

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ВАКЦИН ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ НА ОСНОВЕ АДЕНОВИРУСНЫХ ВЕКТОРОВ

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

Efficacy and safety of vector vaccines for the prevention of new 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

В обзорной статье рассматриваются вакцины против SARS-CoV-2 на основе аденовирусных векторов, применяемые в настоящее время в мире. Описана концепция создания векторных вакцин. Представлены данные клинических исследований по эффективности и безопасности зарегистрированных аденовирусных векторных вакцин для профилактики новой коронавирусной инфекции. Подробно изложена частота развития серьезных нежелательных явлений после их применения. Помимо этого, определена клиническая эффективность векторных вакцин на изменяющиеся генотипы вируса COVID-19.

В обзоре проанализированы данные литературы о безопасности и эффективности применения векторных вакцин против коронавирусной инфекции.

Используемые в настоящее время векторные вакцины против новой коронавирусной инфекции достаточно безопасны и эффективны даже по отношению к новым генотипам вируса SARS-CoV-2.

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

Введение

Вакцины — одно из самых значительных достижений медицины. Но для вакцинологии в XXI в. выявляются новые вызовы, связанные с появлением неизвестных ранее инфекций, изменениями социально-экономических факторов и окружающей среды. Особенно остро встал вопрос создания новейших вакцин в связи с появлением штамма коронавируса SARS-CoV-2, именно его влияние на ситуацию в мире позволило добиться необходимого прогресса в получении эффективных и безопасных вакцин. В настоящем обзоре дается краткое представление о векторных вакцинах для профилактики новой коронавирусной инфекции, их

Abstract

The review article discusses vaccines against SARS-CoV 2 based on adenovirus vectors currently used in the world. The concept of creating vector vaccines is described. The data of clinical studies on the efficacy and safety of registered adenovirus-vector vaccines for the prevention of new coronavirus infection are presented. The frequency of serious adverse events after their use is described in detail. In addition, the clinical efficacy of vector vaccines for changing genotypes of the Covid 19 virus has been determined.

The review analyzes literature data on the safety and efficacy of vector vaccines against coronavirus infection.

The vector vaccines currently used against the new coronavirus infection are quite safe and effective even in relation to the new genotypes of the SARS-CoV 2 virus.

Key words: new coronavirus infection, adenovector vaccines, efficacy and safety.

эффективность и реактогенность, обзор текущих клинических испытаний вакцин против COVID-19.

Концепция вирусного вектора была введена в 1972 г. [1]. Вирусные векторы являются инструментами генной терапии и вакцин, так как имеют высокую иммуногенность, не требуют адьюванта, стимулируют врожденный иммунный ответ, что приводит к выработке интерферонов и провоспалительных цитокинов, и индуцируют цитотоксический ответ Т-лимфоцитов (CTL). В течение десятилетий многие типы вирусов рассматривались в качестве векторов вакцин, были разработаны генетически измененные векторы для повышения эффективности и безопасности, снижения дозы введения и обеспечения возможности крупномасштабного

производства. Специфические свойства вектора определяются вирусом, от которого он произошел. Наиболее широко используемыми являются вирус вакцинии и аденовирус [2]. Еще в 2009 г. Европейское агентство по лекарственным средствам (ЕМА) издало руководство по качеству вакцин на основе рекомбинантных вирусных векторов [3].

Рекомбинантные аденовирусные векторы (Ад-векторы) широко используются благодаря высокому уровню экспрессии трансгенов и широкому спектру вирусного тропизма, хорошо изучена структура генома, им можно легко манипулировать, т.е. относительно легко встраивать чужеродные гены. Рекомбинантный геном стабильно сохраняется, и его можно быстро и массово производить. Рекомбинантная вакцина на основе аденовируса может применяться как мукозальная, за счет тропности аденовируса к слизистой. Чтобы безопасно и эффективно использовать аденовирусные векторы у людей, геном аденовируса был усовершенствован. Поскольку большинство людей подвергались воздействию аденовирусов, особенно часто определяют у людей антитела к 5 типу, наличие уже существующего анти-Ад-иммунитета является недостатком Ад-вектора. Аденовирус содержит 3 основных структурных белка — гексон, пентон и фибрин, которые являются основными мишенями гуморального и клеточного иммунного ответа против аденовируса. Антитела против гипервариабельных областей белка гексона преобладают, поэтому модификация этой области была исследована как способ «обойти» уже существующий иммунитет. Большинство Ад-векторов дефектны в плане репликации из-за делеции области вирусных генов E1A и E1B. Дефектные по репликации Ад снизили общую вирулентность векторов, но проводится дальнейшее улучшение профиля клинической безопасности Ад-векторов. Так, модификация фибриллярного белка может изменить тропизм Ад и снизить токсичность для печени. Удаление областей вирусных генов E2 и E4 снижает токсичность — Ад-вектор 2-го поколения. При проникновении в клетку аденовирус активирует несколько сигнальных путей врожденного иммунитета, вызывая секрецию провоспалительных цитокинов и хемокинов, индуцируя цитотоксические клеточные (CTL) ответы. Хотя CTL не обеспечивают стерильную защиту, их преимущество — в ограничении вирусной репликации и снижении тяжести заболевания. Аденовекторные вакцины вызывают сильные и стойкие гуморальные ответы. Разработка вакцин на основе аденовирусов имеет долгую историю. Исследовались вакцины на основе рекомбинантных Ad5-векторов против ВИЧ-1, гриппа, солидных опухолей, туберкулеза [4]. Другие варианты аденовирусов также используются в качестве векторов. Так, на Ad26 прошла 1-ю фазу

клинических исследований вакцина для взрослых против РС-вируса [5]. Первой вакциной также на основе Ad26, одобренной для применения у людей в профилактических целях, была вакцина против лихорадки Эбола под названием Ad26.ZEBOV [6].

Одним из возможных путей преодоления неответственности на аденовирусный вектор является применение аденовирусов, не характерных для человека, в частности, аденовируса шимпанзе ChAdY25. Однако исследование аденовирусов, используемых в качестве векторов по содержанию последовательностей, гомологичных белкам нервной системы человека (а также белкам иммунной системы), которые могли бы индуцировать иммуновоспалительное повреждение в организме, установило, что у вектора ChAdY25 — потенциально наибольшее количество гомологичных последовательностей, т.е. риск вызывать неврологические осложнения из-за высокой иммунной уязвимости нервной системы, а у Ad26 — наименьшее [7].

Вакцина аденовирусная Vaxzevria (Covishield) COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant]), АстраЗенека и Оксфорд

Vaxzevria (Вакзеврия), или Ковишилд (Индия) представляет собой моновалентную вакцину, состоящую из одного рекомбинантного репликативно-дефицитного вектора аденовируса шимпанзе (ChAdOx1), кодирующего гликопротеин S SARS-CoV-2 в тримерной конформации до слияния. После введения гликопротеин S SARS-CoV-2 экспрессируется локально и вызывает стимулирование нейтрализующих антител и клеточного ответа. Одна доза (0,5 мл) содержит не меньше чем $2,5 \times 10^8$ Inf.U гликопротеина шипа SARS-CoV-2 (ChAdOx1-S). Производится вакцина в клетках генетически модифицированной почки эмбриона человека (HEK) 293 с помощью рекомбинантных технологий ДНК. Каждая доза (0,5 мл) содержит примерно 2 мг этанола.

Vaxzevria используется для вакцинации лиц 18 лет и старше, двукратно с интервалом 4–12 недель (от 28 до 84 дней). Нет данных о взаимозаменяемости с другими вакцинами против COVID-19, поэтому первичная вакцинация рекомендована двумя дозами Vaxzevria [8].

Безопасность и эффективность у детей и подростков (младше 18 лет) не изучались. Противопоказаниями к вакцине являются анафилаксия к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ, указание на тромбоз с синдромом тромбоцитопении (TTS) после предшествующей дозы вакцины, эпизоды синдрома капиллярной утечки и поперечного миелита в анамнезе. Вакцинацию не проводят при острой тяжелой лихорадке или остром заболевании, однако наличие

незначительной инфекции и/или субфебрильной температуры не требует откладывания вакцинации.

Защита начинается примерно через 3 недели после первой дозы вакцины, но некоторые индивиды могут быть защищены только через 15 дней после введения второй дозы. Как любая вакцина, Vaxzevria не обеспечивает 100% защиту всех привитых. Эффективность Vaxzevria может быть ниже у лиц с ослабленным иммунитетом.

Согласно предварительно проведенному анализу клинических исследований, эффективность в отношении снижения госпитализации у привитых двукратно с любым интервалом (в диапазоне от 3 до 23 недель) составила 62,6%. У всех участников, получивших хотя бы одну дозу, начиная с 22-го дня после ее введения, не было зарегистрировано (0,0%, N = 8032) случаев госпитализации с COVID-19, в то время как у получивших плацебо – 14 (0,2%, N = 8026) случаев, включая 1 летальный исход. У участников, имевших одно или более сопутствующих заболеваний, эффективность вакцины составила 58,3% (95% ДИ: 33,6; 73,9), в группе привитых заболело 25 из 2068 (1,2%) против 60 (2,9%) случаев COVID-19 в группе контроля (N = 2 040).

Оценка реактогенности проводилась исходно на основании данных клинических испытаний I/II, II/III и III фаз в Великобритании, Бразилии и ЮАР и дополнительной III фазы в США, Перу и Чили. В общей сложности 56 124 участника старше 18 лет были рандомизированы, и из них 33 869 получили по крайней мере одну дозу Vaxzevria, 31 217 получили две дозы. Наиболее часто регистрируемыми побочными реакциями были болезненность в месте инъекции (68%), головная боль (53%), усталость (53%), миалгия (44%), недомогание (44%), пирексия [33%], лихорадка $\geq 38^\circ\text{C}$ [8%], озноб (32%), артралгия (27%) и тошнота (22%). Большинство из этих побочных реакций были легкой или средней степени тяжести и обычно проходили в течение нескольких дней после вакцинации. По сравнению с первой дозой после второй побочные реакции были менее частыми. Реакции реже отмечали среди пожилых людей (≥ 65 лет).

Аденовирус-векторная вакцина COVID-19 Janssen Pharmaceutical/Johnson & Johnson

27 февраля 2021 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) выдало разрешение на экстренное использование (EUA) для вакцины COVID-19 (Janssen Biotech, Inc., фармацевтическая компания Janssen Pharmaceutical, Johnson & Johnson) на основе нереплетирующегося вектора аденовируса 26 типа. 28 февраля 2021 г. Консультативный комитет по практике иммунизации (ACIP) выпустил

временную рекомендацию по ее использованию в качестве первичной вакцинации в одной дозе у лиц в возрасте ≥ 18 лет. 13 апреля 2021 г. CDC и FDA рекомендовали приостановить использование вакцины Janssen COVID-19 после сообщений о тромбозе с синдромом тромбоцитопении. ACIP на экстренном совещании подтвердил свою временную рекомендацию по использованию вакцины Janssen COVID-19 у лиц в возрасте ≥ 18 лет, но включил предупреждение о редких случаях тромбообразования после вакцинации, в основном среди женщин в возрасте 18 – 49 лет. В июле после рассмотрения обновленной оценки соотношения пользы и риска с учетом рисков синдрома Гийена – Барре (СГБ) и ТТС, ACIP вновь пришел к выводу, что преимущества вакцинации вакциной Janssen COVID-19 перевешивают риски. Однако в связи с выявлением новых случаев 16 декабря 2021 г. ACIP провел экстренное совещание для оценки соотношения пользы и риска вакцины Janssen COVID-19 и вынес рекомендацию по преимущественному использованию мРНК вакцин COVID-19 для первичной и бустерной вакцинации для всех лиц в возрасте ≥ 18 лет. Вакцина Janssen COVID-19 может быть применена в некоторых ситуациях, в том числе для лиц с противопоказаниями к мРНК-вакцинам [9].

Безопасность векторных аденовирусных вакцин Vaxzevria и Janssen

В марте – апреле 2021 г. впервые были опубликованы данные о редком серьезном побочном проявлении вакцин на основе аденовирусных векторов Vaxzevria и Covishield – вакцино-индуцированном синдроме тромбоза с тромбоцитопенией (ВИТТ). Риск оценивался как очень низкий [10]. Брайтоновской коллаборацией, являющейся независимой международной организацией, изучающей безопасность вакцин, дано определение случая и названы признаки тромбозов и тромбоцитопений, связанных с аденовекторными вакцинами [11]. Одной из основных клинических характеристик синдрома является специфическая локализация тромбов (в сосудах головного мозга и брюшной полости). Подозрение вызывают случаи необычных, сильных, постоянных головных болей или болей в брюшной полости и в ногах, одышка в промежутке от 4 до 20 дней после прививки вакциной против COVID-19 на основе аденовирусного вектора (рис. 1). ВИТТ является нетипичной, так как все формы тромботических событий происходят в ассоциации с тромбоцитопенией (от 10 000 до 100 000 кл/мкл). В общей популяции тромбы церебральных вен и крупных сосудов головного мозга встречаются у 3–4 на миллион человек в год, венозная тромбоэмболия, тромбоз глубоких вен и легочной эмболии – у 1

из 1000 человек в год. Однако диагностика затруднена, и эти оценки, вероятно, ниже истинной заболеваемости. Частота ВИТТ по исследованиям, проведенным в Европе и Великобритании, составляет примерно 1 на 100 000–250 000 получателей вакцины, частота тромбоза церебрального венозного синуса (ТЦВС) – 1 на 100 000 получателей вакцины ChAdOx1 и 1 на 1 000 000 получателей вакцины Ad26.COV2.Sv.28. Более 90% пациентов с CVST были моложе 60 лет, причем первоначально соотношение женщин и мужчин – 2,5:1, а в США все пациенты, получившие вакцину Ad26.COV2.S и развившие ТЦВС с ВИТТ, были женщинами. Симптомы появляются в среднем на 10-й (5–24) день после вакцинации ChAdOx1 и 8-й (6–15) день после вакцины Ad26.COV2.S.13. У большинства пациентов ранее не было нарушений коагуляции [8, 12, 13]. На 31 июля 2021 г. в мире было зарегистрировано в общей сложности 1503 случая на 592 миллиона доз вакцины Vaxzevria, введенных по всему миру к 25 июля 2021 г. Также были выявлены редкие формы тромбоза венозного синуса без тромбоцитопении [14]. В сентябре 2021 г. ЕМА опубликовала результаты спонтанно зарегистрированных случаев тромботического тромбоцитопенического синдрома (ТТС), который свидетельствует, что синдром практически с равной вероятностью возникает у мужчин и женщин и в любом возрасте: 43% случаев ТТС у мужчин и 37% у лиц старше 60 лет.

В ноябре были опубликованы обновленные данные по безопасности Vaxzevria на 28 октября 2021 г. В ЕС/ЕЭЗ было применено примерно 68,8 млн доз вакцины и зарегистрировано 214 528 случаев подозрения на побочные эффекты методом спонтанных сообщений EudraVigilance; 1259 из них – о летальном исходе [15].

На декабрь 2021 г. Великобритания сообщила о 428 случаях тромбозов с тромбоцитопенией, т.е. 15,3 на 1 000 000 доз (49 млн доз вакцины AstraZeneca применено) – 50% случаев у женщин, возраст заболевших 18–93 года. Большая часть случаев возникла после применения первой дозы вакцины, 47 – после второй. Зарегистрированы 74 смертельных исхода (17%), 6 из них после 2-й дозы вакцины.

После вакцины Janssen COVID-19 в США тромбозы с тромбоцитопеническим синдромом (ТТС) до 31 августа 2021 г.: 54 случая, что составило 3,83 на 1 млн доз вакцины Janssen. Самые высокие показатели ТТС среди женщин в возрасте 30–39 лет (10,6 на миллион доз) и 40–49 лет (9,0 на миллион доз). До 2 декабря 2021 г.: 9 случаев смерти от ТТС после вакцины Janssen COVID-19, общий показатель 0,57 на миллион доз Janssen. Смертность от ТТС наиболее высока среди женщин 30–39 лет (1,93 на миллион доз) и 40–49 лет (1,8 на 1 млн доз) [16]. В докладе Комитета по иммунизационной практике США от 16 декабря 2021 г. дана частота

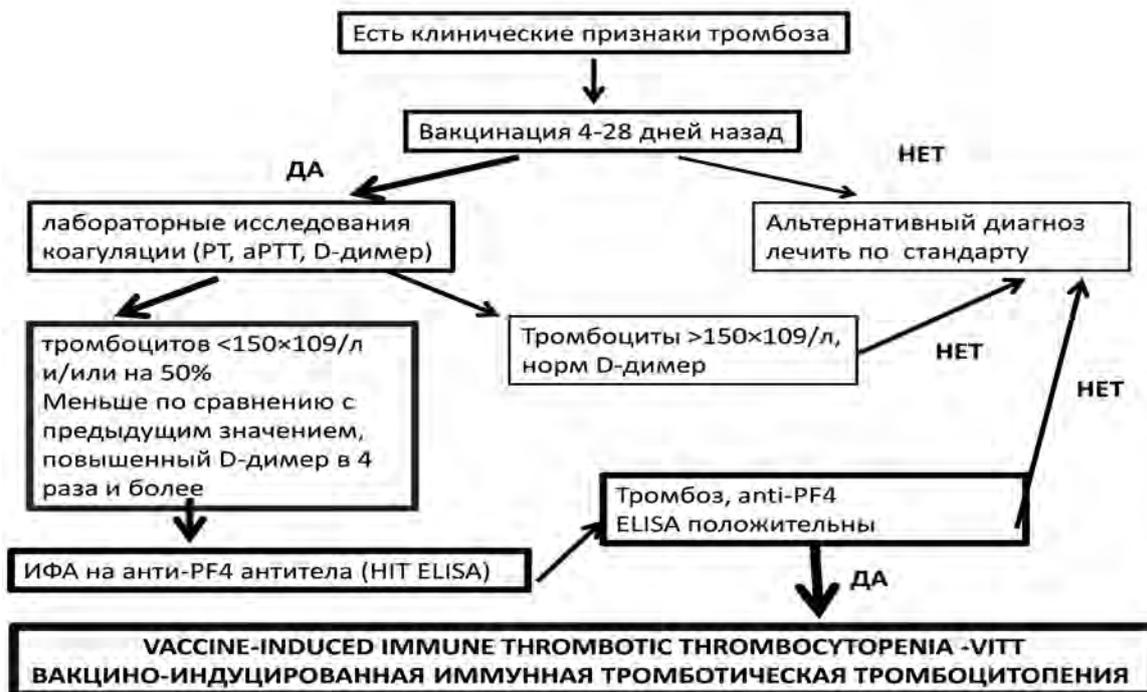


Рис. 1. Схема дифференциального диагноза при развитии тромбоза (адаптировано из [12, 13])

TTS в среднем 3,83 на 1 млн доз вакцины Johnson (табл. 1) [17].

Учитывая выявленные осложнения, медицинским работникам рекомендовано инструктировать пациентов о немедленном обращении за медицинской помощью, если у них развиваются одышка, боль в груди, отек ног, боль в ногах, постоянная боль в животе после вакцинации, сильные или постоянные головные боли, ухудшение зрения, спутанность сознания или судороги, спонтанные кровотечения, кровоподтеки на коже (петехии). Лица, у которых диагностирована тромбоцитопения в течение 3 недель после вакцинации, должны быть активно обследованы на наличие признаков тромбоза. Те, у которых наблюдается тромбоз в течение 3 недель после вакцинации, должны быть обследованы на предмет тромбоцитопении.

Еще одним нежелательным явлением после вакцинации Vaxzevria и Janssen [18] отмечен синдром утечки капилляров (capillary leak syndrome – CLS) – редкое заболевание (частота 0,21 на 1 млн введенных доз), характеризующееся острыми эпизодами отеков, в основном, конечности, гипотензией, гемоконцентрацией и гипоальбуминемией, который требует интенсивной поддерживающей терапии. Лицам с известным анамнезом CLS противопоказано применение аденовекторных вакцин.

По данным на 24 июля 2021 г. в системе VAERS было выявлено 130 сообщений о предполагаемых синдромах Гийена – Барре (СГБ) после вакцинации Janssen, средний возраст – 56 лет (45–62 года), 111 человек (86,0%) были моложе 65 лет; 77 – мужчин (59,7%). Среднее время после вакцинации до начала СГБ составило 13 дней (10–18 дней), при этом 105 случаев (81,4%) начались в течение 21 дня и 123 (95,3%) – в течение 42 дней. 121 сообщение (93,1%) было серьезным, включая 1 смерть. Примерно на 13 209 858 использованных доз вакцины показатель составил 1 случай СГБ на 100 000 доз.

Показатели были повышены во всех возрастных группах, за исключением лиц в возрасте от 18 до 29 лет. Эти результаты свидетельствуют о потенциальной небольшой, но статистически значимой проблеме развития синдрома Гийена – Барре после вакцины Janssen [19,20]. На 31 августа 2021 г. GBS регистрировался в 7–8 случаях на 1 млн введенных доз, причем 64% было зарегистрировано в США. Средний и медианный возраст составил 53,1 и 55 лет соответственно с диапазоном от 22 до 87 лет, среди заболевших было больше мужчин (64%), чем женщин (36%). Среднее и медианное время наступления события после вакцинации составило 36 дней и 14 дней соответственно. Годовая фоновая заболеваемость GBS оценивается в 4,15 на 100 000 человек. Исходя из 42-дневного окна риска для GBS после вакцинации, это приблизительно соответствует фоновому риску 4–5 случаев на 1 млн [21, 22]. Для Vaxzevria Астра Зенека по состоянию на 27 июня 2021 г. в Eudra Vigilance было зарегистрировано 227 случаев заболевания СГБ, а по состоянию на 20 июня 2021 г. было введено около 51,4 миллиона доз [22–25].

Помимо этого, после вакцинации Vaxzevria и Janssen было зафиксировано 38 случаев поперечного миелита в мире: 25 случаев на 1,391 млрд доз для Vaxzevria и 13 случаев на 33 584 049 доз вакцины COVID-19 Janssen. Эти случаи относятся к подозреваемым, а не установленным. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) рекомендовал внести изменения в информацию о препаратах Vaxzevria и Janssen, включив это предупреждение, чтобы повысить осведомленность медицинских работников и людей, получающих вакцины. Поперечный миелит был обозначен как побочное проявление неизвестной частоты [26].

В связи с выявленными серьезными осложнениями ряд стран Европы изменил показания к использованию векторных аденовирусных вакцин (табл. 2) [27].

Таблица 1

Частота случаев TTS после применения вакцины Janssen (данные ACIP на декабрь 2021 г.)

Возраст, лет	Женщины			Мужчины		
	TTS	Число доз вакцины	Частота на 1 000 000 доз	TTS	Число доз вакцины	Частота на 1 000 000 доз
18–29	5	1 089 649	4,59	3	1 565 212	1,92
30–49	21	2 145 881	9,79	8	2 836 890	3,17
50–64	9	2 002 984	4,49	5	2 338 263	2,14
65+	2	1 096 923	1,82	0	1 004 285	0
Всего	37	6 335 437	5,84	17	7 744 650	2,20

Рекомендации по применению разных вакцин в 21 стране Европы

Страна	Comirnaty	Spikevax	Vaxsevria	Janssen
Австрия	Предпочтительна беременным женщинам	≥ 30, в том числе для беременных ≥30		
Бельгия			≥41 года	≥41 года
Хорватия			≥50 лет	
Кипр	Предпочтительно для лиц <50 лет	Предпочтительно для лиц <50 лет	Не показана людям с TTS	Не показана с синдромом капиллярной утечки в анамнезе
Дания			Возможно тем, кто хочет, после консультации с врачом	
Эстония			≥ 50 лет	
Финляндия		≥30 лет	>65 лет	
Франция		≥30 лет	≥55 лет	≥ 55 лет
Германия	Рекомендована беременным	≥ 30, в том числе для беременных ≥30	≥60 лет	≥ 60 лет
Греция			≥ 30 лет	
Исландия		Остановлено или бустер для >60 лет	>55 лет женщины, >40 мужчины, не имеющие риска тромбоза	
Ирландия			≥50 – 69 лет	≥50 – 69 лет, < 50 лет, если нет 2 мРНК, не рекомендована беременным
Италия			≥ 60 лет	≥ 60 лет
Люксембург	<30 лет и беременные 30 – 54 лет – при риске тяжелого COVID19		30 – 54 – желающим ≥55 лет	≥30 лет
Мальта			18 – 70 лет	
Нидерланды	Рекомендована беременным		Не используется	Только по запросу для ≥ 18 лет (беременные исключаются, а группам риска рекомендуется мРНК-вакцина)
Норвегия		≥ 18 лет	Не используется	Только в специальных ситуациях
Португалия			≥60 лет	≥50 лет и мужчинам <50 лет
Испания	Людям ≥70 лет, беременным, группам риска, другим в зависимости от доступности		≥ 60 лет	>40 лет и социально уязвимым
Швеция		Приостановлена родившимся в 1991 г. и позже	≥ 65 лет	Приостановлена
Словения			Только при противопоказании к другим вакцинам	

Комбинированная векторная вакцина «Гам-КОВИД-Вак» (Спутник V)

Российские комбинированные векторные вакцины «Гам-КОВИД-Вак», разработанные в Национальном исследовательском центре эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, получены биотехнологическим путем, при котором вирус SARS-CoV-2 не используется. Препараты состоят

из 2 компонентов: рекомбинантный аденовирусный вектор на основе аденовируса человека 26 серотипа, несущий ген S-белка SARS-CoV-2 (компонент I), и рекомбинантный аденовирусный вектор на основе аденовируса человека 5 серотипа, несущий ген S-белка SARS-CoV-2 (компонент II). Вакцина вводится с интервалом 21 день между первым компонентом и вторым, при удлинении сроков не-

обходимо ввести вакцину при появлении возможности.

В 3 фазе клинических исследований [28], в которую были включены 21 977 взрослых в период с 7 сентября по 24 ноября 2020 г., они были случайным образом распределены в группу вакцинации ($n = 16\,501$) или плацебо ($n = 5476$), из них 19 866 получили две дозы вакцины или плацебо и включены в первичный анализ. Через 21 день после введения первой дозы вакцины (день введения дозы 2) у 16 (0,1%) из 14 964 участников вакцинации и 62 (1,3%) из 4902 человек в группе плацебо был подтвержден COVID-19; эффективность вакцины составила 91,6% (95% ДИ 85,6 – 95,2).

Большинство зарегистрированных в клиническом исследовании нежелательных явлений относились к 1 степени (7485 [94,0%] из 7966 случаев). Серьезные побочные эффекты имели 45 (0,3%) из 16 427 участников в группе вакцинации и 23 (0,4%) из 5435 участников в группе плацебо, ни одно не считалось связанным с вакцинацией независимым комитетом мониторинга данных. В ходе исследования было зарегистрировано 4 случая смерти (3 [$<0,1\%$] из 16 427 участников в группе вакцинации и 1 [$<0,1\%$] из 5435 участников в группе плацебо), ни один из которых не был связанным с вакциной.

В постмаркетинговом наблюдении в Сан-Марино изучена реактогенность вакцины у привитых старше 60 лет. Средний возраст участников составил 68 лет. Среди привитых 56% составляли женщины. После первой дозы местные и общие реакции наблюдали в 16,4% и 25,8%. После второй дозы – в 31,9% случаев, причем у 18,5% были только системные реакции и у 16,1% только местные. Чаще отмечали местную боль (24,8% для первой дозы и 43,8% для второй), астению (23,8% и 31,9%), головную боль (18,5% и 21,0%) и боли в суставах (16,5% и 21,9%). При развитии реакций после первой дозы у 81,8% отмечены реакции на вторую, что чаще ($P < 0,001$), чем у тех, у кого не было реакций на первое введение (18,2%). Промежуточный анализ подтвердил хороший профиль переносимости Спутника V (Gam-COVIDVac) в возрастной группе старше 60 лет после обеих доз [29].

В Аргентине при наблюдении за 707 медицинскими работниками (средний возраст 35 лет, 67% женщин), привитыми вакциной Спутник V, о побочных проявлениях сообщили 71,3%, по крайней мере об одном – 6,3 на 1000 человеко-часов. У 54% была болезненность в месте инъекции, у 11% – покраснение и отек. Среди общих реакций в 40% лихорадка, 5% – диарея 68% – мышечные боли. У 5% были побочные явления, которые требовали медицинского обследования. Реакции чаще отмечались среди женщин (65,4% против 50%; ОР 1,38, 95%ДИ 1,13 – 5,38) и в возрасте моложе 55 лет (72,8% про-

тив 32% ; ОР 2,66, 95% ДИ 1,32 – 1,68). Иммунитет сформировали 96,6% привитых [30].

Влияние вакцины Спутник V на фертильность. Проведены 2 исследования. В проспективное исследование были включены 51 женщина, все привиты вакциной Гам-КОВИД-Вак (Спутник V). Критериями включения были возраст от 18 до 45 лет, сохраненная менструальная функция, нормальный овариальный резерв, отсутствие в анамнезе COVID-19, отрицательный результат исследования на SARS-CoV-2 методом ПЦР и отрицательные результаты тестов на антитела IgG к SARS-CoV-2 перед вакцинацией, отсутствие беременности и серьезных соматических заболеваний. Исследование проводили дважды – перед вакцинацией и через 90 дней после введения 1-го компонента вакцины. Оценивалось количество антральных фолликулов (КАФ) при УЗИ органов малого таза, определение уровня АМГ, ФСГ, ТТГ и эстрадиола в крови, антифосфолипидных антител (АФА) классов М и G к кардиолипину (аКЛ), а2-гликопротеину-1 (а2-ГП-1), аннексину V (аAnV), фосфатидилсерину (аФС), а также IgG антитела к SARS-CoV-2 методом иммуноферментного анализа. Не было отмечено значимого изменения уровня гормонов и КАФ до и после вакцинации, в том числе у пациенток позднего репродуктивного возраста (≥ 37 лет). Уровень АФА, ФСГ и АМГ после вакцинации не отличался от исходного. Полученные предварительные данные свидетельствуют о том, что вакцинация женщин репродуктивного возраста вакциной Гам-КОВИД-Вак не оказывает негативного влияния на овариальный резерв у женщин [31].

В небольшое исследование были включены 10 мужчин репродуктивного возраста, не имеющих лабораторно подтвержденного COVID-19 в анамнезе. 6 вакцинировались векторной вакциной «Гам-КОВИД-Вак» («Спутник-V»), 4 мужчин были включены в группу контроля. Мужчинам, вакцинированным от COVID-19, был выполнен анализ экспрессии генов в образцах эякулята методом РНК-секвенирования до вакцинации и через 75 дней после введения второго компонента вакцины «Гам-КОВИД-Вак». Мужчинам группы контроля был проведен анализ с аналогичным временным интервалом. Сравнительный анализ паттерна экспрессии генов в образцах эякулята, полученных до и после вакцинации от COVID-19, не выявил статистически значимых изменений. Полученные в ходе данного исследования результаты свидетельствуют об отсутствии неблагоприятного влияния вакцины «Гам-КОВИД-Вак» («Спутник-V») на молекулярно-генетические характеристики эякулята [32].

Безопасность вакцины Спутник V. В Аргентине с использованием национальной системы выявления побочных проявлений после иммунизации ESAVI, использующей пассивную систему

регистрации, проведено изучение безопасности вакцины Спутник V [33]. За время, включенное в отчет, было применено 1 450 974 доз вакцины. Результаты свидетельствуют о высокой безопасности Спутник V: частота выявленных анафилактических реакций, тромбоцитопений и синдрома Гийена – Барре была меньше, чем зарегистрировано при использовании других векторных препаратов (табл. 3).

Эффективность вакцины Спутник V. Клиническая эффективность вакцинации в реальной прак-

тике оценивалась по предупреждению развития поражения легких в случае прорывных заболеваний у привитых по сравнению с непривитыми (по данным компьютерной томографии). У лиц с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2, которые были направлены на компьютерную томографию в 2 амбулаторных центра с 3 июля по 9 августа 2021 г., был оценен прививочный анамнез – наличие полной (>14 дней после второй дозы) и частичной вакцинации (>14 дней после первой дозы). Было включено

Таблица 3

Частота зарегистрированных побочных проявлений в Аргентине при использовании 1 450 974 доз вакцины Спутник V

Классификация	Диагноз	№	%
Сопутствующие события (n = 23 804; 96,4%) Показатель/100 000 введенных доз: 1640,5	Головная боль и/или миалгии и/или артралгии и/или астения	8210	33,2
	Лихорадка с головной болью и/или миалгией и/или артралгией	9407	38,1
	Лихорадка как единственный признак	2,065	8,3
	Местная боль/местная реакция/местная парестезия/местные аденопатии	2306	9,3
	Аллергия легкой и средней степени тяжести	362	1,46
	Анафилаксия	5	0,02
	Иммунная тромбоцитопения	2	0,008
Неопределенные (n = 2; 0,0081%)	Желудочно-кишечные симптомы с лихорадкой или без нее (диарея, рвота, тошнота, металлический привкус во рту)	1,447	5,98
	Синдром Гийена – Барре	1	0,004
Беспокойство при вакцинации	Анафилаксия	1	0,004
	Липотимия, синкопе, нервозность	147	0,59
Программные ошибки (n = 322; 1,3%)	Предварительное введение плазмы	1	0,004
	Компонент 2 в качестве 1-й дозы	8	0,032
	Беременность	10	0,04
	Ошибка места введения	3	0-001
	Грудное вскармливание	10	0,04
	Прочее (COVID-19 активен до вакцинации, иммуносупрессия, не соблюден минимальный интервал, совместное применение с другой вакциной, предварительное разрешение на беременность и грудное вскармливание и т.д.)	290	0,01
Событие, не связанное с вакцинацией (случайное)	Травма головы до вакцинации; фарингит; острая инфекция COVID-19, внезапная сердечная смерть, опоясывающий герпес, гипергликемия, легочная тромбоэмболия, артериальная гипертензия, мочевиная инфекция, эпистаксис, гематурия, синдром Гийена – Барре, острый коронарный синдром, катаракта, почечная колика, эпилепсия, ателектаз, внутрибольничная пневмония, радикулопатия вследствие сдавления спинного мозга)	166	0,67
Безрезультатно	Острый перикардит, аборт в 1-м триместре	2	0,008
Нет клинических данных		124	0,5
Анализируется		123	0,5
Итого		24 689	100

13 894 пациента, 1291 (9,3%) получивших две вакцинации более 2 недель назад. Защитный эффект вакцины увеличивался с увеличением повреждений легких. При любых признаках повреждения легких — 54% (95% ДИ: 48–60), в случае поражения более чем на 50% защитный эффект составил 76% (95% ДИ: 59–86). У невакцинированных пациентов наблюдалось резкое увеличение вероятности госпитализации с возрастом [34].

В популяционном сравнительном исследовании в Венгрии [35] в период с 22 января 2021 г. по 10 июня 2021 г. 3 744 066 человек были привиты BNT162b2 (Pfizer-BioNTech), HB02 (Sinopharm), Gam-COVID-Vac (Sputnik-V), AZD1222 (AstraZeneca) или мРНК-1273 (Moderna) вакцины. Эффективность против инфекции SARS-CoV-2 оказалась для PfizerBioNTech — 83,3% (95% ДИ 82,6–83,9%); Модерна — 88,7% (95% ДИ 86,6–90,4%); Спутник V — 85,7% (95% ДИ 84,3–86,9%); АстраЗенека — 71,5% (95% ДИ 69,2–73,6%); Синофарм — 68,7% (95% ДИ 67,2–70,1%).

Эффективность вакцины Спутник V против инфекции SARS-CoV-2 через 7 дней после второй дозы была 85,7%, а в отношении смерти, связанной с COVID-19, — от 95,4% до 100% в разных возрастных когортах. Реальные данные эффективности вакцины Спутник V в большой популяции из 820 560 вакцинированных венгерских лиц подтверждают опубликованные результаты клинических испытаний III фазы. При этом исследование показало скорректированные показатели эффективности для вакцины Pfizer-BioNTech (привито 1,497,011 человек) — 83,3% и 84% против инфекции SARS-CoV-2 через ≥ 7 и ≥ 14 дней после второй дозы, что ниже, чем сообщалось в клинической фазе III.

Иммунологическая эффективность вакцины Спутник V. Исследование в Аргентине показало, что 94% наивных участников к 21-му дню после получения первой дозы вакцины Спутник V имели IgG антитела против спайка и с нейтрализующей активностью к SARS-CoV-2. При этом авторы ссылаются, что другая векторная вакцин AstraZeneca демонстрирует только 76% эффективности после первой дозы (ДИ 59,3–85,9%). Однократная доза Спутника V вызывала более высокие уровни антител и способность нейтрализовать вирус у ранее инфицированных людей, чем у наивных, получающих полный курс из 2 доз. С точки зрения авторов, высокий уровень сероконверсии после однократной дозы у наивных участников предполагает возможность отсрочки введения второй дозы для увеличения числа первично вакцинированных людей, в условиях недостаточного количества вакцин в ряде стран [35].

Отечественными авторами показана нейтрализующая эффективность вакцины Спутник V в отношении вариантов коронавируса, вызывающих озабоченность. Не выявлено существенного раз-

личия вирус-нейтрализующей активности (ВНА) сывороток, полученных от людей, вакцинированных Спутник V, по отношению к В.1.1.7, В.1.617.3 и локальным генетическим линиям В.1.1.141 (Т385I), В.1.1.317 (S477N, A522S), циркулирующим в Москве. Но для В.1.351, P.1 и В.1.617.2 (Бета, Гамма и Дельта) наблюдалось статистически значимое снижение в 3,1, 2,8 и 2,5 раза соответственно, но менее существенное, чем в публикациях по другим вакцинам, как отмечают авторы [36].

Одно из последних опубликованных сравнительных исследований по эффективности нейтрализации сывороток против SARS-CoV-2 Omicron (В.1.1.529) по сравнению с эталонным вариантом Wuhan D614G (В.1) у лиц, вакцинированных 2 дозами Спутника V или BNT162b2, в различные временные точки до 6 месяцев после вакцинации показало, что для группы вакцинированных Спутник V снижение уровня нейтрализующих антител (NtAb) к варианту омикрон составило 8,1 раза, а для группы вакцинированных BNT162b2 — 21,4 раза. Анализ показал, что 74,2% сывороток вакцинированных Спутник V и 56,9% вакцинированных BNT162b2- имели нейтрализующие антитела к варианту SARS-CoV-2 омикрон [37].

Аденовирусно-векторная вакцина Конвидеция

Вакцины Ad5-nCoV — однодозовая на аденовирусном векторе типа 5 (Ad5), экспрессирующем белок- SARS-CoV-2- spike protein, разработана китайской фирмой Can-Sino. Опубликованы результаты 3-й фазы двойного слепого, рандомизированного, международного, плацебо-контролируемого исследования фазы 3 у взрослых в возрасте от 18 лет в исследовательских центрах в Аргентине, Чили, Мексике, Пакистане и России.

Одна доза Ad5-nCoV показала эффективность 57,5% (95% ДИ 39,7–70,0, $p=0-0026$) в отношении ПЦР-подтвержденной инфекции COVID-19 в течение 28 дней или более после вакцинации (21 250 участников). Не было выявлено существенной разницы в частоте серьезных нежелательных явлений — 14% [0–1%] из 18 363 привитых Ad5-nCoV и 10% [0–1%] из 18 354 получивших плацебо. Наиболее частыми реакциями были местные реакции — 44% у привитых и 30–6% в случае плацебо. Вакцина подана для одобрения в ВОЗ и получила его 19 мая 2022 г. [<https://extranet.who.int/pqweb/vaccines/vaccinescovid-19-vaccine-eul-issued/>].

Вакцинация в условиях изменения возбудителя

В период с 20 декабря 2021 г. по 2 января 2022 г. в 21 стране ЕС/ЕЭЗ с адекватным объемом секвенирования сообщалось об оценочной распространенности омикрона на уровне 46%. Показатели

заболеваемости и госпитализации были высокими и увеличивались в большинстве стран. Первые исследования показали, что существующие вакцины могут быть менее эффективными против варианта омикрон, хотя по-прежнему обеспечивают защиту от госпитализации и тяжелого течения заболевания. Европейский CDC считает, что, учитывая значительный рост случаев заболевания, связанного с вариантом омикрон, любые потенциальные преимущества от снижения тяжести инфекции будут недолговечными за счет увеличения общего числа заболевших и развития у людей с факторами риска неблагоприятных исходов [39].

Несмотря на то, что прорывные инфекции у людей, которые полностью вакцинированы, происходят, ожидается, что имеющиеся вакцины защитят от тяжелых заболеваний, госпитализаций и смертей. Мутации в вирусе не должны сделать вакцины полностью неэффективными, и они остаются лучшей мерой для защиты людей от COVID-19, замедления передачи и снижения вероятности появления новых вариантов. Взвешивая пользу и риски используемых сегодня вакцин, ВОЗ однозначно высказалась за важность продолжения массовой иммунизации [40].

Мутации вируса являются проблемой, приводящей к снижению эффективности вакцинации против SARS-CoV-2. Это определяет поиски решения, создание новых вакцин. Уже в ноябре 2021 г. компания Пфайзер объявила о работе над созданием специфической вакцины для штамма омикрон (<https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-provide-update-omicron-variant>). Активно обсуждается и возможность разработки пансарбековиральной вакцины [41].

Второе поколение вакцин должно привести к выработке нейтрализующих антител против сайтов, которые эволюционно консервативны во всем семействе сарбековиров, что предупредит ускользание вариантов SARS-CoV-2 от поствакцинального иммунитета [42]. В настоящее время ВОЗ призывает активнее продолжать вакцинацию, несмотря на снижение эффективности вакцин. «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 внедрение бустерных доз [43].

Литература

1. Jackson, D.A.; Symons, R.H.; Berg, P. Biochemical method for inserting new genetic information into DNA of Simian Virus 40: Circular SV40 DNA molecules containing lambda phage genes and the galactose operon of Escherichia coli. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1972, 69, 2904–2909.
2. T. Ura, K. Okuda, M. Shimada Developments in Viral Vector-Based Vaccines *Vaccines* 2014, 2(3), 624-641.
3. Guideline on quality, non-clinical and clinical aspects of live recombinant viral vectored vaccines 24 June 2010 EMA/CHMP/VWP/141697/2009 Committee for Medicinal Product for Human Use.
4. Jun Chang Adenovirus Vectors: Excellent Tools for Vaccine Development *Immune Netw.* 2021 Feb;21(1).
5. K. Williams, A. R. Bastian, R. A. Feldman. Phase 1 Safety and Immunogenicity Study of a Respiratory Syncytial Virus Vaccine With an Adenovirus 26 Vector Encoding Prefusion F (Ad26.RSV.preF) in Adults Aged ≥60 Years *The Journal of Infectious Diseases* © 2020;222:979–88.
6. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization, 22–24 March 2021: conclusions and recommendations. *Ebola vaccines*. P.203-205
7. Харченко, Е.П. Вакцины против Covid-19: сравнительная оценка рисков аденовирусных векторов / Е.П. Харченко // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. – 2020. – № 19 (5). – С. 4–17.
8. Summary of product characteristics https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information_en.pdf
9. S.E. Oliver, M. Wallace, I. See, S. Mbaeyi and et. 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*
10. Анализ последних данных о редких неблагоприятных случаях тромбоза после введения вакцин против COVID-19 компании AstraZeneca (Vaxzevria и Covishield) 16 апреля 2021 г. [https://www.who.int/ru/news/item/16-04-2021-global-advisory-committee-on-vaccine-safety-\(gacvs\)-review-of-latest-evidence-of-rare-adverse-blood-coagulation-events-with-astrazeneca-covid-19-vaccine-\(vaxzevria-and-covishield\)](https://www.who.int/ru/news/item/16-04-2021-global-advisory-committee-on-vaccine-safety-(gacvs)-review-of-latest-evidence-of-rare-adverse-blood-coagulation-events-with-astrazeneca-covid-19-vaccine-(vaxzevria-and-covishield))
11. Updated Brighton Collaboration Case Definition for Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome (TTS) Robert T. Chen MD MA, Scientific Director, Brighton Collaboration <https://brightoncollaboration.us/wp-content/uploads/2021/11/TTS-Updated-Brighton-Collaboration-Case-Defintion-Draft-Nov-11-2021.pdf>
12. J.G. Rizk A.Gupta, P. Sardar, B. M. Henry, J.C. Lewin, G. Lippi, C.J. Lavie. Clinical Characteristics and Pharmacological Management of COVID-19 Vaccine – Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia with Cerebral Venous Sinus Thrombosis A Review *JAMA Cardiol.* 2021; 6(12):1451-1460. doi:10.1001/jamacardio.2021.3444
13. Y. Liu, Z. Shao, H. Wang SARS-CoV-2 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia *Thrombosis Research* 209 (2022) 75–79.
14. 8 September 2021 corr1 COVID-19 vaccine safety update VAXZEVRIA AstraZeneca www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-8-september-2021_en.pdf
15. EMA 11 November 2021 COVID-19 vaccine safety update VAXZEVRIA AstraZeneca AB https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-11-november-2021_en.pdf

16. Updates to the benefit/risk assessment for Janssen COVID-19 vaccines: Applying the Evidence to Recommendation Framework Sara Oliver, MD MSPH ACIP Meeting December 16, 2021.
17. I. See Updates on Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome (TTS) Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Dec 16, 2021.
18. J Robichaud, C. Côté, F. Côté Systemic capillary leak syndrome after ChAdOx1 nCoV-19 (Oxford – AstraZeneca) vaccination CMAJ, 2021, August, 30; 193:E1341-4. doi: 10.1503/cmaj.211212
19. A. M. Hause, J. Gee, J. Baggs, W.E. Abara, et al. COVID-19 Vaccine Safety in Adolescents Aged 12–17 Years — United States, December 14, 2020–July 16, 2021, Morbidity and Mortality Weekly Report / Vol. 70 / No. 31 August 6, 2021/1053-1058 MMWR / August 6, 2021 / Vol. 70 / No. 31
20. E. Jane Woo, A. Mba-Jonas; R. B. Dimova, et al. Association of Receipt of the Ad26.COV2.S COVID-19 Vaccine With Presumptive Guillain-Barré Syndrome, February–July 2021 JAMA. 2021;326(16):1606-1613. doi:10.1001/jama.2021.16496 Published online October 7, 2021
21. Interim recommendations for the use of the Janssen Ad26.COV2.S (COVID-19) vaccine <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE-recommendation-Ad26.COV2.S-2021.1>
22. ACIP Presentation, Dr. Alimchandani: July 22, 2021. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-07/02-COVID-Alimchandani-508.pdf>
23. Interim recommendations for use of the ChAdOx1-S [recombinant] vaccine against COVID-19 (AstraZeneca COVID-19 vaccine AZD1222 Vaxzevria™, SII COVISHIELD™) https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE_recommendation-AZD1222-2021.1
24. EMA Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 5 – 8 July 2021 meeting: Recommended an update to the product information to include a warning for Guillain-Barre syndrome (GBS) reported following vaccination with AstraZeneca COVID-19 Vaccine References: 06 Public Safety Update_VAXZEVRIA_14 July 2021 (europa.eu) Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 5-8 July 2021 | European Medicines Agency (europa.eu)
25. Sejvar JJ, Baughman AL, Wise M, Morgan OW. Population incidence of Guillain-Barré syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology*. 2011; 36(2):123-33.
26. Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 10 -13 January 2022 <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-10-13-january-2022>
27. 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>
28. D. Y Logunov, I.V Dolzhikova, D.V Shcheblyakov, A. I Tukhvatulin, O. V Zubkova, A.S Dzhazullaeva, A., 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: 671–81 Published Online February 2, 2021 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00234-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00234-8)
29. M. Montalti, G. Soldà, Z.Di Valerio, A. Salussolia, et al. ROCCA study protocol and interim analysis on safety of Sputnik V vaccine (Gam-COVIDVac) in the Republic of San Marino: an observational study using active surveillance Authors medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.05.03.21256509>; this version posted May 5, 2021)
30. V. Pagotto, A. Ferloni, M. Soriano. Active surveillance of the Sputnik V vaccine in health workers. medRxiv preprint. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.02.03.21251071>.
31. Долгушина, Н.В. Вакцина Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) не оказывает негативного влияния на овариальный резерв у женщин репродуктивного возраста / Н.В. Долгушина [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2021. — № 7. — С. 81–86.
32. Адамян, Л.В. Вакцинация против COVID-19 не влияет на репродуктивное здоровье мужчин (по данным РНК-секвенирования) / Л.В. Адамян [и др.] // Проблемы репродукции. — 2021. — № 27 (5). — С. 8–12.
33. Campaña Nacional de Vacunación contra la COVID-19 10° Informe de vigilancia de seguridad en vacunas 02 de abril de 2021 Este informe fue realizado por profesionales de la DiCEI del Ministerio de Salud de la Nación en conjunto con la Comisión Nacional de Seguridad en Vacunas (CoNaSeVa).
34. A. Barchuk, M. Cherkashin, A. Bulina, et al. Vaccine Effectiveness against Referral to Hospital and Severe Lung Injury Associated with COVID-19: A Population Based Case Control Study in St. Petersburg, Russia medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.08.18.21262065>
35. A. H. Rossi, D. S. Ojeda, A. Varese, et al. Sputnik V vaccine elicits seroconversion and neutralizing capacity to SARS-CoV-2 after a single dose/Cell Reports Medicine 2, 100359, August 17, 2021.
36. A. Gushchin, I. V. Dolzhikova, A. M. Shchetinin, et al. Neutralizing Activity of Sera from Sputnik V-Vaccinated People against Variants of Concern (VOC: B.1.1.7, B.1.351, P.1, B.1.617.2, B.1.617.3) and Moscow Endemic SARS-CoV-2 Variants Vaccines 2021, 9, 779.
37. D. Lapa, D.Grousova, G. Matusali, S. Meschi, F. Colavita, et al. Retention of Neutralizing response against SARS-CoV-2 Omicron variant in Sputnik V vaccinated individuals medRxiv preprint; this version posted January 19, 2022.
38. S. A. Halperin, L Ye, D. MacKinnon-Cameron, B. Smith, et al. Final efficacy analysis, interim safety analysis, and immunogenicity of a single dose of recombinant novel coronavirus vaccine (adenovirus type 5 vector) in adults 18 years and older: an international, multicentre, randomised, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial *Lancet* 2022; 399: 237–48 Published Online December 23, 2021 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02753-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02753-7)
39. Weekly epidemiological update: Omicron variant of concern (VOC) – week 2 (data as of 13 January 2022) EU/EEA <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/weekly-epidemiological-update-omicron-variant-concern-voc-week-2-data-13-january-2022>
40. Results of COVID-19 Vaccine Effectiveness Studies: An Ongoing Systematic Review Forest Plots Updated November 4, 2021, Prepared by: International Vaccine Access Center, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health and World Health Organization.
41. D. L. Burnett, K.J.L. Jackson, D.B. Langley et al., Immunizations with diverse sarbecovirus receptor-binding domains elicit SARS-CoV-2 neutralizing antibodies against a conserved site of vulnerability 2021, *Immunity* 54, 2908–2921.
42. 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>.
43. Preliminary data indicate COVID-19 vaccines remain effective against severe disease and hospitalisation caused by the Omicron variant News 11/01/2022.

References

1. Jackson, D.A.; Symons, R.H.; Berg, P. Biochemical method for inserting new genetic information into DNA of Simian Virus 40: Circular SV40 DNA molecules containing lambda phage genes and the galactose operon of Escherichia coli. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1972, 69, 2904–2909.
2. T. Ura, K. Okuda, M. Shimada Developments in Viral Vector-Based Vaccines *Vaccines* 2014, 2(3), 624-641.
3. Guideline on quality, non-clinical and clinical aspects of live recombinant viral vectored vaccines 24 June 2010 EMA/CHMP/VWP/141697/2009 Committee for Medicinal Product for Human Use.
4. Jun Chang Adenovirus Vectors: Excellent Tools for Vaccine Development *Immune Netw.* 2021 Feb;21(1).
5. K. Williams, A. R. Bastian, R. A. Feldman. Phase 1 Safety and Immunogenicity Study of a Respiratory Syncytial Virus Vaccine With an Adenovirus 26 Vector Encoding Prefusion F (Ad26.RSV.preF) in Adults Aged ≥60 Years *The Journal of Infectious Diseases* © 2020;222:979–88.
6. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization, 22–24 March 2021: conclusions and recommendations. *Ebola vaccines.R.*203-205
7. Harchenko E. P. Vakciny protiv Covid-19: sravnitel'naya ocenka riskov adenovirusnyh vektorov. *Epidemiologiya i Vakcinoprofilaktika.* 2020; 19 (5): 4–17.
8. Summary of product characteristics https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information_en.pdf
9. S.E. Oliver, M. Wallace, I. See, S. Mbaeyi and et. 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)*
10. Analiz poslednih dannyh o redkih neblagopriyatnyh sluchayah tromboza posle vvedeniya vakcin protiv COVID-19 kompanii AstraZeneca (Vaxzevria i Covishield) 16 aprelya 2021 g. [https://www.who.int/ru/news/item/16-04-2021-global-advisory-committee-on-vaccine-safety-\(gacvs\)-review-of-latest-evidence-of-rare-adverse-blood-coagulation-events-with-astrazeneca-covid-19-vaccine-\(vaxzevria-and-covishield\)](https://www.who.int/ru/news/item/16-04-2021-global-advisory-committee-on-vaccine-safety-(gacvs)-review-of-latest-evidence-of-rare-adverse-blood-coagulation-events-with-astrazeneca-covid-19-vaccine-(vaxzevria-and-covishield))
11. Updated Brighton Collaboration Case Definition for Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome (TTS) Robert T. Chen MD MA, Scientific Director, Brighton Collaboration <https://brightoncollaboration.us/wp-content/uploads/2021/11/TTS-Updated-Brighton-Collaboration-Case-Definition-Draft-Nov-11-2021.pdf>
12. J.G. Rizk A.Gupta, P. Sardar, B. M. Henry, J.C. Lewin, G. Lippi, C.J. Lavie. Clinical Characteristics and Pharmacological Management of COVID-19 Vaccine – Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia with Cerebral Venous Sinus Thrombosis A Review *JAMA Cardiol.* 2021; 6(12):1451-1460. doi:10.1001/jamacardio.2021.3444
13. Y. Liu, Z. Shao, H. Wang SARS-CoV-2 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia *Thrombosis Research* 209 (2022) 75–79.
14. 8 September 2021 corr1 COVID-19 vaccine safety update VAXZEVRIA AstraZeneca AB https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-8-september-2021_en.pdf
15. EMA 11 November 2021 COVID-19 vaccine safety update VAXZEVRIA AstraZeneca AB https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-11-november-2021_en.pdf
16. Updates to the benefit/risk assessment for Janssen COVID-19 vaccines: Applying the Evidence to Recommendation Framework Sara Oliver, MD MSPH ACIP Meeting December 16, 2021.
17. I. See Updates on Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome (TTS) Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Dec 16, 2021.
18. J Robichaud, C. Côté, F. Côté Systemic capillary leak syndrome after ChAdOx1 nCoV-19 (Oxford – AstraZeneca) vaccination *CMAJ*, 2021, August, 30; 193:E1341-4. doi: 10.1503/cmaj.211212
19. A. M. Hause, J. Gee, J. Baggs, W.E. Abara, et al. COVID-19 Vaccine Safety in Adolescents Aged 12–17 Years — United States, December 14, 2020–July 16, 2021, *Morbidity and Mortality Weekly Report / Vol. 70 / No. 31 August 6, 2021* 1053-1058 *MMWR / August 6, 2021 / Vol. 70 / No. 31*
20. E. Jane Woo, A. Mba-Jonas; R. B. Dimova, et al. Association of Receipt of the Ad26.COV2.S COVID-19 Vaccine With Presumptive Guillain-Barré Syndrome, February-July 2021 *JAMA.* 2021;326(16):1606-1613. doi:10.1001/jama.2021.16496 Published online October 7, 2021
21. Interim recommendations for the use of the Janssen Ad26.COV2.S (COVID-19) vaccine <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE-recommendation-Ad26.COV2.S-2021.1>
22. ACIP Presentation, Dr. Alimchandani: July 22, 2021. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-07/02-COVID-Alimchandani-508.pdf>
23. Interim recommendations for use of the ChAdOx1-S [recombinant] vaccine against COVID-19 (AstraZeneca COVID-19 vaccine AZD1222 Vaxzevria™, SII COVISHIELD™) https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE_recommendation-AZD1222-2021.1
24. EMA Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 5 – – 8 July 2021 meeting: Recommended an update to the product information to include a warning for Guillain-Barre syndrome (GBS) reported following vaccination with AstraZeneca COVID-19 Vaccine References: 06 Public Safety Update VAXZEVRIA_14 July 2021 (europa.eu) Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 5-8 July 2021 | European Medicines Agency (europa.eu)
25. Sejvar JJ, Baughman AL, Wise M, Morgan OW. Population incidence of Guillain-Barré syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology.* 2011; 36(2):123-33.
26. Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 10 -13 January 2022 <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-10-13-january-2022>
27. 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>
28. D. Y Logunov, I.V Dolzhikova, D.V Shcheblyakov, A. I Tikhvatulin, O. V Zubkova, A.S Dzharullaeva, A., 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: 671–81 Published Online February 2, 2021 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00234-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00234-8)
29. M. Montalti, G. Soldà, Z.Di Valerio, A. Salussolia, et al. ROCCA study protocol and interim analysis on safety of Sputnik V vaccine (Gam-COVIDVac) in the Republic of San Marino: an observational study using active surveillance Authors medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.05.03.21256509>; this version posted May 5, 2021)

30. V. Pagotto, A. Ferloni, M. Soriano. Active surveillance of the Sputnik V vaccine in health workers. medRxiv preprint. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.02.03.21251071>.
31. Dolgushina N.V., Drapkina YU.S., Krechetova L.V., Ivanec T.YU., Menzhinskaya I.V., Gus A.I., Bajramova G.R., Suhih G.T. Vakcina Gam-KOVID-Vak (Sputnik V) ne okazyvaet negativnogo vliyaniya na ovarial'nyj rezerv u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta. Akusherstvo i ginekologiya. 2021; 7: 81-86.
32. L.V. Adamyan, V.I. Vechorko, V.V. Elagin, A.A. Dashko, D.A. Doroshenko, A.A. Stepanyan, I.V. Medvedeva, M.I. Sorokin, M.V. Suncova, V.O. Efimov, A.A. Buzdin. Vakcinaciya protiv COVID-19 ne vliyaet na reproduktivnoe zdorov'e muzhchin (po dannym RNK-sekvenirovaniya). Problemy reprodukcii. 2021;27(5):8–12.
33. Campaña Nacional de Vacunación contra la COVID-19 10° Informe de vigilancia de seguridad en vacunas 02 de abril de 2021 Este informe fue realizado por profesionales de la DiCEI del Ministerio de Salud de la Nación en conjunto con la Comisión Nacional de Seguridad en Vacunas (CoNaSeVa).
34. A. Barchuk, M. Cherkashin, A. Bulina, et al. Vaccine Effectiveness against Referral to Hospital and Severe Lung Injury Associated with COVID-19: A Population Based Case Control Study in St. Petersburg, Russia medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.08.18.21262065>
35. A. H. Rossi, D. S. Ojeda, A. Varese, et al. Sputnik V vaccine elicits seroconversion and neutralizing capacity to SARS-CoV-2 after a single dose/Cell Reports Medicine 2, 100359, August 17, 2021.
36. A. Gushchin, I. V. Dolzhikova, A. M. Shchetin, et al. Neutralizing Activity of Sera from Sputnik V-Vaccinated People against Variants of Concern (VOC: B.1.1.7, B.1.351, P.1, B.1.617.2, B.1.617.3) and Moscow Endemic SARS-CoV-2 Variants Vaccines 2021, 9, 779.
37. D. Lapa, D. Grousova, G. Matusali, S. Meschi, F. Colavita, et al. Retention of Neutralizing response against SARS-CoV-2 Omicron variant in Sputnik V vaccinated individuals medRxiv preprint; this version posted January 19, 2022.
38. S. A. Halperin, L. Ye, D. MacKinnon-Cameron, B. Smith, et al. Final efficacy analysis, interim safety analysis, and immunogenicity of a single dose of recombinant novel coronavirus vaccine (adenovirus type 5 vector) in adults 18 years and older: an international, multicentre, randomised, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial Lancet 2022; 399: 237–48 Published Online December 23, 2021 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02753-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02753-7)
39. Weekly epidemiological update: Omicron variant of concern (VOC) – week 2 (data as of 13 January 2022) EU/EEA <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/weekly-epidemiological-update-omicron-variant-concern-voc-week-2-data-13-january-2022>
40. Results of COVID-19 Vaccine Effectiveness Studies: An Ongoing Systematic Review Forest Plots Updated November 4, 2021, Prepared by: International Vaccine Access Center, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health and World Health Organization.
41. D. 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.
42. 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>.
43. Preliminary data indicate COVID-19 vaccines remain effective against severe disease and hospitalisation caused by the Omicron variant News 11/01/2022.

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

Фригман 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