

С. В. НЕТЕСОВ

ВАКЦИНАЦИЯ

без мифов

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, COVID-19, SARS-CoV-2, вакцины, вакцинация, «Спутник V».

Key words: coronavirus infection, COVID-19, SARS-CoV-2, vaccines, vaccination, Sputnik V

© С. В. Нетесов, 2021

Человечеству не удалось справиться с распространением COVID-19 с помощью одних только противоэпидемических мер. Ученые считают, что пандемия не остановится до тех пор, пока большая часть населения планеты (более 80 %) не приобретет иммунитет к возбудителям этой инфекции, второй год циркулирующей в человеческой популяции. Добиться как личного, так и коллективного иммунитета можно двумя путями: либо переболеть, либо вакцинироваться. А учитывая, что риск умереть от этой болезни в случае тяжелого течения составляет примерно 1 к 30, то выбор очевиден. Тем более что за невероятно короткое время удалось создать много эффективно действующих вакцин, разработанных на самых разных технологических платформах



НЕТЕСОВ Сергей Викторович – член-корреспондент РАН, доктор биологических наук, заведующий лабораторией бионанотехнологии, микробиологии и вирусологии, профессор кафедры молекулярной биологии и биотехнологии Новосибирского государственного университета. Лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники (1998, 2006). Автор более 180 научных статей, 10 учебных пособий и монографий, 20 патентов

Считается, что история вакцин начинается с британского врача Эдварда Дженнера и французского микробиолога Луи Пастера – изобретателей живых и инактивированных вакцин. Однако на самом деле идея имитировать инфекцию в целях профилактики родилась более тысячи лет назад в Китае и Индии, где стали заражать здоровых людей возбудителем *натуральной оспы*. Риск умереть в результате такой процедуры был в 20–30 раз меньше, чем от спонтанной инфекции.

Заслуга же Дженнера состоит в том, что он предложил вакцинировать людей не возбудителем человеческой болезни, а подобным, но безопасным для них агентом, вызывающим *коровью*



L'ORIGINE DE LA VACCINE.



The Cow-Pock — or — the Wonderful Effects of the New Inoculation.

оспу. К этому решению врач пришел благодаря наблюдениям, что доярки не болеют оспой. После успешных экспериментов такая вакцинация стала общепризнанной. Утверждение появившихся уже тогда антивакцинаторов, что таким образом люди превратятся в коров, не смогло этому помешать.

Следующий шаг сделал спустя почти сотню лет Пастер, который предложил «убивать» или ослаблять возбудителя инфекции перед вакцинацией. А поскольку он был по образованию химиком, а не врачом, то ему противостояли, и довольно мощно, уже сами медики. Но разработанная им для крупного рогатого скота вакцина от *сибирской язвы* резко снизила заболеваемость и смертность животных и ухаживающих за ними людей, а прививка от *бешенства* спасла множество человеческих жизней в разных странах. И антивакцинаторы затихли.

Очередным прорывом в противовирусных вакцинных технологиях стало создание так называемых *субъединичных белковых вакцин*, которые содержат не весь вирус, а только его белки, необходимые для стимуляции иммунитета. Первая такая вакцина была разработана против *вируса гепатита В*, поскольку оказалось невозможным получить достаточное количество инактивированной вакцины против этой болезни.

В первой субъединичной белковой вакцине против гепатита В использовался оболочечный вирусный белок HBsAg, выделенный из плазмы хронически инфицированных доноров. Но очень скоро выяснилось, что необходимой для этого донорской крови не хватает. И вот в 1979 г. в США с помощью генной инженерии был впервые получен *рекомбинантный белок* HBsAg. Его продуцентами стали генно-модифицированные клетки дрожжей, в которые был встроен ген, кодирующий вирусный белок.

Новую технологию было легко масштабировать, а стоимость препарата была значительно меньше по сравнению с плазменной вакциной (которая к тому же могла содержать возбудителей и других болезней). Эта рекомбинантная белковая вакцина более пяти лет тестировалась FDA (*Food and Drug Administration, USA*) перед тем, как прийти на смену плазменной. Она защищает от заражения на срок не менее 30 лет, и сегодня ею прививают всех новорожденных практически во всех странах мира.

Применение генно-инженерных технологий для создания вакцин обернулось колоссальным успехом. Через 20 с лишним лет с использованием аналогичного подхода были разработаны вакцины против *папилломавирусной инфекции*, которые сейчас применяются в более чем 90 странах мира. Основные компоненты таких вакцин – поверхностные белки – нарабатывают в клетках *зукариот*, высших организмов с оформленным ядром, к которым относятся и дрожжи. Это связано с тем, что вирусные белки должны быть *гликозилированы*, чтобы сформировать правильную структуру и вызывать «правильный» иммунный ответ, а в клетках бактерий, которые чаще всего используют в биотехнологическом производстве, соответствующие механизмы отсутствуют.

Пандемия, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2, буквально всколыхнувшая весь мир в начале 2020 г., не оставила времени для размышлений. Стало ясно, что для того, чтобы максимально быстро получить вакцину, необходимы разработки сразу в нескольких направлениях.

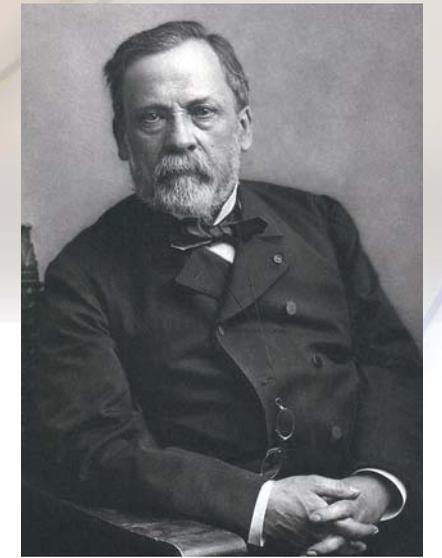
Векторный транспорт

«Классические» инактивированные вакцины против COVID-19 разработаны, испытываются и уже применяются во многих странах мира (Индии, Китае, Казахстане, России, Франции, Турции, Иране и др.). При их производстве высокоочищенные препараты коронавируса инактивируют (как правило, *бета-пропиолактоном* – высокоактивным алкилирующим агентом, или *формальдегидом*), а в качестве стимулятора иммунного ответа (*адьюванта*) добавляют *гидроокись алюминия*. Основная трудность – для производства такой вакцины необходим высокопатогенный живой вирус в больших количествах, который можно получить в условиях *биологической безопасности* – BSL-2 или даже BSL-3, подразумевающей помещения со сложными инженерными системами для фильтрации воздуха и дезактивации всех отходов, недешевое оборудование и обязательные защитные костюмы для персонала в течение всего рабочего дня.

Инактивированные вакцины производятся по разным технологиям уже более ста лет, и фактически они представляют собой цельные вирусные частицы, но как бы «защитые» химическими скрепками без возможности раскрыться. Поэтому в результате иммунизации антитела на их внутренние белки чаще всего не образуются. При грамотном производстве такие вакцины дают при введении минимум побочных реакций, но далеко не всегда – полноценный и долговременный иммунитет.

К примеру, так и не удалось получить эффективные инактивированные вакцины против *паротита*, *ВИЧ-инфекции*, *гепатита С* и *вируса герпеса*, а для *вируса кори* инактивированная вакцина оказалась очень дорогой. Что касается коронавируса SARS-CoV-2, то эффективность инактивированных вакцин оказалась существенно ниже по сравнению с *векторными* и *мРНК-вакцинами*, о которых пойдет речь ниже (70–80 против 90–95%). Так что минимум побочных реакций у вакцины – это хорошо, но более важна ее эффективность.

Уже несколько десятков лет у разработчиков вакцин были в запасе еще два новаторских подхода. Развивались они давно, но из-за консерватизма

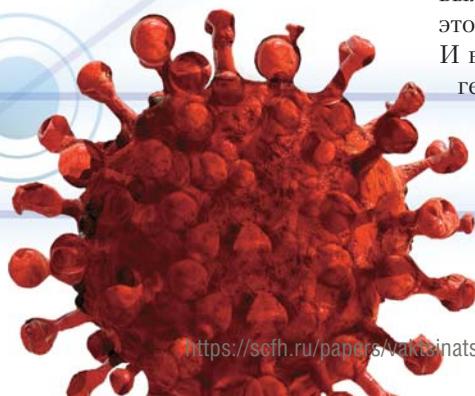


Французский химик и микробиолог Луи Пастер стал изобретателем инактивированной вакцины. До 1895 г. Фото П. Надара. Public domain

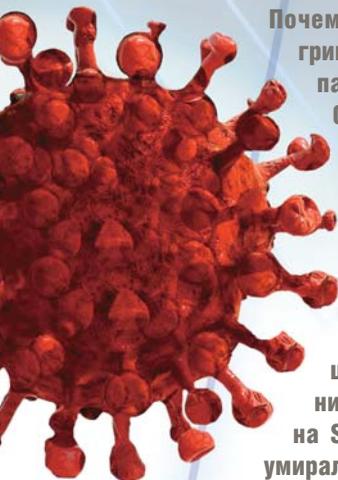
контролирующих органов до 2020 г. эти разработки оставались на стадии клинических испытаний.

Во-первых, это векторные вакцины, работы над которым ведутся с 1980-х гг. В этом случае в генетический материал непатогенного вируса вставляют ген основного иммуногенного белка патогена, и этот «гибрид» (непатогенный и чаще всего неспособный размножаться в организме человека) используют для вакцинации.

Когда такой рекомбинантный вирус попадает в клетки, информация с вирусного генома «считывается» в виде *матричной РНК*, по которой в клетке синтезируются вирусные белки, включая тот самый встроенный иммуногенный белок патогена. Далее этот белок, как при обычной инфекции, встраивается в клеточную мембрану, имитируя ситуацию заражения организма инфекционным агентом, не утратившим способность к размножению. Организм реагирует на такой экспонированный на клетке белок формированием иммунного ответа.



42 На французской гравюре (1800 г.) изображен новый процесс вакцинации с использованием возбудителя «коровьей оспы» (вверху). Английская гравюра Д. Гиллрэя (1802 г.) отражает скептицизм, который первоначально встречала осповакцинация (внизу). По: (Fenner et al., 1988. P. 269). With permission from World Health Organization



Почему мы считаем COVID-19 опаснее гриппа? Потому что смертность от гриппа в среднем составляет примерно 0,02% от числа заболевших, а от новой коронавирусной инфекции она как минимум в 100 раз выше.

В целом данные по смертности от COVID-19 очень разнятся для разных стран и разных периодов пандемии. С чем это связано?

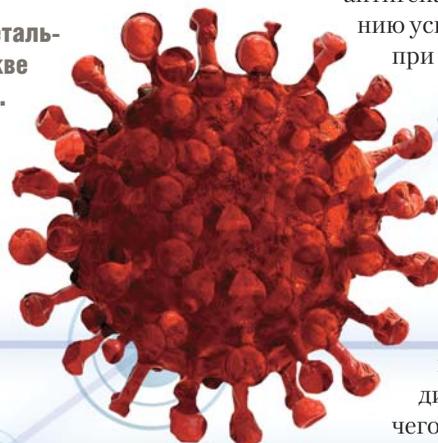
В Италии в 2020 г. на эту инфекцию списывали все смерти в больницах с положительным диагнозом на SARS-CoV-2 – независимо от того, умирал пациент от дыхательной недостаточности или от других причин.

В результате формально смертность от COVID-19 составляла 6%. В России же в 2020 г. «считали» наоборот, и реальная смертность занижалась.

Чтобы оценить действительную ситуацию со смертностью от COVID-19, обратимся к официальным данным Департамента здравоохранения г. Москвы*. Так, с января по апрель 2020 г. смертность в Москве выросла на 3,7% по сравнению с таким же периодом 2019 г. (42,8 и 41,3 тыс. человек соответственно). При этом наибольшая разница была в апреле – в разгар эпидемии.

В качестве причин более половины дополнительных смертей указаны болезни системы кровообращения (БСК). А виновником около четверти всех случаев «прибавочной» смертности оказался COVID-19. Однако во многих случаях он же указывался в свидетельствах о смерти одновременно с теми же БСК. Очевидно, что именно коронавирус стал «катализатором» развития основного заболевания, и это относится к болезням не только сердечно-сосудистой, но и дыхательной системы.

Таким образом, реальная летальность от коронавируса в Москве за первые 4 месяца 2020 г. составила 2% от официально заболевших, если брать во внимание лишь те случаи, где он являлся единственной причиной, и 3,8% – если учитывать его в качестве не только основного, но и сопутствующего заболевания



В качестве векторов-переносчиков генов иммуногенных вирусных белков испытывались разные вирусы: осповакцины, кори, аденовирусы, везикулярного стоматита, желтой лихорадки, альфа- и флавивирусы и др. Еще до 2020 г. ряд таких кандидатных вакцин дошел до клинических испытаний 1–2-й фазы, показав свою перспективность, но дальше этого дело не пошло. Кстати сказать, в 1990-е гг. несколько кандидатных вакцин были разработаны в новосибирском ГНЦ вирусологии и биотехнологии «Вектор», но контролирующие органы тогдашнего российского Минздрава не пустили их дальше первых двух фаз клинических испытаний, мотивируя это тем, что таких вакцин раньше не было. Но ведь и до Пастера не было инактивированных вакцин!

Слово о «Спутнике»

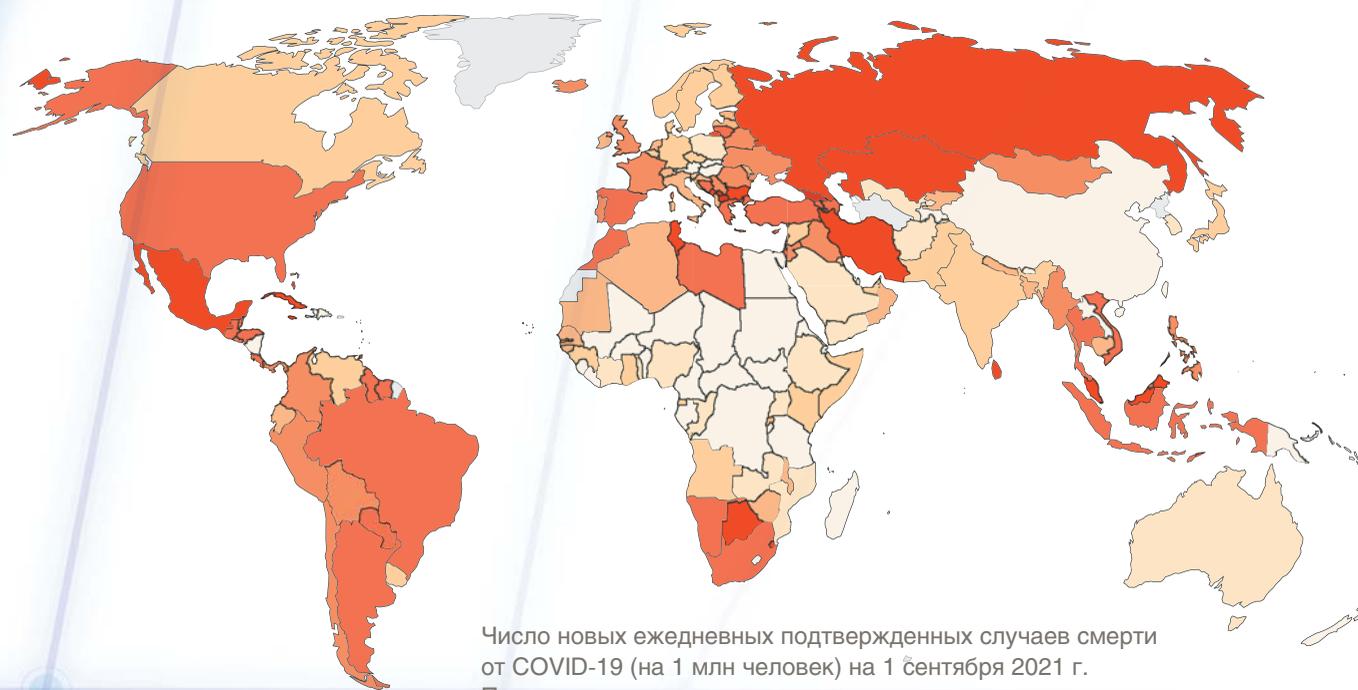
Ярким примером векторных вакцин может служить российский «Спутник V»*. Эта двухкомпонентная вакцина сконструирована на основе двух разных серотипов человеческого аденовируса – 26 и 5. Для выработки иммунного ответа на коронавирус в геном каждого из штаммов были вставлены ДНК-копии гена, кодирующего основной коронавирусный белок оболочки S. Он вставлен таким образом, чтобы в инфицированных клетках синтезировалась матричная РНК, кодирующая именно этот белок.

Почему использовались два вектора-переносчика? Это связано с тем, что только живые *аттенуированные* (на основе ослабленных возбудителей) вакцины, да и то не все, обеспечивают хороший иммунный ответ после единственной инъекции. А инактивированные и субъединичные дают надежный иммунный ответ только после двух или трех инъекций. «Спутник V» сделан на основе двух серотипов аденовируса, чтобы сформировавшийся иммунитет к аденовирусным антигенам первой компоненты не мешал формированию усиленного иммунного ответа на вирусный белок при второй инъекции.

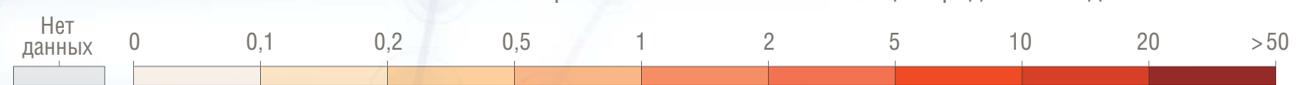
Еще одна особенность векторных вакцин, о которой уже упоминалось: сами вирусные носители не размножаются в организме человека. Для этого, к примеру, у аденовируса удаляют часть генов из области E (так называемых *ранних генов*), отвечающей за его копирование и «маскировку» от иммунной системы. Такой дефектный вирус не может вызвать у вакцинированного аденовирусную инфекцию: он лишь некоторое время производит целевой продукт и часть своих белков, после чего погибает.



Полная подтвержденная смертность от COVID-19 (число смертей на 1 млн человек) по разным странам мира на 1 сентября 2021 г. (Из-за проблем с тестированием болезни и определения причины смерти это число может не соответствовать истинному числу смертей от этой инфекции)



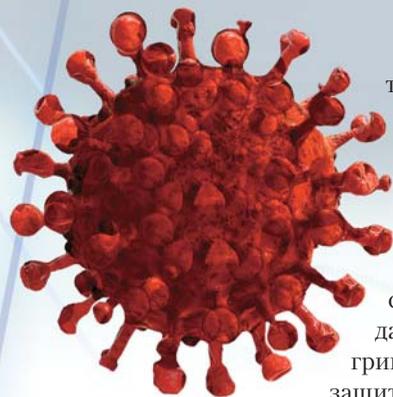
Число новых ежедневных подтвержденных случаев смерти от COVID-19 (на 1 млн человек) на 1 сентября 2021 г. Показатель рассчитывается как скользящее среднее за неделю



Источник данных: Johns Hopkins University SCCE COVID-19 Data. © Our World in Data; <https://ourworldindata.org/covid-deaths>

* <https://www.rbc.ru/society/15/05/2020/5ebd9e39a79474f38bc2eeb>

* www.sputnikvaccine.com

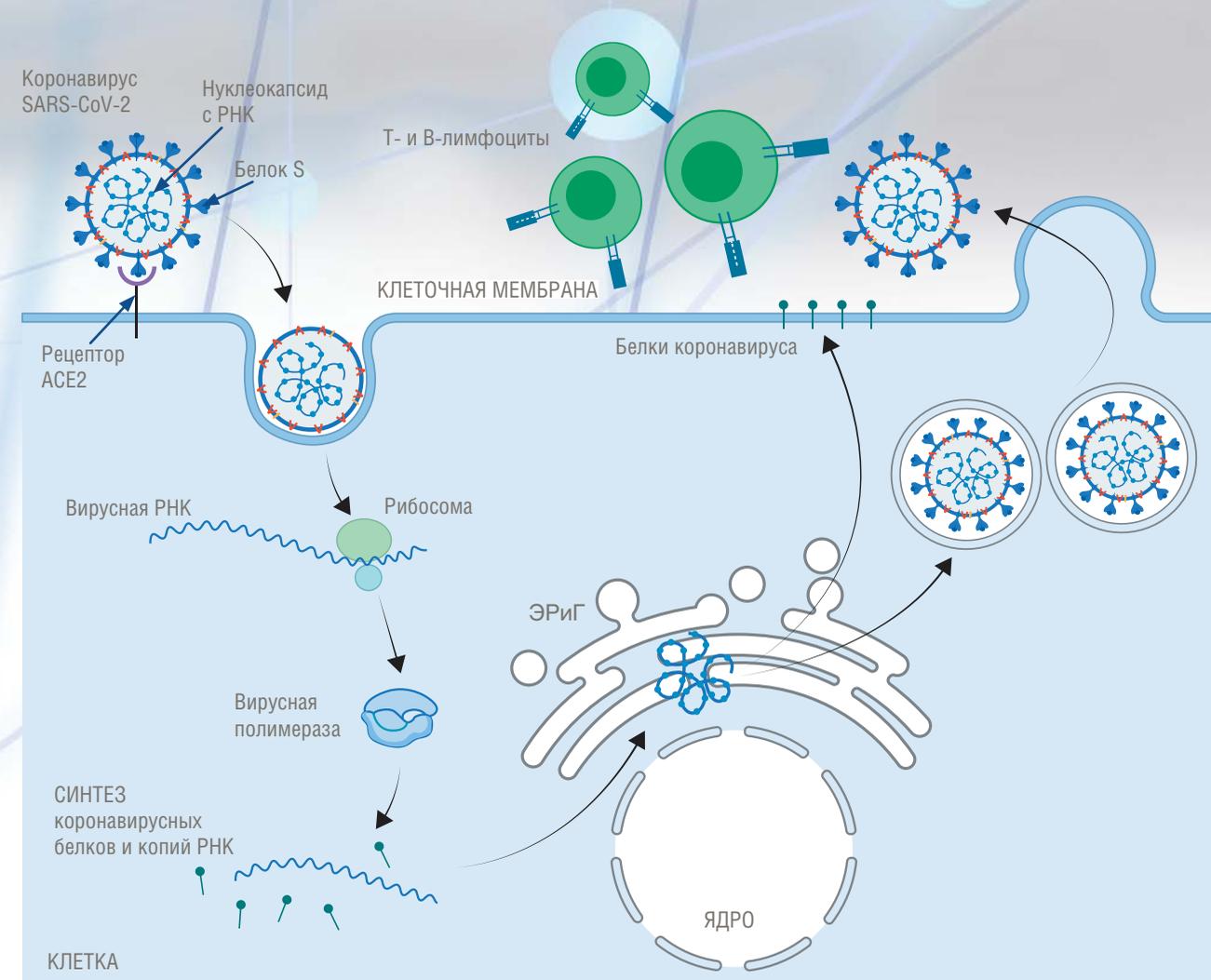
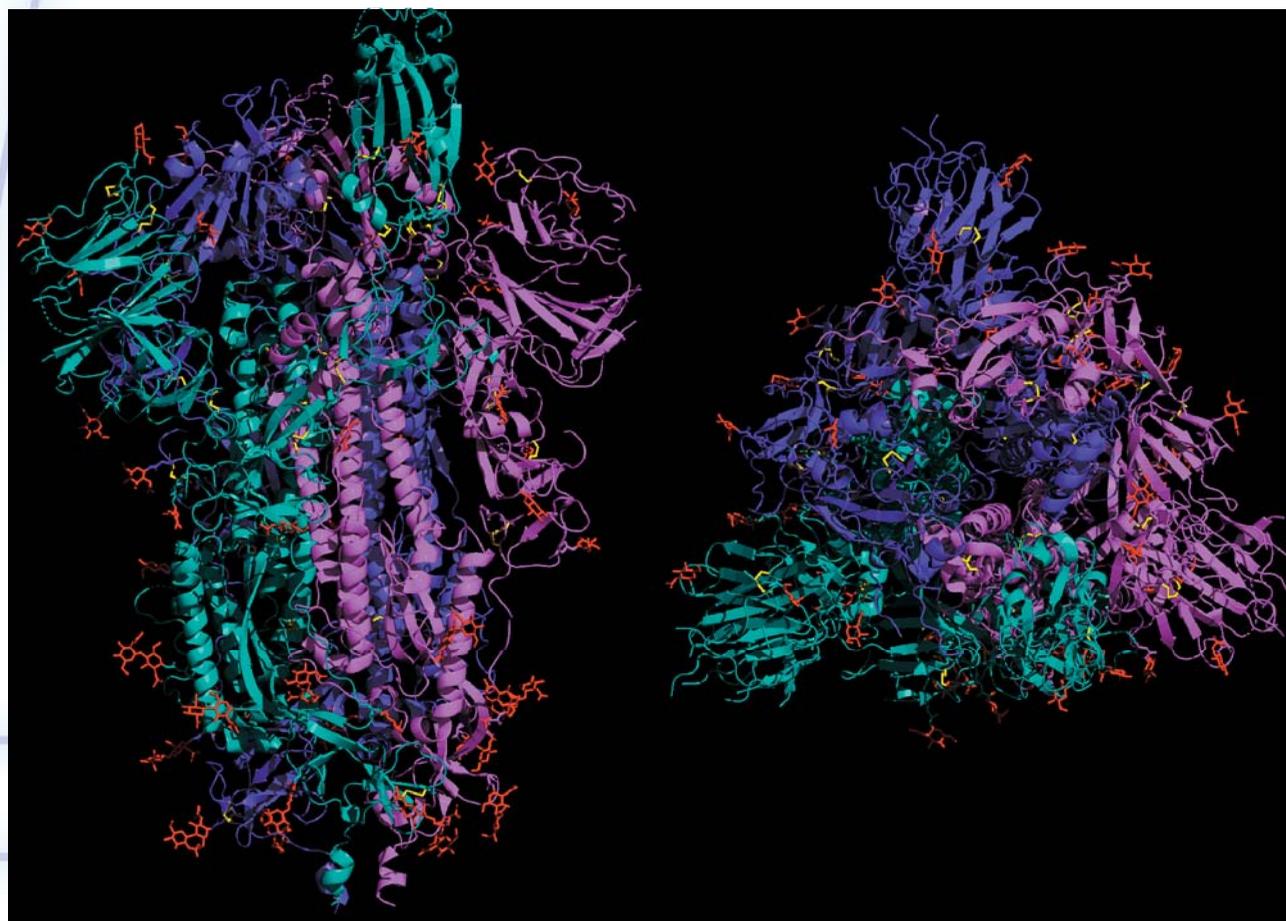


Белок-шип S коронавируса SARS-CoV-2 состоит из трех мономеров (показаны разным цветом). Верхняя часть белка (слева) связывается с клеточным рецептором АПФ2 человека, который коронавирус использует для проникновения в клетку.
© 5-HT2AR.
Public Domain Dedication

Поэтому и размножить его приходится в специальных клеточных культурах, в геномах которых имеются недостающие аденовирусные гены. «Спутник V» зарегистрирован более чем в 60 странах мира и применяется, помимо России, в таких государствах, как Аргентина, Венгрия, Сан-Марино, Алжир и другие. В случае его регистрации в Европейском медицинском агентстве соответствующие сертификаты о вакцинации будут действовать и в странах ЕС.

Все применяемые ныне векторные вакцины, как и «Спутник V», создавались на базе аденовирусов. Вместе с тем шли работы и по созданию вакцин против COVID-19 на основе вирусов кори, осповакцины, гриппа и других векторов, но большинство из них не показало хорошего защитного эффекта. Российский «Спутник V» по всем характеристикам сейчас считается одной из лучших векторных вакцин. И хотя поствакцинальные реакции на него довольно существенные, он формирует сильный иммунитет.

Один из часто возникающих вопросов в отношении всех векторных вакцин: можно ли использовать их для ревакцинации, ведь в организме формируется иммунитет и против самих вирусных носителей? Точный ответ на него могут дать только результаты испытаний. Но согласно предварительным данным, такие вакцины можно применять для повторной вакцинации уже через полгода. И пусть с меньшей эффективностью, но зато и без существенных поствакцинальных реакций.



К середине 2021 г. для вакцинации стали применяться четыре векторных вакцины – все на основе разных дефектных аденовирусов с встроенным полным геномом поверхностного S-белка исходного варианта нынешнего коронавируса SARS-CoV-2:

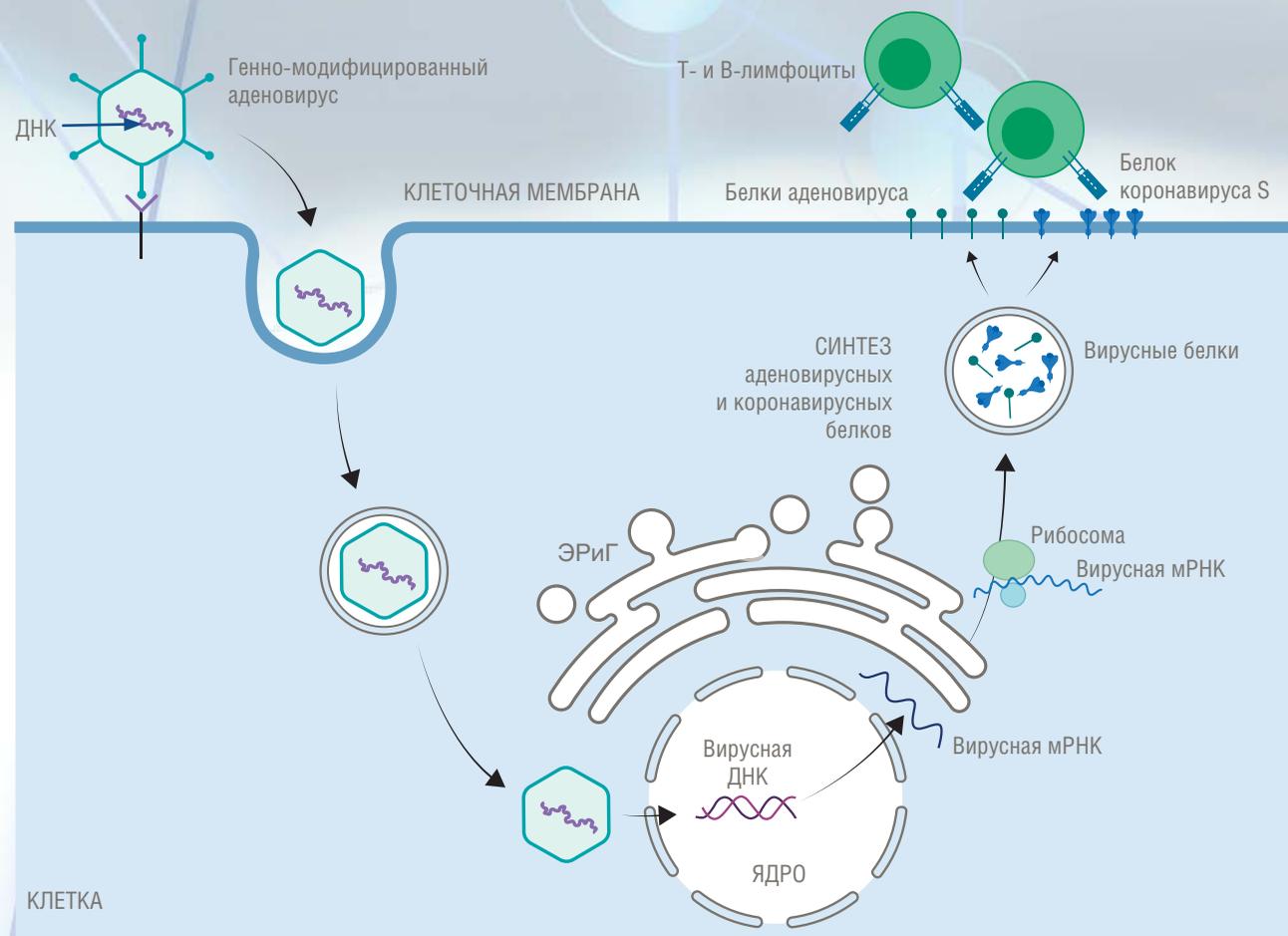
- «Спутник V» (Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии Н. Ф. Гамалеи, Россия; носители – аденовирусы 26-го и 5-го серотипов; две инъекции через 21 день, эффективность 91,4%);
- Вакцина *Oxford/AstraZeneca* (Великобритания и ЕС; носитель – аденовирус шимпанзе 26-го серотипа, две инъекции через 14 дней, эффективность 76%);
- Вакцина *Johnson & Johnson* (США; носитель – аденовирус 26-го

На этой упрощенной схеме показан процесс инфицирования клетки SARS-CoV-2. Коронавирусы, включая SARS-CoV-2, относятся к РНК-вирусам: в качестве «наследственной» молекулы у них выступает не ДНК, а РНК (эта нуклеиновая кислота может непосредственно служить матрицей для синтеза белков).

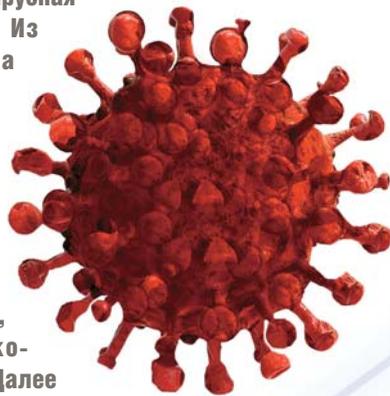
Когда SARS-CoV-2 попадает в клетку благодаря взаимодействию своего поверхностного белка-шипа S с клеточным рецептором ACE2 (а также рецептором TMPRSS2), он с помощью клеточных рибосом производит фермент полимеразу, необходимую для копирования своей РНК.

На следующем этапе в клетке синтезируется множество копий вирусной РНК, а рибосомы по матрице этой РНК синтезируют разнообразные вирусные белки.

Далее с использованием других клеточных органелл – эндоплазматического ретикулума и аппарата Гольджи (ЭРиГ) – происходит сборка вирусных нуклеокапсидов, а затем и самих частиц вируса. Часть вирусных белков «презентируется» на поверхности клеточной мембраны. Клетки иммунной системы организма, распознавшие чужеродные белки-антигены, могут уничтожить как сами вирусные частицы, так и зараженную клетку, если она не успеет закончить жизнь апоптозом (клеточным «самоубийством»)



Как создается аденовирусная векторная вакцина? Из генома аденовируса вырезаются фрагменты (области E1 и E3), которые позволяют ему размножаться и обходить иммунную систему. Такой вирус называется реплицирующимся, т. е. неспособным копировать сам себя. Далее на место гена E1 встраивается искусственно синтезированный ген, кодирующий чужеродный белок-антиген. Получается конструкция, состоящая из нереплицирующегося аденовируса, которая способна производить белки-мишени, но не способна скрыть свое присутствие в инфицированной клетке от внимания иммунной системы



На этой упрощенной схеме показан принцип действия аденовирусной вакцины против SARS-CoV-2. Аденовирусы относятся к ДНК-вирусам. Генно-инженерный аденовирус, входящий в состав рекомбинантной вакцины от COVID-19, содержит в своем геноме фрагмент ДНК, который кодирует часть поверхностного белка-шипа S коронавируса. При попадании в клетку весь вирусный нуклеокапсид забрасывается в клеточное ядро. Однако из-за генетических дефектов аденовирусная ДНК не может там копироваться, как в случае полноценной вирусной частицы. В результате с этой ДНК считывается лишь матричная РНК, по которой в цитоплазме синтезируются коронавирусный и аденовирусные белки. Далее эти белки презентуются на поверхности клетки, где клетки иммунной системы распознают их так же, как в случае заражения коронавирусом или аденовирусом. При этом клетки, зараженные вакцинным вирусом, погибают, как и при реальной инфекции

Результаты клинических испытаний вакцины «Спутник V» опубликованы в двух статьях во всемирно известном научном журнале *The Lancet*, который основан в 1823 г. и является вторым по цитируемости общемедицинским журналом мира после *New England Journal of Medicine* (Logunov, Dolzhikova, Zubkova et al., 2020; Logunov, Dolzhikova, Shcheblyakov et al., 2021). И хотя придирчивые читатели задали в комментариях к этим публикациям непростые вопросы, авторы на большинство из них достойно, на мой взгляд, ответили. А подобные дискуссии в этом журнале не редкость

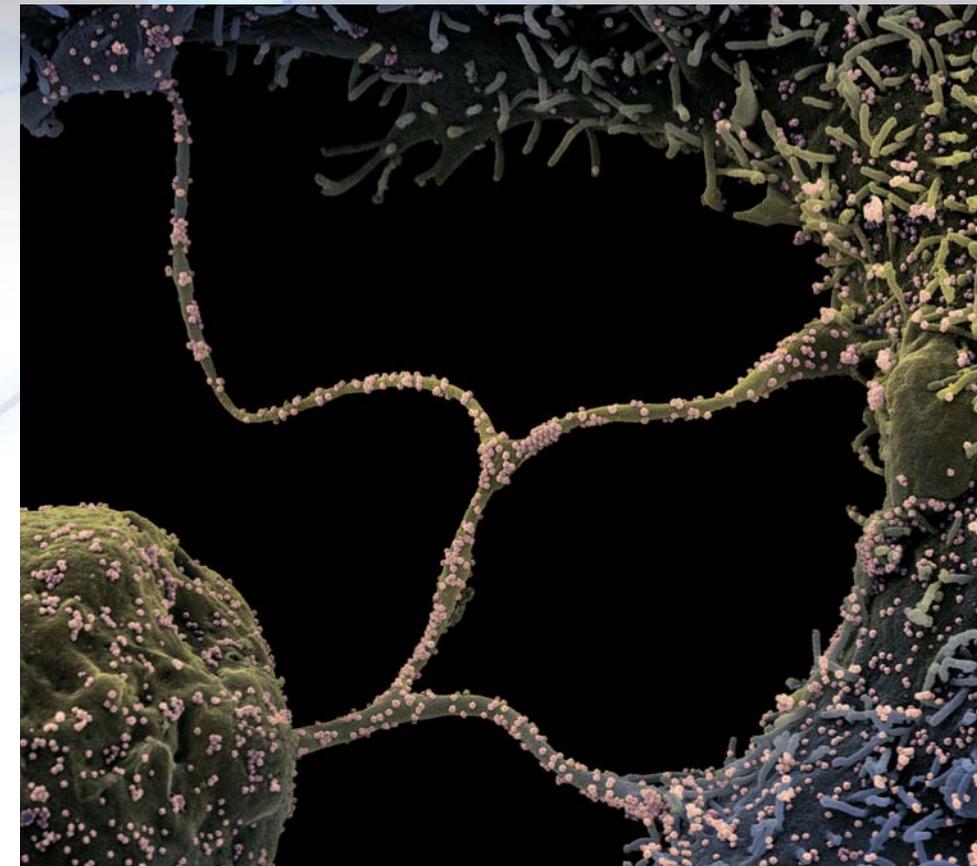
серотипа человека; одна инъекция, эффективность 64–73% по данным испытаний в США, Южной Африке и Бразилии);

- Вакцина *Convidecia* (*CanSino Biologics* и Институт биологии Академии военных наук НОАК, Китай; носитель – аденовирус 5-го серотипа; 1 инъекция, эффективность 65,28%)

Суть – в пузырьках

Помимо векторных вакцин, усилия ученых направлены на создание так называемых *мРНК-вакцин*. В случае их применения в организм попадает не генетический материал вирусов, а лишь *матричная РНК* – готовая основа для синтеза патогенного вирусного белка, который должен вызывать иммунный ответ. Для доставки в наши клетки такая мРНК «пакуется» в специально разработанные липидные пузырьки.

Американская компания *Moderna* была основана десять лет назад для разработки именно этого типа вакцин. К 2020 г. она создала уже восемь кандидатных вакцин против целого ряда респираторных вирусных инфекций. Как минимум три



Эти клетки лабораторной культуры Vero CCL81CCL-81, полученные из эпителия почки африканской зеленой мартышки, инфицированы вирусными частицами SARS-CoV-2 (отмечены бежевым цветом). Щупальцевидные выступы, отходящие от зараженных клеток, прикрепляются к соседним клеткам и служат своего рода «мостом» для передачи вирусной инфекции. Сканирующая микроскопия. © NIAID



из них еще несколько лет назад прошли первые фазы клинических испытаний на добровольцах.

Механизм работы вакцины, созданной в *Moderna* против SARS-CoV-2, примерно такой же, как у векторных, только проще. Она состоит из липидных пузырьков, заполненных раствором, который содержит молекулы матричной РНК, кодирующей все тот же коронавирусный белок S. При введении в мышечную ткань эти пузырьки сливаются с мембраной клеток, и мРНК высвобождается. А далее все происходит, как описано выше для векторных вакцин. Иначе говоря, иммуногенная часть этой вакцины аналогична той, что и у применяющихся сейчас векторных.

Другую популярную мРНК-вакцину разработала крупнейшая американская транснациональная компания *Pfizer* совместно с небольшой германской фирмой *BioNTech*. Она действует по тому же принципу, однако ее мРНК сконструирована немного по-другому, имеются отличия и в составе липидных пузырьков.



Эти вакцины требуют ввода двух инъекций одним и тем же препаратом. Эффективность их весьма высока – более 90%, и сейчас они – самые массовые в производстве и применении. Преимущества мРНК-вакцин очевидны. Во-первых, при их использовании в организме не возникает иммунных реакций на «сопутствующие» компоненты самой вакцины, как в случае векторных. Во-вторых, при необходимости разработки вакцины против другого возбудителя нужно просто заменить одну матричную РНК на другую.

Это очень перспективный подход к конструированию вакцин. Недостаток у подобных вакцин один: их надо хранить и перевозить при достаточно низких температурах. Правда, им страдает и ряд векторных вакцин.

Вакцина и организм

Общее воздействие на организм человека как векторных, так и мРНК-вакцин нетрудно оценить.

Как известно, в нашем организме примерно 30 трлн (30×10^{12}) клеток. В одной дозе векторной вакцины «Спутник V», согласно инструкции, 10^{11} вирусных частиц. Таким образом, одна доза вакцины может, в принципе, заразить одну клетку из 300, т.е. 0,3% от общего числа. Фактически эта цифра будет на один-два порядка меньше, потому что на одной эпителиальной клетке имеются десятки рецепторов для аденовируса. Заметим, что в случае инактивированных вакцин число вводимых в организм вирусных частиц имеет близкий порядок – 10–50 млрд, так что рассуждение о большем вреде векторных вакцин в сравнении с инактивированными не обосновано.

Что касается мРНК-вакцин, то на сайте компании *Pfizer* не указано количество молекул матричной РНК в дозе вакцины, поэтому нельзя оценить, сколько их попадает в организм в результате одной инъекции. Но, исходя из логических соображений, доля клеток, куда проникла молекула мРНК, вряд ли превышает такую же долю для аденовирусов в случае векторных вакцин.

У некоторых векторных аденовирусных вакцин против COVID-19 была выявлена очень редкая побочная реакция в виде тромбообразования. В ряде случаев она привела даже к смертельным исходам, что вызвало серьезные беспокойства у населения. Такие осложнения были зафиксированы у 5–10 человек среди миллиона привитых вакциной *Oxford/AstraZeneca* и у 1–2 человек из миллиона привитых вакциной *Johnson&Johnson*, в которой используется в качестве носителя аденовирус 26-го серотипа, как и в первом компоненте «Спутника V». В отношении самого «Спутника V» подобной информации нет.

В нескольких препринтах, посвященных выяснению причин этих весьма серьезных осложнений,

были выдвинуты три возможные причины: попадание основного содержимого шприца не в мышцу, а в крупный кровеносный сосуд; редкая генетическая особенность; повышенная свертываемость крови в день инъекции. Но все это пока рабочие гипотезы, которые проверяются. В любом случае вероятность этого осложнения при применении той же вакцины *Johnson&Johnson* сопоставима со смертью в собственной ванне – события, безусловно, крайне редкого.

Еще один вопрос, который иногда задают, касается феномена *антителозависимого усиления инфекции*. Как известно, обычно антитела способствуют фагоцитированию («заглатыванию») вируса иммунными клетками, что препятствует его размножению. Однако в некоторых случаях благодаря связыванию вирусной частицы с субоптимальными антителами вирус после проникновения в иммунные клетки не деградирует, а, напротив, начинает активно размножаться. Это вызывает гибель иммунных клеток и, соответственно, усиление инфекции.

Такой феномен достоверно зафиксирован, к примеру, в отношении *лихорадки денге*: при перенесении человеком заболевания, вызванного одним из серотипов этого вируса, в случае заражения вирусом другого серотипа болезнь проходит намного тяжелее и доля смертельных случаев резко возрастает. То же самое наблюдалось при создании и применении первых вакцин против лихорадки денге, а также против *малярии*.

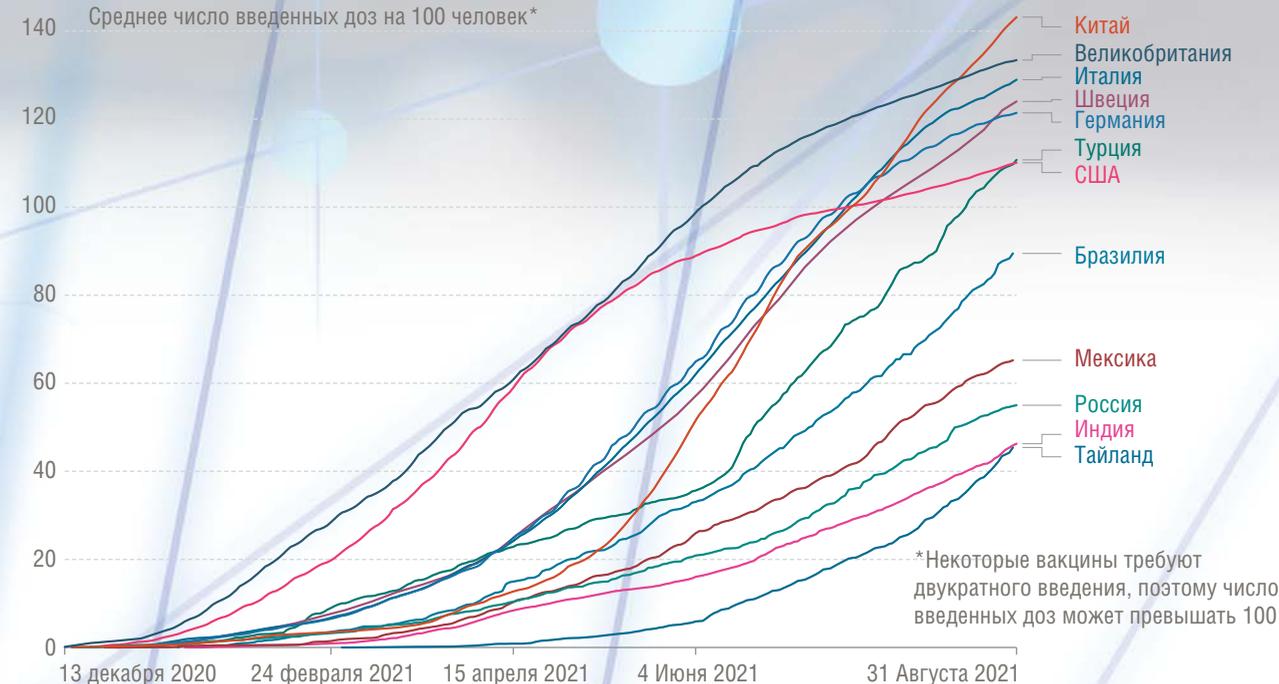
Предполагалось, что такое явление может наблюдаться и в случае коронавирусных инфекций, поэтому при разработке всех вакцин его учитывали и пытались отслеживать. К счастью, в случае COVID-19 подобных осложнений до сих не выявлено, как при заболевании, так и при вакцинации (Halstead, Katzelnick, 2020).

Мир вакцинируется

Благодаря огромному «спросу» к 21 августа 2021 г. на стадии доклинических испытаний находилось уже 75 кандидатных вакцин. В клинических испытаниях на добровольцах участвовали 99 вакцинных препаратов, при этом треть из них – на завершающей, 3-й фазе. И уже больше десятка вакцин было в ряде стран разрешено для применения полностью либо ограниченно.

Все ведущие вакцины в мире до сих пор испытываются в рамках 3-й фазы клинических испытаний с участием десятков тысяч человек, которые закончатся не ранее осени 2021 г. Но если бы их не начали применять уже полгода назад, то число смертей от коронавирусной инфекции было бы в несколько раз больше.

Наиболее масштабно производятся мРНК-вакцина компании *Pfizer* и векторная вакцина компании *Johnson&Johnson*. В шестерку самых массовых вошли также китайские инактивированные вакцины *Sinovac*



Вакцинация от COVID-19 в России стартовала в Москве 5 декабря 2020 г., а спустя 10 дней Минздрав РФ объявил о начале вакцинации во всех регионах. К 18 декабря 2020 г. первые прививки от коронавирусной инфекции сделали более 1,1 млн человек в четырех странах мира, включая США, Китай и Великобританию.

© Our World in Data; <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>

и *Sinopharm*, векторная вакцина компании *AstraZeneca* и мРНК-вакцина компании *Moderna*. Затем – с большим отрывом – идет отечественный «Спутник V».

К середине августа 2021 г. в мире было произведено более 4,8 млрд доз вакцин, причем доля России в этом производстве – менее 1,5% (около 40 млн доз)*. Так как практически все вакцины требуют двукратной вакцинации, этого объема достаточно, чтобы в принципе защитить более 2,4 млрд человек.

При вакцинации зарубежными вакцинами ни в одном случае не требуется определение титров антител. Противопоказания минимальны: ими служат только тяжелая текущая инфекция и сильная аллергическая реакция на первый компонент вакцины. Наиболее безопасными на сегодняшний момент считаются инактивированные и мРНК-вакцины, которые можно использовать и для беременных женщин. А недавно была доказана безвредность для беременных женщин и некоторых векторных вакцин (Shimabukuro, Kim, Myers, 2021).

По степени охвата вакцинацией все государства можно разделить на группы. В первой группе окажутся

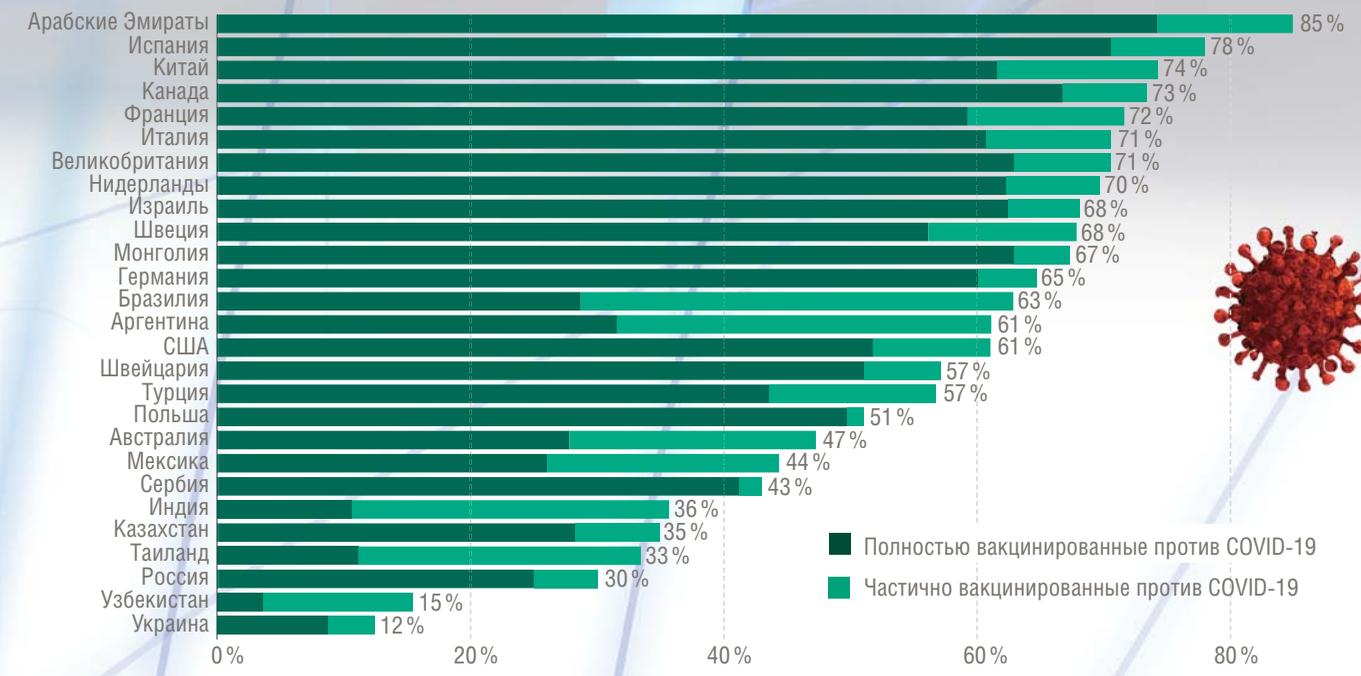
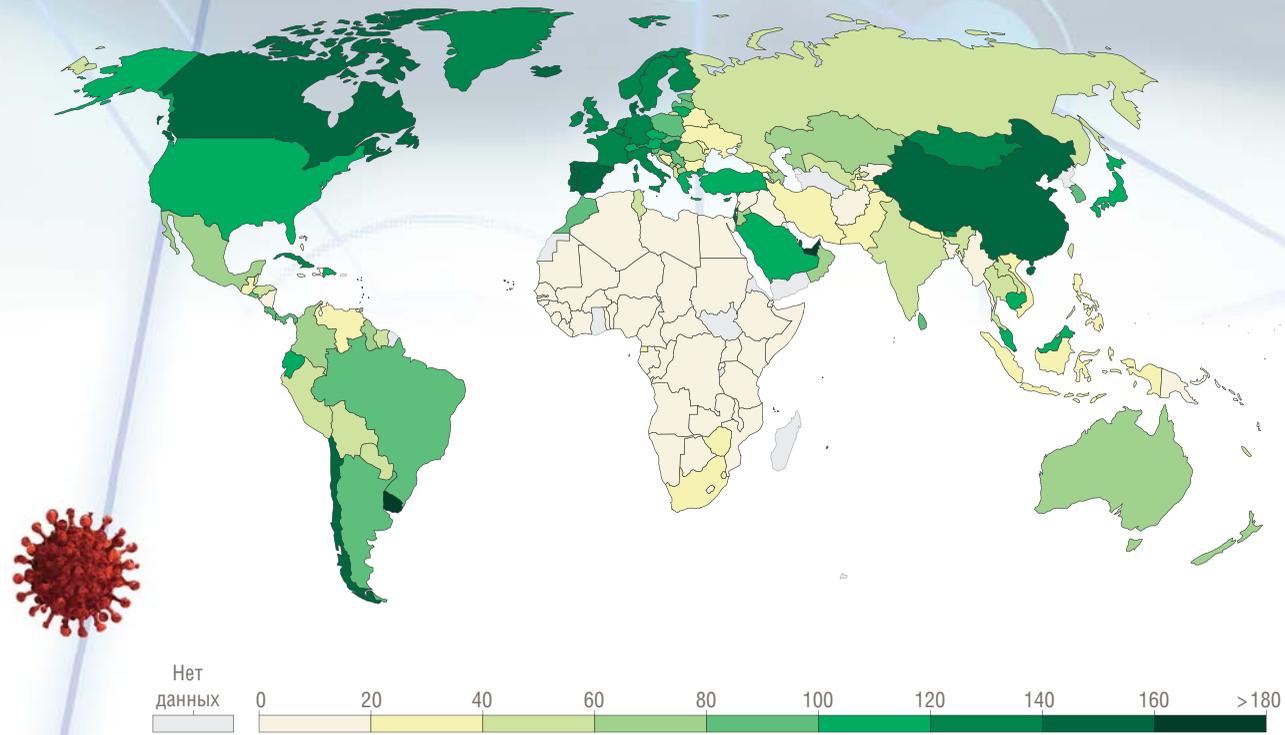
* <https://www.bloomberg.com/graphics/covid-vaccine-tracker-global-distribution/>

те страны, где более половины населения получили хотя бы одну дозу вакцины, во второй – где было вакцинировано более 25%. В России к середине августа хотя бы одну дозу получило около четверти всего населения.

Для того, чтобы в сентябре полноценную прививку сделали 60% россиян (такой показатель нужен для обеспечения минимального коллективного иммунитета, необходимого для окончания пандемии), требуется привить в шесть раз больше человек, чем это было сделано за первое полугодие 2021 г. А, к примеру, для прекращения пандемии при распространении коронавирусного варианта *дельта* нужно, согласно прогнозу ВОЗ, вакцинировать около 80% населения (Abu-Raddad *et al.*, 2021). До такого показателя Россия до конца 2021 г. не дойдет без кардинального – на порядок – ускорения темпов вакцинации.

В странах, где продолжают соблюдаться противоэпидемические меры, а доля вакцинированных приближается к 60% (Великобритания, Израиль и др.), заболеваемость к июню 2021 г. упала до минимального уровня с начала года. Что касается ее июльского подъема в США и Великобритании (в первую очередь из-за распространения вирусного варианта *дельта*), то директор Центров по контролю и профилактике заболеваний





Доля людей в некоторых странах мира, полностью или частично вакцинированных против COVID-19, на 31 августа 2021 г.
© Our World in Data; <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>

в США Р. Валенски назвала его «в основном эпидемией непривитых». Однако нужно отметить, что вариант *delta* в несколько раз более заразный, чем прежние, и в принципе способен «пробивать» иммунитет у некоторых давно вакцинированных людей.

В России на начало лета новой коронавирусной инфекцией переболело, по данным Санкт-Петербургских исследователей, около 30% населения (Barchuk *et al.*, 2021). В это время у нас началась мощная третья волна заболеваемости COVID-19. Причин этому несколько: от пренебрежения противоэпидемическими мерами, включая защитные маски, и проведения масштабных публичных мероприятий до массового заноса из Индии варианта дельты. При этом одна из самых значимых причин – низкий уровень вакцинации населения. И если мы кардинально не изменим ситуацию с вакцинацией и противоэпидемическими мерами, то у нас будут и четвертая, и пятая, и шестая волны.

Главное – это не просто издавать приказы, а тщательно отслеживать и контролировать их выполнение. Ведь, к примеру, вакцин у нас откровенно не хватает:

«Спутник V» пока производится в недостаточном количестве, а ее первый компонент в качестве однокомпонентной вакцины «Спутник Лайт» лишь недавно был разрешен к использованию для пожилых людей. И в этом отношении совершенно непонятен призыв к ревакцинации, в то время как около трех четвертей населения не вакцинировано вообще.

Подводя итоги, можно сказать, что на сегодняшний день уже есть более-менее безопасные вакцины с эффективной защитой от этой инфекции. За векторными вакцинами – будущее для здоровых людей, потому что разработать их можно быстро, они дают сильный иммунитет и относительно дешевы. Производство таких вакцин легко масштабировать, их проще перевозить и хранить. Но и поствакцинальные реакции на них есть. И в этом смысле самыми перспективными являются вакцины на основе мРНК, как наиболее очищенные и минимизированные по составу, а также числу и тяжести побочных реакций. Производство этих вакцин также можно

масштабировать, однако они существенно дороже, а перевозить и хранить их надо при низких (до минус 70 °C) температурах.

Нельзя забывать и о классических инактивированных вакцинах, которые сейчас массово выпускаются в Индии и Китае и начали производиться в России и Казахстане.

Но окончательно сравнить все вакцины против COVID-19 можно будет только после финальных оценок их реального защитного эффекта, побочных реакций и безопасности, которые будут сделаны на основе анализа заболеваемости на больших выборках из вакцинированных и невакцинированных людей. Публикации подобных результатов ожидаются в начале 2022 г.

Безусловно, защитный эффект от любых вакцин может утрачиваться со временем, поэтому вакцинации от COVID-19 станут, скорее всего, регулярными – раз в 2-3 года, а то и чаще. И SARS-CoV-2, по-видимому, войдет в нашу жизнь так же, как в нее вошли вирусы гриппа, «обычные» коронавирусы и другие возбудители ОРВИ.

Литература

Abu-Raddad L.J., Chemaitelly H., Butt A.A. Effectiveness of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine against the B.1.1.7 and B.1.351 Variants // *NEJM*. 2021. V. 385. № 2. P. 187–189. DOI: 10.1056/NEJMc2104974

Halstead S. B., Katzelnick L. COVID-19 Vaccines: Should We Fear ADE? // *The Journal of Infectious Diseases*. 2020. V. 222. P. 1946–1950.

Logunov D. Y., Dolzhikova I. V., Zubkova O. V., et al. Safety and Immunogenicity of an rAd26 and rAd5 Vector-based Heterologous Prime-boost COVID-19 Vaccine in Two Formulations: Two open, Non-randomised Phase 1/2 Studies from Russia // *The Lancet*. 2020. V. 396. P. 887–897.

Logunov D. Y., Dolzhikova I. V., Shcheblyakov D. V., et al. Safety and Immunogenicity of an rAd26 and rAd5 Vector-based Heterologous Prime-boost COVID-19 Vaccine in Two Formulations: Two open, Non-randomised Phase 1/2 Studies from Russia // *The Lancet*. 2021. V. 397. P. 671–681.

Shimabukuro T. T., Kim S. Y., Myers T. R., et al. Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons // *NEJM*. 2021. V. 384. P. 2273–2282.