



Вакцинація проти COVID-19:

клініка та наука

BERLINER GEGRÜNDET 1860,
MEDIZINISCHE RECHTSFÄHIG DURCH
GESELLSCHAFT KÖNIGLICH-PREUSSISCHES
DEKRET VOM 6. JULI 1887 e.V.

30 березня відбулася міжнародна відеоконференція, організована Берлінським медичним товариством (BMG) за підтримки фармацевтичної компанії «Байер». Під час заходу спікери з Німеччини й інших країн обговорювали підходи до вакцинації проти нової коронавірусної хвороби (COVID-19), ділилися досягненнями вакцинальних кампаній у своїх країнах і відповідали на запитання аудиторії, яку представляли науковці та клініцисти з усіх регіонів світу.



Учасників відеоконференції привітав президент BMG, професор Івар Ротс. Він зазначив, що остання «жива» подія, присвячена COVID-19, була організована товариством ще на початку 2020 р., за кілька тижнів до того, як Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) оголосила початок пандемії. Відтоді клініцисти та вчені з Німеччини зробили вагомий внесок у боротьбу з пандемією. Нещодавно лауреатами престижної нагороди від BMG – ордену ім. Альбрехта фон Грефе стали президент Інституту ім. Роберта Коха, професор Лотар Вілер і директор Інституту вірусології клініки Шаріте, професор Крістіан Дростен за свою високопрофесійну наукову діяльність та інформування суспільства щодо COVID-19.



Загальні принципи профілактики інфекційних захворювань за допомогою вакцинації нагадав професор Оле Віхман з Інституту ім. Роберта Коха (м. Берлін, Німеччина). Після ліцензування вакцин рішення щодо їх загального впровадження має зважати на очікувані переваги та недоліки (ризик) на індивідуальному й популяційному рівнях. Зокрема, очікуваними перевагами є зменшення кількості нових випадків захворювання, госпіталізацій, смерті та віддалених ефектів, захист невакцинованих осіб (колективний імунітет), зменшення витрат на охорону здоров'я, профілактика та контроль спалахів інфекції, а також збереження дієздатності системи охорони здоров'я в умовах пандемії. Потенційні недоліки включають небажані реакції на вакцинацію, заміну серотипів, віковий зсув захворюваності та витрати на вакцинальні програми.

Ключовими факторами використання вакцини на популяційному рівні є її ефективність (у різних вікових групах і групах ризику, тривалість захисту), безпека, фактори ризику тяжкого захворювання, очікуваний економічний ефект, а також можливості альтернативи (інші вакцини, нефармакологічні втручання).

У разі нової коронавірусної інфекції додатковим фактором на користь вакцинації є так звана післягостра COVID-19, або постковідний синдром – персистування симптомів або розвиток ускладнень пізніше 3-4 тиж від початку захворювання. При цьому синдромі можуть вражатися різні органи й системи із легеневидами, кардіоваскулярними, гематологічними та нейропсихіатричними проявами. За повідомленням італійських учених, через 2 міс від появи перших симптомів у 87% пацієнтів симптоми зберігалися, в 44% відзначено зниження якості життя. Також описано педіатричний запальний мультисистемний синдром (PIMS), який типово виникає в дітей віком >7 років і проявляється поліорганною дисфункцією.

Моніторинг вакцинації проти COVID-19 у Німеччині (дослідження COVIMO) показав, що 67,8% опитаних «безумовно» й 11,5% «найімовірніше» готові отримати вакцину, 12,7% – не визначилися й лише 4,9% відмовилися вакцинуватися. Водночас значно більше респондентів відмовилися від вакцинації вакциною Oxford/AstraZeneca, ніж мРНК-вакцинами (14,0 vs 6,9% відповідно). Факторами, які визначали готовність вакцинуватися, були впевненість у дієвості та безпеці вакцини, усвідомлення тяжкості захворювання, старший вік і добра інформованість щодо вакцинації проти COVID-19. Стать, приналежність до медичної професії, наявність факторів ризику й рівень освіти на готовність вакцинуватися не впливали.



Доповідь професора Герда Суттера (Німецький центр інфектологічних досліджень, Мюнхенський університет Людвіга Максиміліана) була присвячена векторним вакцинам. Загалом існує дев'ять різних підходів до розроблення вакцин, і всі вони використовуються для розроблення кандидатних вакцин проти нового коронавірусу. На сьогодні в доклінічній розробці перебувають понад 180 вакцин проти SARS-CoV-2, і практично в усіх цільовим антигеном є шиповий білок вірусу (S-протеїн).

У Німеччині для клінічного використання схвалено чотири вакцини – дві на основі мРНК (Pfizer/BioNTech і Moderna) та дві на основі невідтворювальних вірусних векторів (Oxford/AstraZeneca та Janssen).

Векторні вакцини розробляються на основі інших вірусів (у випадку вакцин Oxford/AstraZeneca та Janssen – з аденовірусу), в які вбудований невеликий ген – ділянка геному SARS-CoV-2. У результаті у складі оболонки нешкідливих вірусів (їх називають «вектором», тобто транспортом для доставки в клітині) з'являються білки-антигени SARS-CoV-2. Потрапивши в організм разом із вакциною, генетично модифіковані допоміжні віруси провокують імунну відповідь на білки SARS-CoV-2, тобто працюють приблизно так, як живі вірусні вакцини.

У Німеччині нині розробляється вакцина MVA-SARS-2-S, у якій вектором є модифікований вірус осповакцини Анкара – ортопоксвірусу, котрий використовують для виробництва вакцини проти натуральної віспи людини. Доклінічні випробування продемонстрували високу імуногенність, ефективність і безпеку цієї вакцини. У дослідженні I фази вакцина показала прийнятний рівень імуногенності, проте не досить високу відповідь S-специфічних антитіл. Наразі MVA-SARS-2-S вивчають у багаточетовому дослідженні II фази.



Про регуляторні моменти вакцинації проти COVID-19 у Німеччині розповів професор Томас Мертенс (Інститут вірології, Ульмський університет). Наразі в Німеччині існує потреба в національних рекомендаціях із вакцинації, які дали б змогу діяти за стандартними операційними процедурами. Утім, на переконання доповідача, населення та лікарі мають право отримати рекомендації, засновані на найкращих наявних доказах, тому розроблення цього документа не має бути надто швидким.

Регулювання доступу до вакцин проти COVID-19 здійснюється з метою запобігання госпіталізаціям і летальним випадкам, захисту представників уразливих професій (медичних, соціальних працівників тощо), протидії поширенню вірусу в середовищах із високим потенціалом спалаху, а також підтримання основних державних функцій і життя суспільства.

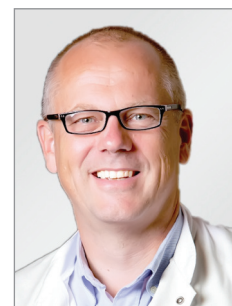
Розстановка пріоритетів у вакцинації має відповідати медичним, етичним і легальним принципам і бути представлена населенню в зрозумілому вигляді, щоб її вважали чесною. Розподіл вакцин слід організувати таким чином, щоб досягалися основні цілі вакцинації, й для цього потрібно створити нові структури. З іншого боку, самовизначене рішення вакцинуватися залежить від постійного, прозорого інформування й навчання населення стосовно ефективності та безпеки вакцинації. Для виявлення й мінімізації ризиків вакцинації на ранніх стадіях паралельно з вакцинацією необхідно створити систему вчасної реєстрації й оцінки небажаних подій.

Кластерний аналіз 70 досліджень, у яких оцінювали наслідки COVID-19 залежно від віку та супутніх захворювань, показав найвищу госпітальну смертність (у порядку зменшення) в осіб віком >80 років, у пацієнтів із синдромом Дауна та в осіб віком 70-79 років; значно нижчим (але вищим порівняно із загальною популяцією) цей показник був у осіб віком 60-69 років, у пацієнтів із трансплантованими органами чи супутніми захворюваннями – діабетом, ішемічною хворобою серця, серцевою недостатністю, ожирінням, аутоімунними захворюваннями тощо.

Грунтуючись на цих даних, Т. Мертенс із колегами змоделювали вплив вакцинації в трьох цільових групах: осіб віком ≥80 років, ≥60 років і пацієнтів віком ≥18 років із супутніми захворюваннями. Виявилось, що через 3 міс після вакцинації кількість випадків COVID-19, яким вдалося запобігти, була приблизно однаковою в усіх групах, однак ефективність запобігання госпіталізаціям, смерті та втраті років життя була найвищою в групі ≥80 років (і найнижчою в групі ≥18 років із супутніми захворюваннями).

Хоча ці результати є попередніми та не враховують непрямі витрати, на їхній підставі цільовими групами для пріоритетної вакцинації проти COVID-19 варто вважати:

- постійних резидентів будинків для осіб літнього віку;
- осіб віком ≥80 років;
- медичних працівників із дуже високим ризиком експозиції SARS-CoV-2 (лікарі швидкої допомоги, працівники відділень інтенсивної терапії);
- медичних працівників, які контактують із пацієнтами груп ризику (відділення онкології, трансплантології);
- медичних працівників та інший персонал, які доглядають за особами літнього віку.



Професор Йенс Лундгрєн (відділення інфекційних захворювань Національної королівської лікарні Rigshospitalet, м. Копенгаген, Данія) відповів на запитання, чи покривають поточні програми вакцинації VOC-варіанти вірусу SARS-CoV-2.

Спікер нагадав, що ефективність вакцини оцінюють за її здатністю запобігати безсимптомним, сим-

птомним, тяжким і фатальним випадкам захворювання. Як зазначено в пресрелізі CDC (США) за 29 березня, ефективність вакцин Pfizer/BioNTech і Moderna в запобіганні безсимптомним випадкам COVID-19 (необхідно для колективного імунітету) становить 80-90%. Ефективність профілактики симптомного захворювання (первинна кінцева точка в дослідженнях III фази) для вакцин різних виробників коливається в межах 50-95%. Достовірно оцінити ефективність протидії тяжким випадкам хвороби та смерті поки що неможливо (рандомізовані контрольовані дослідження не мають достатньої статистичної сили), але за цим показником ефективність вакцин видається вищою, ніж стосовно профілактики симптомної COVID-19.

За визначенням CDC, VOC-варіанти SARS-CoV-2 (від англ. variants of concern – варіанти, що викликають занепокоєння) – це варіанти вірусу, для котрих наявні чіткі докази підвищеної трансмісивності, тяжкого захворювання, значного зменшення нейтралізації антитілами після попередньої інфекції чи вакцинації, знижена ефективність лікування/вакцинації чи складнощі лабораторної діагностики. На сьогодні як VOC класифіковані чотири варіанти вірусу: альфа (B.1.1.7), бета (B.1.351), гамма (P.1) та дельта (B.1.617.2), також відомі як британський, південноафриканський, бразильський та індійський штами відповідно.

Нещодавно французькі вчені опублікували результати дослідження, в якому оцінили чутливість варіантів B.1.1.7 і B.1.351 до нейтралізуювальних антитіл (Planas D. et al., 2021). У період до 9 міс від початку захворювання сироватка реконвалесцентів однаково нейтралізувала B.1.1.7 і «звичайний» варіант D614G. Після 9 міс титри нейтралізуювальних антитіл у сироватці знизилися в 6 разів, при цьому 40% зразків не мали жодної активності проти B.1.351. Так само сироватка осіб, які отримали дві дози вакцини Pfizer/BioNTech, протягом 6 тиж була однаково ефективною проти B.1.351 порівняно з B.1.1.7 і D614G. Нейтралізуювальні титри підвищувалися після другої дози, проте залишалися в 14 разів нижчими проти B.1.351. Ці результати свідчать, що

VOC-варіанти SARS-CoV-2 завдяки мутаціям можуть набувати часткової резистентності до нейтралізуючих антитіл, генерованих природною інфекцією чи вакцинацією.

В іншому дослідженні в Бразилії ефективність вакцини Oxford/AstraZeneca проти варіанта B.1.351 становила лише 21,9% у профілактиці легкого/помірного тяжкого захворювання та 10,4% у запобіганні тяжкій COVID-19 (Madhi S.A. et al., 2021).

Загалом ці дані свідчать, що вакцини забезпечують захисний імунітет проти вакцинного варіанта вірусу. Перехресна нейтралізація проти VOC-варіантів частково залежить від технології виробництва вакцини, при цьому захисний «буфер» зменшується з часом після вакцинації.



Директор Наукового-дослідного інституту Калат (м. Тель-Авів), професор Ран Баліцер поділився досвідом масової вакцинації мРНК-вакциною в Ізраїлі.

У березні 2021 р. в Ізраїлі завершилася третя, найбільша хвиля COVID-19. Значно зменшити захворюваність вдалося завдяки масовій вакцинувальній кампанії, яка розпочалася 19 грудня 2020 р. Відтоді

було введено 10 млн доз вакцин, загалом вакциновано 5,2 млн осіб (4,6 млн отримали дві дози), повністю вакциновано 83% людей віком понад 50 років. Станом на 30 березня принаймні одну вакцину отримали 60,5% від усього населення країни, дві дози – понад 50%.

Окрім успішних домовленостей із Pfizer щодо поставки вакцини, успіхам ізраїльської вакцинувальної кампанії сприяла низка факторів, як-от велика густота населення, злагоджена робота численних громадських організацій, значна цифровізація охорони здоров'я, адаптована до різних культурних верств населення роз'яснювальна робота, а також прозорий і спрощений порядок вакцинації.

Дослідження типу «випадок – контроль» із залученням у кожен групу 596 618 осіб показало таку ефективність вакцини Pfizer/BioNTech в Ізраїлі: документована інфекція – 46% із 14-го по 20-й день після першої дози та 92% через ≥7 днів після другої дози, симптомна COVID-19 – 57 і 94% відповідно, тяжке захворювання – 62 та 92% відповідно (Dagan N. et al., 2021).



Професор Мілош Маркович (Інститут мікробіології та імунології, Белградський університет, Сербія) розповів про досвід застосування різних вакцин у своїй країні.

Програма імунізації проти COVID-19 розпочалася 24 грудня 2020 р., групи пріоритетної вакцинації були визначені за рекомендаціями дорожньої карти SAGE BOO3 (особи старшого віку / представники

найважливіших професій / групи високого ризику). Відтоді було призначено понад 2,2 млн доз вакцин – у середньому 32,7 дози на 100 людей). Принаймні одну дозу вакцини отримали 1354 особи, або 19,6% від усього населення, середній вік вакцинованих – 63 роки; дві дози отримали 911 тис. осіб (13,2% населення).

У Сербії схвалено для застосування чотири вакцини: Pfizer/BioNTech, Oxford/AstraZeneca, Sputnik V та Sinopharm; найбільше використовувалася вакцина китайського виробника (71,6% вакцинованих).

Усі чотири вакцини продемонстрували сприятливий профіль безпеки та переносимості. Загалом було зафіксовано 642 небажані події, зокрема 16 тяжких. Не було жодного випадку анафілаксії, зафіксовано лише 1 випадок тромбоемболії (після введення вакцини Oxford/AstraZeneca). Кількість небажаних подій на 10 тис. доз становила 9,2; 7,8; 6,9 та 1,5 для вакцин Pfizer/BioNTech, Oxford/AstraZeneca, Sputnik V та Sinopharm відповідно.

Щодо ефективності окремих вакцин даних поки недостатньо, дослідження в цьому напрямі тривають. За власними спостереженнями професора М. Марковича, переважна більшість випадків COVID-19 у вакцинованих осіб реєструється в період між першою та другою дозою. Нині в Сербії захворюваність на COVID-19 збільшується, ймовірно, через занадто м'який локдаун і поки що низьке охоплення населення вакцинацією.



Професор Яздан Язданпанех (відділення інфекційних захворювань Університету Біша – Клода Бернара, Паризький університет ім. Дідро) розповів про ситуацію з епідемією COVID-19 у Франції.

Станом на березень 2021 р. захворюваність на COVID-19 у Франції становить 309 випадків на 100 тис. населення, зайняті 91,6% ліжок відділень інтенсивної терапії. Останніми

місяцями спостерігається зростання частки варіанта B.1.1.7 SARS-CoV-2 (наразі вона становить близько 80%), який є на 40-70% трансмісивнішим і на 30-60% тяжчим. Частка південноафриканського варіанта (B.1.351) залишається відносно стабільною, на рівні <10%.

У період із 27 грудня 2020 р. по 28 березня 2021 р. принаймні одну дозу вакцини проти COVID-19 отримали понад 8 млн жителів Франції, дві дози – приблизно 2,5 млн. Як і в більшості країн, вакцинацію проводять передусім особам старшого віку; у віковій категорії >80 років повністю вакциновано 1,1 млн осіб, або 27,4%. До кінця червня 2021 р. планується вакцинувати до 30 млн людей.

Окрім вакцинації, для боротьби з COVID-19 у Франції проводять велику кількість тестувань, близько 3,2 млн на тиждень.



Професор Кржиштоф Томасевич (Інститут інфектології, Люблінський медичний університет, Польща) зупинився на проблемних питаннях імунізації проти COVID-19 у пацієнтів із коморбідністю. Як зазначив доповідач, хронічними захворюваннями, котрі роблять найбільший внесок у госпіталізації дорослих пацієнтів із COVID-19, є ожиріння, гіпертензія, діабет і серцева недостатність.

Цікаво, що хронічна імуносупресія, за даними великого дослідження в США, не асоціюється з підвищенням потреби в механічній вентиляції, госпітальної смертності чи

подовженою госпіталізацією (Andersen K.M. et al., 2021). Такі результати є доволі оптимістичними щодо очікуваної ефективності вакцинації цієї популяції хворих.

Відомо, що пацієнти з хронічною хворобою нирок (ХХН) є популяцією, яка важко піддається вакцинації від різних інфекцій. У нещодавньому дослідженні за участі пацієнтів із ХХН на гемодіалізі було отримано дані щодо імунологічної відповіді після перенесеної COVID-19, які можуть опосередковано вказувати на ефективність вакцинації (Labriola L. et al., 2021). Практично в усіх пацієнтів протягом місяця від появи перших симптомів COVID-19 з'явилися специфічні антитіла, проте їхні титри швидко знижувалися, в середньому на 62% через 3 міс. В іншому дослідженні було встановлено, що фактори швидшого зниження титрів IgG-антитіл у пацієнтів на гемодіалізі через 6 міс після COVID-19 є жіноча стать, вік понад 70 років і нетяжкий клінічний перебіг коронавірусної інфекції.

Згідно з рекомендаціями, вакцини Pfizer/BioNTech, Moderna й Oxford/AstraZeneca не протипоказані пацієнтам із ХХН, які відповідають загальним критеріям імунізації проти COVID-19. Хворі, котрі перебувають на діалізі, є пріоритетною групою для вакцинації. Крім дуже рідкісних алергічних реакцій, побоювань щодо безпеки вакцин проти COVID-19 у пацієнтів із ХХН немає, проте залишається невизначеність щодо їхньої ефективності в імуноскомпрометованих хворих.

У пацієнтів із цукровим діабетом динаміка нейтралізуючих антитіл після перенесеної інфекції SARS-CoV-2 є подібною до такої в осіб без діабету. Отже, в цій популяції можна очікувати звичайну відповідь на вакцину проти COVID-19.

Імунологічна відповідь після перенесеної COVID-19 на тлі онкологічних захворювань, ймовірно, залежить від типу пухлини. За даними невеликого дослідження (n=41), у пацієнтів із солідними пухлинами, зокрема на пізніх стадіях, імунна відповідь практично не відрізняється від такої в осіб без раку. Натомість для пацієнтів із гематологічними злоякісними новоутвореннями характерні такі феномени, як відстрочена імунна відповідь із тривалим виділенням вірусу (>50 днів), виділення вірусу навіть за адекватних титрів антитіл і відсутність сероконверсії.

За поточними рекомендаціями, всі пацієнти з активним раком мають отримати вакцину проти COVID-19 і є пріоритетною групою для вакцинації, за винятком:

- хворих, які отримують трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин або CART-терапію; у таких пацієнтів вакцинацію слід виконувати принаймні через 3 міс після закінчення лікування;
- пацієнтів із гематологічними злоякісними новоутвореннями, котрі отримують цитотоксичну хіміотерапію (наприклад, схеми на основі цитарабіну або антрацикліну з приводу гострого мієлолейкозу); вакцинацію відтермінують до повного відновлення рівнів нейтрофілів;
- осіб, яким проводять великі хірургічні втручання (вакцинацію можна проводити принаймні за кілька днів до чи після операції).

З огляду на те що пацієнти з хронічними захворюваннями загалом виключалися з досліджень вакцин проти COVID-19, наразі важливо підтвердити дієвість цих вакцин при таких станах. Цьому питанню присвячене британське дослідження OCTAVE, що триває.

Повний запис відеоконференції англійською мовою доступний за посиланням: <https://bit.ly/3q5dZXa>

Підготував **Олексій Терещенко**



КОМЕНТАР ЕКСПЕРТА



Олександр Миколайович Пархоменко, керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України» (м. Київ), член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор:

– Минуло понад півтора року з того моменту, коли ми вперше почули це слово – COVID-19. Інфекційні хвороби та пандемії супроводжували людство на шляху його розвитку постійно, забираючи велику кількість життів. Досягнення науки та соціально-організаційні заходи створили умови для контролю за багатьма інфекційними захворюваннями. Проте залишаються складнощі в разі виникнення хвороби, яку зумовлюють віруси. На це є різні причини, але головна – вірус здатен досить швидко змінюватись і створювати нові варіанти, з якими наша імунна система досі не стикалася. Тому пандемія, спричинена вірусом SARS-CoV-2 (новим різновидом

сімейства коронавірусів), стала не тільки тяжким соціальним, економічним, психологічним і медичним тягарем для всього людства, а й змінила наше життя. Світ був не готовий до викликів, які поставили перед ним в період розвитку пандемії. Проте із часом кожна країна отримала власний досвід боротьби з пандемією, фахівці почали оцінювати результати та ділитися інформацією.

Нині маємо можливість ознайомитися з матеріалами організованої Берлінським медичним товариством веб-конференції, котра відбулася навесні. Організатори запросили фахівців із різних країн Європи розповісти про організацію, реалізацію й ефективність заходів боротьби з пандемією в їхніх країнах. Крім доповідей було проведено панельну дискусію із залученням лікарів з інших країн. Мені випала нагода взяти в ній участь при обговоренні питань тромбoproфілактики. І хоча вже минув деякий час після проведення конференції й експерти сьогодні краще розуміються на патогенезі хвороби, імунних механізмах захисту, ролі соціально-епідеміологічних обмежень, залишається багато питань щодо індивідуальної реактивності імунної системи на зараження вірусом або введення вакцини, ефективності швидкої чи повільної вакцинації різних груп населення, персональних ризиків під час проведення вакцинації різними вакцинами та ін.

Поза сумнівом, значення вакцинації у формуванні колективного імунітету, попередженні тяжкого перебігу захворювання та розвитку так званого постковідного синдрому велике. Проте поява та поширення у світі різних варіантів вірусу, у тому числі останнього, дельта, ставлять нові завдання щодо створення нових вакцин, оптимізації схем імунoproфілактики та можливості попередження ускладнень на тлі її проведення. На сьогодні доведено, що наявні вакцини не забезпечують повного імунітету проти всіх варіантів вірусу SARS-CoV-2, а їхня ефективність залежить від технології виробництва вакцини та часу від здійснення вакцинації. Досить цікавими були повідомлення про динаміку захворюваності та логістику процесу вакцинації в Німеччині, Сербії, Франції, Ізраїлі, Польщі. Найбільший відсоток вакцинованих був в Ізраїлі, і це дозволило достатньо швидко стабілізувати епідеміологічну ситуацію.

Головними висновками після проведення дискусії наприкінці конференції є необхідність проведення вакцинації, особливо груп населення високого ризику, з подальшим накопиченням наукових даних щодо індивідуальної відповіді особи на введення різних вакцин, пошуком клінічних маркерів ризику ускладнень як перебігу самої хвороби, так і після проведення імунізації.