

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/358116472>

Ретроспективная оценка эффективностей вакцин Спутник V и ЭпиВакКорона против заболеваний и смертей, вызванных дельта вариантом SARS-CoV-2 в Москве (по данным когортного анализа заб...

Preprint · January 2022

CITATIONS

0

READS

6

2 authors, including:



[Olga Matveeva](#)

Sendai Viralytics

58 PUBLICATIONS 866 CITATIONS

SEE PROFILE

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



Эффективность вакцин в России [View project](#)



vaccine effectiveness [View project](#)

Ретроспективная оценка эффективности вакцин Спутник V и ЭпиВакКорона против заболеваний и смертей, вызванных дельта вариантом SARS-CoV-2 в Москве (по данным когортного анализа заболеваемости в июне-июле 2021 г.)

Ольга Матвеева¹ и Александр Ершов²

- 1) Сендай Виралитикс LLC, 23 Найлэндер Вэй,, Acton, MA 01720, США
- 2) Медуза Проект SIA, Крислая Барона Йела 5-2, Рига, Латвия, LV-1050

Резюме

Цель работы. В данной работе мы проводим ретроспективный сравнительный анализ вакцин Спутник V и ЭпиВакКорона. Цель работы заключалась в оценке эпидемиологической эффективности этих вакцин против COVID-19, вызванного преимущественно дельта вариантом SARS-CoV-2, а также оценке способности вакцин защищать от заболевания разной степени тяжести и смерти в разных возрастных группах.

Метод. Данная работа представляет собой ретроспективное когортное исследование базы данных пациентов с COVID-19, созданной Департаментом Здравоохранения Москвы. База включает более 300 000 заболевших и обратившихся за медицинской помощью в Москве в июне - июле 2021 года. Данные о заболевших были получены группой Telegram "Новости вакцины COVID-19: 2021" и находятся в открытом доступе. В наборе данных указано были ли пациенты привиты или нет, а если привиты то какой вакциной "Спутник V" или "ЭпиВакКорона". Пациенты также классифицированы по возрасту и степени тяжести заболевания, включая смерть. В нашем исследовании мы использовали две контрольные группы сравнения. Первая группа включала не вакцинированных москвичей, а вторая - серонегативных, т.е. тех, у кого не было обнаружено антител к SARS-CoV-2.

Результаты. Анализ данных выявляет тренд на повышение рассчитанной эффективности вакцины "Спутник V" по мере увеличения тяжести заболевания. Наименьшая защита обеспечивается от заболевания с легким течением, защита от тяжелого заболевания более выражена, наконец, от смерти, связанной с COVID-19, Спутник V обеспечивает максимальную защиту. В то же время, мы наблюдали снижение видимого защитного эффекта вакцины с возрастом. Для наиболее молодой группы горожан (18-50 лет) рассчитанная эффективность вакцины по предотвращению смерти в июне 2021 г составляла 95% (ДИ 95% 64-100), а для старшего поколения (50+) рассчитанная эффективность вакцины - 74% (ДИ 95% 67-87). Эффективность 74% означает, что вакцинированные Спутником V в этой возрастной группе умирают по крайней мере в 4 раз реже в сравнении с невакцинированными. Защита от тяжелой формы заболевания в группе 18 - 50 лет в июне-июле превышала 81% (ДИ 95% 72-93), а в группе старше 50 лет - 68% (ДИ 95% 65-82). Защитную эффективность вакцины ЭпиВакКорона в нашей работе выявить не удалось.

Интерпретация. Эффективность вакцины Спутник V против дельта-варианта SARS-CoV-2, выше в отношении тяжелой формы COVID-19 или смерти, а ее защитный эффект сильнее выражен в более молодых возрастных группах. Эти данные свидетельствуют в пользу того, что старшему поколению в первую очередь может быть рекомендована ревакцинация, как возможный бустер иммунной защиты. ЭпиВакКорона - неэффективная вакцина, она никого не защищает от заболевания COVID-19.

Введение

В настоящее время в мире существует достаточно большой набор эффективных вакцин для профилактики COVID-19. Эффективность этих вакцин была продемонстрирована как в клинических испытаниях, так и в ретроспективных исследованиях [1-4]. Однако вирусные геномы SARS-CoV-2 продолжают эволюционировать, давая вирусу все новые преимущества в ускользании от иммунной защиты. В связи с этим, эффективности вакцин, созданные на основании антигенов штамма прародителя нуждаются в переоценке для действенности против новых успешных вирусных вариантов, способных вызвать эпидемические волны.

Вакцинные платформы в России

Российские вакцины против COVID-19 основаны на нескольких разных платформах. Так, Спутник и Спутник Лайт имеют вирусную векторную основу, ЭпиВакКорона сделана на пептидной основе, и, наконец, КовиВак сделан на основании инактивированного вируса SARS-CoV-2.

Спутник V. Вакцины, представляющие первую платформу, сделаны на основе рекомбинантных аденовирусов [5]. Принцип действия вакцин Спутник V (Gam-COVID-Vac) и Спутник Лайт заключается в использовании не способных к репликации аденовирусных вирусов-векторов, доставляющих в клетки человека ген кодирующий S-белок коронавируса SARS-CoV-2. Иммунизация вакциной Спутник V происходит двумя дозами вакцины по типу прайма и буста. Для этого используются вирусные серотипы: rAd26 для прайма и rAd5 для буста [5]. Спутник Лайт это однодозовая вакцина, сделанная на основе аденовируса rAd26 [6], то есть первого компонента вакцины Спутник V. Похожей является вакцина Ad26COV2.S Johnson & Johnson/Janssen, которая также сделана на основе вектора-аденовируса rAd26 и предусматривает режим иммунизации один раз одной дозой [7].

По данным клинического исследования фазы 3, проведенных на территории РФ защитная эффективность вакцины Спутник V составляет 91,6% [5]. Это Российское исследование было сделано до появления штамма Дельта. Интерес представляет исследование сравнительной эффективности векторных и мРНКовых вакцин сделанное в Венгрии. Это большое когортное ретроспективное исследование, однако в нем как и в клиническом исследовании, сделанном в России, почти все данные были собраны до появления варианта Дельта. Венгерские исследователи оценивают защитную эффективность Спутник V по предотвращению симптоматической инфекции в 86%, а способность предотвращать смерти, связанные с COVID-19 в 97% [8]. Анализ данных в ретроспективных исследованиях (случай-контроль), проведенных в Бахрейне показывает, что соотношение рисков смерти в группе вакцинированных и невакцинированных равно 1/15. Соответственно эффективность вакцины в предотвращении смертей, превышает 90% [9]. К сожалению, в вышеупомянутой публикации указывается, что в течении времени за которое проводилось исследование в стране, сменились доминирующие варианты вируса, поэтому привязать вычисленные эффективности вакцин к конкретному варианту SARS-CoV-2 не представляется возможным.

К сожалению, мы не знаем как долго держится высокая протективность вакцины Спутник V. Как быстро она падает по времени и как зависит от доминирующего варианта коронавируса, циркулирующего в людской популяции. В этом плане представляет интерес когортное проспективное исследование, сделанное в Аргентине. В этом исследовании анализируется динамика изменения антител у привакцинированных. Обнаружило, что уровень антител сравнительно быстро падает. Через шесть месяцев после вакцинации антитела к рецептор-связывающему домену S-белка коронавируса не обнаруживаются у 69% вакцинированных [10]. Как это соотносится с длительностью защитного действия вакцины еще предстоит изучить.

Спутник Лайт. Оценка эффективности вакцины Спутник Лайт в защите от вирусного варианта дельта была сделана по данным ретроспективного когортного анализа, проведенного в июле в Москве [11]. Однократная иммунизация первым компонентом вакцины Спутник V продемонстрировала 86% и 75% эффективность у людей молодого и среднего возраста, соответственно. Общая усредненная эффективность вакцины составила 69.85% (ДИ 95% 64-75). Результат получен в результате анализа данных, собранных в течение срока, ограниченного 3 месяцами после вакцинации. Авторы отметили падение эффективности вакцины с возрастом: начиная с определенного возраста, чем старше был человек, тем хуже его защищала вакцина. Так для тех, кто был моложе 60 лет эффективность вакцины составляла около 70%, а для тех кто старше она падала примерно до 50%.

По данным из Аргентины эффективность вакцины Спутник Лайт для предотвращения всех инфекций в группе населения в возрастном интервале от 60 до 79 лет составила 78% (ДИ 95% 75-83); а для предотвращений госпитализаций и смертей - 88% (ДИ 95% 80 - 92) и 85% (ДИ 95% 75 - 90), соответственно. Исследование проведено на основании данных, собранных в течение короткого интервала времени, ограниченного 83 днями после вакцинации, до того как вирусный вариант дельта стал доминирующим [12]. Можно предположить, что в ситуации с с другими доминирующими вирусными вариантами вакцина будет менее эффективна.

Эффективность схожей вакцины Ad26COV2.S (Johnson & Johnson/Janssen), полученная в третьей фазе клинических испытаний, соответствует эффективности Спутник Лайт и составляет 67% (ДИ 95%, 59-73). Эффективность вакцинной защиты от тяжелой формы COVID-19 несколько выше и составляет 85% (ДИ 95% 54-97) [7]. Однако эти испытания проводились до того как вирусный вариант дельта стал доминирующим. Можно предположить, что в ситуации с доминирующим вирусным вариантом дельта или омикрон результат будет несколько хуже.

Следует отметить, что в Венесуэле на сравнительно небольшой выборке из нескольких десятков человек, было показано, что после первой дозы вакцины Спутник V, у 42% вакцинированных не появляются противовирусные антитела. Интересно, что в Венесуэле на относительно небольшой выборке из нескольких десятков человек было показано, что после вакцинации первой дозой Спутника V, соответствующей полной вакцинации Спутник Лайт, у 42% вакцинированных не выработались противовирусные антитела. Однако полная сероконверсия происходила у всех наблюдаемых после двух доз вакцины. При этом у всех переболевших и серопозитивных людей после первой дозы вакцины формируется гуморальный ответ с уровнями антител на ~ 40% выше, чем у предварительно серонегативных людей, получивших 2 дозы вакцины. Однако вторая доза вакцины у ранее переболевших не приводит к значительному росту антител [13].

Эти данные из Венесуэлы демонстрируют, что Спутник Лайт может быть хорошей бустерной вакциной, но неэффективен для запуска полной сероконверсии у большинства людей и следовательно, вряд ли обеспечивает такую же эффективную иммунную защиту как и Спутник V. Кроме того, эти данные показывают, что гибридный иммунитет, иммунитет тех, кто переболел COVID-19 и был привит хотя бы одной дозой вакцины, может защищать лучше, чем полная вакцинация Спутник V.

ЭпиВакКорона. Вакцина, представляющая вторую платформу в России, - это пептидная вакцина ЭпиВакКорона. Она представляет собой три пептида S-белка вируса SARS-CoV-2, конъюгированных с белком-носителем. Белок-носитель в ЭпиВакКороне - это химерный белок, состоящий из двух частей, одна из которых представлена вирусным нуклеокапсидным белком, а вторая - бактериальным мальтоза-связывающим белком. Белок-носитель и пептиды экспрессируются *E. coli*, а затем проходят несколько стадий очистки. В первых партиях вакцины пептиды являлись продуктом химического синтеза [14,15].

Три пептида вирусного S-белка ЭпиВакКороны представлены следующими аминокислотными последовательностями: CRLFRKSNLKPFRDISTEIYQAGS, SKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQE и SKNLNESLIDLQELGKYEQYIK. Стоит отметить, что эти пептиды не совпадают и даже не перекрываются с линейными антигенными эпитопами S-белка, которые тщательно откартированы. Информация о расположении этих эпитопов на аминокислотной последовательности S-белка опубликована по крайней мере в шести научных работах [16-21].

ЭпиВакКорона находится в России в гражданском обороте с 11 декабря 2020 г., К моменту начала широкомасштабного вакцинирования этим препаратом не была завершена даже первая фаза клинических испытаний. Так представитель ГНЦ "Вектор" в 22 января 2021 г. заявлял корреспонденту РИА-Новости: «Клинические испытания I-II фаз еще не закончены. Есть только промежуточные результаты» [22]. Позднее испытания были закончены, а результаты доклинических и клинических исследований I/II фазы были опубликованы [15,23].

Третью фазу клинических испытаний этой вакцины планировалось провести всего на 3000 участников из них 25% (750 из 3000) должны были получить плацебо [24]. Для фазы III клинических исследования такое количество испытуемых крайне мало. Именно поэтому крайне трудно представить, что из результатов испытания можно извлечь какую-либо статистически значимую информацию. Испытание было зарегистрировано на сайте ClinicalTrial.gov 3 марта 2021 года. С тех пор, никаких обновлений клинических данных не было. Мы ничего не знаем о ходе исследования.

В научном сообществе публикации разработчиков и сам дизайн вакцины подверглись серьезной критике. Например, критиковалось отсутствие важных контролей в опубликованных экспериментах [25]. Кроме того, вакцина подвергалась критике за несоответствие пептидов, входящих в ее состав, экспериментально определенным В-клеточным линейным антигенным эпитопам S-белка коронавируса SARS-CoV-2 [25]. У вакцинированного человека после инъекции ЭпиВакКороны могут вырабатываться антитела не только к пептидам S-белка коронавируса, защитная функция которых не была доказана, но и к антигенам химерного белка, присутствующим в вакцине. В частности к вирусному нуклеокапсидному белку и бактериальному мальтоза-связывающему белку. Защитная функция последних также не продемонстрирована.

Независимые исследования не подтвердили наличия нейтрализующих антител в плазме вакцинированных ЭпиВакКороной [26]. На момент написания этой статьи (декабрь 2021 г.) результаты клинических испытаний фазы III, показывающие эпидемиологическую эффективность вакцины, не опубликованы. Таким образом, в нашей работе мы представляем первые, насколько нам известно, данные о заболеваемости вакцинированных этим препаратом.

КовиВак. Наконец, вакцина в России, представляющая третью платформу, сделана на основе инактивированного вируса [27]. Данные, доказывающие эпидемиологическую эффективность вакцины Ковивак пока не опубликованы. Мы не проводили ретроспективный анализ этой вакцины за неимением достаточного количества данных.

Вирусный вариант дельта (B.1.617.2)

Вирусный вариант дельта (B.1.617.2) был впервые обнаружен в образцах, взятых у пациентов из Индии, но быстро распространился и стал доминирующим в других странах [28]. Этот вирусный вариант может эффективно циркулировать при существующих уровнях вакцинации в большинстве стран [29-31]. Кроме того, эффективность вакцин против заболевания, вызванного вариантом дельта SARS-CoV-2, снижается [32-34].

Летом 2021 года в Москве вариант дельта вытеснил все другие варианты и стал доминирующим [11,35]. В июне он в среднем составлял более половины инфекций, а в июле уже более 90%. Однако большинство заболевших в июне, заболели во второй половине месяца, когда дельта вариант коронавируса стал доминирующим [36]. Среди вариантов вируса с прародителем (B.1.617.2) в Москве встречались AY.4, AY.5, AY.6, AY.10, AY.12, AY.20, AY.23, AY.24, однако преобладали B.1.617.2 and AY.12 [11,35].

Необходимость оценки эффективности вакцин против новых вариантов SARS-CoV-2

Геномы новых вариантов вируса часто имеют несколько характерных мутации в S-белке, которые значительно снижают нейтрализующий потенциал противовирусных антител, направленных на этот белок, и образование которых произошло в результате вакцинации или перенесенного заболевания, ранее циркулирующими вариантами коронавируса [37]. Описано несколько молекулярных механизмов, благодаря которым дельта вариант коронавируса легче преодолевает иммунную защиту человека. Ретроспективные когортные исследования могут помочь в оценках эффективностей вакцин против различных доминирующих вариантов вируса в Москве. Все вакцины были разработаны против одного (Уханьского) родоначального варианта SARS-CoV-2, тогда как они должны защищать от других быстро появляющихся вирус-вариантов с различными антигенными свойствами. Также важно оценить эффективность других вакцин в России, особенно тех, у которых нет результатов III фазы клинических испытаний, таких как EpiVacCorona и Covivac.

Когортные ретроспективные исследования эффективностей вакцин

Одним из вариантов исследования, которое может помочь ответить на вопрос насколько эффективна вакцина против нового доминирующего варианта SARS-CoV-2, является когортное ретроспективное исследование. Анализ данных заболевших COVID-19 проведенный в нашей работе сделан как раз по принципу этого типа исследования. К сожалению, по своей организации когортные ретроспективные исследования имеют ряд недостатков, о которых необходимо упомянуть. Группы сравнения не рандомизированы и их можно определять по разному. Например, контрольную группу можно определить как тех, кто не получил вакцину, и или тех, кто не получил вакцину и не перенес заболевание COVID-19, или тех, кто является серонегативным, согласно анализу репрезентативных выборок в Москве. Соответственно, результаты потенциально могут быть искажены из-за различий между группами. Другими словами недостатком когортного исследования, по сравнению с так называемыми “случай-контроль” исследованием является то, что часто невозможно контролировать потенциальную систематическую ошибку из-за неправильной классификации пациентов с инфекцией COVID-19, например, она может заключаться в различиях в частоте обращения за медицинской помощью между вакцинированными и невакцинированными людьми с сопутствующими заболеваниями. Несмотря на недостатки этого вида анализа, при определенной осторожности в интерпретации результатов, он может помочь выявить важные тенденции и закономерности, связанные с эффективностью вакцин, особенно при отсутствии данных случай-контроль.

В этой статье представлены результаты когортного исследования вакцин на основе данных, собранных в июне и июле 2021 года в Москве, Россия. В этот период в Москве преобладал вирусный вариант Дельта [11,35].

Результаты

Последовательность изложения результатов не соответствует хронологическому порядку

В данной работе результаты анализа данных изложены не в хронологическом порядке. Сначала идет представление данных за июль 2021 г., а далее за июнь. Такая последовательность изложения результатов связана с тем, что данных за июль в нашем распоряжении было меньше, чем в июне, однако эти данные представляли сразу две вакцины. Благодаря этим данным, можно сравнить

эффективности вакцин Спутник V и ЭпиВакКорона по их способности предотвращать тяжелую форму COVID-19.

Данных за июнь больше, в то же время в июне в Москве было крайне мало тех, кто прошел полный курс вакцинации какой-то другой вакциной, кроме Спутника V. Так, на конец месяца число вакцинированных другими препаратами составило менее 3% от общего числа вакцинированных. Июньские данные позволили нам увидеть, насколько эффективна вакцина Спутник V в своей способности предотвращать COVID-19 различной степени тяжести в различных возрастных группах, а июльские данные позволяют сравнить вакцины.

Поскольку мы хотели бы начать нашу презентацию со сравнения вакцин, мы решили сначала представить анализ июльских данных.

Сравнение эффективности Спутник V и ЭпиВакКорона против тяжелой формы COVID-19

В нашей работе размер контрольной группы оценивался на основании общего числа горожан, из которого вычиталось либо 1) число вакцинированных, либо 2) число серопозитивных москвичей. В связи с этим для каждого из двух вариантов у нас была сформирована контрольная группа, а также сделана оценка значений эффективности вакцины.

Результаты анализа эффективности вакцин Спутник V и ЭпиВакКорона против тяжелой формы заболевания COVID-19 представлены на рисунке 1 (левая панель). Верхняя гистограмма левой панели показывает результат оценки эффективности вакцины с контрольной группой, созданной на основании оценки не вакцинированных горожан, а нижняя гистограмма этой же левой панели показывает результат оценки эффективности при использовании контрольной группы серонегативных жителей Москвы. Для оценки числа горожан в этой контрольной группе, мы использовали результаты серо мониторинга жителей Москвы на конец июня 2021 года и представленные в недавно опубликованном препринте [11].

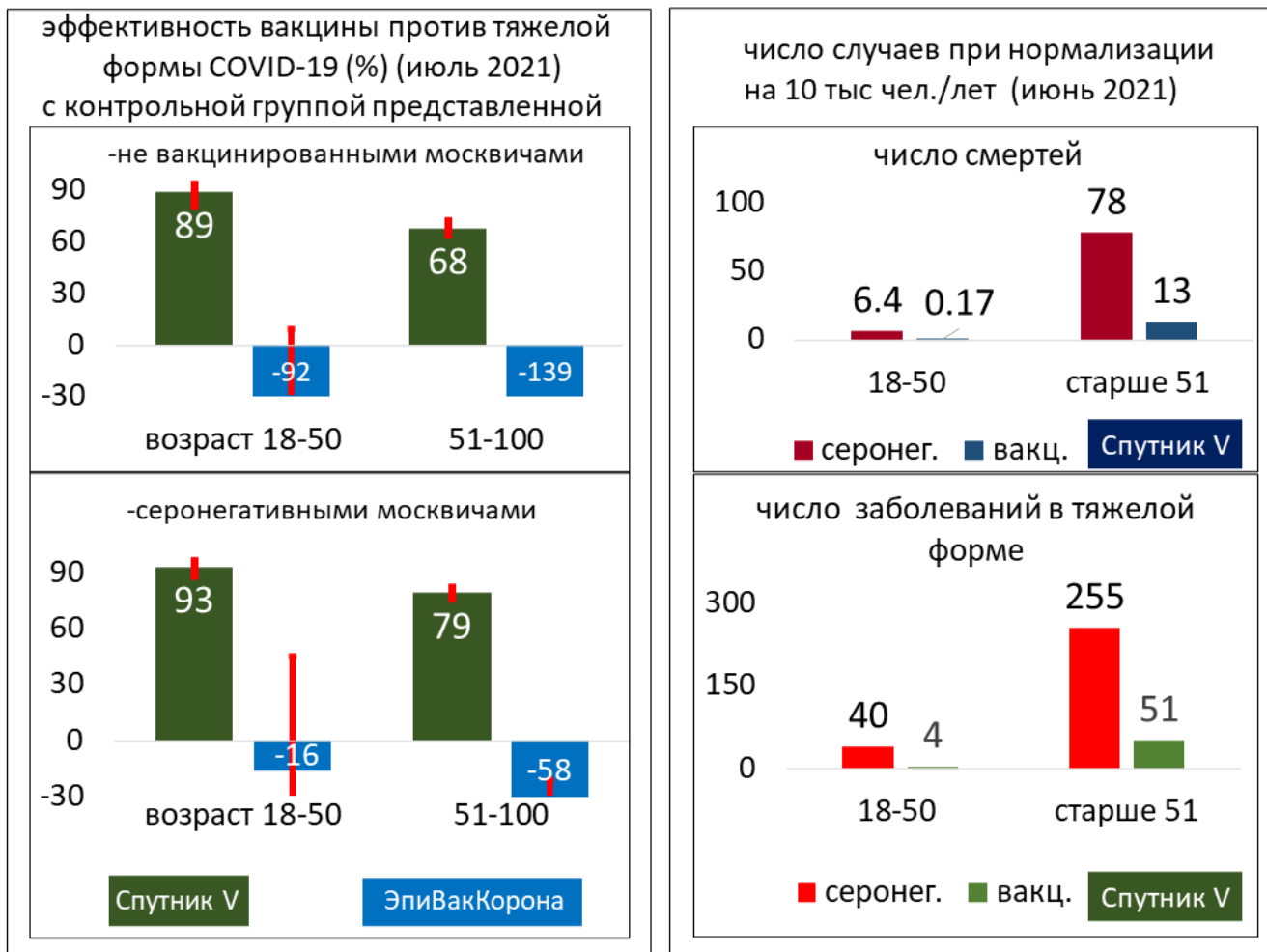


Рисунок 1. Характеристики вакцинальной иммунной защиты от COVID-19. Данные получены в Москве, летом 2021 г. Левая панель с двумя гистограммами показывает эффективность вакцин Спутник V и ЭпиВакКорона по предотвращению тяжелой формы COVID-19. Анализ сделан на основании данных полученных в июле 2021 г. Верхняя гистограмма левой панели соответствует результатам анализа данных, проведенному с контрольной группой, представленной невакцинированными горожанами, а нижняя гистограмма левой панели соответствует результатам анализа данных, с контрольной группой представленной серонегативными горожанами. Все оцененные значения эффективности вакцин по тесту хи-квадрат являются высоко значимыми $p < 0.001$. Правая панель показывает нормализованное количество смертей и случаев заболеваний COVID-19 в тяжелой форме, среди полностью вакцинированных и невакцинированных горожан. Величины рассчитаны на основании данных, которые были получены в Москве в июне 2021 года. Для нормализации до 10 тыс. человеко-лет использовались оценки количества серонегативных москвичей. Для этой оценки числа серонегативных горожан мы использовали результаты мониторинга жителей Москвы в июне 2021 года и представленные в недавно опубликованном препринте [11].

Сравнение результатов верхней и нижней гистограмм на левой панели рисунка 1 позволяет сделать вывод о том, что, независимо от определения контрольной группы, расчетная эффективность вакцины "Спутник V" в предотвращении тяжелого заболевания COVID-19 относительно высока.

Таблица 1 показывает доверительные интервалы оценок эффективности вакцины Спутник V по предотвращению тяжелой формы заболевания COVID-19. Общая оценка интервалов, представленная в последней колонке, является минимумом для нижнего и максимумом для верхнего интервалов среди значений интервалов, рассчитанных при разных допущениях об устройстве контрольной группы.

Возможно, что при том, что мы не можем четко сказать какая из контрольных групп является лучшей для оценки эффективности вакцины, стоит использовать их вместе, а ширину доверительного интервала определять их объединением их двух разных контрольных групп. Такой объединенный комбинированный интервал представлен в последней колонке Таблицы 1 под заголовком "общая оценка 95% ДИ". Именно анализируя объединенный интервал, можно сказать, что вакцина защищает от тяжелых форм заболевания с эффективностью более 81% в группе до 50 лет и более 32% в группе старше 70 лет.

На рисунке 1 (левые гистограммы) вместо положительных мы видим отрицательные оценки рассчитанной эффективности вакцины ЭпиВакКорона. Несмотря на широкие доверительные интервалы этих отрицательных оценок, их сравнение с оценками эффективности вакцины Спутник V позволяет с уверенностью сказать, что вакцина ЭпиВакКорона не защищает от тяжелой формы COVID-19.

Таблица 1. Эффективность вакцины Спутник V по предотвращению заболевания в тяжелой форме с доверительными интервалами. Данные получены в Москве, в июле 2021 г.

возраст	контрольная группа 1 (не вакцинированные)			контрольная группа 2 (серонегативные)			общая оценка ДИ 95%	
	ЭФ вакцины %	ДИ 95%		ЭФ вакцины %	ДИ 95%		мин.	макс.
		нижн.	верхн.		нижн.	верхн.		
18-50	89	81	94	93	88	96	81	96
51-70	76	70	81	84	80	87	70	87
старше 70	42	32	51	63	56	69	32	69

Результаты, представленные на левой панели рисунка 1 и в Таблице 1 позволяют говорить о существовании тренда на снижение рассчитанной эффективности Спутника V в зависимости от возраста. Чем старше человек, тем ниже рассчитанная эффективность.

Связано ли с недостатками в устройстве базы данных, не позволяющем учесть важные характеристики заболевших среди вакцинированных и среди контрольных групп, связано ли это с биологическими особенностями людей старшего возраста или с разницей в поведении, которое делает инфекцию более вероятной, мы сказать не можем.

В старших возрастных группах среди вакцинированных людей может быть больше людей с сопутствующими заболеваниями по сравнению с невакцинированными людьми той же возрастной группы. Вполне вероятно, что люди с хроническими заболеваниями гораздо чаще вакцинируются.

Таким образом, наблюдаемая разница в рассчитанных значениях эффективности Спутник V в разных возрастных группах может быть результатом разной доли людей с хроническими заболеваниями в изучаемых когортах.

Кроме того, наблюдаемый эффект может быть обусловлен и другими факторами, связанными с возрастными различиями в поведении или иммунном ответе на вакцинацию. На основании имеющихся данных невозможно выделить основной фактор, который мог бы объяснить полученные результаты, однако, мы считаем, что тренд на снижение рассчитанной эффективности вакцин в зависимости от возраста заслуживают внимания и дальнейшего изучения.

Для июля мы ограничены в суммарной оценке эффективности вакцины Спутник V только данными по тяжелой форме заболевания. Данные по другим формам заболевания были нам доступны без разбивки по типу вакцины, что делает невозможным оценку эффективности иммунизации для каждой вакцины в отдельности. Однако июньские данные позволили нам оценить эффективность вакцины Спутник V более детально.

Сравнительная эффективность вакцины "Спутник V" по предотвращению COVID-19 различной степени тяжести

В июне в Москве практически не было иммунизированных двумя дозами каких либо других вакцин, кроме как Спутник V (на конец месяца число вакцинированных другими препаратами составило менее 3% от общего числа). Поэтому данные о заболеваемости в этот месяц с большой точностью соответствуют именно этой вакцине. Прежде всего, интерес представляет сравнение числа москвичей, для которых COVID-19 привел к развитию тяжелой формы болезни или смерти в разных категориях, различающихся по возрасту и вакцинному статусу. Таблица 2 показывает количество горожан в этих разных категориях при нормализации на 10 тыс. человеко-лет. Кроме того, в этой же таблице указаны рассчитанные отношения рисков для неблагоприятного течения болезни или смерти от COVID-19.

Не смотря на то, что все расчеты мы делали с данными собранными за один месяц (июнь или июль) мы ввели временной параметр в наши оценки, чтобы сравнить наши результаты с результатами других исследований, использующих нормализацию по времени.

Таблица 2. Оценка числа умерших и заболевших тяжелой формой COVID-19 среди невакцинированных и вакцинированных Спутником V москвичей с нормализацией на 10 тысяч человеко-лет (Москва, данные за июнь 2021 г). Данные получены в Москве в июне 2021 года. Для нормализации использовались оценки числа серонегативных москвичей (контрольная группа 2).

возраст	нормализованные данные на 10 тыс человеко-лет				отношение рисков		95% ДИ			
	смерти		тяжелые				смерти		тяжелые	
	невакц.	вакц.	невакц.	вакц.	смерти	тяжелые	нижн.	верхн.	нижн.	верхн.
18-50	6.4	0.17	40	4	0.03	0.1	0	0.21	0.07	0.15
старше 51	78	13	255	51	0.17	0.2	0.13	0.22	0.18	0.23

Оценки количества смертей и тяжелых случаев COVID-19 среди вакцинированных или серонегативных людей в Москве, показаны на гистограммах, расположенных на правой панели рис. 1. Мы ясно видим, что риск любого из исходов у вакцинированных людей резко снижается. В то же время, отметим, что даже в группе тех, кто получил вакцину, но при этом старше 51 года, умерших и заболевших существенно больше по сравнению с их числом в группе тех, кто моложе.

Для целей наглядности мы также создали гистограммы, показывающие эффективность вакцины Спутник V по предотвращению смертей, связанных с COVID-19 (Рисунок 2, левая панель). Поскольку смертельных исходов в группе вакцинированных было сравнительно мало, оценки соответствующей эффективности вакцины имеют сравнительно широкий доверительный интервал. Так, молодых горожан (до 50 лет) вакцина защищает от смерти внутри 95% доверительного интервала 64-100%. В то же время, в другой возрастной группе (старше 50) лет это значение попадает в доверительный интервал 67-87%. Оба доверительных интервала перекрываются, хотя гистограммы левой панели рисунка 2 указывают на то, что смерти менее вероятны среди вакцинированных в возрастной группе более молодых людей.

Сравнение верхней, и нижней гистограмм на левой панели рисунка 2 показывает, что оценка эффективности вакцины по предотвращению COVID-19 смертей почти не зависит от способа определения контрольной группы.

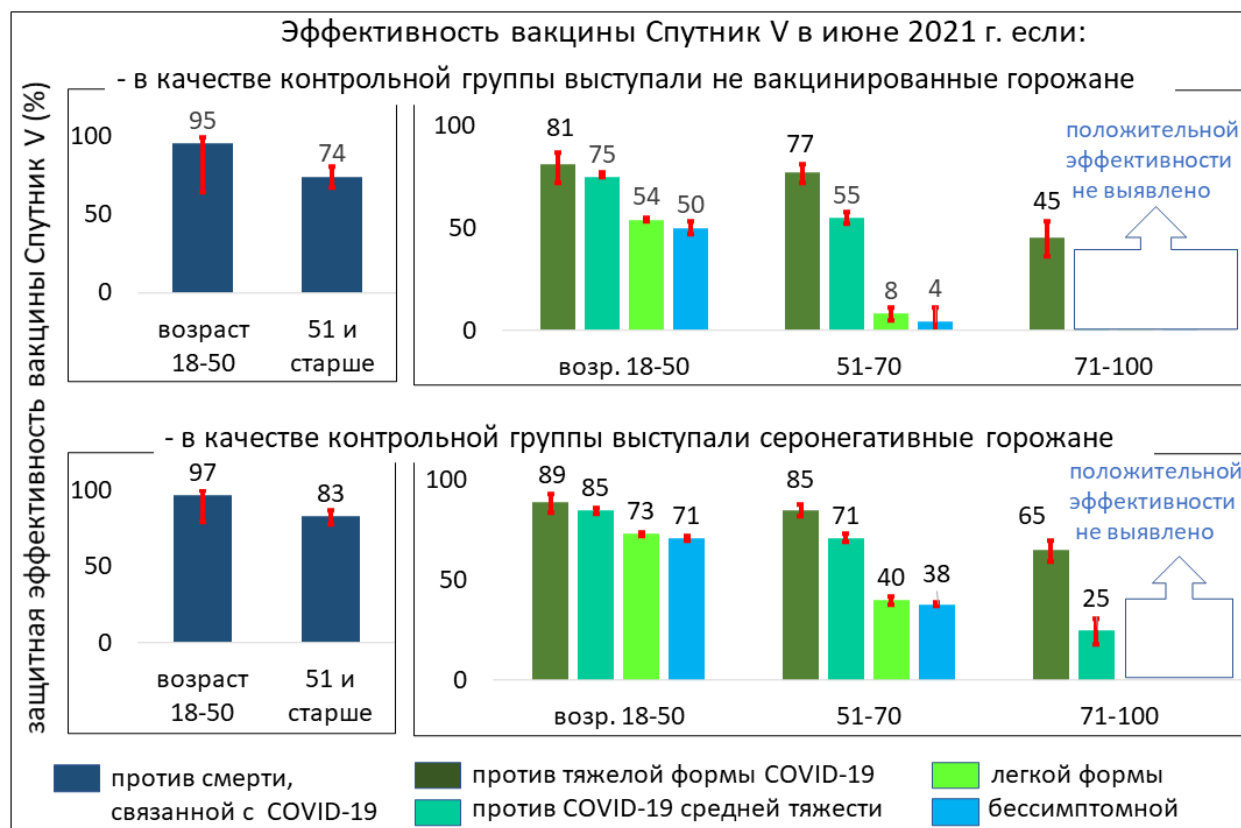


Рисунок 2. Защитная эффективность вакцины Спутник V против заболевания COVID-19 разной степени тяжести или смерти (%). Верхняя панель представляет расчет с контрольной группой 1, а нижняя с контрольной группой 2. Все оцененные положительные значения эффективности

вакцин по тесту хи-квадрат являются высоко значимыми $p < 0.01$. Данные получены в Москве, в июне 2021 г.

Более детальные результаты расчета эффективности вакцины Спутник V против заболевания COVID-19 разной степени тяжести показаны на правой панели рисунка 2.

Как июньские, так и июльские данные, представленные на гистограммах рисунков 1 и 2 выявляют тренд снижения расчетной эффективности вакцины по мере увеличения возраста заболевших. Причем этот тренд не зависит от того, какая контрольная группа использовалась для анализа.

Тренд падения расчетной эффективности вакцины по мере увеличения возраста характеризует и заболевание разной степени тяжести, а именно тяжелое, средне тяжелое, легкое и бессимптомное (Рисунок 2). Самая высокая защита наблюдается в возрастной группе от 18 до 50 лет, вне зависимости от того, имеем ли мы дело с тяжелой или с легкой формой заболевания. В группах тех, кто старше 51 года защита выглядит хуже. Защиты от более легкой формы заболевания для группы тех, кто старше 71 года выявить не удалось.

Гистограммы рисунка 2 также показывают зависимость: чем тяжелее заболевание, тем лучше выявляемая защита. Мы наблюдаем тенденцию повышения эффективности вакцины по мере увеличения тяжести заболевания, так, вакцина особенно хорошо защищает от самой тяжелой формы заболевания. Наоборот, чем легче заболевание, тем слабее видимая защита.

Оценка уровня серопозитивности в Москве

Оценивать число москвичей имеющих антитела к SARS-CoV-2 можно разными способами. Мы использовали подходы, которые описаны в секции “Материалы и Методы”. Результаты наших оценок за период с февраля до октября 2021 г показаны на рисунке 3 (А). Мы наблюдаем почти линейный рост числа серопозитивных москвичей в городе с течением времени, который прослеживается вне зависимости от способа оценки присутствия у них антител к коронавирусу. В январе число людей с антителами оценивалось в интервале 20 - 30%, а в сентябре уже в интервале 60 - 80%. Оценка Департамента здравоохранения Москвы (ДЗМ) в 46% серопозитивности в июне соответствует оценке, которая получается при расчете серопозитивности по пропорции соотношения инфекция/смерть (IFR) для этого же месяца [38]. В то же время, оценки компании “Инвитро” несколько выше других оценок. Мы считаем, что причиной этого является общая смещенность выборки “Инвитро” в сторону большей частоты переболевших, возникающая вследствие методологии: только желающие измерить уровень антител обращаются в компанию и проходят тестирование. Соответственно, люди после вакцинации, или после болезни COVID-19 с большей вероятностью проявят интерес к уровню своих антител по сравнению с теми, кто не болел и/или не вакцинировался и с большей вероятностью обратятся в компанию “Инвитро”.

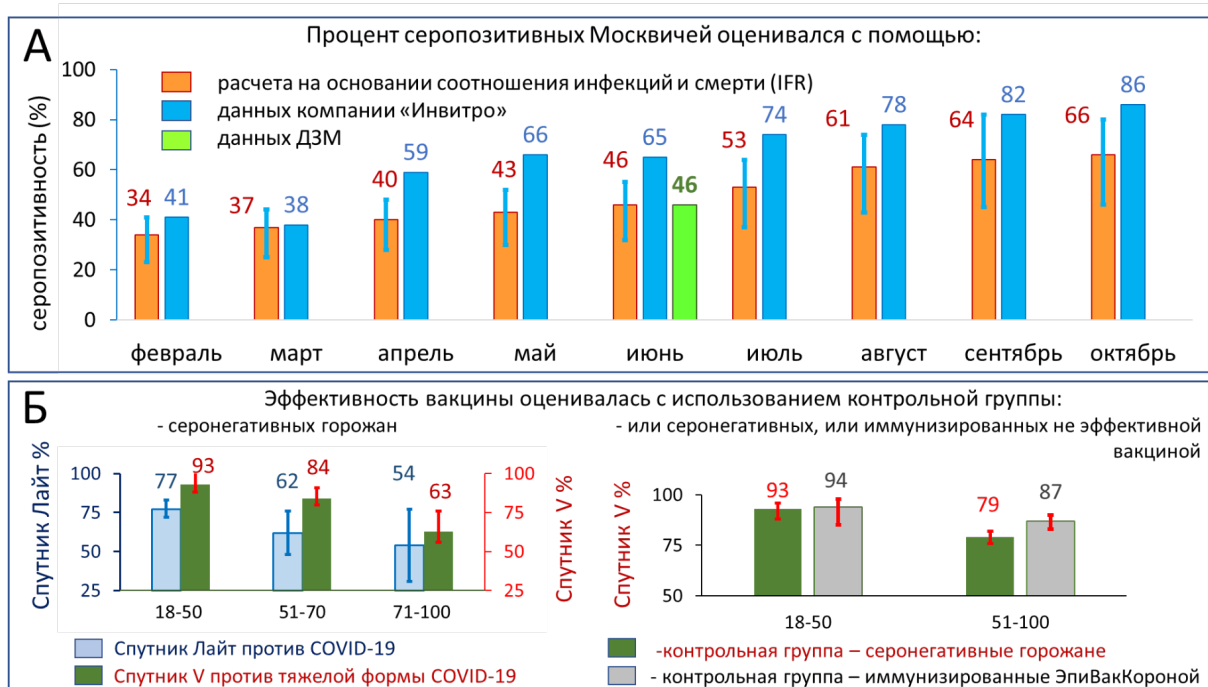


Рисунок 3. Процент москвичей, имеющих антитела к вирусу SARS-CoV-2, эффективности вакцин Спутник V и Спутник Лайт. А. Процент серопозитивных горожан рассчитанный на основании данных по избыточной смертности, данных компании “Инвитро”, и на основании мониторинга числа москвичей с антителами, который проводит Департамент Здравоохранения г. Москвы. Б. Левая гистограмма показывает эффективность вакцин Спутник V и Спутник Лайт [11] в способности предотвращать COVID-19. Правая гистограмма показывает защитную эффективность Спутника V, оцененную с помощью двух различных контрольных групп: первая из них представлена серонегативными людьми, а вторая - теми, кто получил вакцину ЭпиВакКорона. Все положительные значения на нижних гистограммах высоко значимы согласно тесту хи-квадрат, $p < 0,001$. Данные получены в июле 2021 года в Москве.

Сравнение со Спутником Лайт

Интересно провести сравнение эффективности вакцин Спутник V и вакцины Спутник Лайт. Такое сравнение можно выполнить на основании имеющихся у нас данных и данных недавно опубликованного препринта [11].

Для расчета эффективности вакцины Спутник V и сравнения ее с эффективностью вакцины Спутник Лайт мы рассматривали категории больных с тяжелой формой заболевания, получивших диагноз COVID-19 в Москве в июле 2021 г. Категории больных с легким или бессимптомным течением болезни, а также средней степени тяжести мы не учитывали. В качестве контрольной группы мы использовали число серопозитивных москвичей, оцененное на конец июня в препринте [11]. Стоит отметить, что расчеты эффективности вакцины Спутник-Лайт делались на основании данных, собранных нашими коллегами в июле и изложенными в публикации [11].

Мы оценили эффективности вакцин Спутник V и Спутник Лайт для трех возрастных групп. Результат сравнения на левой гистограмме рисунка 3 (Б) иллюстрируют общую закономерность, проявляющуюся для обеих вакцин: по мере увеличения возраста заболевших рассчитанная эффективность защиты против COVID-19 ослабевает. К сожалению, мы не можем напрямую сравнить эффективности Спутника V и Спутника Лайт в нашем исследовании. Это связано с тем, что у нас отсутствуют данные по срокам иммунизаций каждым из вариантов вакцины. Эти сроки могут сильно влиять на эффективность (см. ниже). При сравнении надо сопоставлять данные со сравнимыми периодами времени, прошедшими после вакцинации и одинаковыми определениями больных. В нашем случае мы знаем, что период времени, прошедший после вакцинации Спутником Лайт был сравнительно коротким (не больше трех-четырех месяцев), а срок после вакцинации Спутника V был больше (до полугода). Поэтому рассчитанная эффективность вакцины Спутник V для тех, кто был иммунизирован более чем 4 месяца назад, может быть снижена. Это снижение, скорее всего, понижает и общую рассчитанную эффективность Спутника V.

Кроме того, мы не знаем как определялись больные COVID-19 в публикации, описывающей эффективность Спутника Лайт. Были ли включены в категорию заболевших те, кто перенес болезнь в легкой форме или бессимптомно? Включение или не включение в определение больных из разных категорий так же влияет на расчетную эффективность вакцины. Для того, чтобы подчеркнуть то, что эффективности вакцин Спутник Лайт и Спутник V нельзя сравнивать напрямую, мы использовали две разных вертикальных оси на левой гистограмме рисунка 3 (Б). Левая ось ординат соответствует оценке эффективности Спутника Лайт, а правая - эффективности Спутника V.

Оценка эффективности Спутника V с использованием лиц, иммунизированных не эффективной вакциной, в качестве контрольной группы сравнения

В нашем исследовании мы обнаружили, что вакцина ЭпиВакКорона неэффективна. Поэтому мы использовали привитых ЭпиВакКороной людей в качестве дополнительной контрольной группы для оценки эффективности "Спутника V". Преимуществом использования этой контрольной группы является сходство поведения тех, кто был привит одной или другой вакциной, по сравнению с теми, кто не был привит. Доля людей с хроническими заболеваниями или сопутствующими болезнями среди привитых той или иной вакциной также должна быть более схожей по сравнению с долей таких людей среди непривитых. Другими словами, наблюдаемые когорты более схожи для тех, кто был вакцинирован той или иной вакциной, по сравнению с когортами не вакцинированных людей.

Сравнительные оценки эффективности вакцины Спутник с использованием контрольной группы серонегативных москвичей или группы вакцинированных ЭпиВакКороной показаны на правой гистограмме рис. 3Б. Эта гистограмма демонстрирует, что различия оценок эффективности Спутник V для разных возрастных групп уменьшаются при переходе от контрольной группы серонегативных к контрольной группе иммунизированных ЭпиВакКороной. Кроме того, доверительные интервалы эффективности Спутник V оцененные с использованием вакцинированных ЭпиВакКороной, для двух разных возрастных групп начинают перекрываться. Такое перекрывание не наблюдается при использовании в качестве контрольной группы серонегативных москвичей.

Обсуждение

Ограничения дизайна нашего исследования

У нашего когортного ретроспективного исследования много ограничений. Нам приходится иметь дело с набором данных, в котором отсутствует много важной информации о тех, кто заболел COVID-19. Мы не знаем демографических показателей, за исключением возраста инфицированных пациентов, мы не знаем времени вакцинации, и не можем соединить каждого заболевшего вакцинированного и не вакцинированного так, чтобы их характеристики и срок вакцинации совпадали друг с другом.

В наших исследованиях данные не рандомизированы. Несомненно, в этом отношении слепые рандомизированные клинические испытания или исследования случай-контроль менее подвержены предвзятости и позволяют сделать более надежные выводы об эффективности той или иной вакцины. Ограничения, связанные с характером анализируемых данных, не позволяют нам ответить на многие важные вопросы о вакцинах, используемых в России, например: изменилась ли эффективность Спутника V при распространении вирусного варианта Дельта? Каково соотношение между эффективностью одно-дозовой вакцины (Спутник Лайт) и двух-дозовой вакцины Спутник V?

Тем не менее, на некоторые другие важные вопросы удалось найти ответы. Несмотря на описанные выше ограничения, анализ полученного нами набора данных позволяет сделать некоторые выводы о значениях эффективности вакцины Спутник V и соотнести их с данными, описанными в научной литературе. Более того, сравнение вакцин Спутник V и ЭпиВакКорона показало, что первая эффективна, а вторая - нет.

ЭпиВакКорона не эффективная вакцина

До сих пор разработчики ЭпиВакКороны не опубликовали результаты клинических испытаний III фазы, которое бы продемонстрировало эпидемиологическую эффективность этой вакцины. Из этого следует, что мы первые, кто публикует анализ данных заболевших среди вакцинированных этим препаратом. Наш анализ демонстрирует отсутствие защитной эффективности у этой вакцины. Ранее независимые исследователи показали, что нейтрализующих антитела в сыворотках вакцинированных ЭпиВакКороной отсутствуют [26]. Не исключено, что привитых этим вакцинным препаратом и не прошедших дополнительную вакцинацию действующей эффективной вакциной можно использовать как контрольную группу, для ретроспективных исследований эффективности вакцины Спутник V или Спутник Лайт. Такая контрольная группа, состоящая из людей, иммунизированных вакциной ЭпиВакКорона, имеет много преимуществ, потому что люди с похожим поведением и люди с сопутствующими заболеваниями должны быть одинаково распределены среди тех, кто получил вакцину Спутник или ЭпиВакКорона. Поэтому сравнение привитых эффективной вакциной, с привитыми из такой контрольной группой должно дать более надежные результаты. Именно поэтому мы провели такой сравнительный анализ, представляем его результаты на правой гистограмме рисунка 3Б.

Чем можно объяснить снижение оцененной эффективности вакцины Спутник V в группе пожилых людей?

Мы выделяем несколько возможных причин. 1) не исключено, что в группах вакцинированных пожилых людей больше людей с сопутствующими хроническими заболеваниями. 2) Возможно, вакцинированные пожилые люди ведут себя более рискованно по сравнению с невакцинированными. 3) Особенности иммунитета в пожилом возрасте могут способствовать снижению эффективности вакцинации в старших возрастных группах быстрее по сравнению с молодыми. Рассмотрим перечисленные причины по-подробнее.

Возможно, в группах вакцинированных пожилых людей больше людей с сопутствующими хроническими заболеваниями

Не исключено, что в группах вакцинированных людей и особенно пожилого возраста было гораздо больше людей с сопутствующими хроническими заболеваниями, чем в других группах не вакцинированных, просто потому, что люди с хроническими заболеваниями сильнее хотели защититься от COVID-19, были более открыты к идее вакцинации и в следствии получали вакцину чаще. В результате, несмотря на вакцинацию, группы пожилых людей с большой долей тех у кого были сопутствующие хронические заболевания чаще болели COVID-19 по сравнению с группами, не вакцинированных. Эта разница могла существенно снизить показатель эффективности вакцины в определенных возрастных группах людей или даже сделать его отрицательным. Возможно, по этой причине, а также потому, что в вакцинированных пожилых группах больше людей с сопутствующими хроническими заболеваниями, чем в других группах, заболеваемость после ЭпиВакКороны несколько чаще встречается среди вакцинированных людей и приводит к отрицательным значениям эффективности вакцины. Возможно, этим также можно объяснить низкие или даже отрицательные значения эффективности "Спутника V" для профилактики не тяжелых инфекций в старших возрастных группах.

Эта гипотеза согласуется с результатами оценки значений эффективности Спутника V с использованием контрольной группы, иммунизированной неэффективной вакциной в качестве контрольной группы (рис. 3Б, правая гистограмма). Гистограмма демонстрирует, что различия в оценках эффективности вакцины Спутник V между возрастными группами могут быть сведены к минимуму, благодаря использования более подходящей контрольной группы.

Возможно, вакцинированные люди ведут себя более рискованно

Связана ли эффективность вакцины с поведением тех, кто был иммунизирован? Может ли ли наблюдаться снижение оценок эффективности вакцинации с возрастом из за социальных, а не биологических факторов? Возможно, что да. Не исключено, что пожилым людям приходится чаще бывать в общественных местах, где риск инфекции повышен, например, в городском транспорте. Можно представить, что те кто вакцинирован реже отказываются от необходимости поездок. Вакцинированные чувствуют себя более защищенными после иммунизацией и, возможно, чаще пренебрегают социальной дистанцией, масками и другими средствами защиты. Видимо, поэтому, заболеваемость после ЭпиВакКороны среди вакцинированных происходит несколько чаще и приводит к отрицательным значениям оценок эффективности вакцины. Мы предполагаем, что так же можно объяснить низкие или даже отрицательные значения эффективности Спутника V по предотвращению не тяжелой инфекции в старших возрастных группах. Стоит все же отметить, что даже если эти факторы и влияют на снижение защитной эффективности Спутника V, то

эффективность этой вакцины по предотвращению смерти и тяжелой формы заболевания COVID-19 во всех возрастных группах остается высокой. Увы, но то же самое нельзя сказать об оценках эффективности ЭпиВакКороны, которые, в зависимости от возрастной группы, или нулевые или близки к нулю.

У пожилых людей может быстрее падать защитный иммунитет

Особенности иммунитета в пожилом возрасте могут влиять на худшую защищенность от инфекции после вакцинации. Снижение эффективности вакцины Спутник V по мере увеличения возраста не выявлялось в клинических испытаниях [5]. Также такое снижение не наблюдалось в ретроспективном когортном исследовании нескольких вакцин, включая Спутник V, сделанном в Венгрии [8]. В исследовании по принципу случай-контроль для двух вакцин в Шотландии было показано, что защитная эффективность вакцины даже растет с возрастом, однако большинство прорывных инфекций, приводящих к смертям происходит в пожилом возрасте среди людей из группы риска с сопутствующими заболеваниями[39].

Наш ретроспективный когортный анализ выявил закономерность падения расчетной эффективности вакцины с возрастом. Прежде всего, такой эффект может объясняться тем, что в группе заболевших или умерших пожилых людей было гораздо больше страдающих хроническими заболеваниями по сравнению с контрольной группой тех кто заболел и не был вакцинирован. Таким образом, не исключено, что тренд, который мы видим, результат искажения картины мира. В нашем исследовании у нас не было возможности соразмерить процент людей группы риска в анализируемых категориях. Однако не исключено, что эффект мог бы быть виден и при более надежной нормализации данных.

Быстрое падение уровня антител было зарегистрировано и для Спутника V в Аргентине [10]. Поэтому клинические или ретроспективные испытания, которые проводились в сроки близкие к вакцинации такое падение защиты могли не зафиксировать, однако оно проявилось в других ретроспективных исследованиях, которые включали категории вакцинированных с большим сроком давности иммунизации.

Защита от повторного заражения, вероятно, сильнее у молодого поколения

Интересно, что способность иммунной системы человека предохранять его от повторного заболевания COVID-19 тоже, по всей видимости, зависит от возраста. Так исследование, 4 млн случаев с положительным ПЦР в первую и вторую волну инфекций в Дании показало, что защита от повторного заражения была сильнее у молодого поколения: 81% в группе до 65 лет против 47% в группе старше 65 лет [40].

Возможно, у пожилых людей уровень защитных антител падает быстрее по сравнению с представителями молодого поколения

Можно предположить, что худшая защита от вируса даже вакцинированных людей в старшем возрасте и их большая подверженность прорывным инфекциям, связана с уровнем нейтрализующих антител. После вакцинации у пожилых он, либо сразу бывает ниже, либо падает быстрее по сравнению с представителями молодого поколения.

США Так, исследователи из США наблюдали обратную корреляцию между возрастом и уровнем нейтрализующих вирус антител после вакцинации BNT162b2 [41]. Примечательно, что и в исследовании британских ученых увеличение возраста значительно коррелировало с уменьшением нейтрализующих антител у наблюдаемых [42].

Германия Похожие эффекты наблюдали и ученые из Германии, которые изучали уровень антител у иммунизированных вакциной BNT162b2. В своих исследованиях они обнаружили, что у тех, кто старше 75 лет вакцинация вызывает образование низкого уровня антител, в среднем соответствующим величине 52 BAU/ml. При этом у многих людей в этом возрасте антитела после вакцинации вообще не вырабатывались [43]. В другом исследовании изучались уровни антител к SARS-CoV-2 после перенесенного COVID-19. В нем было показано, что скорость падения уровня антител после заболевания связана с возрастом. Особенно быстро антитела исчезали у тех кому было больше 60 лет [44].

Корреляция уровня антител с противовирусной защитой

В нескольких работах было показано, что уровни противовирусных нейтрализующих антител коррелируют со степенью иммунной защиты от симптоматической инфекции SARS-CoV-2 [45-49]. Соответственно, было выявлено, что падение уровня антител к вирусному S-белку по мере прохождения времени после вакцинации, коррелирует с падением защитной эффективности вакцины [50,51].

Исследователи из Аргентины показали, что уровень антител после иммунизацией Спутником V сначала растет, достигает максимума между 28 и 60 днем после вакцинации второй дозой вакцины, а потом падает. По прошествии полугода антитела обнаруживаются только у 31% привитых [10]. Такое падение уровня антител к S-белку коронавируса может коррелировать с уровнем падения защиты к симптоматической инфекции COVID-19. Если он происходит быстрее у пожилых, как было продемонстрировано в других, приведенных выше исследованиях, то и эффективность иммунной защиты после вакцины или инфекции у пожилых людей будет хуже.

Хотя, кроме уровня нейтрализующих антител, есть и много других факторов, которые могут влиять на худшую защиту при противостоянии вирусной инфекции у людей старшей возрастной категории [52].

Сравнение с ретроспективными исследованиями эффективности вакцин в разных странах

В целом можно сказать, что оцененная нами эффективность вакцины Спутник V по предотвращению смертей или тяжелых заболеваний COVID-19, сопоставима с оценками эффективности вакцин других разработчиков. В нашем исследовании получен результат, указывающий на падение эффективности вакцины по мере увеличения возраста человека. Причины этого тренда могут быть связаны как с иммунологическими, так и с поведенческими особенностями иммунизации разных возрастных когорт, а также с недостатками дизайна когортного исследования в котором не учитываются большие отличия в характеристиках людей из групп наблюдения. Видны ли такие же закономерности в исследованиях других авторов? В некоторых видны, а в некоторых нет. В Таблице 3 приведен список результатов этих исследований.

Таблица 3. Исследования, демонстрирующие наличие или отсутствие связи между эффективностью вакцины против COVID-19 и возрастом.

Происхождение базы данных	Тип исследования	Вакцина	От чего защита	Зависимость от возраста	Вариант	Публикация	Ссылка
Шотландия	ретроспективное случай контроль	BNT162b2, ChAdOx1 nCoV-19	смерть	нет	в осн. Дельта	статья	[39].
Венгрия	ретроспективное когортное	BNT162b2, mRNA-1273, Спутник V, Синофарм, ChAdOx1 nCoV-19	инфекция	нет	не указано	статья	[8 91]
Израиль	ретроспективное когортное	BNT162b2	смерть, госпитализация, симптоматическая и асимптоматическая инфекции	нет	в осн. Альфа	статья	[53]
Израиль	случай-контроль	BNT162b2	инфекция и тяжелая форма	да	Дельта	препринт	[54 62]
Швеция	ретроспективное когортное	BNT162b2, ChAdOx1 nCoV-19, mRNA-1273	смерть, госпитализация, симптоматическая и асимптоматическая инфекции	да	не указано	препринт	[55 60]
Катар	случай-отрицательный контроль	BNT162b2, mRNA-1273	симптоматическая и асимптоматическая инфекции	да	Дельта	статья	[56]
Россия	ретроспективное когортное	Спутник Лайт	симптоматическая инфекция	да	Дельта	препринт	{Dolzhikova, 2021 #1
Великобритания	случай-контроль	BNT162b2, ChAdOx1 nCoV-19	смерть, госпитализация	да	Дельта	препринт	[57 86]
Великобритания	случай-контроль	BNT162b2, ChAdOx1 nCoV-20	полож. ПЦР	да	Дельта	статья	[58]
США	ретроспективное когортное	BNT162b2	полож. ПЦР и госпитализация	да	Дельта	статья	[59 51]

США	ретроспективная когорта, при сравнении с теми, кто получил вакцину против гриппа	не указано	смерть, госпитализация и другие	да	не указано	препринт	[60]
-----	--	------------	---------------------------------	----	------------	----------	------

Ниже приведена более подробная информация об исследованиях, перечисленных в Таблице 3.

Шотландия

В Шотландии было проведено ретроспективное исследование случай-контроль, которое показало, что большинство людей, умерших COVID-19 после полной вакцинации, было старше 75 лет и имело множественные сопутствующие заболевания [39]. Речь идет о вакцинах BNT162b2 (Pfizer–BioNTech) or ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222; Oxford–AstraZeneca). Тем не менее исследование показало несколько большую эффективность вакцинации для тех, кто старше 65, а самую высокую защитную эффективность для тех кому больше 80 лет. Эти находки противоречат нашим.

Однако хотелось бы указать на выводы из исследований шотландских ученых. Так авторы исследования пишут, что риск смертности от COVID-19 у людей пожилого возраста, даже если они вакцинированы, увеличивается по мере роста частоты сопутствующих заболеваний. Большинство людей, умерших после двух доз вакцины COVID-19, были старше 75 лет и имели множественные сопутствующие заболевания. Таким образом, по словам шотландских исследователей, риск смерти, связанной с COVID-19, полностью не устраняется при вакцинации. В результате авторы исследования особо акцентируют внимание на том, что пожилым людям с множественными сопутствующими заболеваниями нужна особая осторожность для предотвращения всякой возможности заражения коронавирусом, даже если они вакцинированы [39].

Почему результаты анализа московских данных отличаются от результатов анализа шотландских? Причин, может быть несколько, самая главная, на наш взгляд, заключается в том, что Шотландское исследование принадлежит к категории случай-контроль, а наше к категории когортного исследования. В результате, в Шотландском исследовании надежнее нормализация данных. Среди умерших вакцинированных гораздо больше людей с хроническими заболеваниями, исследователи из Шотландии это учитывают, а наше исследование пропорцию людей с факторами риска такими как хронические заболевания среди вакцинированных и невакцинированных не учитывает.

Швеция

Интересное ретроспективное когортное исследование длительности действия вакцинной защиты от инфекции было проведено в Швеции. Результаты были оформлены в виде препринта. Было выявлено, что эффективность вакцины в защите от инфекции COVID-19 снижалась быстрее среди мужчин и пожилых людей. Наблюдения этого исследования, в плане снижения эффективности вакцин с возрастом, согласуются с нашими находками. Однако, в шведском исследовании особый акцент был сделан на изучение длительности протективного действия вакцины. Было показано, что в среднем, за срок чуть длиннее полугодом эффективность вакцины в предотвращении

симптоматической формы COVID-19 для вакцины BNT162b2 (Пфайзер) упала с 92% до нуля. Также еще за более короткий промежуток времени (в четыре месяца) эффективность вакцины ChAdOx1 nCoV-19 (Астра-Зенека) упала с 66% до нуля. Чуть стабильнее была эффективность вакцины mRNA-1273 (Модерна). Она упала за пол года с 96% до 59% [55]. Однако средняя эффективность всех вакцин по предотвращению симптоматической формы COVID-19 для тех, кто был моложе 50 лет все же оставалась положительной, хотя и не высокой (~34%) даже через пол года. Наоборот, для тех, кто был старше 50 лет эффективность вакцины чуть больше чем за пол года сошла на нет [55].

США

Интересно, что в ретроспективном когортном исследовании в США были получены результаты, свидетельствующие о несколько более медленном снижении эффективности вакцины BNT162b2 по сравнению со снижением, обнаруженным учеными в Швеции. Защитная эффективность (против заражения дельта-вариантом SARS-CoV-2) в США снизилась с 93% до 53% за пять месяцев [59 51], а не до нуля, как в Швеции [55 60]. Эффективность вакцины и ее снижение зависели от возраста. В течение пяти месяцев после вакцинации эффективность защиты от инфекции COVID-19 снизилась с 88% до 47% у лиц моложе 65 лет и с 80% до 43% у лиц старше. Однако показатель эффективности против госпитализаций, связанных с дельта вирусом, был в целом высоким 93% и не снижался в течение как минимум 6 месяцев [59 51].

Великобритания-США

Наконец, стоит упомянуть препринт британских исследователей написанный на основании ретроспективного когортного исследования [60], представляющий анализ большой базы данных, полученных в основном из США. В этой базе исследователями было идентифицировано более 10 тыс. вакцинных прорывных инфекций COVID-19, которые были соотнесены с инфекциями невакцинированных представителей контрольной группы. В работе было показано, что от смерти и госпитализации с реанимационными процедурами, вакцина защищала тех кто моложе 60 лет существенно лучше по сравнению с теми, кто был старше. На самом деле, авторы исследования не обнаружили никакого положительного эффекта вакцинации для людей старше 60 лет [60]. К сожалению, тип противовирусной вакцины в исследовании не указан.

Великобритания

Аналогичные результаты были получены в исследовании случай-контроль. Эффективность вакцины против симптоматического заболевания, вызванного дельта-вирусным вариантом, снизилась до 70% для BNT162b24 и 47% для ChAdOx1 nCoV-19 за 20 недель, соответственно, но не снизилась в такой же степени для госпитализаций. Снижение эффективности этих вакцин было более заметным у людей старше 65 лет. Авторы делают вывод, что у пожилых людей эффективность вакцины снижается гораздо быстрее, чем у молодых [57].

Еще одно уже опубликованное исследование, сделанное в Великобритании, демонстрирует снижение эффективности вакцин при переходе из возрастной группы 18-34 к возрастной группе от 35-64. Это снижение для мРНК вакцины BioNTech составляло 10% и для аденовирусной векторной ChAdOx1 nCoV-19 почти 20% [58]. Хотя, стоит заметить, что авторы исследования осторожно относятся к такого рода находкам, предполагая, что представители молодежи более общительны и

могли быть гораздо чаще заражены вирусом, перенеся болезнь бессимптомно. Вследствие этого, вакцинация в этой возрастной группе кажется более эффективной, однако эффективность достигается за счет сочетания природного иммунитета с вакцинным. Такого рода иммунитет называется гибридным. Авторы того, же исследования показывают более высокую эффективность такого иммунитета по сравнению просто с вакцинным [58]. Таким образом авторы исследования не уверены, что эффективность вакцин, как таковая, падает с возрастом.

Израиль

Ученые из Италии, анализируя данные из Израиля и сопоставляя их с данными, полученными математическим моделированием, высказали гипотезу о том, что основными причинами прорывных инфекций COVID-19 у иммунизированных были падение эффективности защиты за полгода и низкая эффективность вакцины BNT162b2 у пожилых людей [54]. Возможно, что последнее, а именно более низкая эффективность вакцины у пожилых, является следствием первого, а именно более быстрого падения защиты вакцины со временем. Поскольку пожилых израильтян вакцинировали в первую очередь, то факт худшей защиты можно напрямую связать с более ранним временем вакцинации по сравнению с молодежью. Было показано, что чем недавнее был вакцинирован человек, тем лучше его защищала вакцина [61].

Катар

Сходной информацией делятся исследователи из Катара, исследование которых было сделано по принципу случай-негативный контроль [56]. Согласно их анализу эффективность вакцин BNT162b2 и mRNA-1273 против дельта-варианта оказалась ниже, для тех, кто старше 50 лет. Однако в работе отмечается, что этот результат следует рассматривать в контексте того, что люди в возрасте старше 50 лет получили вторую дозу в среднем на полтора месяца раньше, чем те, кто моложе. В результате более долгий период, прошедший после вакцинации мог привести к снижению ее действенности [56]. .

Необходимость бустерной дозы всем, но в первую очередь пожилым людям

Хотелось бы еще отметить, что в США людям старше 65 лет или тем, кто моложе, но имеет серьезные сопутствующие заболевания, бустер в виде третьей дозы вакцины был предложен раньше чем другим категориям населения [62,63], а в Израиле вакцинация бустерной дозой обязательна для всех старше 12 лет [64].

Стоит заметить, что израильские ученые показали, что третья бустерная доза вакцины может сильно уменьшить вероятность возникновения тяжелой формы COVID-19, в том числе, у пожилых людей. Так, у участников израильского исследования заболеваемость после третьей вакцинации оказалась в десятки раз ниже, по сравнению с людьми той же возрастной группы, которые получили только два укола и наблюдались в течение аналогичного периода времени [65-67]. Существенное улучшение защитной эффективности этой же вакцины после бустерной дозы, в том числе у людей старше 50 лет было зарегистрировано и в Великобритании [68].

Предварительный анализ результатов вакцинирования бустерной дозой вакцины ChAdOx1 nCoV-19 говорит о сравнительно низком числе побочных эффектов и безопасности этой иммунизации [69].

Ценность бустерной дозы вакцины может быть особенно высокой во время эпидемий COVID-19, связанных с вирусным вариантом Омикрон. Предварительные данные показывают, что бустерная иммунизация вакциной Спутник Лайт значительно повышает уровень антител, способных нейтрализовать этот вариант вируса [70].

Заключение

Наши исследования показывают, что у привитых ЭпиВакКороной нет никаких преимуществ по сравнению с не привитыми или серонегативными москвичами в шансах не заболеть COVID-19. Вакцина появилась в гражданском обороте не будучи достаточно проверенной, плохо себя зарекомендовала, и, следовательно, должна быть снята с производства. При этом все вакцинированные должны получить возможность привиться действующей эффективной вакциной.

Рассчитанная нами эффективность вакцины Спутник V по предотвращению смертей и тяжелой формы заболевания, вызванного Дельта-вариантом SARS-CoV-2, сопоставима с рассчитанными эффективностями этой вакцины против COVID-19, вызванными другими вирусными вариантами, появившимися в циркуляции ранее чем Дельта. Наши наблюдения соответствуют наблюдениям других ученых, которые оценивали эффективность вакцины Спутник V в клинических испытаниях или ретроспективных исследованиях [5,12,38,56]. Однако, в связи с рядом факторов, и в первую очередь с несовершенством базы данных, с которой мы работали, сравнение вычисленных значений эффективности в нашей работе напрямую с оценками эффективности из опубликованных работ не представляется возможным.

В нашей работе мы обнаружили, что рассчитанная эффективность вакцины Спутник V падает с возрастом и достигает минимума в возрастной когорте тех, кому более 70 лет. Причины такого падения эффективности мы не знаем, но в секции “Обсуждение” выше мы рассматриваем несколько гипотез. Среди них есть те, которые связаны 1) с несовершенством нашей базы данных, 2) с биологическими факторами, и есть те, которые связаны 3) с социальными факторами.

Несовершенство нашей базы данных выражается в том, что она не дает нам возможности нормализовать анализируемые группы по числу людей с хроническими заболеваниями, а также по другим важным демографическим характеристикам. Если в категории пожилых заболевших вакцинированных больше людей с хроническими заболеваниями по сравнению с категорией тех, кто не вакцинирован, то при расчетах, эффективность вакцины будет давать заниженные оценки.

Гипотеза, которая объясняет сравнительно низкую оценку эффективности вакцины у пожилых людей биологическими факторами, связана с особенностями иммунитета пожилых людей. Эти особенности могут выражаться в более низком уровне антител, которые появляются после вакцинации, и более быстром падении их уровня у пожилых людей по сравнению с молодыми. Защитный эффект вакцины в старшей возрастной группе может быть менее продолжительным. Эти гипотезы частично подтверждаются данными литературы [41],[42] [43,44].

Гипотеза, основанная на социальных факторах связывает возрастное падение эффективности вакцины с поведением, приводящим к дополнительным рискам заражением COVID-19 преимущественно в группе пожилых. Возможно, представителям этой группы приходится чаще бывать в общественных местах, где риск инфекции повышен, например, в городском транспорте и

вакцинированные люди легче идут на риск. Можно рассмотреть и противоположную гипотезу, которая выдвинута исследователями из Великобритании [58]. Эти исследователи считают, что у молодежи, вследствие более богатой социальной жизни по сравнению с пожилыми, чаще бывают инфекции и после вакцинации образуется гибридный иммунитет, который защищает лучше чем чисто вакцинный у пожилых. Гибридный иммунитет формируется у тех, кто переболел и был вакцинирован [58].

Так или иначе, мы не единственные исследователи, выявившие закономерность снижения рассчитанной эффективности вакцин с увеличением возраста людей. Похожие наблюдения для других вакцин были сделаны и в разных странах в Швеции [55], в Израиле [54], в Катаре [56], и в США [60]. Наконец, такая закономерность показана для Спутника Лайт [11].

Как бы не объяснялась природа выявленного эффекта, пожилые москвичи болеют чаще молодых, а значит им надо себя в большей степени защищать, например, с помощью бустерных доз вакцин, кроме того, масками, социальной дистанцией, и всеми другими способами.

Выводы

Подытоживая результаты нашего анализа, можно констатировать следующее:

- 1) защитная эффективность у вакцины ЭпиВакКорона отсутствует.
- 2) у пожилых людей рассчитанная защитная эффективность вакцины Спутник V существенно понижена по сравнению с молодыми. Согласно литературным данным ее можно и нужно усилить дополнительной ревакцинацией.
- 3) чем тяжелее форма заболевания COVID-19, тем лучше от него защищает вакцина.

Материалы и методы

База данных заболевших COVID-19 в июне и июле 2021 г.

Количество заболевших COVID-19 и обратившихся за медицинской помощью москвичей регистрировалось Департаментом Здравоохранения Москвы. Всего 309165 горожан, получили диагноз COVID-19 за июнь и июль 2021 г. В результате была собрана база данных которая появилась в группе Telegram "Новости о вакцине COVID-19: 2021" и находится в открытом доступе [71]. В этой базе данные о заболевших COVID-19 разделены на категории в соответствии с возрастом пациента и статусом вакцинации. Кроме того, данные о заболевших, среди привитых разделены, на подкатегории в соответствии с типом вакцины (Спутник V, ЭпиВакКорона и Ковивак) и количеством доз (одна или две), полученных пациентами. Данные о заболевших пациентах также разбиты на подкатегории, согласно тяжести заболевания. Эти подкатегории разделяли тех, у кого COVID-19 проходил в тяжелой форме, в форме средней тяжести, а также тех у кого было легкое течение болезни и бессимптомное. Отдельную категорию составляли те, кто умер в результате болезни. В нашей работе учитывались только те, кто был вакцинирован двумя дозами каждой вакцины.

Следует отметить, что вакцинация ЭпиВакКороной началась в Москве только в апреле, и в июне было еще мало москвичей, которые уже получили две дозы вакцины. Также в июне было очень мало людей, полностью привитых вакциной Ковивак. Поэтому в июне основной вклад в число людей,

получивших две дозы вакцины и заболевших, внесли те, кто был привит "Спутником V". Фактически, в конце месяца число привитых другими вакцинами составило менее 3% от общего числа. Именно поэтому данные за июнь были использованы для оценки эффективности только одной вакцины Спутник V. В июле среди заболевших появилось больше тех, кто был полностью вакцинирован ЭпиВакКороной или Ковиваком. Однако численные оценки получивших диагноз COVID-19 за июль, для каждой вакцины были доступны только для категории тяжелых случаев COVID-19 [71]. Остальные случаи в базе данных, к которой мы получили доступ не были классифицированы по отдельным вакцинам. Разделить защитный эффект различных вакцин для менее тяжелых случаев не представлялось возможным. Поэтому мы не анализировали эти данные. В результате для сравнения эффективностей вакцин Спутник V и ЭпиВакКорона использовались данные, характеризующие количество тяжелых случаев COVID-19 за июль. Все входные данные о заболеваемости [71], которые были использованы в этой работе приведены в дополнительной таблице 1.

Нормализация данных

Дополнительные данные для расчета

Для нормализации данных и оценок общего числа москвичей в разных контрольных возрастных группах использовались демографические показатели за 2020 г. [72]. В работе также использовались оценки числа вакцинированных [73] и заболевших москвичей на разные даты июня и июля 2021 г [36].

Контрольные группы

В нашей работе использовались два основных варианта контрольных групп. Соответственно для подсчета числа москвичей в каждой контрольной группе использовались два метода. Из общего числа горожан в каждой возрастной группе вычиталось 1) число вакцинированных, или 2) число серопозитивных горожан. первый способ включал оценку числа серопозитивных москвичей в каждой возрастной группе на основании данных ДЗМ в опубликованном препринте [11].

Оценка числа вакцинированных Москвичей для расчета эффективности вакцин

Для подсчета числа полностью вакцинированных москвичей к моменту оценки числа заболевших использовались данные из реестра Минздрава, созданного для регистрации и выдачи вакцинных сертификатов в России [74]. Репрезентативная выборка содержимого реестра была сформирована компьютерным опросом url-адресов сервиса выдачи вакцинных сертификатов из пространства всех возможных УНРЗ - уникальных номеров регистровой записи. Численные данные из реестра Минздрава, суммировались по каждой вакцине внутри каждой возрастной группы. Для расчетов эффективности вакцины в июне использовались численные оценки всех полностью провакцинированных к 1 июня. Таким же образом, для расчетов эффективности вакцины в июле использовались численные оценки всех полностью вакцинированных к 1 июля.

Оценки числа серопозитивных горожан

Оценка числа серопозитивных горожан в Москве, которую мы использовали для расчета эффективности вакцин, была получена департаментом здравоохранения города Москвы по результатам непрерывных серологических исследований. Для этого исследования были

сформированы выборки из тех, кто был госпитализирован в плановом порядке для лечения в больнице, с заболеванием не связанным с COVID-19. Среднее число пациентов, подвергшееся анализу на антитела к вирусу SARS-CoV-2 составляло 10 000 человек в неделю. У всех пациентов оценивалось присутствие антител IgG в сыворотке венозной крови с помощью иммунохемилюминесцентного анализатора Mindray Medical International Limited (Китай). Согласно оценке у 46% москвичей к концу июня 2021 г были обнаружены антитела к SARS-CoV-2 [11].

Для сравнения мы использовали еще два способа оценки процента москвичей с антителами. Один из них основан на численном соотношении инфекций и избыточных смертей в городе (infection/fatality ratio (IFR)) [38]. Другой на данных компании Инвитро, которая мониторит процент людей с выявленными антителами против SARS-CoV-2 среди сдающих кровь для тестирования [75].

Существует гипотеза, что соотношение между числом переболевших COVID-19 и избыточной смертностью внутри городской популяции мегаполиса стабильно во времени. Для Санкт-Петербурга умершие составляли 0.86% от серопозитивных в городе (ДИ 95% 0.66-1.05) согласно данным опубликованным в препринте [38]. Исходя из гипотезы, что в Москве соблюдается то же соотношение, на основании данных избыточной смертности [76] мы рассчитали процент серопозитивных москвичей для каждого прошедшего месяца 2021 г. Для оценки числа серопозитивных москвичей в текущем месяце мы брали избыточную смертность предыдущего месяца и всех предшествующих месяцев, начиная с февраля 2020 г. Результаты сравнения всех оценок представлены на рисунке 3А.

Дополнительная контрольная группа образованная из вакцинированных ЭпиВакКороной.

Для оценки эффективности вакцины Спутник V, мы, кроме двух основных контрольных групп, мы использовали еще и дополнительную. В эту дополнительную группу были включены москвичи иммунизированные вакциной, которая, согласно первому этапу нашего исследования, оказалось не эффективной. Речь идет о заболевших и при этом иммунизированных ЭпиВакКороной. Контрольная группа, включившая таких горожан, имеет много преимуществ по сравнению с другими вариантами контрольных групп. Люди с похожим поведением и люди с сопутствующими заболеваниями теоретически должны быть одинаково представлены между теми, кто был привит Спутником V и теми, кто получил вакцину ЭпиВакКорона. Таким образом, проводя сравнение заболевших привитых эффективной или неэффективной вакциной, мы исключаем потенциальное искажение результата, которое может получиться за счет того, что вакцинированные и не вакцинированные могут вести себя по-разному, могут иметь абсолютно разную долю людей с хроническими заболеваниями или в разной степени подвергаться риску инфекции за счет своего поведения. Результаты оценок эффективности вакцины с этой контрольной группой приведены на правой гистограмме рисунка 3Б.

Расчеты эффективности Спутник Лайт

Мы оценили эффективность Спутник Лайт, на основании данных изложенных, в процитированном выше исследовании [11], сгруппировав данные по другим возрастным категориям по сравнению с теми, которые представлены в публикации. В исследовании учитывалось число заболевших среди людей, получивших первую дозу вакцины Спутник V и не получивших вторую дозу к моменту заболевания. Однако учитывались только те, кто заболел в июле 2021 г. Среди

заболевших учитывались только те кто получил вакцину не раньше чем через три недели и не позже чем три месяца после вакцинации к началу июля. Вакцинация первой дозой Спутник V соответствует вакцинации Спутник Лайт. Результаты оценок приведены на левой гистограмме рисунка 3Б.

Методы расчета

Расчеты производились на основании алгоритмов, представленных в таблице 3 и которые были описаны в литературе [77,78]. Значимость для оценок эффективности вакцины рассчитывались с помощью метода хи-квадрат [79].

Таблица 4. Алгоритмы для расчета эффективности вакцины против COVID-19 в ретроспективном когортном анализе.

Отношение Рисков (ОР)	$OP = \frac{a * d}{b * c}$
a- число заболевших в Москве среди вакцинированных	
b-число вакцинированных в Москве	
c-число заболевших среди не вакцинированных в Москве	
d-число москвичей в контрольной группе*	
*контрольная группа. Для расчета числа москвичей в контрольной группе использовались три варианта численной оценки для каждой возрастной группы 1) оценивалось число невакцинированных горожан 2) число серонегативных горожан.	
95% ОР	$95\% \text{ op} = \exp (\ln (OP) \pm 1.96 * \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}})$
Эффективность вакцины (ЭФ) %	$\text{ЭФ}=100*(1-OP)$

Доверительные интервалы оценок эффективности вакцины

В данной работе мы проводим оценку эффективности вакцин, используя два основных типа допущений, характеризующих контрольную группу. В связи с этим, мы можем оценить значение эффективности вакцины только как величину, находящуюся внутри доверительного интервала, ширина которого определяется нашими допущениями. Так, нижнюю границу интервала для оценки эффективности можно использовать как минимальную среди всех оценок, полученных в зависимости от допущений о величине контрольной группы, а верхнюю, как максимальную. Доверительные интервалы для эффективности вакцины Спутник V по предотвращению тяжелой формы заболевания, рассчитанные по такому алгоритму приведены в секции “Результаты” в таблице 1 в последней колонке.

Финансирование

Работа сделана без выделенного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы работы не имеют конфликта интересов.

Благодарности

Авторы статьи выражают благодарность организаторам "Системы чатов вакцинации Проекта V1V2.ru" за конструктивное обсуждение анализа данных, связанных с вакциной Спутник V. Также авторы благодарны администратору чата Telegram, организовавшему гражданскую группу по вакцинации COVID-19 Граис "epivakorona.com", Андрею Криницкому и участникам этой группы "Граис" за помощь в анализе данных, связанных с эффективностями вакцин Спутник V и ЭпиВакКорона. Особую благодарность выражаем специалисту этой группы с опытом работы в области медицинской информатики, пожелавшему остаться неизвестным. Мы благодарим его за большую алгоритмическую помощь и редактирование текста. Глубокая благодарность за внимательное прочтение рукописи и многочисленные конструктивные замечания выражается также двум специалистам в области молекулярной иммунологии и еще одному специалисту в области молекулярной вирусологии, которые также пожелали остаться неизвестными.

Дополнительный материал

Дополнительная таблица 1. Случаи заболевания COVID-19 в Москве, классифицированные в зависимости от возраста и статуса вакцинации пациентов (июнь-июль 2021 г.).

возраст	полная вакцинация	месяц	исход или форма заболевания										в Москве		
			смерть		тяжелая форма		средне тяжелая		легкая		бессимптомные		вакцин.	Серонегативные	популяция
			невакц.	вакц.	невакц.	вакц.	невакц.	вакц.	невакц.	вакц.	невакц.	вакц.	на первое число месяца		
18-50	Спутник V	Июнь	158	1	974	26	10463	368	88075	5703	14623	1027	711347		5760116
	ЭпиВакКорона	Июль			645	13						879731	2947963		
ЭпиВакКорона		Июль				7						27529			
	51-70	Спутник V	Июнь			2429	103	10009	833	27525	4726	4202	751	512338	
ЭпиВакКорона		Июль			1819	92						580664	1790209		
	ЭпиВакКорона	Июль				24						17910			
71+		Спутник V	Июнь			3153	174	5151	606	6221	1701	1398	364	129466	
	ЭпиВакКорона	Июль			2418	151						138974	831713		
ЭпиВакКорона		Июль				30						3206			
	50+	Спутник V	Июнь	1700	70	5582	277	15160	1439	33746	6427	5600	1115	879731	

Литература

1. Baden, L.R.; El Sahly, H.M.; Essink, B.; Kotloff, K.; Frey, S.; Novak, R.; Diemert, D.; Spector, S.A.; Rouphael, N.; Creech, C.B., et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med* **2021**, *384*, 403-416, doi:10.1056/NEJMoa2035389.
2. Thomas, S.J.; Moreira, E.D., Jr.; Kitchin, N.; Absalon, J.; Gurtman, A.; Lockhart, S.; Perez, J.L.; Perez Marc, G.; Polack, F.P.; Zerbini, C., et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine through 6 Months. *N Engl J Med* **2021**, 10.1056/NEJMoa2110345, doi:10.1056/NEJMoa2110345.
3. Voysey, M.; Clemens, S.A.C.; Madhi, S.A.; Weckx, L.Y.; Folegatti, P.M.; Aley, P.K.; Angus, B.; Baillie, V.L.; Barnabas, S.L.; Bhorat, Q.E., 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**, *397*, 99-111, doi:10.1016/S0140-6736(20)32661-1.
4. Marfe, G.; Perna, S.; Shukla, A.K. Effectiveness of COVID-19 vaccines and their challenges (Review). *Exp Ther Med* **2021**, *22*, 1407, doi:10.3892/etm.2021.10843.
5. Logunov, D.Y.; Dolzhikova, I.V.; Shcheblyakov, D.V.; Tukhvatulin, A.I.; Zubkova, O.V.; Dzharullaeva, A.S.; Kovyrshina, A.V.; Lubenets, N.L.; Grousova, D.M.; Erokhova, A.S., et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet* **2021**, *397*, 671-681, doi:10.1016/S0140-6736(21)00234-8.
6. Tukhvatulin, A.; Dolzhikova, I.; Shcheblyakov, V.; Zubkova, O.e.a. An Open, Non-Randomised, 1/2 Phase Study on the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of Single Dose 'Sputnik Light' Vaccine for Prevention of Coronavirus Infection in Healthy Adults. *preprint, Lancet* **2021**.
7. Sadoff, J.; Gray, G.; Vandebosch, A.; Cardenas, V.; Shukarev, G.; Grinsztejn, B.; Goepfert, P.A.; Truyers, C.; Fennema, H.; Spiessens, B., et al. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. *N Engl J Med* **2021**, *384*, 2187-2201, doi:10.1056/NEJMoa2101544.
8. Vokó, Z.e.a. Nationwide effectiveness of five SARS-CoV-2 vaccines in Hungary - The HUN-VE study. *Clinical Microbiology and Infection* **2021**, 2021DOI:<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.11.011>, doi:2021DOI:<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.11.011>.
9. AlQahtani, M.; Bhattacharyya, S.; Alawadi, A.; Mahmeed, H.A.; Sayed, J.A.; Justman, J.; El-Sadr, W.M.; and, J.H.; Mukherjee, S. Morbidity and mortality from COVID-19 post-vaccination breakthrough infections in association with vaccines and the emergence of variants in Bahrain. *preprint, researchsquare* **2021**, 10.21203/rs.3.rs-828021/v1, doi:10.21203/rs.3.rs-828021/v1.
10. Chahla, R.E.e.a. Long-term analysis of antibodies elicited by SPUTNIK V: A prospective cohort study in Tucumán, Argentina *The Lancet Regional Health – Americas* **2021**, DOI:<https://doi.org/10.1016/j.lana.2021.100123>, doi:DOI:<https://doi.org/10.1016/j.lana.2021.100123>.
11. Dolzhikova, I.V.; Gushchin, V.A.; Shcheblyakov, D.V.; Tsybin, A.N.; Shchetinin, A.M.; Pochtovyi, A.A.; Komissarov, A.B.; Klymenov, D.A.; Kuznetsova, N.A.; Tukhvatulin, A.I., et al. One-shot immunization with Sputnik Light (the first component of Sputnik V vaccine) is effective against SARS-CoV-2 Delta variant: efficacy data on the use of the vaccine in civil circulation in Moscow. *medRxiv* **2021**, 10.1101/2021.10.08.21264715, 2021.2010.2008.21264715, doi:10.1101/2021.10.08.21264715.

12. Gonzalez, S.; Olszevicki, S.; Salazar, M.; Calabria, A.; Regairaz, L.; Marin, L.; Campos, P.; Varela, T.; Martinez, V.V.G.; Ceriani, L., et al. Effectiveness of the first component of Gam-COVID-Vac (Sputnik V) on reduction of SARS-CoV-2 confirmed infections, hospitalisations and mortality in patients aged 60-79: a retrospective cohort study in Argentina. *EClinicalMedicine* **2021**, *40*, 101126, doi:10.1016/j.eclinm.2021.101126.
13. Claro, F.; Silva, D.; Rodriguez, M.; Rangel, H.R.; de Waard, J.H. Immunoglobulin G antibody response to the Sputnik V vaccine: previous SARS-CoV-2 seropositive individuals may need just one vaccine dose. *Int J Infect Dis* **2021**, *111*, 261-266, doi:10.1016/j.ijid.2021.07.070.
14. Рыжиков Александр Борисович ; Рыжиков Евгений Александрович ; Богрянцева Марина Поликарповна ; Гаврилова Елена Васильевна ; Даниленко Елена Дмитриевна ; Иматдинов Ильназ Рамисович ; Максюттов Ринат Амирович ; Нечаева Елена Августовна ; Попова Анна Юрьевна ; Пьянков Олег Викторович , et al. Патент РФ на изобретение № 2743595. Вакцинная композиция против коронавирусной инфекции COVID-19 2021.
15. Рыжиков А.Б., Р.Е.А., Богрянцева М.П., Даниленко Е.Д. и др. Иммуногенные и протективные свойства кандидатной пептидной вакцины против SARS-CoV-2. *Вестник Российской академии медицинских наук* **2021**, *76*, 5-19, doi:<https://doi.org/10.15690/vramn1528>.
16. Shrock, E.; Fujimura, E.; Kula, T.; Timms, R.T.; Lee, I.H.; Leng, Y.; Robinson, M.L.; Sie, B.M.; Li, M.Z.; Chen, Y., et al. Viral epitope profiling of COVID-19 patients reveals cross-reactivity and correlates of severity. *Science* **2020**, *370*, doi:10.1126/science.abd4250.
17. Farrera-Soler, L.; Daguer, J.P.; Barluenga, S.; Vadas, O.; Cohen, P.; Pagano, S.; Yerly, S.; Kaiser, L.; Vuilleumier, N.; Winssinger, N. Identification of immunodominant linear epitopes from SARS-CoV-2 patient plasma. *PLoS One* **2020**, *15*, e0238089, doi:10.1371/journal.pone.0238089.
18. Yi, Z.; Ling, Y.; Zhang, X.; Chen, J.; Hu, K.; Wang, Y.; Song, W.; Ying, T.; Zhang, R.; Lu, H., et al. Functional mapping of B-cell linear epitopes of SARS-CoV-2 in COVID-19 convalescent population. *Emerg Microbes Infect* **2020**, *9*, 1988-1996, doi:10.1080/22221751.2020.1815591.
19. Poh, C.M.; Carissimo, G.; Wang, B.; Amrun, S.N.; Lee, C.Y.; Chee, R.S.; Fong, S.W.; Yeo, N.K.; Lee, W.H.; Torres-Ruesta, A., et al. Two linear epitopes on the SARS-CoV-2 spike protein that elicit neutralising antibodies in COVID-19 patients. *Nat Commun* **2020**, *11*, 2806, doi:10.1038/s41467-020-16638-2.
20. Li, Y.; Lai, D.Y.; Zhang, H.N.; Jiang, H.W.; Tian, X.; Ma, M.L.; Qi, H.; Meng, Q.F.; Guo, S.J.; Wu, Y., et al. Linear epitopes of SARS-CoV-2 spike protein elicit neutralizing antibodies in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol* **2020**, *17*, 1095-1097, doi:10.1038/s41423-020-00523-5.
21. Li, Y.; Ma, M.L.; Lei, Q.; Wang, F.; Hong, W.; Lai, D.Y.; Hou, H.; Xu, Z.W.; Zhang, B.; Chen, H., et al. Linear epitope landscape of the SARS-CoV-2 Spike protein constructed from 1,051 COVID-19 patients. *Cell Rep* **2021**, *34*, 108915, doi:10.1016/j.celrep.2021.108915.
22. Пичугина. Что ждать от "ЭпиВакКороны". Все о пептидной вакцине против COVID-19. In *РИА-Новости*, 2021.
23. Рыжиков, А.Б.Р., Е. А. Богрянцева, С. В. Усова, Е. Д. Даниленко, Е. А. Нечаева, О. В. Пьянков, О. Г. Пьянкова, А. С. Гудымо, С. А. Боднев, Г. С. Онхонова, Е. С. Слепцова, В. И. Кузубов, Н. Н. Рыднюк, З. И. Гинько, В. Н. Петров, А. А. Моисеева, П. Ю. Торжкова, С. А. Пьянков, Т. В. Трегубчак, Д. В. Антонец, Е. В. Гаврилова, Р. А. Максюттов. Простое слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование безопасности, реактогенности и иммуногенности вакцины «ЭпиВакКорона» для профилактики COVID-19 на добровольцах в возрасте 18–60 лет (фаза I–II). *Инфекция и иммунитет* **2021**, *11*, 283-296, doi:<https://doi.org/10.15789/2220-7619-ASB-1699>.

24. ClinicalTrialNCT04780035. Study of the Tolerability, Safety, Immunogenicity and Preventive Efficacy of the EpiVacCorona Vaccine for the Prevention of COVID-19 ClinicalTrials.gov Identifier NCT04780035. "Vector", S., Ed. March 3, 2021.
25. Матвеева, О. Проблема выбора пептидов для «ЭпиВакКороны» и разбор статьи разработчиков вакцины о клинических испытаниях первой и второй фаз. *Биомолекула* **2021**.
26. Криницкий, А.А. Исследование иммуногенности и потенциальной протективности вакцины «ЭпиВакКорона». *COVID19-PREPRINTS.MICROBE.RU* **2021**, <https://doi.org/10.21055/preprints-3111948>, doi:<https://doi.org/10.21055/preprints-3111948>.
27. Kozlovskaya, L.I.; Pinaeva, A.N.; Ignatyev, G.M.; Gordeychuk, I.V.; Volok, V.P.; Rogova, Y.V.; Shishova, A.A.; Kovpak, A.A.; Ivin, Y.Y.; Antonova, L.P., et al. Long-term humoral immunogenicity, safety and protective efficacy of inactivated vaccine against COVID-19 (CoviVac) in preclinical studies. *Emerg Microbes Infect* **2021**, *10*, 1790-1806, doi:10.1080/22221751.2021.1971569.
28. Mishra, S.; Mindermann, S.; Sharma, M.; Whittaker, C.; Mellan, T.A.; Wilton, T.; Klapsa, D.; Mate, R.; Fritzsche, M.; Zambon, M., et al. Changing composition of SARS-CoV-2 lineages and rise of Delta variant in England. *EClinicalMedicine* **2021**, *39*, 101064, doi:10.1016/j.eclinm.2021.101064.
29. Rella, S.A.; Kulikova, Y.A.; Dermitzakis, E.T.; Kondrashov, F.A. Rates of SARS-CoV-2 transmission and vaccination impact the fate of vaccine-resistant strains. *Sci Rep* **2021**, *11*, 15729, doi:10.1038/s41598-021-95025-3.
30. Brown, C.M.; Vostok, J.; Johnson, H.; Burns, M.; Gharpure, R.; Sami, S.; Sabo, R.T.; Hall, N.; Foreman, A.; Schubert, P.L., et al. Outbreak of SARS-CoV-2 Infections, Including COVID-19 Vaccine Breakthrough Infections, Associated with Large Public Gatherings - Barnstable County, Massachusetts, July 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* **2021**, *70*, 1059-1062, doi:10.15585/mmwr.mm7031e2.
31. Chia, P.Y.; Xiang Ong, S.W.; Chiew, C.J.; Ang, L.W.; Chavatte, J.-M.; Mak, T.-M.; Cui, L.; Kalimuddin, S.; Chia, W.N.; Tan, C.W., et al. Virological and serological kinetics of SARS-CoV-2 Delta variant vaccine-breakthrough infections: a multi-center cohort study. *medRxiv* **2021**, 10.1101/2021.07.28.21261295, 2021.2007.2028.21261295, doi:10.1101/2021.07.28.21261295.
32. Bian, L.; Gao, Q.; Gao, F.; Wang, Q.; He, Q.; Wu, X.; Mao, Q.; Xu, M.; Liang, Z. Impact of the Delta variant on vaccine efficacy and response strategies. *Expert Rev Vaccines* **2021**, 10.1080/14760584.2021.1976153, 1-9, doi:10.1080/14760584.2021.1976153.
33. Lopez Bernal, J.; Andrews, N.; Gower, C.; Gallagher, E.; Simmons, R.; Thelwall, S.; Stowe, J.; Tessier, E.; Groves, N.; Dabrera, G., et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *N Engl J Med* **2021**, *385*, 585-594, doi:10.1056/NEJMoa2108891.
34. Harder, T.; Kulper-Schiek, W.; Reda, S.; Treskova-Schwarzbach, M.; Koch, J.; Vygen-Bonnet, S.; Wichmann, O. Effectiveness of COVID-19 vaccines against SARS-CoV-2 infection with the Delta (B.1.617.2) variant: second interim results of a living systematic review and meta-analysis, 1 January to 25 August 2021. *Euro Surveill* **2021**, *26*, doi:10.2807/1560-7917.ES.2021.26.41.2100920.
35. Д.Д. Кнорре, Е.Н., С.К. Гарушняц, Г.А. Базыкин. Российский консорциум по секвенированию геномов коронавирусов (CORGI), <http://taxameter.ru/>. 2021.
36. <https://coronavirus-monitor.info/>. Statistics on the spread of coronavirus in Moscow. 2021.
37. Mlcochova, P.; Kemp, S.A.; Dhar, M.S.; Papa, G.; Meng, B.; Ferreira, I.; Datir, R.; Collier, D.A.; Albecka, A.; Singh, S., et al. SARS-CoV-2 B.1.617.2 Delta variant replication and immune evasion. *Nature* **2021**, 10.1038/s41586-021-03944-y, doi:10.1038/s41586-021-03944-y.
38. Barchuk, A.; Skougarevskiy, D.; Koupryanov, A.; Shirokov, D.; Dudkina, O.; Tursun-zade, R.; Sergeeva, M.; Tychkova, V.; Komissarov, A.; Zheltukhina, A., et al. COVID-19 pandemic in Saint

- Petersburg, Russia: combining surveillance and population-based serological study data in May, 2020–April, 2021. *medRxiv* **2021**, 10.1101/2021.07.31.21261428, 2021.2007.2031.21261428, doi:10.1101/2021.07.31.21261428.
39. Grange, Z.; Buelo, A.; Sullivan, C.; Moore, E.; Agrawal, U.; Boukhari, K.; McLaughlan, I.; Stockton, D.; McCowan, C.; Robertson, C., et al. Characteristics and risk of COVID-19-related death in fully vaccinated people in Scotland. *The Lancet* **2021**, DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02316-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02316-3), doi:DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02316-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02316-3).
 40. Hansen, C.H.; Michlmayr, D.; Gubbels, S.M.; Molbak, K.; Ethelberg, S. Assessment of protection against reinfection with SARS-CoV-2 among 4 million PCR-tested individuals in Denmark in 2020: a population-level observational study. *Lancet* **2021**, *397*, 1204-1212, doi:10.1016/S0140-6736(21)00575-4.
 41. Arunachalam, P.S.; Scott, M.K.D.; Hagan, T.; Li, C.; Feng, Y.; Wimmers, F.; Grigoryan, L.; Trisal, M.; Edara, V.V.; Lai, L., et al. Systems vaccinology of the BNT162b2 mRNA vaccine in humans. *Nature* **2021**, *596*, 410-416, doi:10.1038/s41586-021-03791-x.
 42. Wall, E.C.; Wu, M.; Harvey, R.; Kelly, G.; Warchal, S.; Sawyer, C.; Daniels, R.; Hobson, P.; Hatipoglu, E.; Ngai, Y., et al. Neutralising antibody activity against SARS-CoV-2 VOCs B.1.617.2 and B.1.351 by BNT162b2 vaccination. *Lancet* **2021**, *397*, 2331-2333, doi:10.1016/S0140-6736(21)01290-3.
 43. Delbrück, M.; Hoehl, S.; Toptan, T.; Schenk, B.; Grikscheit, K.; Metzler, M.; Herrmann, E.; Ciesek, S. Characterization of the humoral immune response to BNT162b2 in elderly residents of long-term care facilities five to seven months after vaccination. *medRxiv* **2021**, 10.1101/2021.11.09.21266110, 2021.2011.2009.21266110, doi:10.1101/2021.11.09.21266110.
 44. Sjaarda, C.P.; Moslinger, E.; Tozer, K.; Colautti, R.I.; Kheitan, S.; Meurant, R.; Cleaf, S.V.; Ardakani, A.; Bosnjak, O.; Ghaffari, A., et al. Distinct age-specific SARS-CoV-2 IgG decay kinetics following natural infection. *medRxiv* **2021**, 10.1101/2021.08.05.21259465, 2021.2008.2005.21259465, doi:10.1101/2021.08.05.21259465.
 45. Khoury, D.S.; Cromer, D.; Reynaldi, A.; Schlub, T.E.; Wheatley, A.K.; Juno, J.A.; Subbarao, K.; Kent, S.J.; Triccas, J.A.; Davenport, M.P. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* **2021**, *27*, 1205-1211, doi:10.1038/s41591-021-01377-8.
 46. Feng, S.; Phillips, D.J.; White, T.; Sayal, H.; Aley, P.K.; Bibi, S.; Dold, C.; Fuskova, M.; Gilbert, S.C.; Hirsch, I., et al. Correlates of protection against symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* **2021**, 10.1038/s41591-021-01540-1, doi:10.1038/s41591-021-01540-1.
 47. Bergwerk, M.; Gonen, T.; Lustig, Y.; Amit, S.; Lipsitch, M.; Cohen, C.; Mandelboim, M.; Levin, E.G.; Rubin, C.; Indenbaum, V., et al. Covid-19 Breakthrough Infections in Vaccinated Health Care Workers. *N Engl J Med* **2021**, *385*, 1474-1484, doi:10.1056/NEJMoa2109072.
 48. Dimeglio, C.; Herin, F.; Martin-Blondel, G.; Miedouge, M.; Izopet, J. Antibody titers and protection against a SARS-CoV-2 infection. *J Infect* **2021**, 10.1016/j.jinf.2021.09.013, doi:10.1016/j.jinf.2021.09.013.
 49. Letizia, A.G.; Ge, Y.; Vangeti, S.; Goforth, C.; Weir, D.L.; Kuzmina, N.A.; Balinsky, C.A.; Chen, H.W.; Ewing, D.; Soares-Schanoski, A., et al. SARS-CoV-2 seropositivity and subsequent infection risk in healthy young adults: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med* **2021**, *9*, 712-720, doi:10.1016/S2213-2600(21)00158-2.
 50. Aldridge, R.W.; Yavlinisky, A.; Nguyen, V.G.; Eyre, M.T.; Shrotri, M.; Navaratnam, A.M.D.; Beale, S.; Braithwaite, I.; Byrne, T.E.; Kovar, J., et al. Waning of SARS-CoV-2 antibodies targeting the Spike protein in individuals post second dose of ChAdOx1 and BNT162b2 COVID-19 vaccines and

- risk of breakthrough infections: analysis of the Virus Watch community cohort. *medRxiv* **2021**, 10.1101/2021.11.05.21265968, 2021.2011.2005.21265968, doi:10.1101/2021.11.05.21265968.
51. Shrotri, M.; Navaratnam, A.M.D.; Nguyen, V.; Byrne, T.; Geismar, C.; Fragaszy, E.; Beale, S.; Fong, W.L.E.; Patel, P.; Kovar, J., et al. Spike-antibody waning after second dose of BNT162b2 or ChAdOx1. *Lancet* **2021**, *398*, 385-387, doi:10.1016/S0140-6736(21)01642-1.
 52. Bartleson, J.M.; Radenkovic, D.; Covarrubias, A.J.; Furman, D.; Winer, D.A.; Verdin, E. SARS-CoV-2, COVID-19 and the Ageing Immune System. *Nat Aging* **2021**, *1*, 769-782, doi:10.1038/s43587-021-00114-7.
 53. Haas, E.J.; Angulo, F.J.; McLaughlin, J.M.; Anis, E.; Singer, S.R.; Khan, F.; Brooks, N.; Smaja, M.; Mircus, G.; Pan, K., et al. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. *Lancet* **2021**, *397*, 1819-1829, doi:10.1016/S0140-6736(21)00947-8.
 54. De-Leon, H.; Pederiva, F. Using a physical model and aggregate data from Israel to estimate the current (July 2021) efficacy of the Pfizer-BioNTech vaccine. *medRxiv* **2021**, 10.1101/2021.08.10.21261856, 2021.2008.2010.21261856, doi:10.1101/2021.08.10.21261856.
 55. Nordström, P.; Ballin, M.; Nordström, A. Effectiveness of Covid-19 Vaccination Against Risk of Symptomatic Infection, Hospitalization, and Death Up to 9 Months: A Swedish Total-Population Cohort Study. *preprint, Lancet* **2021**.
 56. Tang, P.; Hasan, M.R.; Chemaitelly, H.; Yassine, H.M.; Benslimane, F.M.; Al Khatib, H.A.; AlMukdad, S.; Coyle, P.; Ayoub, H.H.; Al Kanaani, Z., et al. BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 vaccine effectiveness against the SARS-CoV-2 Delta variant in Qatar. *Nat Med* **2021**, 10.1038/s41591-021-01583-4, doi:10.1038/s41591-021-01583-4.
 57. Andrews, N.; Tessier, E.; Stowe, J.; Gower, C.; Kirsebom, F.; Simmons, R.; Gallagher, E.; Chand, M.; Brown, K.; Ladhani, S.N., et al. Vaccine effectiveness and duration of protection of Comirnaty, Vaxzevria and Spikevax against mild and severe COVID-19 in the UK. *medRxiv* **2021**, 10.1101/2021.09.15.21263583, 2021.2009.2015.21263583, doi:10.1101/2021.09.15.21263583.
 58. Pouwels, K.B.; Pritchard, E.; Matthews, P.C.; Stoesser, N.; Eyre, D.W.; Vihta, K.D.; House, T.; Hay, J.; Bell, J.I.; Newton, J.N., et al. Effect of Delta variant on viral burden and vaccine effectiveness against new SARS-CoV-2 infections in the UK. *Nat Med* **2021**, *27*, 2127-2135, doi:10.1038/s41591-021-01548-7.
 59. Tartof, S.Y.; Slezak, J.M.; Fischer, H.; Hong, V.; Ackerson, B.K.; Ranasinghe, O.N.; Frankland, T.B.; Ogun, O.A.; Zamparo, J.M.; Gray, S., et al. Effectiveness of mRNA BNT162b2 COVID-19 vaccine up to 6 months in a large integrated health system in the USA: a retrospective cohort study. *Lancet* **2021**, *398*, 1407-1416, doi:10.1016/S0140-6736(21)02183-8.
 60. Taquet, M.; Dercon, Q.; Harrison, P.J. Six-month sequelae of post-vaccination SARS-CoV-2 infection: a retrospective cohort study of 10,024 breakthrough infections. *medRxiv* **2021**, 10.1101/2021.10.26.21265508, 2021.2010.2026.21265508, doi:10.1101/2021.10.26.21265508.
 61. Goldberg, Y.; Mandel, M.; Bar-On, Y.M.; Bodenheimer, O.; Freedman, L.; Haas, E.J.; Milo, R.; Alroy-Preis, S.; Ash, N.; Huppert, A. Waning Immunity after the BNT162b2 Vaccine in Israel. *N Engl J Med* **2021**, 10.1056/NEJMoa2114228, doi:10.1056/NEJMoa2114228.
 62. CDC. CDC Expands Eligibility for COVID-19 Booster Shots. 2021.
 63. CDC. CDC Expands Eligibility for COVID-19 Booster Shots to All Adults. 2021.
 64. Сарханянц, К. Израиль сделал третью дозу вакцины обязательной для получения COVID-паспорта. *Коммерсант* 3, октября 2021, 2021.

65. Bar-On, Y.M.; Goldberg, Y.; Mandel, M.; Bodenheimer, O.; Freedman, L.; Kalkstein, N.; Mizrahi, B.; Alroy-Preis, S.; Ash, N.; Milo, R., et al. Protection of BNT162b2 Vaccine Booster against Covid-19 in Israel. *N Engl J Med* **2021**, *385*, 1393-1400, doi:10.1056/NEJMoa2114255.
66. Barda, N.; Dagan, N.; Cohen, C.; Hernan, M.A.; Lipsitch, M.; Kohane, I.S.; Reis, B.Y.; Balicer, R.D. Effectiveness of a third dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine for preventing severe outcomes in Israel: an observational study. *Lancet* **2021**, 10.1016/S0140-6736(21)02249-2, doi:10.1016/S0140-6736(21)02249-2.
67. Patalon, T.; Gazit, S.; Pitzer, V.E.; Prunas, O.; Warren, J.L.; Weinberger, D.M. Odds of Testing Positive for SARS-CoV-2 Following Receipt of 3 vs 2 Doses of the BNT162b2 mRNA Vaccine. *JAMA Intern Med* **2021**, 10.1001/jamainternmed.2021.7382, doi:10.1001/jamainternmed.2021.7382.
68. Andrews, N.; Stowe, J.; Kirsebom, F.; Gower, C.; Ramsay, M.; Bernal, J.L. Effectiveness of BNT162b2 (Comirnaty, Pfizer-BioNTech) COVID-19 booster vaccine against covid-19 related symptoms in England: test negative case-control study. *medRxiv* **2021**, 10.1101/2021.11.15.21266341, 2021.2011.2015.21266341, doi:10.1101/2021.11.15.21266341.
69. Flaxman, A.; Marchevsky, N.G.; Jenkin, D.; Aboagye, J.; Aley, P.K.; Angus, B.; Belij-Rammerstorfer, S.; Bibi, S.; Bittaye, M.; Cappuccini, F., et al. Reactogenicity and immunogenicity after a late second dose or a third dose of ChAdOx1 nCoV-19 in the UK: a substudy of two randomised controlled trials (COV001 and COV002). *Lancet* **2021**, *398*, 981-990, doi:10.1016/S0140-6736(21)01699-8.
70. Dolzhikova, I.; Iliukhina, A.; Kovyrshina, A.; Kuzina, A.; Gushchin, V.; Siniavin, A.; Pochtovyi, A.; Shidlovskaya, E.; Kuznetsova, N.; Megeryan, M., et al. Sputnik Light booster after Sputnik V vaccination induces robust neutralizing antibody response to B.1.1.529 (Omicron) SARS-CoV-2 variant. *medRxiv* **2021**, 10.1101/2021.12.17.21267976, 2021.2012.2017.21267976, doi:10.1101/2021.12.17.21267976.
71. <https://t.me/COVID19VaccinesNews/9479>. Telegram group, COVID-19 Vaccine News: 2021. This group is created for medical professionals and enthusiasts who have something to share about the status of the development and clinical/preclinical trials of the COVID-19 vaccines candidates worldwide. August 24, 2021
72. <https://rosstat.gov.ru/compendium/document/13284>. Численность населения Российской Федерации по полу и возрасту. Федеральная служба государственной статистики. 2021.
73. <https://gogov.ru/covid-v-stats/msk>. Coronavirus vaccination statistics.
- Number of people vaccinated against coronavirus in Moscow. 2021.
74. <https://www.gosuslugi.ru/covid-cert/>. State Services Portal (<https://www.gosuslugi.ru/>) Ministry of Communications of Russia. 2021.
75. Инвитро. Данные по пациентам с отрицательными и положительными показателями IgG антител. Available online: https://www.invitro.ru/l/invitro_monitor/ (accessed on
76. Кобак, Д. Избыточная смертность в России по месяцам https://github.com/dkobak/excess-mortality/blob/main/russia_excess_deaths.csv. 2021.
77. Weinberg, G.A.; Szilagyi, P.G. Vaccine epidemiology: efficacy, effectiveness, and the translational research roadmap. *J Infect Dis* **2010**, *201*, 1607-1610, doi:10.1086/652404.
78. Tenny, S.; Hoffman, M.R. Odds Ratio. In *StatPearls*, Treasure Island (FL), 2021.
79. McHugh, M.L. The chi-square test of independence. *Biochem Med (Zagreb)* **2013**, *23*, 143-149, doi:10.11613/bm.2013.018.