

Передовая статья

<http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2021-3-6-12>

УДК 614.47:615.37:615.06]:616.98:578.834.1

Т.П. Мамровская^{1,3}, Н.А. Краснова², Л.В. Пирог³, В.А. Добрых¹

БЕЗОПАСНОСТЬ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ COVID-19: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ

¹Дальневосточный государственный медицинский университет, 680000,
ул. Муравьева-Амурского, 35, тел. 8-(4212)-76-13-96;

²Клиническая больница «РЖД-медицина», 680013, ул. Воронежская, 49;

³301 Военный клинический госпиталь, 680028, ул. Серьшева, 1, г. Хабаровск

Резюме

Зарегистрированные вакцины против COVID-19, выполненные на разных технологических платформах, характеризуются приемлемым профилем безопасности, невысокой частотой тяжелых и серьезных побочных проявлений, отсутствием феномена антитело-зависимого усиления инфекции. Нежелательные явления 1-2 степеней тяжести чаще регистрируются после применения РНК и векторных вакцин, реже – после инактивированных и рекомбинантных препаратов. Серьезные редкие нежелательные явления: анафилаксия, вакцино-индуцированная иммунная тромбоцитопения встречаются с частотой от 1 до 11 случаев на 1 млн доз и требуют дальнейшего исследования. Комбинированная векторная вакцина на основе нереплицирующихся аденовирусов человека rAd 26 и rAd 5 Гам-КОВИД-Вак характеризуется умеренным уровнем реактогенности, сопоставимым с другими вирусными вакцинами. Количество нежелательных явлений значительно ниже у вакцинированных старше 50 лет, уменьшается после введения 2 компонента и не зависит от наличия стабильных хронических заболеваний и принимаемых медикаментов.

Ключевые слова: вакцинопрофилактика COVID-19, нежелательные явления после иммунизации, вакцина Гам-КОВИД-Вак.

T.P. Mamrovskaya^{1,3}, N.A. Krasnova², L.V. Pirog³, V.A. Dobrykh¹

SAFETY OF COVID-19 VACCINE PROPHYLAXIS: LITERATURE REVIEW AND CLINICAL EXPERIENCE OF ITS IMPLEMENTATION

¹Far Eastern State Medial University;

²Clinical Hospital «Russian Railways Medicine»;

³301 Military Clinical Hospital, Khabarovsk

Abstract

Registered vaccines against COVID-19, made on different technological platforms, are characterized by an acceptable safety profile, a low incidence of severe and serious side effects, and the absence of the phenomenon of antibody-dependent enhancement of infection. Adverse events of 1-2 degrees of severity are more often recorded after the use of RNA and vector vaccines, less frequently after inactivated and recombinant drugs. Rare serious adverse events: anaphylaxis, vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia occur with a frequency of 1 to 11 cases per 1 million doses and require further investigation. According to our observations, the combined vector vaccine based on the non-replicating human adenoviruses rAd 26 and rAd 5 Gam-COVID-Vac is characterized by a moderate level of reactogenicity, comparable to other viral vaccines. The number of adverse events is significantly lower in vaccinated people over 50 years old; they decrease after the introduction of a second component and do not depend on the presence of underlying chronic diseases and the medications taken.

Key words: vaccine prevention of COVID-19, adverse events after immunization, Gam-COVID-Vac vaccine.

Пандемия COVID-19 потребовала создания и экстренного внедрения в клиническую практику новых иммунобиологических препаратов (вакцин).

К апрелю 2021 года 13 вакцин прошли национальные процедуры регистрации, и в мире уже введено свыше 800 млн доз. Особую актуальность приоб-



ретает накопление и анализ клинического опыта по оценке эффективности и безопасности полученных препаратов. Безопасность вакцин характеризуется частотой нежелательных явлений (НЯ), включающих все изменения состояния здоровья реципиента, воз-

никшие в поствакцинальном периоде. При их анализе оценивается степень тяжести [9], серьезность (влияние на здоровье и отдаленные последствия), а также причинно-следственная связь с вакцинацией [25].

Результаты и обсуждение

Классификация ВОЗ подразделяет НЯ на обычные и редкие; отдельно учитываются тяжелые, серьезные НЯ и вакциноассоциированные заболевания. Обычные НЯ, системные и местные – часть иммунного ответа на вакцину, проходят без лечения и не имеют отдаленных последствий. В целом, местные реакции (боль, отек и гиперемия в месте инъекции) встречаются от 5 до 50 % случаев, системные НЯ (лихорадка, мышечные и головные боли, другие неспецифические симптомы) – от 1 до 60 %. Частота серьезных НЯ, включающих анафилаксию, судороги, гипотензивно-гипореспонсивный синдром, тромбоцитопению и другие, зависит от вида вакцины и составляет от 1 до 1 000 случаев на 1 млн доз [25].

Мишенью для выработки вакцинального иммунитета к SARS-CoV-2 служит спайк-протеин вируса, обеспечивающий связь с рецепторами восприимчивых клеток. Помимо общих проблем безопасности, специфической задачей создания вакцины против коронавируса является преодоление возможного феномена антитело-зависимого усиления инфекции (АЗУИ), описанного для РНК-вирусов и для коронавирусов [29]. Возможной причиной этого феномена является антигенная изменчивость S-белка, поэтому антитела, выработанные на вакцинный штамм вируса, могут иметь меньшую аффинность и образовывать менее стабильные комплексы с новыми штаммами «дикого» вируса при реальной инфекции. В результате комплекс антитело-вирус может выступать в роли «троянского коня», помогая вирусу проникнуть в моноциты или макрофаги хозяина, где он распадается, освобождая вирус и запуская в этих клетках инфекционный процесс [24].

В основе одобренных вакцин против SARS-CoV-2 – 4 разные технологические платформы, каждая из которых имеет свои преимущества и недостатки [22].

Инактивированные цельновирионные вакцины получают путем выращивания вируса в культуре клеток и последующей химической инактивации: CoronaVac, Sinopharm, BBIBP-CoV (Китай), Covaxin (Индия) и КовиВак (Центр Чумакова, Россия) [30, 26, 27, 11].

Векторные нереплицируемые вакцины основаны на другом вирусе, который служит для экспрессии спайк-протеина коронавируса, и сам не способен к репликации. Векторный вирус проникает в клетки реципиента и экспрессирует спайковый протеин, на который вырабатывается клеточный и гуморальный иммунитет. В качестве вектора в зарегистрированных вакцинах использованы аденовирусы человека 26-го (COVID-19 Vaccine Janssen (Ad26.COV2.S), Нидерланды/США) и 5-го типов (Convidicea, Китай; Гам-КОВИД-Вак (Спутник V), НИЦЭМ им Н.Ф. Гама-

леи, Россия – 26+5 типы) и аденовирус шимпанзе (ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222), Швеция/Великобритания) [17, 31, 16, 23].

РНК-вакцины содержат информацию об аминокислотной последовательности белков вируса и способны направлять синтез этих белков в организме вакцинированного. Для эффективной доставки и стабилизации вирусной РНК используются липидные нано-частицы или полимерные материалы: Comirnaty Pfizer/BionTech (США/Германия) и Moderna (США) [4, 18].

В **рекомбинантных белковых вакцинах** используют S-белок коронавируса или рецептор-связывающий домен, полученные в экспрессионных системах: ZF2001 (Китай) и ЭпиВакКорона (Центр «Вектор», Россия) [28].

Отчеты о клинических испытаниях (КИ) разных фаз показывают сравнительно более низкую реактогенность инактивированных цельновирионных вакцин (таблица). При этом результаты КИ 1-2 фазы, с небольшим числом здоровых участников, не позволяют судить о частоте тяжелых и редких НЯ, возрастающей по мере увеличения количества примененных доз. Так, феномен АЗУИ впервые проявился только при большом мультицентровом исследовании инактивированной вакцины против респираторно-синцитиального вируса [19].

Отчеты о КИ 3 фазы (РНК и векторные препараты) с включением нескольких тысяч участников разного возраста, в том числе имеющих стабильные хронические заболевания, свидетельствуют о достаточно высокой реактогенности (большом количестве системных и местных НЯ), но приемлемой безопасности (редких тяжелых и серьезных НЯ). В них не было отмечено никаких доказательств ассоциированного с вакцинами АЗУИ [4, 18]. Тяжесть и длительность системных НЯ увеличивалась после второй дозы вакцины Moderna с ростом доли событий 2 и 3 степени. Местные и системные НЯ чаще наблюдались у реципиентов младше 65 лет и реже встречались у вакцинированных, исходно имевших антитела к SARS-CoV-2, чем у серонегативных лиц [4]. Векторные вакцины ChAdOx1 nCoV-19 и Janssen Ad26.COV2.S имели более низкий профиль реактогенности у лиц старше 65 лет, чем у молодых. Повторная вакцинация ChAdOx1 nCoV-19 вызывала меньше побочных эффектов, чем первичная [13, 18].

Анафилаксия после использования РНК вакцин Moderna и Pfizer/BionTech встречалась с частотой 2,5-11,1 на 1 млн доз, что в 10 раз чаще, чем после других вакцин, в основном у лиц с отягощенным аллергологическим анамнезом [21, 2]. Полагают [7], что данные реакции в большей степени связаны с неиммунологической активацией тучных клеток и комплемента, возникающей в ответ на вспомогательные компоненты

(полиэтиленгликоль – ПЭГ 2000 или липосомальные носители). При этом ПЭГ-подобную структуру и свойства имеет полисорбат 80, входящий в состав COVID-19 Vaccine Janssen, ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) и Гам-КОВИД-Вак. Поэтому пациентам с анафилаксией после получения BioNTech/Pfizer или вакцины Moderna следует избегать всех препаратов, содержащих ПЭГ 2000 или полисорбат 80, пока проводятся дальнейшие исследования [7]. Так, из 64 900 участников, получивших 1 дозу вакцин PfizerBioNTech (60 %) и Moderna (40 %), зарегистрировано 2,1 % острых аллергических реакций, из них 16 (0,025 %) случаев анафилаксии (94 % женщин, средний возраст – 41 год, 63 % из них имели аллергию и 31 % анафилаксию в анамнезе). Среднее время до развития симптомов анафилаксии составило 17 минут, все случаи закончились выздоровлением [6].

Таблица

Частота НЯ (%) зарегистрированных вакцин по итогам разных фаз клинических испытаний (КИ)

Вакцина	Фаза КИ	Количество участников, возраст, лет	НЯ 1-2 степени, %		Тяжелые НЯ, %	Серьезные НЯ, %
			системные	местные		
Инактивированные вакцины						
Sinopharm, Китай	1-2	320, 18-59	12-25		-	-
BBIBP-CorV, Китай	1-2	480, 18-80	23-29		0,2	-
CoronaVac, Китай	1-2	743, 18-59	29-38		-	-
Covaxin BBV152, Индия	1	375, 18-55	17		-	-
Векторные вакцины						
Janssen COVID-19 Vaccine, Нидерланды/США	3	21 895 ≥18	45,3-61,5	35,4-59,8	0,9-2,3	<0,1
AZD1222, Швеция/Великобритания	2/3-3	23 848 ≥18	55-88	43-86	1-5	-
Гам-КОВИД-Вак, Россия	3	16 501 ≥18	48		-	-
Convidicea, Китай	2	508,0 ≥18	32-42	57	9	-
РНК-вакцины						
Pfizer/BionTech, США/Германия	3	21 720 ≥16	39-59	66-83	2,3	0,02
Moderna, США	3	15 210 ≥18	54,9-79,4	84,2-88,6	1,5	0,6
Рекомбинантные белковые вакцины						
ZF2001, Китай	1-2	600, 18-59	29-48		1-3	-

Baden L.R. и соавт. [4] сообщают об отсроченных реакциях в месте инъекции в виде выраженного уплотнения с гиперемией и болезненностью у 0,8 % участников после первой и у 0,2 % после второй дозы вакцины Moderna в 3 фазе КИ. Аналогичные данные приводят Kimberly G. Blumenthal, et al., которые при оценке биоптатов кожи выявили признаки гиперчувствительности замедленного типа, опосредованной

Т-клетками. Лечение антигистаминными препаратами, местными и/или пероральными глюкокортикоидами приводило к полному разрешению симптомов, в среднем, через 6 дней. В дальнейшем все пациенты получили вторую дозу, при этом у половины наблюдались повторные местные реакции аналогичной или меньшей степени [5].

Lee E.J. и соавт. сообщали о случаях иммунной тромбоцитопении и кровотечений, наблюдавшихся после применения вакцин Moderna и Pfizer-BioNTech [14]. В марте 2021 г. с ростом числа вакцинированных в ЕЭС и Великобритании появились сообщения с описанием синдрома, характеризующегося тромбозом и тромбоцитопенией, которые развились через 5-24 дня после первоначальной вакцинации ChAdOx1 (AstraZeneca). Европейское медицинское агентство сообщило о 169 случаях тромбоза церебральных венозных синусов (ЦВС) и 53 случаях тромбоза мезентериальных вен среди 34 миллионов реципиентов вакцины ChAdOx1 [3]. Описано 35 случаев тромбоза ЦВС среди 54 миллионов реципиентов мРНК-вакцины Pfizer-BioNTech и 5 возможных (но не подтвержденных) случаев среди 4 миллионов реципиентов мРНК-вакцины Moderna [8]. В США были зарегистрированы 12 случаев тромбоза ЦВС (с тромбозом мезентериальных вен или без него) среди более 7 миллионов реципиентов аденовирусной векторной вакцины Johnson & Johnson/Janssen Ad26.COV2.S [20]. Это редкое тяжелое осложнение развивалось чаще у женщин моложе 60 лет и сопровождалось 40 % летальностью. Среднее количество тромбоцитов при постановке диагноза составляло $20-30 \times 10^9/\text{л}$, отмечался высокий уровень D-димера и низкие уровни фибриногена. Патогенез синдрома вакцино-индуцированной иммунной тромбоцитарной тромбоцитопении (VITT) еще не ясен, отмечается его сходство с механизмом гепарин-индуцированной тромбоцитопении и образованием антител к PF4 рецептору тромбоцитов. В результате происходит внутрисосудистая спонтанная активация тромбоцитов с запуском каскада коагуляционного гемостаза [12].

Первая из вакцин, одобренных в России для экстренного применения – Гам-КОВИД-Вак (SputnikV) разработки НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи. Это комбинированная векторная вакцина на основе нереплицирующихся аденовирусов человека rAd 26 и rAd 5, оба из которых несут ген полноразмерного S-протеина SARS-CoV-2. Компоненты вводятся внутримышечно с интервалом 21 день. Использование гетерологичной вакцинации с помощью прайм-буста двумя разными векторами дает устойчивый, продолжительный как клеточный, так и гуморальный иммунитет и минимизирует иммунный ответ против компонентов вектора [10, 1].

Выполненное в сентябре-ноябре 2020 г. в клиниках Москвы КИ 3 фазы, показало эффективность вакцины против COVID 19 в 91,6 %, а против тяжелых случаев – 100 %. Всего 48 % участников в возрасте старше 18 лет сообщили о наличии НЯ в поствакцинальном периоде, самыми частыми были гриппоподобный синдром, реакция в месте введения, головная



боль и астения. 94 % НЯ относились к 1 степени, 5,7 % к 2 степени тяжести; серьезных НЯ, связанных с вакцинацией, не зарегистрировано. Безопасность дополнительно оценена в подгруппе реципиентов 60–87 лет (1 363 участника): наблюдалось 15,2 % случаев гриппоподобного синдрома и 5,4 % местных реакций 1-2 степени [15].

В декабре 2020 года началась массовая вакцинация Гам-КОВИД-Вак в ДВФО. Нами выполнен анализ частоты НЯ после введения 1 компонента вакцины у 433 и 2 компонента у 302 реципиентов в возрасте от 18 до 85 лет. Изучались местные и системные побочные эффекты, применение жаропонижающих и обезболивающих препаратов в течение 3 недель после получения 1 дозы и 2 недель после 2 дозы. Результаты носят описательный характер и представлены в виде процентов от исходной выборки. Статистическая обработка выполнялась с помощью универсального статистического пакета STADIA методом согласия частот событий.

Медиана возраста составила 40 (33; 47) лет, 79 % мужчин, 21 % женщин. 133 (30,2 %) реципиента имели хронические заболевания: гипертоническая болезнь, ИБС, сахарный диабет, гипотиреоз, бронхиальная астма, аллергический ринит, ХОБЛ, язвенная болезнь, онкологические заболевания в стадии компенсации; 23 % постоянно принимали медикаментозную терапию в соответствии с имеющейся патологией.

Общее количество системных НЯ после введения 1 компонента составило 48,2 %. В 19,3 % отмечен субфебрилитет, лихорадка 1 степени (38–39 °C) – у 10,9 %, 2 степени (39–40 °C) – у 4,1 %, 3 степени (>40 °C) – у 1 (0,23 %) реципиента. Системные НЯ включали гриппоподобный симптомокомплекс, тошноту, снижение работоспособности. Местные симптомы 1-2 степени наблюдались у 17 % реципиентов, у одного отмечена отсроченная местная реакция через неделю после введения 1 компонента. Системные и местные НЯ разрешались в течение 1-3 суток. Всего 12,5 % участников принимали жаропонижающие или обезболивающие препараты. Выявлено 3 случая НЯ, расцененных как тяжелые и послуживших противопоказанием для введения 2 компонента вакцины (все – у лиц младше 40 лет): 1 случай лихорадки 3 степени; 1 случай лихорадки 2 степени, сопровождавшейся судорогами мышц нижних конечностей; 1 случай обострения хронической крапивницы с отеком лица. Введение 2 компонента вакцины сопровождалось достоверно меньшим числом НЯ, в сравнении с 1 компонентом. Общее количество системных реакций составило 24,2 % ($p<0,01$), местных – 4,6 % ($p<0,01$), лихорадка – 6,9 % ($p<0,01$). Субфебрилитет – в 10,9 %, лихорадка 1 степени – у 3,9 %, 2 степени – у 2,6 %, 3 степени – у 1 реципиента (0,3 %).

Реципиенты вакцины были разделены на 2 возрастные группы: 18–49 лет ($n=349$) и 50 лет и старше ($n=84$). Все лица старшей группы имели хронические заболевания и постоянно принимали медикаменты. Частота системных НЯ в группе 18–49 лет была в 3 раза выше по сравнению с группой 50 лет и старше после введения как 1, так и 2 компонентов вакцины (соответственно 53,9 % и 15,5 % после 1 компонента; 26,5 % и 8,3 % после 2 компонента ($p<0,01$)). В то время как частоты местных реакций в обеих группах значимо не различались (17,8 % и 14,3 %; 3,9 % и 1,4 %) (рисунок).

Результаты исследования представлены на рисунке. Частота системных НЯ, лихорадки и местных НЯ после введения 1 и 2 компонентов вакцины у реципиентов двух возрастных групп.

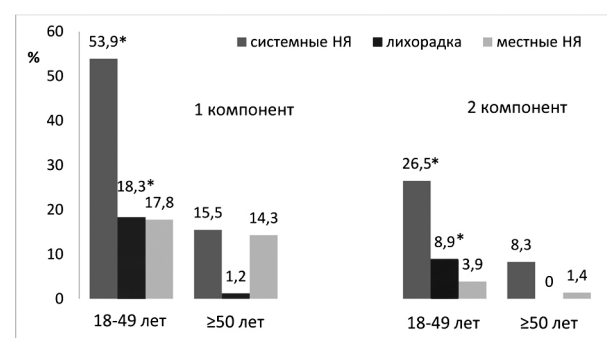


Рис. Частота НЯ (%) после введения 1 и 2 компонентов Гам-КОВИД-Вак у реципиентов двух возрастных групп

Примечание. * – достоверные различия по критерию согласия частот событий ($p<0,01$) между возрастными группами.

Таким образом, по нашим наблюдениям, вакцина Гам-КОВИД-Вак характеризуется приемлемым уровнем реактогенности, сопоставимым с другими вирусными вакцинами. Количество НЯ значительно ниже у вакцинированных старше 50 лет, уменьшается после введения 2 компонента и не зависит от наличия стабильных хронических заболеваний и принимаемых медикаментов.

Литература

1. Ковыршина А.В., Должикова И.В., Гроусова Д.М. и др. Комбинированная векторная вакцина для профилактики ближневосточного респираторного синдрома индуцирует формирование длительного протективного иммунного ответа к коронавирусу БВРС-CoV // Иммунология. – 2020. – Т. 41, № 2. – С. 135–143. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-2-135-143.
2. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Moderna COVID-19 Vaccine. Morbidity and Mortality Weekly Report – United States, December 21, 2020 – January 10, 2021. – Режим доступа: https://www.cdc.gov/mmwr/volmes/70/wr/mm7004e1.htm?s_cid=mm7004e1_w.
3. AstraZeneca's COVID-19 vaccine: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low blood platelets. European Medicines Agency. News 07/04/2021. – Режим доступа: <https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood>.
4. Baden L.R., Sahly H.M., Essink B., et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. // N Engl J Med. – 2021. – Vol. 384. – P. 403–416.
5. Blumenthal K.G., Freeman E.E., Saff R.R., et al. Delayed Large Local Reactions to mRNA-1273 Vaccine against SARS-CoV-2 // N Engl J Med. – 2021. – Vol. 384. – P. 1273–1277. DOI: 10.1056/NEJMc2102131.

6. Blumenthal K.G., Robinson L.B., Camargo C.A. Jr., et al. Acute Allergic Reactions to mRNA COVID-19 Vaccines // *JAMA*. – 2021. – Vol. 325, № 15. – P. 1562-1565. doi:10.1001/jama.2021.3976 Published online March 8, 2021. – Режим доступа: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2777417>.
7. Castells M.C., Phillips E.J. Maintaining Safety with SARS-CoV-2 Vaccines // *N Engl J Med*. – 2021. – Vol. 384, № 7. – P. 643-649. doi: 10.1056/NEJMr2035343.
8. Cines D.B., Bussell J.B. SARS-CoV-2 Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia. Published Online April 16, 2021, at NEJM.org. – Режим доступа: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMe2106315>.
9. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 Publish Date: November 27, 2017. – Режим доступа: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf.
10. Dolzhikova I.V., Zubkova O.V., Tukhvatulin A.I., et al. Safety and immunogenicity of GamEvac-Combi, a heterologous VSV- and Ad5-vectored Ebola vaccine: an open phase I/II trial in healthy adults in Russia // *Hum Vaccin Immunother*. – 2017. – Vol. 13. – P. 613-620.
11. Ella R., Vadrevu K.M., Jogdand H. et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBV152: a double-blind, randomised, phase 1 trial // *Lancet Infect Dis*. – 2021. Published Online January 21, 2021. – Режим доступа: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30942-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30942-7/fulltext).
12. Greinacher A., Thiele T., Warkentin T.E., et al. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. // *N Engl J Med*. – 2021. – Apr 9. – Режим доступа: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2104840>.
13. Janssen Ad26.COV2.S Vaccine for the Prevention of COVID-19. FDA Briefing Document. February 26, 2021. – Режим доступа: <https://www.fda.gov/media/146217/download>.
14. Lee E.J., Cines D.B., Gernsheimer T, et al. Thrombocytopenia following Pfizer and Moderna SARS-CoV-2 vaccination. // *Am J Hematol*. – 2021. – Vol. 96. – P. 534-537.
15. Logunov D.Y., Dolzhikova I.V., Shchelyakov D.V., 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. – Vol. 397. – P. 671-681, Published Online February 2, 2021. – Режим доступа: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)00234-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)00234-8/fulltext).
16. 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 // *Lancet*. – 2020. – Vol. 396. – P. 887-897.
17. Oliver S.E., Gargano J.W., Scobie H., et al. The Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendation for Use of Janssen COVID-19 Vaccine – United States, February 2021 // *Morbidity and Mortality Weekly Report Early Release*. – Vol. 70, March 2, 2021. – Режим доступа: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7009e4.htm>.
18. Polack F.P., Thomas S.J., Kitchin N., et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine // *N Engl J Med*. – 2020. – Vol. 383. – P. 2603-2615. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577>.
19. Ruckwardt T.J., Morabito K.M., Graham B.S. et al. Immunological lessons from respiratory syncytial virus vaccine development. // *Immunity*. – 2019. – Vol. 51, № 3. – P. 429-442. doi: 10.1016/j.immuni.2019.08.007.
20. See I., Su J.R., Lale A., et al. US Case Reports of Cerebral Venous Sinus Thrombosis With Thrombocytopenia After Ad26.COV2.S Vaccination, March 2 to April 21, 2021 // *JAMA*. Published online April 30, 2021. doi:10.1001/jama.2021.7517. – Режим доступа: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2779731>.
21. Shimabukuro T.T., Cole M., Su J.R., et al. Reports of anaphylaxis after receipt of mRNA COVID-19 vaccines in the US-December 14, 2020-January18, 2021 // *JAMA*. – 2021. – Vol. 325, № 11. – P. 1101-1102. doi:10.1001/jama.2021.1967.
22. Vetter V., Denizer G., Friedland L.R. Understanding modern-day vaccines: what you need to know // *Ann Med*. – 2018. – Vol. 50, № 2. – P. 110-120. doi: 10.1080/07853890.2017.1407035.
23. Voysey M., Clemen S.A., Madhi S.A., et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK // *Lancet*. – 2021. – Vol. 397. – P. 99-111. – Режим доступа: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)32661-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)32661-1/fulltext).
24. Wan Y., Shang J., Sun S., et al. Molecular Mechanism for Antibody Dependent Enhancement of Coronavirus Entry // *J Virol*. – 2020. – Vol. 94, № 5. – Режим доступа: <https://jvi.asm.org/content/94/5/e02015-19>.
25. World Health Organization. (2000). Supplementary information on vaccine safety. Part 2: background rates of adverse events following immunization. World Health Organization. – Режим доступа: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66675>.
26. Xia S., Duan K., Zhang Y., et al. Effect of an Inactivated Vaccine Against SARS-CoV-2 on Safety and Immunogenicity Outcomes Interim Analysis of 2 Randomized Clinical Trials // *JAMA*. – 2020. – Vol. 324, № 10. – P. 4951-960. doi:10.1001/jama.2020.15543.
27. Xia S., Zhang Y., Wang Y., et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial // *Lancet Infect Dis*. – 2020. – Vol. 21. – P. 39-51. Published Online October 15, 2020. – Режим доступа: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30831-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30831-8/fulltext).
28. Yang S., Li Y., Dai L., et al. Safety and immunogenicity of a recombinant tandem-repeat dimeric RBD-based protein subunit vaccine (ZF2001) against COVID-19 in adults: two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 and 2 trials // *Lancet Infect Dis*. – 2021. Published Online March 24, 2021. – Режим доступа: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00127-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00127-4).



29. Yip M.S., Leung H.L., Li P.H., et al. Antibody-dependent enhancement of SARS coronavirus infection and its role in the pathogenesis of SARS // *Hong Kong Med J.* – 2016. – Vol. 22, № 4. – P. 25-31.

30. Zhang Y., Zeng G., Pan H., et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18–59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial // *Lancet Infect Dis.* – 2021. – Vol. 21. – P. 181-192. – Режим доступа: [https://](https://www.thelancet.com/article/S1473-3099(20)30843-4/fulltext)

[www.thelancet.com/article/S1473-3099\(20\)30843-4/fulltext](https://www.thelancet.com/article/S1473-3099(20)30843-4/fulltext).

31. Zhu Feng-Cai, Guan Xu-Hua, Li Yu-Hua, et al. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo controlled, phase 2 trial // *Lancet.* – 2020. – Vol. 396. – P. 479–88. Published Online July 20, 2020. – Режим доступа: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31605-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31605-6/fulltext).

Literature

1. Kovyrshina A.V., Dolzhikova I.V., Grousova D.M., et al. A combined vector vaccine for the prevention of Middle East respiratory syndrome induces a long-term protective immune response to the MERS-CoV coronavirus // *Immunology.* – 2020. – Vol. 41, № 2. – P.135-143. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-2-135-143.

2. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Moderna COVID-19 Vaccine. Morbidity and Mortality Weekly Report – United States, December 21, 2020 – January 10, 2021. – Mode of access: https://www.cdc.gov/mmwr/volmes/70/wr/mm7004e1.htm?s_cid=mm7004e1_w.

3. AstraZeneca's COVID-19 vaccine: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low blood platelets. European Medicines Agency. News 07/04/2021. – Mode of access: <https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood>.

4. Baden L.R., Sahly H.M., Essink B., et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. // *N Engl J Med.* – 2021. – Vol. 384. – P. 403-416.

5. Blumenthal K.G., Freeman E.E., Saff R.R., et al. Delayed Large Local Reactions to mRNA-1273 Vaccine against SARS-CoV-2. // *N Engl J Med.* – 2021. – Vol. 384. – P. 1273-1277. DOI: 10.1056/NEJMc2102131.

6. Blumenthal K.G., Robinson L.B., Camargo C.A. Jr., et al. Acute Allergic Reactions to mRNA COVID-19 Vaccines // *JAMA.* – 2021. – Vol. 325, № 15. – P. 1562-1565. doi:10.1001/jama.2021.3976 Published online March 8, 2021. – Mode of access: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2777417>.

7. Castells M.C., Phillips E.J. Maintaining Safety with SARS-CoV-2 Vaccines // *N Engl J Med.* – 2021. – Vol. 384, № 7. – P. 643-649. doi: 10.1056/NEJMr2035343.

8. Cines D.B., Bussell J.B. SARS-CoV-2 Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia. Published Online April 16, 2021, at NEJM.org. – Mode of access: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMe2106315>.

9. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 Publish Date: November 27, 2017. – Режим доступа: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf.

10. Dolzhikova I.V., Zubkova O.V., Tukhvatulin A.I., et al. Safety and immunogenicity of GamEvac-Combi, a heterologous VSV- and Ad5-vectored Ebola vaccine: an open phase I/II trial in healthy adults in Russia // *Hum Vaccin Immunother.* – 2017. – Vol. 13. – P. 613-620.

11. Ella R., Vadrevu K.M., Jogdand H., et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBV152: a double-blind, randomised, phase 1 trial // *Lancet Infect Dis.* – 2021. Published Online January 21, 2021. – Mode of access: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30942-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30942-7/fulltext).

12. Greinacher A., Thiele T., Warkentin T.E., et al. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination // *N Engl J Med.* – 2021. – Apr 9. – Mode of access: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2104840>.

13. Janssen Ad26.COV2.S Vaccine for the Prevention of COVID-19. FDA Briefing Document. February 26, 2021. – Mode of access: <https://www.fda.gov/media/146217/download>.

14. Lee E.J., Cines D.B., Gernsheimer T., et al. Thrombocytopenia following Pfizer and Moderna SARS-CoV-2 vaccination. // *Am J Hematol.* – 2021. – Vol. 96. – P. 534-537.

15. Logunov D.Y., Dolzhikova I.V., Shcheblyakov D.V., 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. – Vol. 397. – P. 671-681, Published Online February 2, 2021. – Mode of access: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)00234-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)00234-8/fulltext).

16. 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 // *Lancet.* – 2020. – Vol. 396. – P. 887-897.

17. Oliver S.E., Gargano J.W., Scobie H., et al. The Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendation for Use of Janssen COVID-19 Vaccine – United States, February 2021 // *Morbidity and Mortality Weekly Report Early Release.* – Vol. 70, March 2, 2021. – Mode of access: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7009e4.htm>.

18. Polack F.P., Thomas S.J., Kitchin N., et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol. 383. – P. 2603-2615. – Mode of access: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577>.

19. Ruckwardt T.J., Morabito K.M., Graham B.S., et al. Immunological lessons from respiratory syncytial virus vaccine development // *Immunity.* – 2019. – Vol. 51, № 3. – P. 429-442. doi: 10.1016/j.immuni.2019.08.007.

20. See I., Su J.R., Lale A., et al. US Case Reports of Cerebral Venous Sinus Thrombosis With Thrombocytopenia After Ad26.COV2.S Vaccination, March 2 to April 21, 2021 // JAMA. Published online April 30, 2021. doi:10.1001/jama.2021.7517. – Mode of access: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2779731>.
21. Shimabukuro T.T., Cole M., Su J.R., et al. Reports of anaphylaxis after receipt of mRNA COVID-19 vaccines in the US-December 14, 2020-January18, 2021 // JAMA. – 2021. – Vol. 325, № 11. – P. 1101-1102. doi:10.1001/jama.2021.1967.
22. Vetter V., Denizer G., Friedland L.R. Understanding modern-day vaccines: what you need to know // Ann Med. – 2018. – Vol. 50, № 2. – P. 110-120. doi: 10.1080/07853890.2017.1407035.
23. Voysey M., Clemen S.A., Madhi S.A., et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK // Lancet. – 2021. – Vol. 397. – P. 99-11. – Mode of access: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)32661-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)32661-1/fulltext).
24. Wan Y., Shang J., Sun S., et al. Molecular Mechanism for Antibody Dependent Enhancement of Coronavirus Entry // J Virol. – 2020. – Vol. 94, № 5. – Mode of access: <https://jvi.asm.org/content/94/5/e02015-19>.
25. World Health Organization. (2000). Supplementary information on vaccine safety. Part 2: background rates of adverse events following immunization. World Health Organization. – Mode of access: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66675>.
26. Xia S., Duan K., Zhang Y., et al. Effect of an Inactivated Vaccine Against SARS-CoV-2 on Safety and Immunogenicity Outcomes Interim Analysis of 2 Randomized Clinical Trials // JAMA. – 2020. – Vol. 324, № 10. – P. 4951-960. doi:10.1001/jama.2020.15543.
27. Xia S., Zhang Y., Wang Y., et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial // Lancet Infect Dis. – 2020. – Vol. 21. – P. 39-51. Published Online October 15, 2020. – Mode of access: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30831-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30831-8/fulltext).
28. Yang S., Li Y., Dai L., et al. Safety and immunogenicity of a recombinant tandem-repeat dimeric RBD-based protein subunit vaccine (ZF2001) against COVID-19 in adults: two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 and 2 trials // Lancet Infect Dis. – 2021. Published Online March 24, 2021. – Mode of access: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00127-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00127-4).
29. Yip M.S., Leung H.L., Li P.H., et al. Antibody-dependent enhancement of SARS coronavirus infection and its role in the pathogenesis of SARS // Hong Kong Med J. – 2016. – Vol. 22, № 4. – P. 25-31.
30. Zhang Y., Zeng G., Pan H., et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18–59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. // Lancet Infect Dis. – 2021. – Vol. 21. – P. 181-92. – Mode of access: [https://www.thelancet.com/article/S1473-3099\(20\)30843-4/fulltext](https://www.thelancet.com/article/S1473-3099(20)30843-4/fulltext).
31. Zhu Feng-Cai, Guan Xu-Hua, Li Yu-Hua, et al. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo controlled, phase 2 trial // Lancet. – 2020. – Vol. 396. – P. 479-488. Published Online July 20, 2020. – Mode of access: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31605-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31605-6/fulltext).

Координаты для связи с авторами: Мамровская Татьяна Петровна – доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом фтизиатрии ДВГМУ, тел. +7-924-203-66-15, e-mail: tatyanamamrovskaya@gmail.com; Краснова Наталья Александровна – врач-аллерголог-иммунолог высшей квалификационной категории Клинической больницы «РЖД-Медицина»; Пирог Лариса Владимировна – врач-терапевт 301 ВКГ; Добрых Вячеслав Анатольевич – зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней с курсом фтизиатрии ДВГМУ, тел. +7-914-203-36-90, e-mail: sdobrykh@yandex.ru.

