3 (60%; 23–88) из 5 пациентов с онкогематологией были серопозитивными [53]. Анализ иммуногенности Pfizer-BioNTech (BNT162b2) у 658 реципиентов трансплантата почки выявил наличие антител после дозы 1 у 98 (15%) (95% ДИ, 12–18%), после 2-й дозы у 357 участников (54%) (95% ДИ, 50–58%). На выработку антител влияли иммуносупрессивные препараты, получаемые пациентами. Так, из 473 человек, получавших антимаболизиты, 38 (8%) имели антитела после дозы 1, а после второй прививки 167 (35%) не выработали антител. Среди 185 участников, не получавших антимаболизиты, 60 (32%) ответили на 1-ю дозу вакцины, и 33 (18%) остались серонегативными после 2-й дозы вакцины. Реактогенность вакцины не отличалась у пациентов с онкологическими заболеваниями от группы контроля [54]. Учитывая недостаточную эффективность 2 мРНК-прививок пациентам с трансплантацией почки, была проведена 3-я прививка, которая вызвала серологический ответ у 49% не ответивших на первые два введения вакцины. У пациентов, принимавших такролимус, микофенолат и стероиды, вероятность появления анти-SARS-CoV-2 антител даже на 3-ю прививку была ниже, чем у пациентов, получавших другие схемы лечения (35% против 63% соответственно). После третьей дозы вакцины не наблюдалось никаких серьезных нежелательных явлений. Установлена необходимость 3-й дозы вакцины для формирования защиты у пациентов с трансплантацией солидных органов [55, 56].

У пациентов с аллогенной трансплантацией гемопозитических стволовых клеток эффект вакци-

нации был лучше. После первого введения вакцины у 63 из 117 пациентов (54%) выявили антитела к S-антигену, средний титр IgG составил 15,8 Ед/мл (от 0,9 Ед/мл до более чем 250 Ед/мл). Через 35 (18–77) дней после введения 2-й дозы серопозитивными были 97 пациентов (83%), причем у 72 (62%) титры IgG были высокие. Факторами, ассоциированными с отсутствием ответа, являлись гаплотрансплантация, недавняя (<1 года) реакция отторжения трансплантата, лимфопения (<1000 клеток/мкл), а также иммуносупрессивное лечение, химиотерапия на момент вакцинации. Реакции на вакцины были умеренно выражены у 48% (51 из 106 пациентов) после введения дозы 1 и у 34 из 87 пациентов (39%) после введения второй, что сопоставимо с показателями здоровых. При наблюдении в течение 39–98 дней не было зарегистрировано ни одной инфекции COVID-19 [57].

Вакцинация пациентов, находящихся на гемодиализе (определяли IgG к рецептор-связывающему домену S1 субъединицы SARS-CoV-2 в тест-системе Abbott), также подтвердила необходимость трех базисных прививок. После 2 доз вакцины титр антител >50 произвольных единиц [AU]/мл, имели 40 (89%), а после 3 доз — 42 (93%) привитых. Третья доза усиливала и гуморальный, и клеточный ответ, особенно у тех, у кого титр антител после 2 доз был ниже, или у тех, кто ранее не ответил на вакцину [58, 59].

Вакцинация лиц с аутоиммунными и аутовоспалительными заболеваниями выявила различие в эффективности в зависимости от препарата, получаемого пациентами для лечения [60–61]. Данные по снижению эффективности со временем после законченной вакцинации и в связи с изменением циркулирующих вариантов вируса определили рекомендации по введению бустерных доз, а данные по снижению иммунитета у пациентов с иммуносупрессией привели к изменению схемы первичной иммунизации для них. Комитет по иммунизационной практике США пришел к заключению о необходимости первичного комплекса прививок, состоящего из 3 введений, третье введение было названо дополнительным [62]. Рекомендация от 5.11.2021 г. для вакцины Pfizer-BioNTech (Комирнаты) — пациентам с иммуносупрессией в возрасте 12–17 лет вакцинируются по схеме 0–21–≥28 дней в дозе 30 мкг (0,3 мл), а пациентам старше 18 лет после этой схемы через 6 и более месяцев применяется бустерная доза. Для вакцины Модерна — пациентам старше ≥18 лет 100 мкг (0,5 мл) по схеме 0–28–≥28 дней и далее через ≥6 месяцев бустерное введение в половинной дозе (0 мкг — 0,25 мл) [24]. Вакцину Johnson & Johnson/Janssen в настоящее время рекомендуют только в тех случаях, когда не доступны или противопоказаны вакцины мРНК [63].

Безопасность мРНК-вакцин

С начала применения мРНК-вакцин был выявлен серьезный побочный эффект — анафилаксия. Первоначальные данные показали, что для Pfizer-BioNTech риск анафилаксии составил 11,1 на млн доз [64], для вакцины Moderna: 2,5 на млн доз [65]. К августу 2021 г. уточненные данные — для лиц в возрасте 12 лет и старше — 5,0 (95% ДИ 3,5, 6,9) (Pfizer-BioNTech) и 4,9 (95% ДИ 3,2, 7,2) (Moderna) на млн введенных доз. Реакции развивались преимущественно у женщин, фактором риска являлось наличие анафилаксии в анамнезе [66].

Вторым серьезным осложнением, связанным с мРНК-вакцинами, явились миокардиты и перикардиты. Уже в июне 2021 г. через месяц после введения вакцины подросткам были зарегистрированы миокардиты. В Израиле с декабря 2020 г. по май 2021 г. было зарегистрировано 275 случаев миокардитов, из них 148 — после 1-й дозы на 5 401 150 вакцинированных лиц и 121 — после 2-й из числа 5 049 424 привитых человек. Была заподозрена связь между вакциной и возникновением миокардита, преимущественно у молодых мужчин в возрасте от 16 до 30 лет, более выраженная в группе 16 до 19 лет. В большинстве случаев миокардит имел легкую форму течения и проходил в течение нескольких дней [67, 68]. На 11 июня 2021 г. около 296 млн доз мРНК-вакцины против COVID-19 было использовано в США, из них 52 миллиона у лиц в возрасте 12–29 лет; из них 30 миллионов были 1-ми и 22 млн были 2-е дозы. В отчетах о побочных эффектах вакцины (VAERS) получено 1226 сообщений о миокардите после мРНК-прививки в период с 29 декабря 2020 г. по 11 июня 2021 г. Среди лиц с зарегистрированным миокардитом после мРНК-вакцинации средний возраст составил 26 лет (диапазон 12–94 года) со средним интервалом появления симптомов 3 дня после вакцинации (диапазон = 0–179), 923 — мужчины и 289 женщин. Среди 1094 случаев с уточненной дозой вакцины — 76% после дозы 2 мРНК-вакцин — и Pfizer-BioNTech и Moderna. У лиц в возрасте до 30 лет средний интервал от вакцинации до появления симптомов составил 2 дня (диапазон = 0–40 дней). У 92% пациентов симптомы появились в течение 7 дней. Через 7 дней после введения 2-й дозы мРНК-вакцины приблизительная частота сообщений (с использованием подтвержденных и неподтвержденных случаев) составила 40,6 на млн 2-х доз у мужчин в возрасте 12–29 лет и 2,4 на млн 2-х доз у мужчин в возрасте ≥30 лет. Частота сообщений среди женщин в этих возрастных группах была -4,2 и 1,0 на млн 2-х доз соответственно. Самый высокий показатель среди мужчин в возрасте 12–17 лет и в возрасте 18–24 лет (62,8 и 50,5 зарегистрированных случаев миокардита на милли-

он вторых введенных доз мРНК соответственно). ACIP рассмотрел индивидуальный уровень соотношения пользы и риска мРНК-вакцин у подростков и молодых людей, в котором сравнивались преимущества (предотвращение тяжелого заболевания COVID-19) к рискам (количество случаев миокардита) и пришел к выводам о необходимости продолжать вакцинацию. Баланс пользы и риска варьировал в зависимости от возраста и пола, потому что случаи миокардита в первую очередь выявлялись среди мужчин в возрасте до 30 лет, а риски неблагоприятных исходов, связанные с COVID-19, увеличиваются с возрастом. На млн 2-х доз мРНК-вакцины против COVID-19, введенной мужчинам в возрасте 12–29 лет, предупреждается 11 000 случаев COVID-19, 560 госпитализаций, 138 госпитализаций в отделение интенсивной терапии и 6 смертей по сравнению с 39–47 ожидаемыми случаями миокардита после прививки от COVID-19. Среди мужчин в возрасте ≥30 лет 15 300 случаев COVID-19, 4598 госпитализаций, 1242 госпитализации в отделение интенсивной терапии и 700 смертей можно было бы предотвратить по сравнению с 3–4 ожидаемыми случаями. Этот анализ не включал потенциальную пользу от предотвращения лонг-ковида и мультисистемного синдрома [69,70].

Два крупных европейских фармакоэпидемиологических исследования оценили избыточный риск у молодых мужчин после введения второй дозы вакцины Moderna. В одном в течение 7 дней после введения 2-й дозы было зарегистрировано около 1,316 (95% ДИ 1,299–1,333) дополнительных случаев миокардита у мужчин в возрасте от 12 до 29 лет на 10 000 человек по сравнению с непривитыми лицами. В другом в течение 28 дней после 2-й дозы было зарегистрировано 1,88 (95% ДИ 0,956–2,804) дополнительных случаев миокардита у мужчин в возрасте от 16 до 24 лет на 10 000 человек по сравнению с непривитыми лицами. Результаты приведены в характеристике вакцины [71].

В связи с выявленными осложнениями возникло значительное число разговоров о смертельных исходах у привитых. В связи с этим в США была проведена оценка смертности, не связанной с COVID-19 у привитых и не привитых. В когортное исследование в декабре 2020 г. — июле 2021 г. включено примерно 11 млн человек из 7 центров, собирающих данные о безопасности вакцин (Vaccine Safety Datalink). После стандартизации показателей смертности по возрасту и полу это исследование показало, что у реципиентов вакцины COVID-19 была более низкая смертность, не связанная с вакциной COVID-19, чем у невакцинированных людей. Данное исследование показало, что скорректированный относительный риск для вакцины Pfizer-BioNTech составил 0,41 (95% ДИ =

0,38-0,44) после дозы 1 и 0,34 (95% ДИ = 0,33 – 0,36) после дозы 2. Для вакцины Moderna – 0,34 (95% ДИ = 0,32 – 0,37) после дозы 1 и 0,31 (95% ДИ = 0,30 – 0,36) после дозы 2. Для вакцины Janssen – 0,54 (95% ДИ = 0,49-0,59). Вывод – нет повышенного риска смертности среди получателей вакцины COVID-19, что подтверждает профиль безопасности одобренных в настоящее время вакцин COVID-19 и необходимость вакцинации [72].

В связи с появлением вариантов коронавируса и снижением эффективности вакцин была проведена оценка роли бустерных доз. По предварительным лабораторным исследованиям компании Pfizer-BioNTech (<https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-provide-update-omicron-variant>), 3 дозы вакцины увеличивают титры нейтрализующих антител в 25 раз по сравнению с двумя к варианту омикрон (линия B.1.1.529). Средний геометрический титр антител к штамму омикрон после 3 доз вакцин составил 154 по сравнению с 398 против дельта (после 3 доз) и 155 после 2 доз вакцины против изначального варианта. Через 1 месяц после 3-й дозы титры увеличились до 1342 к варианту дельта и 336 к омикрон. Однако через 4 месяца после 3-й дозы GMT нейтрализации снизились до 820 и 171 соответственно. Эти данные определяют необходимость разработки стратегии сроков введения бустерных доз вакцин и создания новых вакцин против коронавируса [73]. Была построена модель прогнозирования снижения смертности и госпитализаций за счет ускорения ежедневных темпов ревакцинации в США. Оказалось, что удвоение темпов бустерной вакцинации позволит предотвратить более 400 000 госпитализаций и 48 000 смертей. Утроение темпов предотвратит более 600 000 госпитализаций и спасет 70 000 жизней в течение первых 4 месяцев 2022 г. [74]. Сегодня бустерная вакцинация рекомендована ВОЗ. В США CDC бустерная вакцинация рекомендована через 6 месяцев, в Великобритании – даже раньше, через 3–6 месяцев после основного курса [75]. При этом констатируется, что для защиты наиболее уязвимых групп населения в первой половине 2022 г. может потребоваться дополнительная бустерная вакцинация (четвертая доза) [76]. В Европе все 30 стран рекомендуют дополнительную дозу в качестве продолжения первичной серии для людей с ослабленной иммунной системой и бустерную после завершения первичной серии. Интересно, что в 5 странах Европы введена обязательная вакцинация для медицинских работников и/или работников учреждений длительного ухода [77]. Однако перспектива дальнейшей вакцинопрофилактики коронавирусной инфекции, как считают, может заключаться в гетерологических бустерах, модификации вакцин или создании уни-

версальной пансарбекавирусной вакцины [78,79]. Сейчас ВОЗ призывает активнее продолжать вакцинацию, даже если вакцины могут быть несколько менее эффективными против новых вариантов вируса COVID-19. «Мы должны использовать инструменты, которые у нас есть, даже если мы продолжаем совершенствовать эти инструменты. Мы все в безопасности, только если все в безопасности». Вакцинация остается важной частью подхода к борьбе с продолжающейся пандемией. В соответствии с рекомендациями национальных органов власти необходимо продолжать усилия по увеличению охвата вакцинацией лиц, которые в настоящее время не вакцинированы или вакцинированы частично, а также ускорить распространение бустерных доз [80].

Литература

1. Методические рекомендации по выявлению, расследованию и профилактике побочных проявлений после иммунизации. Утв. МЗ РФ России от 12.04.2019.
2. CONSIDERATIONS FOR EVALUATION OF COVID19 VACCINES. Points to consider for manufacturers of COVID19 vaccines. Version 25 November 2020 <https://www.who.int/publications/m/item/considerations-for-the-assessment-of-covid-19-vaccines-for-listing-by-who>
3. National Institute for Biological Standards and Control https://www.nibsc.org/products/brm_product_catalogue/detail_page.aspx?catid=20/136
4. WHO Working definitions of SARS-CoV-2 Variants of Interest and Variants of Concern <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-weekly-epidemiological-update>
5. T. R Fleming, P. R Krause, M. Nason, I. M Longini, A.M. Henao-Restrepo/COVID-19 vaccine trials: The use of active controls and non-inferiority studies/ Clinical Trials 2021, Vol. 18(3) 335 – 342
6. European Centre for Disease Prevention and Control. Generic protocol for COVID-19 vaccine effectiveness studies during outbreaks in semi-closed settings in the EU/EEA – Version 1.0. Stockholm: ECDC;2021. Stockholm, December 2021 PDF ISBN 978-92-9498-562-0 doi: 10.2900/099023 Catalogue number TQ-06-21-216-EN-N
7. N. Pardi, M. J. Hogan, Frederick W. Porter, D. Weissman /mRNA vaccines – a new era in vaccinology/ Nature reviews. drug discovery, volume 17, April 2018, 261-279 Published online 12 Jan 2018.
8. E. Dolgin. The tangled history of MRN vaccines Nature | Vol 597 | 16 September 2021 <https://media.nature.com/original/magazine-assets/d41586-021-02483-w/d41586-021-02483-w.pdf>
9. S. E. Oliver, J.W. Gargano, M. Marin, et al/ The Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendation for Use of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine – United States, December 2020, Morbidity and Mortality Weekly Report, Early Release / Vol. 69 December 13, 2020.
10. Food and Drug Administration. Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine EUA amendment review memorandum. Silver Spring, MD: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration; 2021. <https://www.fda.gov/media/148542/download>
11. CDC. COVID data tracker. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2021.<https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#demographicsovertime>.

12. Dawood FS, Porucznik CA, Veguilla V, et al. Incidence rates, household infection risk, and clinical characteristics of SARS-CoV-2 infection among children and adults in Utah and New York City, New York. *JAMA Pediatr* 2021. PMID:34623377
13. Lam-Hine T, McCurdy SA, Santora L, et al. Outbreak associated with SARS-CoV-2 B.1.617.2 (Delta) variant in an elementary school—Marin County, California, May–June 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70:1214–9. PMID:34473683
14. K. R. Woodworth, D. Moullia, J. P. Collins et al The Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendation for Use of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine in Children Aged 5–11 Years — United States, November 2021, *MMWR* / November 12, 2021 / Vol. 70 / No. 45 1579–1583
15. WHO. Background document on the mRNA vaccine BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) against COVID-19: background document to the WHO interim recommendations for use of the Pfizer – BioNTech COVID-19 vaccine, BNT162b2, under emergency use listing, 14 January 2021. Geneva: World Health Organization; 2021.
16. Interim recommendations for use of the Pfizer – BioNTech COVID-19 vaccine, BNT162b2, under Emergency Use Listing, <https://www.medbox.org/document/interim-recommendations-for-use-of-the-pfizerbiontech-covid-19-vaccine-bnt162b2-under-emergency-use-listing#GO>.
17. Public Health England COVID-19 vaccine surveillance report Week 20.- https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/990089/Vaccine_surveillance_report_-_week_20.pdf
18. Thomas SJ, Moreira ED, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine through 6 Months. *New England Journal of Medicine*. 2021;385:1761-73. doi:10.1056/NEJMoa2110345.
19. Parry, H.; Bruton, R.; Stephens, C.; Brown, K.; Amirthalingam, G.; Hallis, B.; et al. Extended interval BNT162b2 vaccination enhances peak antibody generation in older people.:medRxiv;<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.15.21257017v1>.
20. K.R. Woodworth, J.W. Gargano, H. M. Scobie et al The Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendation for Use of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine in Adolescents Aged 12–15 Years — United States, May 2021 M. Wallace, *MMWR* / May 21, 2021 / Vol. 70 / No. 20/ 749-752
21. The Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendation for Use of Moderna COVID-19 Vaccine — United States, December 2020 ,S.E. Oliver, J. W. Gargano, M. Marin, et al, *MMWR* / January 1, 2021 / Vol. 69 / No. 51-52 1653-1656 <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/pdfs/mm695152e1-H.pdf>
22. Interim recommendations for use of the Moderna mRNA-1273 vaccine against COVID-19WHOreferencenumber:WHO/2019-CoV/vaccines/SAGE_recommendation/mRNA-1273/2021.
23. Spikevax1 (COVID-19 mRNA vaccine. An overview of Spikevax and why it is authorized in the EU.https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_en.pdf
24. S. Mbaeyi, S.E. Oliver, J. P. Collins, M. Godfrey et al The Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendations for Additional Primary and Booster Doses of COVID-19 Vaccines — United States, 2021 *MMWR* / November 5, 2021 / Vol. 70 / No. 44 1545-1552
25. Spikevax (COVID-19 mRNA vaccine [nucleoside modified].An overview of Spikevax and why it is authorised in the EU https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_en.pdf
26. P. B. Gilbert, D. C. Montefiori, A. McDermott и др. Immune Correlates Analysis of the mRNA-1273 COVID-19 Vaccine Efficacy Trial, medRxiv preprint doi: 10.1101/2021.08.09.21261290.
27. European Centre for Disease Prevention and Control. Generic protocol for COVID-19 vaccine effectiveness studies during outbreaks in semi-closed settings in the EU/EEA — Version 1.0. Stockholm: ECDC; 2021. Stockholm,December doi:10.2900/099023
28. COVID-19 Vaccine Breakthrough Infections Reported to CDC — United States, January 1 — April 30, 2021 , *MMWR* / May 28, 2021 / Vol. 70 / No. 21
29. W. H. Self, M. W. Tenforde, J.P. Rhoads. Comparative Effectiveness of Moderna, Pfizer-BioNTech, and Janssen (Johnson & Johnson) Vaccines in Preventing COVID-19 Hospitalizations Among Adults Without Immunocompromising Conditions — United States, March–August 2021, *MMWR* / September 24, 2021 / Vol. 70 / No. 38 1337-1343.
30. L. A. McNamara, R. E. Wiegand, R.M Burk. Estimating the early impact of the US COVID-19 vaccination programme on COVID-19 cases, emergency department visits, hospital admissions, and deaths among adults aged 65 years and older: an ecological analysis of national surveillance data/*Lancet* 2022; 399: 152–60 Published Onlin //doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02226-1
31. Z. Vokó, Z. Kiss, G Surján, I. Wittmann, C. Müller, M. Kásler et al. Nationwide effectiveness of five SARS-CoV-2 vaccines in Hungary — The HUN-VE study , *Clinical Microbiology and Infection* Available online 25 November 2021 In Press, Journal Pre-proof Open AccessPublished: November 24, 2021.
32. P. Nordstrom. Association Between Risk of COVID-19 Infection in Nonimmune Individuals and COVID-19 Immunity in Their Family Members //P. Nordstrom, M. Ballin, A. Nordstrom, *JAMA Intern Med*. 2021; 181(12):1589-1595. doi:10.1001/jamainternmed.2021.5814 Published online October 11, 2021
33. International Vaccine Access Center, Health JHBSOP, and, Organization WH. Results of COVID-19 Vaccine Effectiveness Studies: An Ongoing Systematic Review Updated November4
34. Rosenberg ES, Dorabawila V, Easton D, Bauer UE, Kumar J, Hoen R et al. COVID-19 Vaccine Effectiveness by Product and Timing in New York State.
35. Arjun Puranik, Patrick J. Lenehan, Eli Silvert1 , Michiel J.M. Niesen , J. Corchado-Garcia1 , John C. O'Horo , Abinash Virk , Melanie D. Swift, John Halamka , Andrew D. Badley , A.J. Venkatakrishnan1 , Venky Soundararajan. Comparison of two highly-effective mRNA vaccines for COVID19 during periods of Alpha and Delta variant prevalence //doi.org/10.1101/2021.08.06.21261707
36. Goldberg Y, Mandel M, Bar-On YM, Bodenheimer O, Freedman L, Haas EJ et al. Waning Immunity after the BNT162b2 Vaccine in Israel. *New England Journal of Medicine*. 2021.
37. Y. P. Tabak, X. Sun, ; T. A. Brennan, S.K. Chaguturu Incidence and Estimated Vaccine Effectiveness Against Symptomatic SARS-CoV-2 Infection Among Persons Tested in US Retail Locations, May 1 to August 7, 2021 , *JAMA Network Open*. 2021;4(12):e2143346. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.
38. Y. Liu J. Liu, H. Xia, et al., Neutralizing Activity of BNT162b2-Elicited Serum *N Engl J Med* 384;15 nejm.org April 15, 2021.
39. H. Scobie. Update on Omicron Variant. ACIP Meeting December 16, 2021 <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-12-16/06-COVID-Scobie-508.pdf>
40. A.Wilhelm M. Widera, K. Grikscheit et al Reduced Neutralization of SARS-CoV-2 Omicron Variant by Vaccine Sera and monoclonal antibodies. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.12.16.21261707>

org/10.1101/2021.12.07.21267432;

41. S. Cele, L. Jackson, K. Khan, SARS-CoV-2 Omicron has extensive but incomplete escape of Pfizer BNT162b2 elicited neutralization and requires ACE2 for infection medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.12.08.21267417>;

42. W. Dejnirattisai, R. H. Shaw, P. Supasa и др. Reduced neutralisation of SARS-CoV-2 Omicron-B.1.1.529 variant by postimmunisation serum <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.10.21267534v1>;

43. Zahradnik J, Tuekprakhon A, Ginn HM, et al. Receptor binding and escape from Beta antibody responses drive Omicron-B.1.1.529 evolution. 2021; bioRxiv preprint //doi.org/10.1101/2021.12.03.471045

44. S. A. Buchan, H. Chung, K. A. Brown и др. Effectiveness of COVID-19 vaccines against Omicron or Delta infection medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.12.30.21268565>

45. A. Rössler L. Riepler D. Bante et al. SARS-CoV-2 B.1.1.529 variant (Omicron) evades neutralization by sera from vaccinated and convalescent medRxiv preprint //doi.org/10.1101/2021.12.08.21267491

46. S. Cele, L. Jackson, K. Khan, SARS-CoV-2 Omicron has extensive but incomplete escape of Pfizer BNT162b2 elicited neutralization and requires ACE2 for infection medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.12.08.21267417>;

47. D. Cromer, A. Reynaldi, T. E. Schlub, A. K. Wheatley, J. R. A. Juno, K. Subbarao, S. J. Kent, J. A. Triccas, M. P. Davenport. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection *Nature Medicine* / VOL 27 / July 2021.

48. S. Y. Tartof, J. M. Slezak, H. Fischer, V. Hong, et al. Effectiveness of mRNA BNT162b2 COVID-19 vaccine up to 6 months in a large integrated health system in the USA: a retrospective cohort study *Lancet* 2021; 398: 1407–16. Published Online October 4, 2021 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02183-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02183-8)

49. M. W. Tenforde, W. H. Self, E. A. Naioti, и др. Sustained Effectiveness of Pfizer-BioNTech and Moderna Vaccines Against COVID-19 Associated Hospitalizations Among Adults – United States, March–July 2021 / *MMWR* / August 27, 2021 / Vol. 70

50. P. Havers, H. Pham, C. A. Taylor, M. Whitaker, K. Patel, et al. COVID-19-associated hospitalizations among vaccinated and unvaccinated adults ≥18 years – COVID-NET, 13 states January 1–July 24, 2021 medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.08.27.21262356>

51. N. Barda, N. Dagan, C. Cohen, M. A. Hernan et al. Effectiveness of a third dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine for preventing severe outcomes in Israel: an observational study *Lancet* 2021; 398: 2093–100. Published Online October 29, 2021 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02249-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02249-2)

52. E. S. Rosenberg, D. R. Holtgrave, V. Dorabawila, M. Conroy et al. New COVID-19 Cases and Hospitalizations Among Adults, by Vaccination Status – New York, May 3–July 25, 2021 *MMWR* / September 17, 2021 / Vol. 70 / No. 37

53. L. Monin, A. G. Laing, M. Muñoz-Ruiz, D. R. McKenzie, I. del Molino del Barrio Safety and immunogenicity of one versus two doses of the COVID-19 vaccine BNT162b2 for patients with cancer: interim analysis of a prospective observational study / *Lancet Oncol* 2021. Published Online April 27, 2021.

54. B. J. Boyarsky, W. A. Werbel, R. K. Avery, A. A. R. Tobian, A. B. Massie, D. L. Segev, J. M. Garonzik-Wang, Antibody Response to 2-Dose SARS-CoV-2 mRNA Vaccine Series in Solid Organ Transplant RecipientsB/ *JAMA* Published online May 5, 2021 <https://jamanetwork.com/on05/12/2021>

55. Benotmane, G. Gautier, P. Perrin, J. Olgne, N. Cognard, S. Fafi-Kremer, S. Caillaud. Antibody Response After a Third Dose of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Kidney

Transplant Recipients With Minimal Serologic Response to 2 Doses *JAMA* September 21, 2021 Volume 326, Number 11, p.1063-1064 doi:10.1001/jama.2021.12339

56. N. Kamar, F. Abravanel, O. Marion, C. Couat, J. Izopet, A. Del Bello, Three Doses of an mRNA Covid-19 Vaccine in Solid-Organ Transplant Recipients *N Engl J Med* 385;7 nejm.org August 12, 2021.

57. A. Le Bourgeois, M. Coste-Burel, T. Guillaume, P. Peterlin, A. Garnier, M. C. Béné, P. Chevallier, Safety and Antibody Response After 1 and 2 Doses of BNT162b2 mRNA Vaccine in Recipients of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant *JAMA Network Open*.2021;4(9):e2126344.

58. M. Espi, X. Charmetant, T. Barba, C. Pelletier, L. Koppe, и др. Justification, safety, and efficacy of a third dose of mRNA vaccine in maintenance hemodialysis patients: a prospective observational study medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.07.02.21259913>

59. S. Bhandari Humoral response after 3 doses of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients on hemodialysis *Kidney International* (2021) 100, 702; <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.07.003>

60. B. J. Boyarsky, J. A. Ruddy, C. M. Connoll и др. Antibody response to a single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases *Ann Rheum Dis* August 2021 Vol 80 No 8, p1098-1099.

61. S. Y. Wong, R. Dixon, V. M. Pazos, S. Gnajatic, J.-F. Colombel, K. Cadwell Serologic Response to Messenger RNA Coronavirus Disease 2019 Vaccines in Inflammatory Bowel Disease Patients Receiving Biologic Therapies *Gastroenterology* . 2021 Aug;161(2):715-718.e4.

62. K. Dooling. Evidence to Recommendation Framework: An Additional Dose of mRNA COVID-19 Vaccine Following a Primary Series in Immunocompromised People <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-08-13/02-COVID-Dooling-508.pdf>

63. S. E. Oliver, M. Wallace, I. See, S. Mbaeyi et al. Use of the Janssen (Johnson & Johnson) COVID-19 Vaccine: Updated Interim Recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices – United States, December 2021 *MMWR* / January 21, 2022 / Vol. 71 / No. 3.

64. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine – United States, December 14–23, 2020, *MMWR* / January 15, 2021 / Vol. 70 / No. 2: 46-51

65. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Moderna COVID-19 Vaccine – United States, December 21, 2020–January 10, 2021 *MMWR* / July 9, 2021 / Vol. 70 / No. 27, 977-982.

66. COVID-19 Vaccine Safety Technical (VaST) Work Group G. M. Lee (ACIP Chair), R. H. Hopkins, (NVAC Chair) Advisory Committee on Immunization Practices, August 30, 2021.

67. Israeli Ministry of Health. Surveillance of myocarditis (inflammation of the heart muscle) cases between December 2020 and May 2021 [Press release]. Jerusalem, Israel: Israeli Ministry of Health; 2021. <https://www.gov.il/en/departments/news/01062021-03>,

68. Shay DK, Shimabukuro TT, De Stefano F. Myocarditis occurring after immunization with mRNA-based COVID-19 vaccines. *JAMA Cardiol* 2021. Epub June 29, 2021.

69. J. W. Gargano, M. Wallace, S. C. Hadler, G. Langley et al. Use of mRNA COVID-19 Vaccine After Reports of Myocarditis Among Vaccine Recipients: Update from the Advisory Committee on Immunization Practices – United States, June 2021 *MMWR* / July 9, 2021 / Vol. 70 / No. 27, 978-982;

70. ACIP. Presentation, November 2021 <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-11-2-3/04-COVID-Oster-508.pdf>

71. Summary of product characteristics https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_en.pdf

72. S. Xu, R. Huang, L. S. Sy, S. C. Glenn и др. COVID-19 Vaccination and Non – COVID-19 Mortality Risk – Seven Integrated Health Care Organizations, United States, December 14, 2020 – July 31, 2021 MMWR / October 29, 2021 / Vol. 70 / No. 43

73. H. Xia, J. Zou, C. Kurhade, H. Ca и др. Neutralization of Omicron SARS-CoV-2 by 2 or 3 doses of BNT162b2 vaccine bioRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2022.01.21.476344>

74. P. Sah, T. N Vilches, S. M. Moghadas, M. C. Fitzpatrick, E. C Schneider A.P. Galvani Impact of accelerating booster vaccination amidst Omicron surge in the United States medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2022.01.22.22269655>

75. Press release Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI) advice on COVID-19 booster vaccines for those aged 18 to 39 and a second dose for ages 12 to 15 <https://www.gov.uk/government/news/jcvi-advice-on-covid-19-booster-vaccines-for-those-aged-18-to-39-and-a-second-dose-for-ages-12-to-15>

76. COVID-19 booster vaccine programme for winter 2021 to 2022: JCVI statement, November 2021 <https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-booster-vaccine-programme-for-winter-2021-to-2022-jcvi-statement-november-2021> Update to JCVI advice on booster vaccination in adults, 15 November 2021 <https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-booster-vaccine-programme-for-winter-2021-to-2022-jcvi-statement-november-2021/update-to-jcvi-advice-on-booster-vaccination-in-adults-15-november-2021>

77. TECHNICAL REPORT Overview of the implementation of COVID-19 vaccination strategies and deployment plans in the EU/EEA 11 November 2021 <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/COVID-19-vaccination-strategies-and-deployment-plans-Nov-2021.pdf>

78. L. Burnett, K.J.L. Jackson, D.B. Langley et al., Immunizations with diverse sarbecovirus receptorbinding domains elicit SARS-CoV-2 neutralizing antibodies against a conserved site of vulnerability 2021, Immunity 54, 2908 – 2921 <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.10.019>

79. This article is part of a series of explainers on vaccine development and distribution. Learn more about vaccines – from how they work and how they're made to ensuring safety and equitable access – in WHO's Vaccines Explained series. <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/the-effects-of-virus-variants-on-covid-19-vaccines>

80. Preliminary data indicate COVID-19 vaccines remain effective against severe disease and hospitalisation caused by the Omicron variant News 11/01/2022 <https://www.ema.europa.eu/en/news/preliminary-data-indicate-covid-19-vaccines-remain-effective-against-severe-disease-hospitalisation>

References

1. Metodicheskie rekomendacii po vyyavleniyu, rassledovaniyu i profilaktike pobochnykh proyavlenij posle immunizacii. Utv. MZ RF Rossii ot 12.04.2019.

2. CONSIDERATIONS FOR EVALUATION OF COVID19 VACCINES. Points to consider for manufacturers of COVID19 vaccines. Version 25 November 2020 <https://www.who.int/publications/m/item/considerations-for-the-assessment-of-covid-19-vaccines-for-listing-by-who>

3. National Institute for Biological Standards and Control https://www.nibsc.org/products/brm_product_catalogue/detail_page.aspx?catid=20/136

4. WHO Working definitions of SARS-CoV-2 Variants of Interest and Variants of Concern <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-weekly-epidemiological-update>

5. T. R Fleming , P. R Krause , M. Nason , I. M Longini, A.M. M Henao-Restrepo/COVID-19 vaccine trials: The use of active controls and non-inferiority studies/ Clinical Trials 2021, Vol. 18(3) 335 – 342

6. European Centre for Disease Prevention and Control. Generic protocol for COVID-19 vaccine effectiveness studies during outbreaks in semi-closed settings in the EU/EEA – Version 1.0. Stockholm: ECDC;2021. Stockholm, December 2021 PDF ISBN 978-92-9498-562-0 doi: 10.2900/099023 Catalogue number TQ-06-21-216-EN-N

7. N. Pardi, M. J. Hogan, Frederick W. Porter, D. Weissman /mRNA vaccines – a new era in vaccinology/ Nature reviews. drug discovery, volume 17, April 2018, 261-279 Published online 12 Jan 2018.

8. E. Dolgin. The tangled history of MRN vaccines Nature | Vol 597 | 16 September 2021 <https://media.nature.com/original/magazine-assets/d41586-021-02483-w/d41586-021-02483-w.pdf>

9. S. E. Oliver, J.W. Gargano, M. Marin, et al/ The Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendation for Use of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine – United States, December 2020, Morbidity and Mortality Weekly Report , Early Release / Vol. 69 December 13, 2020.

10. Food and Drug Administration. Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine EUA amendment review memorandum. Silver Spring, MD: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration; 2021. <https://www.fda.gov/media/148542/download>

11. CDC. COVID data tracker. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2021. <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#demographicvertime>.

12. Dawood FS, Porucznik CA, Veguilla V, et al. Incidence rates, household infection risk, and clinical characteristics of SARS-CoV-2 infection among children and adults in Utah and New York City, New York. JAMA Pediatr 2021. PMID:34623377

13. Lam-Hine T, McCurdy SA, Santora L, et al. Outbreak associated with SARS-CoV-2 B.1.617.2 (Delta) variant in an elementary school – Marin County, California, May – June 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2021;70:1214 – 9. PMID:34473683

14. K. R. Woodworth, D. Moulia, J. P. Collins et al The Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendation for Use of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine in Children Aged 5 – 11 Years – United States, November 2021, MMWR / November 12, 2021 / Vol. 70 / No. 45 1579 -1583

15. WHO. Background document on the mRNA vaccine BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) against COVID-19: background document to the WHO interim recommendations for use of the Pfizer – BioNTech COVID-19 vaccine, BNT162b2, under emergency use listing, 14 January 2021. Geneva: World Health Organization; 2021.

16. Interim recommendations for use of the Pfizer – BioNTech COVID-19 vaccine, BNT162b2, under Emergency Use Listing, <https://www.medbox.org/document/interim-recommendations-for-use-of-the-pfizerbiontech-covid-19-vaccine-bnt162b2-under-emergency-use-listing#GO>.

17. Public Health England COVID-19 vaccine surveillance report Week 20.- https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/990089/Vaccine_surveillance_report_-_week_20.pdf

18. Thomas SJ, Moreira ED, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine through 6 Months. New England Journal of Medicine. 2021;385:1761-73. doi:10.1056/NEJMoa2110345.

19. Parry, H.; Bruton, R.; Stephens, C.; Brown, K.; Amirthalingam, G.; Hallis, B.; et al. Extended interval BNT162b2 vaccination enhances peak antibody generation in older

people.:medRxiv;https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.15.21257017v1.

20. K.R. Woodworth, J.W. Gargano, H. M. Scobie et al The Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendation for Use of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine in Adolescents Aged 12–15 Years – United States, May 2021 M. Wallace, MMWR / May 21, 2021 / Vol. 70 / No. 20/ 749-752

21. The Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendation for Use of Moderna COVID-19 Vaccine – United States, December 2020 ,S.E. Oliver, J. W. Gargano, M. Marin, et al, MMWR / January 1, 2021 / Vol. 69 / No. 51-52 1653-1656 <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/pdfs/mm695152e1-H.pdf>

22. Interim recommendations for use of the Moderna mRNA-1273 vaccine against COVID-19WHOreferencenumber:WHO/2019-CoV/vaccines/SAGE_recommendation/mRNA-1273/2021.

23. Spikevax1 (COVID-19 mRNA vaccine. An overview of Spikevax and why it is authorized in the EU.https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_en.pdf

24. S. Mbaeyi, S.E. Oliver, J. P. Collins, M. Godfrey et al The Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendations for Additional Primary and Booster Doses of COVID-19 Vaccines – United States, 2021 MMWR / November 5, 2021 / Vol. 70 / No. 44 1545-1552

25. Spikevax (COVID-19 mRNA vaccine [nucleoside modified].An overview of Spikevax and why it is authorised in the EU https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_en.pdf

26. P. B. Gilbert, D. C. Montefiori, A. McDermott i dr.Immune Correlates Analysis of the mRNA-1273 COVID-19 Vaccine Efficacy Trial, med.Rxiv preprint doi: 10.1101/2021.08.09.21261290.

27. European Centre for Disease Prevention and Control. Generic protocol for COVID-19 vaccine effectiveness studies during outbreaks in semi-closed settings in the EU/EEA – Version 1.0. Stockholm: ECDC; 2021. Stockholm,December doi:10.2900/099023

28. COVID-19 Vaccine Breakthrough Infections Reported to CDC – United States, January 1 – April 30, 2021 , MMWR / May 28, 2021 / Vol. 70 / No. 21

29. W. H. Self, M. W. Tenforde, J.P. Rhoads. Comparative Effectiveness of Moderna, Pfizer-BioNTech, and Janssen (Johnson & Johnson) Vaccines in Preventing COVID-19 Hospitalizations Among Adults Without Immunocompromising Conditions – United States, March–August 2021, MMWR / September 24, 2021 / Vol. 70 / No. 38 1337-1343.

30. L. A. McNamara, R. E. Wiegand, R.M Burk. Estimating the early impact of the US COVID-19 vaccination programme on COVID-19 cases, emergency department visits, hospital admissions, and deaths among adults aged 65 years and older: an ecological analysis of national surveillance data/Lancet 2022; 399: 152–60 Published Onlin //doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02226-1

31. Z. Vokó, Z. Kiss, G Surján, I. Wittmann, C. Müller, M. Kásler et al. Nationwide effectiveness of five SARS-CoV-2 vaccines in Hungary – The HUN-VE study , Clinical Microbiology and Infection Available online 25 November 2021 In Press, Journal Pre-proof Open AccessPublished: November 24, 2021.

32. P. Nordstrom. Association Between Risk of COVID-19 Infection in Nonimmune Individuals and COVID-19 Immunity in Their Family Members //P. Nordstrom, M. Ballin, A. Nordstrom, JAMA Intern Med. 2021; 181(12):1589-1595. doi:10.1001/jamainternmed.2021.5814 Published online October 11, 2021

33. International Vaccine Access Center, Health JHBSOP,

and, Organization WH. Results of COVID-19 Vaccine Effectiveness Studies: An Ongoing Systematic Review Updated November4

34. Rosenberg ES, Dorabawila V, Easton D, Bauer UE, Kumar J, Hoen R et al. COVID-19 Vaccine Effectiveness by Product and Timing in New York State.

35. Arjun Puranik, Patrick J. Lenehan, Eli Silvert1 , Michiel J.M. Niesen , J. Corchado-Garcia1 , John C. O'Horo , Abinash Virk , Melanie D. Swift , John Halamka , Andrew D. Badley , A.J. Venkatakrishnan1 , Venky Soundararajan. Comparison of two highly-effective mRNA vaccines for COVID19 during periods of Alpha and Delta variant prevalence //doi.org/10.1101/2021.08.06.21261707

36. Goldberg Y, Mandel M, Bar-On YM, Bodenheimer O, Freedman L, Haas EJ et al. Waning Immunity after the BNT162b2 Vaccine in Israel. New England Journal of Medicine. 2021.

37. Y. P. Tabak, X. Sun, ; T. A. Brennan, S.K. Chaguturu Incidence and Estimated Vaccine Effectiveness Against Symptomatic SARS-CoV-2 Infection Among Persons Tested in US Retail Locations, May 1 to August 7, 2021 , JAMA Network Open. 2021;4(12):e2143346. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.

38. Y. Liu J. Liu, H. Xia, et al., Neutralizing Activity of BNT162b2-Elicited Serum N Engl J Med 384;15 nejm.org April 15, 2021.

39. H. Scobie. Update on Omicron Variant. ACIP Meeting December 16, 2021 <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-12-16/06-COVID-Scobie-508.pdf>

40. A.Wilhelm M. Widera, K. Grikscheit et al Reduced Neutralization of SARS-CoV-2 Omicron Variant by Vaccine Sera and monoclonal antibodies. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.12.07.21267432>;

41. S. Cele, L. Jackson , K. Khan, SARS-CoV-2 Omicron has extensive but incomplete escape of Pfizer BNT162b2 elicited neutralization and requires ACE2 for infection medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.12.08.21267417>;

42. W. Dejnirattisai, R. H Shaw, P.Supasa i dr. Reduced neutralisation of SARS-COV-2 Omicron-B.1.1.529 variant by postimmunisation serum <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.10.21267534v1>;

43. Zahradník J, Tuekprakhon A, Ginn HM, et al. Receptor binding and escape from Beta antibody responses drive Omicron-B.1.1.529 evolution. 2021; bioRxiv preprint //doi.org/10.1101/2021.12.03.471045

44. S. A. Buchan, H. Chung, K. A. Brown i dr. Effectiveness of COVID-19 vaccines against Omicron or Delta infection medRxiv preprint doi: //doi.org/10.1101/2021.12.30.21268565

45. A.Rössler L. Riepler D. Bante et al. SARS-CoV-2 B.1.1.529 variant (Omicron) evades neutralization by sera from vaccinated and convalescent medRxiv preprint //doi.org/10.1101/2021.12.08.21267491

46. S. Cele, L. Jackson , K. Khan, SARS-CoV-2 Omicron has extensive but incomplete escape of Pfizer BNT162b2 elicited neutralization and requires ACE2 for infection medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.12.08.21267417>;

47. D. Cromer, A. Reynaldi , T.E. Schlub, A. K. Wheatley , J.r A. Juno , K. Subbarao, S. J. Kent, J. A. Triccasd, M. P. Davenport. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection Nature Medicine / VOL 27 / July 2021.

48. S. Y Tartof, J. M Slezak, H. Fischer, V. Hong, et al.Effectiveness of mRNA BNT162b2 COVID-19 vaccine up to 6 months in a large integrated health system in the USA: a retrospective cohort study Lancet 2021; 398: 1407–16 Published Online October 4, 2021 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02183-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02183-8)

49. M. W. Tenforde, W. H. Self, E. A. Naioti, i dr. Sustained

Effectiveness of Pfizer-BioNTech and Moderna Vaccines Against COVID-19 Associated Hospitalizations Among Adults – United States, March–July 2021 / MMWR / August 27, 2021 / Vol. 70

50. P. Havers, H. Pham, C. A. Taylor, M. Whitaker, K. Patel. et al. COVID-19-associated hospitalizations among vaccinated and unvaccinated adults ≥18 years – COVID-NET, 13 states January 1–July 24, 2021 medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.08.27.21262356>

51. N. Barda, N. Dagan, C. Cohen, M. A. Hern n et al. Effectiveness of a third dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine for preventing severe outcomes in Israel: an observational study Lancet 2021; 398: 2093–100 Published Online October 29, 2021 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02249-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02249-2)

52. E. S. Rosenberg, D. R. Holtgrave, V. Dorabawila, M. Conroy et al. New COVID-19 Cases and Hospitalizations Among Adults, by Vaccination Status – New York, May 3–July 25, 2021 MMWR / September 17, 2021 / Vol. 70 / No. 37

53. L. Monin, A. G. Laing, M. Muñoz-Ruiz, D. R. McKenzie, I. del Molino del Barrio Safety and immunogenicity of one versus two doses of the COVID-19 vaccine BNT162b2 for patients with cancer: interim analysis of a prospective observational study / Lancet Oncol 2021 Published Online April 27, 2021.

54. B. J. Boyarsky, W. A. Werbel, R. K. Avery, A. A. R. Tobian, A. B. Massie, D. L. Segev, J. M. Garonzik-Wang, Antibody Response to 2-Dose SARS-CoV-2 mRNA Vaccine Series in Solid Organ Transplant RecipientsB/ JAMA Published online May 5, 2021 <https://jamanetwork.com/on 05/12/2021>

55. Benotmane, G. Gautier, P. Perrin, J. Olagne, N. Cognard, S. Fafi-Kremer, S. Caillard. Antibody Response After a Third Dose of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Kidney Transplant Recipients With Minimal Serologic Response to 2 Doses JAMA September 21, 2021 Volume 326, Number 11 , r.1063-1064 doi:10.1001/jama.2021.12339

56. N. Kamar, F. Abravanel, O. r Marion, C. Couat, J. Izopet, A. Del Bello, Three Doses of an mRNA Covid-19 Vaccine in Solid-Organ Transplant Recipients N Engl J Med 385;7 nejm.org August 12, 2021.

57. A. Le Bourgeois, M. Coste-Burel, T. Guillaume, P. Peterlin, A. Garnier, M. C. B n , P. Chevallier, Safety and Antibody Response After 1 and 2 Doses of BNT162b2 mRNA Vaccine in Recipients of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant JAMA Network Open.2021;4(9):e2126344.

58. M. Espi, X. Charmetant, T. Barba, C. Pelletier, L. Koppe, i dr. Justification, safety, and efficacy of a third dose of mRNA vaccine in maintenance hemodialysis patients: a prospective observational study medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.07.02.21259913>

59. S. Bhandari Humoral response after 3 doses of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients on hemodialysis Kidney International (2021) 100, 702; <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.07.003>

60. B. J. Boyarsky, J. A. Ruddy, C. M. Connolly i dr Antibody response to a single dose of SARSCoV-2 mRNA vaccine in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases Ann Rheum Dis August 2021 Vol 80 No 8, r1098-1099.

61. S. Y. Wong , R. Dixon , V. M. Pazos , S. Gnjjatic, J.-F. Colombel , K. Cadwell Serologic Response to Messenger RNA Coronavirus Disease 2019 Vaccines in Inflammatory Bowel Disease Patients Receiving Biologic Therapies Gastroenterology . 2021 Aug;161(2):715-718.e4.

62. K. Dooling. Evidence to Recommendation Framework: An Additional Dose of mRNA COVID-19 Vaccine Following a Primary Series in Immunocompromised People <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-08-13/02-COVID-Dooling-508.pdf>

63. S. E. Oliver, M. Wallace, I. See, S. Mbaeyi et al. Use of the

Janssen (Johnson & Johnson) COVID-19 Vaccine: Updated Interim Recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices – United States, December 2021 MMWR / January 21, 2022 / Vol. 71 / No. 3.

64. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine – United States, December 14–23, 2020, MMWR / January 15, 2021 / Vol. 70 / No. 2: 46-51

65. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Moderna COVID-19 Vaccine – United States, December 21, 2020–January 10, 2021 MMWR / July 9, 2021 / Vol. 70 / No. 27, 977-982.

66. COVID-19 Vaccine Safety Technical (VaST) Work Group G. M. Lee (ACIP Chair), R. H. Hopkins, (NVAC Chair) Advisory Committee on Immunization Practices , August 30, 2021.

67. Israeli Ministry of Health. Surveillance of myocarditis (inflammation of the heart muscle) cases between December 2020 and May 2021 [Press release]. Jerusalem, Israel: Israeli Ministry of Health; 2021. <https://www.gov.il/en/departments/news/01062021-03>,

68. Shay DK, Shimabukuro TT, De Stefano F. Myocarditis occurring after immunization with mRNA-based COVID-19 vaccines. JAMA Cardiol 2021. Epub June 29, 2021.

69. J. W. Gargano, M. Wallace, S. C. Hadler, G. Langley et al. Use of mRNA COVID-19 Vaccine After Reports of Myocarditis Among Vaccine Recipients: Update from the Advisory Committee on Immunization Practices – United States, June 2021 MMWR / July 9, 2021 / Vol. 70 / No. 27, 978-982;

70. 70.ACIP.Presentation,November2021<https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-11-2-3/04-COVID-Oster-508.pdf>

71. Summary of product characteristics https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_en.pdf

72. S. Xu, R. Huang, L. S. Sy, S. C. Glenn и др. COVID-19 Vaccination and Non – COVID-19 Mortality Risk – Seven Integrated Health Care Organizations, United States, December 14, 2020–July 31, 2021 MMWR / October 29, 2021 / Vol. 70 / No. 43

73. H. Xia, J. Zou, C. Kurhade, H. Ca и др. Neutralization of Omicron SARS-CoV-2 by 2 or 3 doses of BNT162b2 vaccine bioRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2022.01.21.476344>

74. P. Sah, T. N. Vilches, S. M. Moghadas, M. C. Fitzpatrick, E. C. Schneider A. P. Galvani Impact of accelerating booster vaccination amidst Omicron surge in the United States medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2022.01.22.22269655>

75. Press release Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI) advice on COVID-19 booster vaccines for those aged 18 to 39 and a second dose for ages 12 to 15 <https://www.gov.uk/government/news/jcvi-advice-on-covid-19-booster-vaccines-for-those-aged-18-to-39-and-a-second-dose-for-ages-12-to-15>

76. COVID-19 booster vaccine programme for winter 2021 to 2022: JCVI statement, November 2021 <https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-booster-vaccine-programme-for-winter-2021-to-2022-jcvi-statement-november-2021> Update to JCVI advice on booster vaccination in adults, 15 November 2021 <https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-booster-vaccine-programme-for-winter-2021-to-2022-jcvi-statement-november-2021/update-to-jcvi-advice-on-booster-vaccination-in-adults-15-november-2021>

77. Technical report overview of the implementation of COVID-19 vaccination strategies and deployment plans in the EU/EEA 11 November 2021 <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/COVID-19-vaccination-strategies-and-deployment-plans-Nov-2021.pdf>

78. . L. Burnett, K.J.L. Jackson, D.B. Langley et al., Immunizations with diverse sarbecovirus receptorbinding domains elicit SARS-CoV-2 neutralizing antibodies against a conserved site of vulnerability 2021, Immunity 54, 2908–2921 <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.10.019>

79. This article is part of a series of explainers on vaccine development and distribution. Learn more about vaccines — from how they work and how they're made to ensuring safety and equitable access — in WHO's Vaccines Explained series. [https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/the-](https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/the-effects-of-virus-variants-on-covid-19-vaccines)

[effects-of-virus-variants-on-covid-19-vaccines](https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/the-effects-of-virus-variants-on-covid-19-vaccines)

80. Preliminary data indicate COVID-19 vaccines remain effective against severe disease and hospitalisation caused by the Omicron variant News 11/01/2022 <https://www.ema.europa.eu/en/news/preliminary-data-indicate-covid-19-vaccines-remain-effective-against-severe-disease-hospitalisation>

Авторский коллектив:

Харит Сусанна Михайловна — руководитель отдела профилактики инфекционных заболеваний Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, профессор кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)234-68-55, e-mail: kharit-s@mail.ru

Фридман Ирина Владимировна — старший научный сотрудник отдела профилактики инфекционных заболеваний Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: 8(812)234-68-55, e-mail: fridiv@mail.ru