

Проявления местной и системной реактогенности вакцин, используемых для вакцинации против новой коронавирусной инфекции

Е. А. Медведева¹, К. А. Зыков², А. А. Плоскирева³, Г. Г. Марьин^{4,5}, О. А. Свитич⁶, Г. Л. Юренев¹, А. А. Кузин⁷, А. Е. Зобов⁷, Д. А. Назаров⁸, И. О. Волынков⁸, А. В. Кубышкин⁹, Т. А. Чеботарева⁴, К. Г. Романова¹⁰

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

²ФГБОУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России, Москва

³ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

⁴ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

⁵Отделение медицинских наук Российской академии наук, Москва

⁶ФГБУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И. И. Мечникова» Российской академии наук, Москва

⁷ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург

⁸ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н. Н. Бурденко» Минобороны России, Москва

⁹ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым

¹⁰ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии» ФМБА России, Москва

РЕЗЮМЕ

Вступление. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) привела не только к пандемии, сопровождавшейся высокой летальностью, большому спросу на применение различных лекарственных препаратов, но и к беспрецедентно быстрому созданию вакцин. С целью снижения темпов распространения инфекции, тяжести течения заболевания, в ряде стран в 2021 году вакцины против COVID-19 получили одобрение для практического применения. Доказано, что вакцины против SARS-CoV-2 являются безопасным и эффективным средством борьбы против этой инфекции. При применении всех видов вакцин могут возникать различные побочные и нежелательные эффекты. Реакции на вакцинацию против COVID-19 обычно слабые или средней силы и, как правило, кратковременны.

Цель обзора. Охарактеризовать основные побочные и нежелательные эффекты, зарегистрированные в течение 20 месяцев после одобрения ВОЗ вакцинации против SARS-CoV-2.

Материалы и методы. Проведен анализ литературы из различных баз данных, включая PubMed, ВОЗ. Ключевыми используемыми терминами при поиске литературы были: коронавирус, SARS-CoV-2, пандемия COVID-19, вакцины, вакцина и побочные и нежелательные эффекты. В обзор включены 38 источников, в том числе исследовательские статьи, клинические испытания и обзоры литературы.

Заключение. Результаты представленного обзора могут быть использованы в качестве дополнительного инструмента при планировании сравнительных исследований эффективности и безопасности вакцинопрофилактики против COVID-19.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: вакцинация, коронавирусная инфекция, нежелательные эффекты, побочные эффекты, SARS-CoV-2, поствакцинальные реакции.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Финансирование данной работы не проводилось.

Manifestations of excessive and systemic reactogenicity of vaccine, requirements for vaccination against new coronavirus infection

Е. А. Medvedeva¹, К. А. Zыkov², А. А. Ploskireva³, G. G. Maryin^{4,5}, О. А. Svitich⁶, G. L. Yurenev¹, А. А. Kuzin⁷, А. Е. Zobov⁷, D. А. Nazarov⁸, I. O. Volynkov⁸, А. V. Kubyshekin⁹, T. A. Chebotareva⁴, K. G. Romanova¹⁰

¹Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A. I. Evdokimov, Moscow, Russia

²Research Institute of Pulmonology, Moscow, Russia

³Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

⁴Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

⁵Department of Medical Sciences of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

⁶Scientific and Research Institute for Vaccines and Sera n.a. I. I. Mechnikov, Moscow, Russia

⁷Military Medical Academy n.a. S. M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

⁸Main Military Clinical Hospital n.a. academician N. N. Burdenko of the Ministry of Defense of Russia, Moscow, Russia

⁹Crimean Federal University n.a. V. I. Vernadsky, Simferopol, Republic of Crimea

¹⁰National Medical Research Center for Otorhinolaryngology, Moscow, Russia

SUMMARY

Introduction. The new coronavirus infection (COVID-19) has led not only to a pandemic accompanied by high mortality, a great demand for the use of various drugs, but also to an unprecedented rapid development. In order to reduce the rate of infection spread and the severity of the course of the disease, COVID-19 vaccines were approved for practical use in a number of countries in 2021. Vaccines against SARS-CoV-2 have been proven to be safe and effective against this infection. However, with all types of vaccines, various side and unwanted effects may occur. Reactions to COVID-19 vaccination are usually mild to moderate and are usually short-lived.

Objective. To characterize the main adverse and adverse effects reported within 20 months of WHO approval of SARS-CoV-2 vaccination.

Materials and methods. Literature was analyzed from various databases, including PubMed, WHO. The key terms used in the literature search were: coronavirus, SARS-CoV-2, COVID-19 pandemic, vaccines, vaccine, and adverse and adverse effects. The review includes 38 sources, including research articles, clinical trials, and literature reviews.

Conclusions. The results of the presented review can be used as an additional tool in planning comparative studies of the efficacy and safety of vaccine prevention against COVID-19.

KEYWORDS: vaccination, coronavirus infection, adverse effects, side effects, SARS-CoV-2.

CONFLICT OF INTEREST. The authors report no conflict of interest.

Funding. This work was not funded.

Введение

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) занимают лидирующее место по заболеваемости населения в мире. Появление нового варианта коронавируса SARS-CoV-2 в декабре 2019 года и его быстрое распространение привели к возникновению пандемии, проявления которой регистрируются и в настоящее время. За практически трехлетний период существования новой коронавирусной инфекции выявлено огромное количество адаптивных мутаций в вирусном геноме, изменивших патогенный потенциал вируса COVID-19 и пережиты многочисленные волны вспышек [1–13]. Одновременно с появлением новой коронавирусной инфекции отмечено изменение этиологической структуры циркулирующих возбудителей ОРВИ, существенно затрудняющее возможность формирования прогнозов развития эпидемиологической ситуации [6, 7].

В динамике наблюдения за новой коронавирусной инфекцией научным сообществом был установлен ряд ее отличительных особенностей: способность к быстрой и множественной мутации с появлением вариативных штаммов, высокая контагиозность, возможность длительной циркуляции в организме иммунокомпрометированных людей, особенности клиники и тяжести течения в зависимости от коморбидного фона вакцинированного, отсутствие ожидаемой длительной эффективности от вакцинации [1–10, 13–15]. Одним из важных вопросов, стоящих перед медицинским научным сообществом, являются вопросы о продолжающихся мутациях SARS-CoV-2, направленность этих мутаций и взаимоотношение вируса с организмом человека и то, в какой степени применение существующих вакцин может помочь организму противостоять появившимся генетическим вариантам [3]. С целью снижения распространения новой коронавирусной инфекции Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендовала массовую иммунизацию. На момент 03.10.2022 установлено, что 68% населения

мира получили по крайней мере одну дозу вакцины против COVID-19, в том числе в странах с низким доходом. Во всем мире было введено 12,75 млрд доз. В настоящее время ежедневно проводится 3,52 млн прививок [8]. В России на 03.10.2022 заявлено о вакцинации 82,85 млн человек (что составило 58,75% проживающих в РФ, в том числе 53,00% завершили протокол вакцинации, а у 5,75% вакцинация проведена частично) [8].

ВОЗ перед научным медицинским сообществом при создании вакцины поставила задачу создания эффективной и безопасной вакцины. Первоначально цель, поставленная в 2020 году, заключалась в достижении эффективной вакциноиндуцированной защиты при однократном введении иммунного препарата [8, 9, 11]. В дальнейшем для поддержки должного уровня иммунного ответа стратегической консультативной группой экспертов (СКГЭ) ВОЗ по иммунизации на совещании 5 октября 2021 года было рекомендовано повторное введение вакцины (ревакцинация) [11]. В марте 2022 года глобальные эксперты ВОЗ рассмотрели имеющиеся фактические данные и пришли к необходимости создания пансарбековирусной вакцины [16].

В рекомендациях ВОЗ в качестве критерия эффективности вакцинации регламентировано: снижение риска тяжелого течения на 30–80% при однократном введении вакцины и до уровня 70–90% при повторном введении; риска возникновения заболевания – на 30–50% при первичной вакцинации и до 70% при повторном введении. Оптимальной длительностью поствакцинального иммунитета ВОЗ приняла срок длительностью 12 месяцев. [11]. Конечной целью создания вакцины против COVID-19 являлось быстрое сдерживание пандемии, спасение жизней, защита систем здравоохранения и восстановление глобальной экономики [11].

Учитывая острую потребность в вакцинах против COVID-19, беспрецедентные финансовые инвестиции

и научное сотрудничество разных стран, были изменены методы разработки вакцин. Так, некоторые этапы процесса исследований и разработок происходили параллельно, сохраняя при этом строгие клинические стандарты и стандарты безопасности. По данным ВОЗ, в некоторых клинических испытаниях одновременно оценивались несколько вакцин [9]. Именно масштаб обязательств по разработке вакцины позволил осуществить это ускоренное развитие. Однако это не делает исследования менее тщательными [9]. В связи с ускоренным выводом вакцин от *SARS-CoV-2* на рынок особую важность приобретает постоянный мониторинг побочных эффектов (ПЭ) применения этих профилактических препаратов.

Цель обзора

Охарактеризовать основные ПЭ и нежелательные эффекты (НЭ), зарегистрированные в течение 20 месяцев после одобрения ВОЗ вакцинации против *SARS-CoV-2*.

Материалы и методы

Проведен анализ литературы из различных баз данных, включая PubMed, ВОЗ. Ключевыми используемыми терминами при поиске литературы были: коронавирус, *SARS-CoV-2*, пандемия COVID-19, вакцина и ПЭ, НЭ. В соответствии с заданными поисковыми запросами (с января 2021 по октябрь 2022 года) было получено 31 189 статей, публикаций, освещающих вакцинопрофилактику COVID-19, – 3115. В работе не использовались результаты исследований, в которых сообщалось исключительно об иммуногенности вакцины против COVID-19, а также данные, представленные только в абстрактной форме, экологические исследования и исследования по анализу математического моделирования. Из обзора были исключены статьи, в которых результаты были представлены одним и тем же набором данных. В то же время в обзоре использовали все статьи, которые содержали уникальные точки данных для вакцины, исследуемой популяции или статуса вакцинации, а также обзоры, содержащие данные по частоте ПЭ и НЭ в разных популяциях. Таким образом, в данный обзор было включено 38 документов, включая исследовательские статьи, данные о клинических испытаниях и обзоры литературы.

Результаты

Согласно имеющейся в настоящее время литературе, вакцины на основе мРНК (BNT162b2 [Pfizer-BioNTech] и mRNA-1273 [Moderna]) и вакцины на основе векторов (Ad26.COVS.2 [Johnson & Johnson] и ChAdOx1-S [Oxford-AstraZeneca]) были первоначально разработаны для использования вакцин в различных географических районах, одобрены для использования в Европе, Австралии и США. Позже была одобрена вакцина на основе субъединицы S-белка (NVX-CoV2373 [Novavax]) в основном для использования в качестве бустерной вакцины, Sinovac-вакцина (также известная как Sinopharm) и Спутник V на основе векторов аденовируса, которые использовались преимущественно в России и Южной Америке, тогда как вакцины, содержащие адъювант

с инактивированным цельным вирусом (CoronaVac [Sinovac Biotech], BBIBP-CorV [Sinopharm] и Covaxin [Bharat Biotech]) были впервые одобрены в Азии и Южной Америке, а в последующем использовались на всех этих континентах. 24 июня 2022 года Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) предоставило полное разрешение на продажу цельновирусной инактивированной адъювантной вакцины VLA2001 (Valneva), которая является первой инактивированной вакциной, одобренной для использования в Европе и дополнительно одобренной в Великобритании, Объединенных Арабских Эмиратах и Бахрейне [18].

К настоящему моменту в мире создано и используется 44 вакцины, девять из которых имеют подтвержденный уровень безопасности и эффективности и разрешены к применению ВОЗ [8, 9]. Еще 35 вакцин получили разрешение к использованию с целью экстренного применения от национальных регуляторных органов в различных государствах мира [9], в то время как общее количество кандидатных вакцин в мире было более 200. Из них по меньшей мере у 52 кандидатных вакцин изучена клиническая эффективность и безопасность с участием здоровых добровольцев [8, 9].

На конец сентября 2022 года в реестре зарегистрированных ВОЗ вакцин фигурируют три препарата из Российской Федерации (РФ): Sputnik V (Russian Direct Investment Fund), полностью не завершившая регистрацию ВОЗ (ожидает проверку представленных данных), Vaccine R-COVI (R-PHARM, об эффективности которой отсутствуют данные в реестре ВОЗ) и EpiVacCorona (Vector State Research Centre of Virology and Biotechnology), не завершившая регистрацию в ВОЗ [9]. Вакцины против COVID-19, включенные в список ВОЗ для экстренного применения, обеспечивают различные уровни защиты от инфекции [9].

Согласно современным данным, вакцины против COVID-19 эффективны для предотвращения серьезных заболеваний, госпитализаций и летальных исходов от всех существующих геновариантов вируса. Однако они менее эффективны для защиты от инфекции, вызванной новой мутацией вируса, чем для более ранних генетических вариантов. В настоящее время тысячи ученых по всему миру изучают эпидемиологическую эффективность вакцинации при циркуляции новых геновариантов вируса [3, 9, 11]. Медицинским сообществом обсуждаются тревожные сигналы, касающиеся возможных непредсказуемых мутаций, связанных с коронавирусом, и возможности снижения эффективности существующих вакцин. Несмотря на необычайную скорость разработки и продолжающиеся усилия по совершенствованию вакцин против COVID-19 и охвату массовой вакцинацией, появление новых вариантов штаммов *SARS-CoV-2* угрожает свести на нет значительный прогресс, достигнутый к настоящему времени в ограничении распространения *SARS-CoV-2* [12].

Большинство вакцин против COVID-19 одобрены только для применения у взрослых в возрасте 18 лет и старше. В настоящее время рядом стран выдано

разрешение на экстренное применение вакцин у детей. Так, Pfizer-BioNTech BNT162b2 и Moderna mRNA-1273 получили разрешение на применение в возрастных группах от 6 месяцев и старше. Завершены клинические испытания с участием детей в возрасте от 3 лет двух инактивированных вакцин (Sinovac-CoronaVac и BBIBP-CorV). Эти препараты были одобрены китайскими властями к использованию у возрастной категории 3–17 лет. Несмотря на то, что вакцины против COVID-19, такие как CoronaVac, Novavax и BBIBP-CorV, разрешены ВОЗ к применению у взрослых, тем не менее они еще не получили разрешение ВОЗ для использования у детей. Коваксин, адъювантная инактивированная вакцина, разработанная компанией Bharat, была одобрена в Индии к использованию в возрасте 12–17 лет, но также еще не получила разрешения ВОЗ для этой когорты. Несколько других вакцин против COVID-19, еще не включенных в список ВОЗ для экстренного применения, получили разрешение для детей в разных странах [11, 16]. В ноябре 2021 года в России была зарегистрирована комбинированная векторная вакцина Гам-КОВИД-Вак-М (Спутник-М), предназначенная к использованию у подростков в возрасте от 12 до 17 лет включительно. В настоящее время в России идет клиническое исследование с ее участием [5].

В РФ зарегистрированы к использованию для специфической профилактики COVID-19 следующие вакцины [5]:

1. Гам-КОВИД-Вак – комбинированная векторная вакцина для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом *SARS-CoV-2*. Вакцина получена биотехнологическим путем, при котором не используется патогенный для человека вирус *SARS-CoV-2*. Препарат состоит из двух компонентов: компонент I и компонент II. В состав компонента I входит рекомбинантный аденовирусный вектор на основе аденовируса человека 26-го серотипа, несущий ген белка S-вируса *SARS-CoV-2*, в состав компонента II входит вектор на основе аденовируса человека 5-го серотипа, несущий ген белка S вируса *SARS-CoV-2* [5];
2. Гам-КОВИД-Вак-Лио – комбинированная векторная вакцина для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой *SARS-CoV-2*. Вакцина получена биотехнологическим путем, при котором не используется патогенный для человека вирус *SARS-CoV-2*. Препарат состоит из двух компонентов: компонент I и компонент II. В состав компонента I входит рекомбинантный аденовирусный вектор на основе аденовируса человека 26 серотипа, несущий ген белка S-вируса *SARS-CoV-2*, в состав компонента II входит вектор на основе аденовируса человека 5 серотипа, несущий ген белка S вируса *SARS-CoV-2* [10];
3. КовиВак – вакцина коронавирусная инактивированная цельновирионная концентрированная очищенная. Вакцина представляет собой очищенную концентрированную суспензию коронавируса *SARS-CoV-2* штамм AYDAR-1, полученный путем репродукции в перевиваемой культуре клеток линии Vero, инактивированного бета-пропиолактоном [5];
4. Конвасэл – вакцина субъединичная рекомбинантная для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом *SARS-CoV-2*. В состав вакцины входит рекомбинантный нуклеокапсидный белок вируса *SARS-CoV-2*, полученный в *Escherichia coli*, и смесь вспомогательных веществ (сквалан (D, L)- α -токоферол, полисорбат 80) [5];
5. Спутник Лайт – векторная вакцина для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом *SARS-CoV-2*. Вакцина получена биотехнологическим путем, при котором не используется патогенный для человека вирус *SARS-CoV-2*. В состав препарата входит рекомбинантный аденовирусный вектор на основе аденовируса человека 26 серотипа, несущий ген белка S вируса *SARS-CoV-2* [5];
6. ЭпиВакКорона – вакцина на основе пептидных антигенов для профилактики COVID-19. Вакцина представляет собой химически синтезированные пептидные антигены 1, 2, 3 белка S вируса *SARS-CoV-2*, конъюгированные с белком-носителем и адсорбированные на алюминийсодержащем адъюванте (алюминия гидроксиде) [5];
7. ЭпиВакКорона-Н – вакцина на основе пептидных антигенов для профилактики COVID-19. Вакцина представляет собой химически синтезированные белки, конъюгированные на белок-носитель и адсорбированные на алюминийсодержащем адъюванте (алюминия гидроксиде) [10].

В России также R-PHARM производится для экспорта по лицензии британской фармацевтической компании AstraZeneca и Оксфордского университета незарегистрированная к использованию в РФ вакцина «Р-Кови» – рекомбинантная векторная вакцина для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом *SARS-CoV-2*. В состав препарата входит рекомбинантный аденовирусный вектор на основе аденовируса человека ChAdOx1-серотипа, несущий ген белка S вируса *SARS-CoV-2* [9, 14].

Прививка против COVID-19 внесена в национальный календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям (приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 09.12.2020 № 1307н). Прививочная кампания, направленная на снижение распространения новой коронавирусной инфекции, в России стартовала в декабре 2020 года [5]. В январе 2021 года началась массовая вакцинация – для всех категорий граждан, в том числе сотрудников медицинских организаций, признанных ВОЗ наиболее уязвимой категорией, имеющих более высокий риск заражения в связи с тем, что они чаще других контактируют с источниками коронавирусной инфекции, подвергаясь массивной вирусной нагрузке [15, 18, 19].

Передача респираторных вирусов в стенах медицинских учреждениях недооценена [4, 20]. Исторически в здравоохранении не уделено должное внимание рискам внутрибольничного и внутриполиклинического распространения респираторной вирусной

инфекции [20]. В Кокрановском систематическом обзоре 2020 года была выявлена неоднородность исследований по борьбе с респираторными вирусами и слабость доказательств, подтверждающих использование контактных и воздушно-капельных мер предосторожности [20]. Доказательства аэрозольной передачи *SARS-CoV-2* в настоящее время стали намного яснее. Вирус *SARS-CoV-2* способен сохраняться в воздухе более 3 часов и еще дольше на различных поверхностях, находящихся в медицинских организациях [21, 22]. В больничных палатах были выявлены частицы вирусов размером менее 1 мкм [23]. Это говорит о том, что стандартные меры предосторожности при воздушно-капельном распространении, вероятно, недостаточны для предотвращения передачи инфекции. При кашле и чихании образуется турбулентное облако плавучего газа с взвешенными каплями различного размера, при этом только более крупные капли (более 100 мкм) следуют по баллистической траектории и обнаруживаются в пределах 2 метров от источника [4, 23]. Заражение может происходить после вдыхания аэрозолей, которые накапливаются при дыхании и разговоре в плохо проветриваемых помещениях. В ряде работ показано, что потенциально инфекционные вирусные частицы способны рассеиваться более чем на 2 метра, а в случае, если их размер менее 100 мкм, – на расстояние более 6 метров [22, 24].

В медицинских организациях передача аэрозоля приобретает большее значение из-за сочетания нескольких факторов, включая условия в помещении с переменной скоростью воздухообмена, присутствие пациентов с респираторной инфекцией, в том числе часто кашляющих и чихающих, имеющих повышенную температуру тела, при которой возрастает частота дыхания (источники инфекции). Данные факторы, как было показано в ряде работ, связаны с существенным повышением образования аэрозольных частиц [4]. Фактически при кашле выделяется больше аэрозольных вирусных частиц, чем при интубации трахеи [25]. Нередко значительная концентрация вируса наблюдается среди поступивших пациентов с COVID-19 в стационар и обратившихся на амбулаторный прием [4, 21–25]. Данные из серии случаев заболевания у медицинских работников свидетельствуют о том, что меры предосторожности при контакте и капельном заражении недостаточны для предотвращения заражения [26]. Инфицированный медицинский сотрудник может в последующем стать источником для распространения инфекции. В связи с чем особенно актуальна специфическая вакцинация медицинских работников.

На сегодняшний день существуют достаточное количество зарубежных публикаций, в которых представлены данные об эффективности и НЭ вакцин от COVID-19 [3, 11, 13, 16, 17, 27–30]. Под термином НЭ принято понимать связанные во времени события, которые могут быть вызваны вакциной или могут быть случайными и несвязанными с вакцинацией [31]. ПЭ вакцинации – неблагоприятный или непреднамеренный

признак, симптом или заболевание, изменения в лабораторных данных, возникшие на фоне применения вакцинации, имеющие достаточные научные доказательства того, что неблагоприятное событие для здоровья было вызвано вакцинацией. ПЭ могут быть связаны с дефектами качества продукции, ошибками при вакцинации и реакциями, связанными с тревогой, в дополнение к тем, которые связаны с присущими вакцине свойствами [31]. Как правило, поствакцинальные реакции на различные виды вакцин, используемых в разных странах, в том числе России, протекают в легкой или среднетяжелой форме, они кратковременны и зачастую исчезают самостоятельно без лечения [2, 11, 16, 17, 27–33]. К легким или несерьезным НЭ отнесены: повышение температуры, ощущение озноба, слабость, боль в мышцах и суставах, преходящие сенсорные симптомы и головная боль, диспепсические проявления, катаральные проявления со стороны верхних дыхательных путей [2, 11, 16, 17, 27–33]. Эти побочные реакции являются наиболее часто описываемыми побочными эффектами в большинстве отчетов [11, 16, 17, 27–31]. Вакцины против COVID-19 могут вызывать легкие ПЭ после первой или второй дозы, включая боль, покраснение или припухлость в месте прививки, зуд [11, 16, 27].

Тем не менее в литературе описаны редкие серьезные и неожиданные поствакцинальные осложнения. К ним относятся: возникновение неврологических симптомов – синдром Гийена – Барре, паралича Белла (паралич лицевого нерва), другие невропатии, энцефалит, менингит, миелит, аутоиммунные расстройства и нарушения мозгового кровообращения, рассеянный склероз [2]; угнетение роста крови – вакциноиндуцированная тромбоцитопения (ВИТТ) и тромбоз церебральных венозных синусов (ЦВСТ), аллергические реакции вплоть до анафилактического шока [16, 27, 28, 34, 35].

Редкие случаи ВИТТ и ЦВСТ после вирусных векторных вакцин (вакцина ChAdOx1 nCoV-19, вакцина Ad26.COV2) возникали в течение недели после первой дозы вакцинации (диапазон 4–19 дней). Самым распространенным симптомом данных патологий была головная боль. О внутримозговом кровоизлиянии и (или) субарахноидальном кровоизлиянии сообщалось у 49% пациентов. Среди 49 пациентов с CVST по меньшей мере 19 (39%) пациентов умерли из-за осложнений CVST и ВИТТ. При этом следует отметить, что ранняя диагностика и быстрое начало лечения могут помочь обеспечить пациентам более благоприятный неврологический исход [34, 35].

Повышенный риск тромбоза церебральных венозных синусов, который первоначально был связан с вакциной Oxford-AstraZeneca, является примером редкого и серьезного неблагоприятного неврологического осложнения. Еще одним опасным неврологическим осложнением, о котором уже сообщалось в клиническом исследовании Oxford-AstraZeneca, является поперечный миелит, диагностированный в двух случаях в группе использования вакцины [30].

Риск тромбоза с синдромом тромбоцитопении выше при введении вакцины, содержащей аденовирусный переносчик, хотя и был в целом низким, был выше у молодых людей по сравнению с пожилыми людьми. При этом следует отметить, что данные о риске возникновения тромбоцитопении у лиц до 18 лет в литературе отсутствуют [16, 33].

В исследованиях фазы II–III с участием детей при изучении применения вакцин мРНК установлено, что эффективность, иммуногенность и безопасность у детей были аналогичными или показали лучшие результаты по сравнению со взрослыми [16]. Во время испытаний фазы III у детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет применение вакцины было безопасным, но размер выборки был слишком мал, чтобы выявить редкие случаи ПЭ и НЭ [30]. В клинических исследованиях авторы сообщали об очень редком серьезном НЭ – миокардите/перикардите. Случаи миокардита/перикардита чаще встречались у молодых мужчин (16–24 лет) и после второй дозы вакцины по сравнению с пожилыми людьми, а также детьми. Эти случаи миокардита и перикардита обычно возникали в течение нескольких дней после вакцинации и обычно протекали в легкой форме, поддавались консервативному лечению, были менее тяжелыми и имели лучшие исходы, чем классический миокардит или перикардит, связанный с COVID-19. Риск возникновения миокардита/перикардита, ассоциированного с инфекцией *SARS-CoV-2*, был выше, чем риск после вакцинации [16, 32]. В октябре 2021 года Глобальный консультативный комитет по безопасности вакцин пришел к выводу, что преимущества в снижении числа госпитализаций и смертей, связанных с COVID-19, опосредованных применением во всех возрастных группах вакцин на основе мРНК, перевешивают риски НЭ и ПЭ [11, 16].

Однако сравнительная информация о достоинствах и недостатках вакцин в настоящее время недоступна. В связи с чем крайне трудно определить, какая вакцина является наиболее оптимальной с точки зрения профилактики COVID-19 (принимая во внимание уровень эффективности, ПЭ, а также баланс между ними). Современные технологии, такие как биоинформатика или разработка вакцин на основе мРНК, дают многообещающие результаты с учетом возникающих пандемий. Среди преимуществ этих методов – ускорение идентификации геномов и эпитопов микроорганизмов, а затем предоставление инструмента для быстрого и эффективного создания вакцин [3].

По данным Meo *et al.* (2021), сообщалось о появлении аллергических симптомов после введения вакцины Pfizer/BioNTech и Moderna. Вакцины против COVID-19 способны вызывать легкие незначительные НЭ после первой или второй дозы: боль, покраснение или отек, зуд в месте инъекции, общий зуд кожи, повышение температуры тела, усталость, головную боль, мышечные боли, боль в суставах, тошноту, рвоту, а также в редких случаях они могут вызывать анафилактический шок. Вероятность ПЭ у вакцины Pfizer/BioNTech ниже по сравнению с вакциной Moderna; однако вакцину Moderna, по сравнению

с вакциной Pfizer, легче транспортировать и хранить, поскольку она менее чувствительна к температуре [27]. Аналогичные результаты были получены в испанском исследовании ($n = 733$), авторы которого сопоставили три вакцины – Pfizer/BioNTech, AstraZeneca и Moderna [28]. С учетом дозы ПЭ встречались чаще при введении первой дозы AstraZeneca и второй дозы Pfizer. Проявления местной и системной реактогенности после третьей дозы вакцин против COVID-19 были аналогичны таковым после второй дозы [28].

В китайском исследовании ($n = 235$) оценили эффективность и безопасность четырех вакцин в течение 6 месяцев наблюдения (вакцины ChAdTS-S, RQ3013, ZR202-CoV, CoronaVac). Установлено, что любые НЭ в месте инъекции или системные ПЭ, о которых сообщалось в течение 14 дней после вакцинации, чаще всего наблюдались у RQ3013 (47/47, 100%), за ними следовали вакцина ZR202-CoV (46/47, 97,9%) и ChAdTS-S (43/48, 89,6%), а затем CoronaVac (37/46, 80,4%) и плацебо (21/47, 44,7%). Более 90% ПЭ были I степени (легкой) или II степени (умеренной) с типичным временем разрешения в течение 3 дней. При исследовании вакцины авторы не сообщали о нежелательных явлениях IV степени или серьезных НЭ [29].

В проспективном обсервационном исследовании ($n = 627383$) C. Menni *et al.* (2021) оценили системные и местные ПЭ у вакцинированных лиц в течение 8 дней после процедуры иммунизации лиц с помощью анализа результатов опроса через приложение для изучения симптомов COVID-19. Респонденты из Великобритании получили одну или две дозы вакцины BNT162b2 или одну дозу вакцины ChAdOx1. Системные ПЭ были зарегистрированы у 13,5% (38 155 из 282 103) пациентов после первой дозы BNT162b2, у 22,0% (62 16 из 28 207) после второй дозы BNT162b2, у 33,7% (116 473 из 345 280) после комбинированного последовательного использования двух вакцин – BNT162b2 и ChAdOx1. О местных ПЭ (отек, боль, зуд, жжение, гиперемия, петехии в месте инъекции) сообщили 71,9% (150 023 из 208 767) людей после первой дозы BNT162b2, 68,5% (9025 из 13 179) после второй дозы BNT162b2 и 58,7% (104 282 из 177 655) последовательной комбинированной вакцинации. Системные НЭ (головная боль, температура, артралгии, миалгии, озноб, диспепсические проявления) встречались чаще (в 1,6 раза после первой дозы ChAdOx1 nCoV-19 и в 2,9 раза после первой дозы BNT162b2) у лиц с предшествующей инфекцией *SARS-CoV-2*, чем у лиц без известной информации о перенесенной инфекции в прошлом. Местные ПЭ также регистрировали чаще у лиц, ранее перенесших COVID-19, чем у не болевших респондентов в прошлом (в 1,4 раза после первой дозы ChAdOx1 nCoV-19 и в 1,2 раза после первой дозы BNT162b2). Значительное снижение риска заражения наблюдалось начиная с 12 дней после первой дозы, достигнув 60% (95% ДИ: 49–68) для ChAdOx1 nCoV-19 и 69% (66–72) для BNT162b2 через 21–44 дня и 72% (63–79) для BNT162b2 через 45–59 дней [30].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы, проведенном в 25 больницах и поликлиниках Москвы с участием 21 977 добровольцев старше 18 лет установлено, что у вакцинированных Спутником V (Гам-Ковид-Вак) ($n = 16\,501$) наиболее частыми НЭ были гриппоподобные заболевания, реакции в месте инъекции, головная боль и астения. Большинство зарегистрированных НЭ (7485 [93,00%] из 7966) были I степени; 451 – II степени (6,60%) и 30 – III степени (0,38%). В исследовании было зарегистрировано 122 редких НЭ (91 в группе вакцинации и 31 в группе плацебо). Анализ серьезных ПЭ показал, что они не были связаны с вакцинацией. После введения первой дозы эффективность (основанная на титре антительного ответа) составила 73,6% ($p = 0,048$), затем после 21 дня эффективность составила 100% [31].

В исследовании, проведенном среди пользователей Telegram, вакцинированных Спутником V (Гам-Ковид-Вак) ($n = 11\,515$), оценили НЭ, такие как лихорадка, боль, озноб, усталость, тошнота и рвота, головная боль, бессонница, увеличение лимфатических узлов, эритема, зуд, отек и диарея [31]. Авторы установили, что респонденты жаловались в основном на боль в месте инъекции (5461 / 47,43%), лихорадку (5363 / 46,57%), усталость (3862 / 33,54%) и головную боль (2855 / 24,79%). Женщины сообщали о большем количестве НЭ, чем мужчины (в 1,2 раза, $p < 0,001$). Кроме того, НЭ после введения первой дозы было больше, чем после второй (в 1,1 раза, $p < 0,001$) и количество НЭ уменьшалось с возрастом ($r = 0,05$ в год, $p < 0,001$). Результаты также показали, что НЭ, возникшие после введения Спутника V, были сопоставимы с реакциями на введение других векторных вакцин и регистрировались реже, чем на вакцины с мРНК. Пожилые пользователи Telegram сообщили о значительно большем количестве (в среднем в 5,6 раза) системных НЭ, чем их сверстники, согласно результатам клинических испытаний фазы III, опубликованных в *The Lancet* [36]. Тем не менее перечень НЭ, о которых сообщали респонденты в Telegram, соответствовали (корреляция Пирсона $r = 0,94$, $p = 0,02$) данным аргентинского постмаркетингового реестра НЭ [31]. Авторы показали, что реакция на другие вакцины против COVID-19 зависит от того, была ли вакцинация первой или второй дозой (если применимо). Например, НЭ при введении вакцин с мРНК, как правило, были сильнее после введения второй дозы [31]. Напротив, НЭ в ответ на векторные вакцины, как правило, были более мягкими при введении второй дозы [31, 37, 39]. В отношении вакцины Спутник V, это различие может быть связано с тем, что в каждой дозе используется разный вектор, что может привести к разным реакциям [31].

В сравнительном когортном эпидемиологическом исследовании коллективного иммунитета против COVID-19 среди разных групп военнослужащих ($n = 497$) впервые показана хорошая переносимость вакцины Спутник V у переболевших лиц, поскольку доля кратковременных общих и местных реакций не превышала 0,7%, а серьезные НЭ и ПЭ после иммунизации не регистрировались [38].

Согласно исследованию (2021), проведенному НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Минобрнауки России ($n = 100$ человек, получивших полный курс иммунизации вакциной на основе пептидных антигенов ЭпиВакКорона с 4 февраля по 31 мая 2021 года). Определено, что уровень поствакцинальных антител и показатель перенесенного COVID-19 после вакцинации в группе не болевших COVID-19 составил 5,17 КП [3,96; 6,76], а в группе перенесших COVID-19 после вакцинации данный показатель был ниже и составил 4,77 КП [1,97; 11,53]. Переносимость вакцинации оценивалась большинством привитых как хорошая: серьезных НЭ зарегистрировано не было, а побочные проявления после иммунизации имели легкое течение и самостоятельно разрешались в течение 2 суток от момента вакцинации. Наиболее часто ($n = 52$; 52,53%) пациенты жаловались на появление боли в месте введения: при первом введении – 52%, при повторном – 25%. Покраснение в месте инъекций встречалось в 34% и 23% случаев соответственно, локальный отек регистрировали с одинаковой частотой после первой и второй инъекции (2%). Повышение температуры тела до фебрильных цифр в поствакцинальном периоде второй вакцинации отмечалось не более чем у 10,1% привитых ($n = 10$) в сравнении с 3% при введении первой дозы. Привитые лица характеризовали лихорадку чаще всего как хорошо поддающуюся действию жаропонижающих препаратов, продолжительностью не более 2 суток после прививки [39].

В исследовании А. В. Господарик и др. (2022) при участии 120 человек в возрасте от 18 до 60 лет, в анамнезе которых отсутствовала перенесенная инфекция COVID-19, изучили особенности формирования иммунного ответа и безопасность препарата КовиВак. У большинства участников исследования НЭ вакцинации сводились к локальной реакции (боль в месте введения вакцины), и лишь у незначительного числа людей отмечались общая слабость, першение в горле [40, 41].

Таким образом, в Российской Федерации в настоящее время разрешены и используются несколько вакцин против новой коронавирусной инфекции. Ранее опубликованные исследования свидетельствуют о низкой частоте возникновения ПЭ и НЭ вследствие вакцинации против COVID-19. Следует отметить, что опубликованные разработчиками вакцин данные по частоте возникновения НЭ и ПЭ малочисленны и отличаются от мировых исследований по аналогичным иммунным препаратам (вакцинам). Одним из важных показателей вакцинации является баланс «эффективность – безопасность» вакцинации. В связи с чем представляет интерес проведение национальных исследований, направленных на изучение частоты ПЭ и НЭ при использовании различных вакцин у отдельных групп населения, выявление реакций на вакцину в зависимости от данных инфекционного анамнеза о перенесенной до вакцинации инфекции COVID-19, коморбидного фона, пола, возраста и профессии.

Заключение

Обобщая вышесказанное, реализация программы ВОЗ по достижению максимального охвата вакцинацией против COVID-19 является важной частью системы по борьбе с распространением вируса, благодаря которой снижаются тяжесть течения и общая смертность от данной инфекции. Однако, помимо этого, не менее важным вопросом при проведении вакцинации является наличие ПЭ и НЭ, что указывает на необходимость их изучения для достижения максимально персонализированного выбора вакцины с учетом перенесенной ранее инфекции, возраста и профессии. Результаты представленного обзора могут быть использованы в качестве дополнительного инструмента при планировании сравнительных исследований эффективности и безопасности вакцинопрофилактики против COVID-19.

Список литературы / References

- Wilson P, Zumla A. Transmission and prevention of acute viral respiratory tract infections in hospitals. *Curr Opin Pulm Med*. 2019 May; 25 (3): 220–224. DOI: 10.1097/mcp.0000000000000566. PMID: 30730312. =
- Tondo G, Virgilio E, Naldi A, Bianchi A, Comi C. Safety of COVID-19 Vaccines: Spotlight on Neurological Complications. *Life (Basel)*. 2022 Aug 29; 12 (9): 1338. DOI: 10.3390/life12091338. PMID: 36143376; PMCID: PMC 9502976.
- Farnudian-Habibi A, Mirjani M, Montazer V, Aliebrahimi S, Katouzian I, Abdolhosseini S, Rahmani A, Keyvani H, Ostad SN, Rad-Malekshahi M. Review on Approved and Inprogress COVID-19 Vaccines. *Iran J Pharm Res*. 2022 Jan 24; 21 (1): e124228. DOI: 10.5812/ijpr.124228. PMID: 36060923; PMCID: PMC 9420219.
- Wark PA, MacIntyre CR, Bell S, Oliver B, Marks GB. We are not doing enough to prevent the spread of COVID-19 and other respiratory viruses in Australian hospitals. *Med J Aust*. 2021 Aug 16; 215 (4): 152–153. e1. DOI: 10.5694/mja2.51183. Epub 2021 Jul 21. PMID: 34291464; PMCID: PMC 8447400.
- <https://cstопкоронавирус.pcb/news/20210608-1420.html>
- Olsen SJ, Winn AK, Budd AP, Prill MM, Steel J, Midgley CM, Kniss K, Burns E, Rowe T, Foust A, Jasso G, Merced-Morales A, Davis CT, Jang Y, Jones J, Daly P, Gubareva L, Barnes J, Kondor R, Sessions W, Smith C, Wentworth DE, Garg S, Havers FP, Fry AM, Hall AJ, Brammer L, Silk BJ. Changes in Influenza and Other Respiratory Virus Activity During the COVID-19 Pandemic – United States, 2020–2021. *MMWR Morb Mortal Wkly*.
- Киселева И. В., Ларионова Н. В., Григорьева Е. П., Ксенафонтов А. Д., Аль Фаррух М., Руденко Л. Г. Особенности циркуляции респираторных вирусов в пред- и пандемические по гриппу и COVID-19 периоды. *Инфекция и иммунитет*. 2021. № 6. <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-tsirkulyatsii-respiratornyh-virusov-v-pred-i-pandemicheskie-po-grippu-i-covid-19-periody> (дата обращения: 04.10.2022). *Rep*. 2021 Jul 23; 70 (29): 1013–1019. DOI: 10.15585/mmwr.mm7029a1. PMID: 34292924; PMCID: PMC 8297694.
- Kiseleva I. V., Lariovna N. V., Grigoryeva E. P., Ksenafontov A. D., Al Farrukh M., Rudenko L. G. Peculiarities of the circulation of respiratory viruses in pre-and pandemic influenza and COVID-19 periods. *Infection and immunity*. 2021. No. 6. <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-tsirkulyatsii-respiratornyh-virusov-v-pred-i-pandemicheskie-po-grippu-i-covid-19-periody> (date of access: 04.10.2022). *Rep*. 2021 Jul 23; 70 (29): 1013–1019. DOI: 10.15585/mmwr.mm7029a1. PMID: 34292924; PMCID: PMC 8297694.
- Hannah Ritchie, Edouard Mathieu, Lucas Rodés-Guirao, Cameron Appel, Charlie Giattino, Esteban Ortiz-Ospina, Joe Hasell, Bobbie Macdonald, Diana Beltekian and Max Roser (2020). *Coronavirus Pandemic (COVID-19)*. Published online at [OurWorldInData.org](https://ourworldindata.org/coronavirus). Retrieved from: <https://ourworldindata.org/coronavirus> [Online Resource]
- <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines>
- Письмо Минздрава России от 22.12.2021 № 30-4/И/2-21694 «О направлении актуализированных временных методических рекомендаций. Порядок проведения вакцинации против новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Приложение. Временные методические рекомендации. Порядок проведения вакцинации против новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Letter of the Ministry of Health of Russia dated December 22, 2021 No. 30-4/И/2-21694 "On the submission of updated temporary guidelines. The procedure for vaccination against a new coronavirus infection (COVID-19)". Appendix. Temporary guidelines. The procedure for vaccination against a new coronavirus infection (COVID-19).
- WHO target product profiles for COVID-19 vaccines. [Электронный ресурс] <https://www.who.int/publications/m/item/who-target-product-profiles-for-covid-19-vaccines>
- Aleem A, Akbar Samad AB, Slenker AK. Emerging Variants of SARS-CoV-2 And Novel Therapeutics Against Coronavirus (COVID-19). 2022 May 12. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. PMID: 34033342.
- Oberemok V. V., Laikova K. V., Yurchenko K. A., Fomochkina I. I., & Kubysheva A. V. SARS-CoV-2 will continue to circulate in the human population: an opinion from the point of view of the virus-host relationship. *Inflammation research*. 2020, 69 (7), 635–640.
- <https://pharmedprom.ru/news/antikovidnaya-vaktsina-r-kovi-of-astrazene-ca-teper-proizvoditsya-v-rossii-dlya-eksporta/>
- Gómez-Ochoa SA, Franco OH, Rojas LZ, Roguindin PF, Roa-Díaz ZM, Wyssmann BM, Guevara SLR, Echeverría LE, Glisic M, Muka T. COVID-19 in Health-Care Workers: A Living Systematic Review and Meta-Analysis of Prevalence, Risk Factors, Clinical Characteristics, and Outcomes. *Am J Epidemiol*. 2021 Jan 4; 190 (1): 161–175. DOI: 10.1093/aje/kwaa191. Erratum in: *Am J Epidemiol*. 2021 Jan 4; 190 (1): 187. PMID: 32870978; PMCID: PMC 7499478.
- WHO target product profiles for COVID-19 vaccination for children [Электронный ресурс]. <https://www.who.int/news/item/11-08-2022-interim-statement-on-covid-19-vaccination-for-children>
- Geurtsvan Kessel, Corine H et al. Evaluating novel COVID-19 vaccines in the current chapter of the pandemic. *Lancet Infect Dis* 2022 Published Online September 5, 2022 [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(22\)00517-5](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(22)00517-5) SeeOnline. Articles [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(22\)00502-3](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(22)00502-3)
- Ковид-19: самые «болеющие» профессии [Электронный ресурс]. <https://35media.ru/articles/2020/11/17/kovid-19-samye-boleyushhie-professii>. The impact of COVID-19 on health and care workers: A closer look at deaths.
- WHO The impact of COVID-19 on health and care workers: a closer look at deaths. Working paper 1 [Электронный ресурс]. <https://www.who.int/publications/i/item/who-hwf-WorkingPaper-2021.1>
- Jefferson T, Del Mar CB, Dooley L, et al. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; (11): CD 006207.
- an Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 2020; 382: 1564–1567
- Bahl P, Doolan C, de Silva C, et al. Airborne or droplet precautions for health workers treating coronavirus disease 2019? *J Infect Dis* 2020; 10.1093/infdis/jiaa189
- Santaripa JL, Rivera DN, Herrera VL, et al. Aerosol and surface contamination of SARS-CoV-2 observed in quarantine and isolation care. *Sci Rep* 2020; 10: 12732.
- Bourouiba L. Images in clinical medicine: a sneeze. *N Engl J Med* 2016; 375: e15.
- El-Boghdady K, Wong DJN, Owen R, et al. Risks to healthcare workers following tracheal intubation of patients with COVID-19: A prospective international multicentre cohort study. *Anaesthesia* 2020; 75: 1437–1447
- Oksanen L-MAH, Sanmark E, Oksanen S, et al. Healthcare workers high COVID-19 infection rate: the source of infections and potential for respirators and surgical masks to reduce occupational infections [preprint]. *medRxiv* 2020; 18 Aug; 10.1101/2020.08.17.20176842.
- Meo SA, Bukhari IA, Akram J, Meo AS, Klonoff DC. COVID-19 vaccines: comparison of biological, pharmacological characteristics and adverse effects of Pfizer/BioNTech and Moderna Vaccines. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021 Feb; 25 (3): 1663–1669. DOI: 10.26355/eurrev_202102_24877. PMID: 33629336.
- Ríos E, Medrano S, Martínez M, Novella C, Marcos E, Fernández JJ, Delgado-Iribarren A, Culebras E. Analysis of Adverse Effects of COVID-19 Vaccines in Spain following Booster Dose. *Vaccines (Basel)*. 2022 Aug 25; 10 (9): 1397. DOI: 10.3390/vaccines10091397. PMID: 36146475; PMCID: PMC 9504129.
- Yuemiao Zhang, Xupu Ma, Guanghong Yan et al. Immunogenicity, durability, and safety of an mRNA and three platform-based COVID-19 vaccines as a third dose following two doses of CoronaVac in China: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *J. Lancet*. Dec. 2022 Vol.54. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101680>
- Menni C, Klaser K, May A, Polidori L, Capdevila J, Louca P, Sudre CH, Nguyen LH, Drew DA, Merino J, Hu C, Selvaachandran S, Antonelli M, Murray B, Canas LS, Molteni E, Graham MS, Modat M, Joshi AD, Mangino M, Hammers A, Goodman AL, Chan AT, Wolf J, Steves CJ, Valdes AM, Ourselin S, Spector TD. Vaccine side-effects and SARS-CoV-2 infection after vaccination in users of the COVID Symptom Study app in the UK: A prospective observational study. *Lancet Infect Dis*. 2021 Jul; 21 (7): 939–949. DOI: 10.1016/s1473-3099(21)00224-3. Epub 2021 Apr 27. PMID: 33930320; PMCID: PMC 8078878.
- Jarynowski A, Semenov A, Kamiński M, Belik V. Mild Adverse Events of Sputnik V Vaccine in Russia: Social Media Content Analysis of Telegram via Deep Learning. *J Med Internet Res*. 2021 Nov 29; 23 (11): e30529. DOI: 10.2196/30529. PMID: 34662291; PMCID: PMC 8631420.
- Global Advisory Committee on Vaccine Safety: Statement on Myocarditis and Pericarditis. Oct 2021 [Available from: <https://www.who.int/news/item/27-10-2021-gacvs-statement-myocarditis-pericarditis-covid-19-mrna-vaccines-updated>
- Price AM, Olson SM, Newhams MM, Halasa NB, Boom JA, Sahni LC, et al. BNT162b2 Protection against the Omicron Variant in Children and Adolescents. *N Engl J Med*. 2022; 386 (20): 1899–909.
- Shafiq A, Salameh MA, Laswi I, Mohammed I, Mhaimeed O, Mhaimeed N, Mhaimeed N, Paul P, Mushannen M, Elshafee A, Fares A, Holroyd S, Zakaria D. Neurological Immune-Related Adverse Events After COVID-19 Vaccination: A Systematic Review. *J Clin Pharmacol*. 2022 Mar; 62 (3): 291–303. DOI: 10.1002/jcph.2017. Epub 2022 Feb 10. PMID: 34921562.
- Sharifian-Dorche M, Bahmanyar M, Sharifian-Dorche A, Mohammadi P, Nomovi M, Mowla A. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia and cerebral venous sinus thrombosis post COVID-19 vaccination: A systematic review. *J Neurol Sci*. 2021 Sep 15; 428: 117607. DOI: 10.1016/j.jns.2021.117607. Epub 2021 Aug 3. PMID: 34365148; PMCID: PMC 8330139.
- Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, Tukhvatulin AI, Zubkova OV, Dzharullayeva AS, Kovyrshina AV, Lubenets NL, Grousova DM, Erokhova AS, Botikova AG, Izhayeva FM, Popova O, Ozharovskaya TA, Esmagambefov IB, Favorskaya IA, Zrekin DI, Voronina DV, Shcherbinin DN, Semikhin AS, Simakova YV, Tokarskaya EA, Egorova DA, Shmarov MM, Nikitenko NA, Gushchin VA, Smolyarchuk EA, Zryanov SK, Borisevich SV, Naroditsky BS, Gintsburg AL: Gam-COVID-Vac Vaccine Trial Group. 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 Feb 20; 397 (10275): 671–681. DOI: 10.1016/s0140-6736(21)00234-8. Epub 2021 Feb 2. Erratum in: *Lancet*. 2021 Feb 20; 397 (10275): 670. PMID: 33545094; PMCID: PMC 7852454.

37. Shimabukuro TT, Nguyen M, Martin D, DeStefano F. Safety monitoring in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). *Vaccine*. 2015 Aug 26; 33 (36): 4398–405. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.07.035. Epub 2015 Jul 22. PMID: 26209838; PMCID: PMC 4632204.
38. Крюков Е. В., Тришкин Д. В., Иванов А. М. [и др.]. Эпидемиологическое исследование коллективного иммунитета против новой коронавирусной инфекции среди разных групп военнослужащих. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2021. Т. 76. № 6. С. 661–668. Krukov E. V., Trishkin D. V., Ivanov A. M. [and etc.]. An epidemiological study of herd immunity against a new coronavirus infection among different groups of military personnel. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021. V. 76. No. 6. P. 661–668.
39. Намазова-Баранова Л. С., Федосеев М. В., Шахтахтинская Ф. Ч., Калужная Т. А., Солошенко М. А., Толстова С. В., Сельвян А. М., Привалова Т. Е., Тимошкова С. Д., Мельникова А. А., Горелов А. В., Пloskireva A. A., Мустафина И. З., Мелехина Е. В., Усенко Д. В., Понезева Ж. Б., Омарова Х. Г. Эффeктивность и безопасность иммунизации пептидной вакциной для профилактики инфекции, вызванной SARS-CoV-2: проспективное исследование среди медицинских работников. *Вопросы современной педиатрии*. 2022; 21 (2): 83–94. DOI: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i2.2386> Namazova-Baranova L. S., Fedoseenko M. V., Shakhhtakhinskaya F. Ch., Kalyuzhnaya T. A., Soloshenko M. A., Tolstova S. V., Selvyan A. M., Privalova T. E., Timoshkova S. D., Melnikova A. A., Gorelov A. V., Ploskireva A. A., Mustafina I. Z., Melekhina E. V., Usenko D. V., Ponezheva Zh. B., Omarova X. G. Efficacy and

- safety of immunization with a peptide vaccine for the prevention of SARS-CoV-2 infection: a prospective study in healthcare workers. *Questions of modern pediatrics*. 2022; 21 (2): 83–94. DOI: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i2.2386>
40. Беспятых Ю. А., Господарик А. В., Шанский Я. Д. Особенности иммунного ответа у лиц, вакцинированных препаратами «КОВИВАК». *Проблемы медицинской микологии* 2022. Т. 24. № 2. С. 48. Bepatykh Yu. A., Gospodarik A. V., Shansky Ya. D. Features of the immune response in persons vaccinated with 'KOVIVAK' preparations. *Problems of Medical Mycology* 2022. V. 24. No. 2. P. 48.
41. Господарик А. В., Мейдман Е. О., Шанский Я. Д., Беспятых Ю. А. Особенности иммунного ответа у лиц, вакцинированных препаратами «КОВИВАК». В книге: *Материалы научно-практических конференций в рамках VIII Российского конгресса лабораторной медицины (PKLM 2022)*. Сборник тезисов. Москва, 2022. С. 180. Gospodarik A. V., Meidman E. O., Shansky Ya. D., Bepatykh Yu. A. Features of the immune response in persons vaccinated with 'KOVIVAK' preparations. In the book: *Proceedings of scientific and practical conferences within the framework of the VIII Russian Congress of Laboratory Medicine (RKLМ 2022)*. Collection of abstracts. Moscow, 2022, p. 180.

Статья поступила / Received 03.02.23
Получена после рецензирования / Revised 17.02.23
Принята в печать / Accepted 14.04.23

Сведения об авторах

- Медведева Евгения Александровна**, к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии¹. E-mail: evgeniya0103med@yandex.ru. SPIN: 7164–3821. Author ID: 950179. ORCID: 0000–0001–7786–3777
- Зыков Кирилл Алексеевич**, д.м.н., проф., член-корр. РАН, зам. директора по научной и инновационной работе². SPIN: 6269–7990. Author ID: 600343 Scopus: 26538429700. ORCID: 0000–0003–3385–2632
- Пloskireva Antonina Александровна**, д.м.н., проф. РАН, зам. директора по клинической работе³. SPIN: 1364–1257. Author ID: 625678. Scopus AuthorID: 56848285800. ORCID: 0000–0002–3612–1889
- Марьян Герман Геннадьевич**, д.м.н., проф. кафедры эпидемиологии^{4,5}. E-mail: ger-marin@yandex.ru. SPIN: 4205–1746. Author ID: 686015. ORCID: 0000–0003–2179–8421
- Свищ Оксана Анатольевна**, д.м.н., проф., член-корр. РАН, директор⁶. E-mail: svitichoa@yandex.ru. SPIN: 8802–5569. Author ID: 638598. ORCID: 0000–0003–1757–8389
- Юрeвeв Георгий Леонидович**, д.м.н., проф. кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии¹. SPIN: 6449–9694. Author ID: 487460. Scopus: 6506044575. ORCID: 0000–0001–8181–8813
- Кузин Александр Александрович**, д.м.н., проф., полковник медицинской службы, начальник кафедры (общей и военной эпидемиологии)⁷. E-mail: paster-spb@mail.ru. SPIN: 6220–1218. Author ID: 358877. ORCID: 0000–0001–9154–7017
- Зобов Андрей Евгеньевич**, к.м.н., преподаватель кафедры (общей и военной эпидемиологии), подполковник медицинской службы⁷. E-mail: dr.andrey98@yandex.ru. SPIN: 4281–2680. Author ID: 822170. ORCID: 0000–0001–7791–8993
- Назаров Дмитрий Александрович**, зам. главного врача по лечебной работе⁸. SPIN: 8830–3003. Author ID: 1132532
- Волынкoв Игорь Олегович**, начальник санитарно-эпидемиологического отделения⁸. E-mail: gvkgsed@rambler.ru. SPIN: 9936–9140. Author ID: 1089518
- Кубышкин Анатолий Владимирович**, д.м.н., проф., зав. кафедрой общей и клинической патофизиологии, проректор по научной деятельности⁹. Scopus: 7004172980. SPIN: 6797–9631. Author ID: 671210. ORCID: 0000–0002–1309–4005
- Чеботарева Татьяна Алексеевна**, д.м.н., проф., проф. кафедры детских инфекционных болезней⁴. ORCID: 0000–0002–6607–3793
- Романова Ксения Германовна**, врач¹⁰. ORCID: 0000–0002–0099–3036

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва
²ФГБОУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России, Москва
³ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва
⁴ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва
⁵Отделение медицинских наук Российской академии наук, Москва
⁶ФГБУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И. И. Мечникова» Российской академии наук, Москва
⁷ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург
⁸ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н. Н. Бурденко» Минобороны России, Москва
⁹ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым
¹⁰ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии ФМБА России, Москва

Автор для переписки: Медведева Евгения Александровна. E-mail: evgeniya0103med@yandex.ru

Для цитирования: Медведева Е. А., Зыков К. А., Пloskireva A. A., Марьян Г. Г., Свищ О. А., Юрeвeв Г. Л., Кузин А. А., Зобов А. Е., Назаров Д. А., Волынкoв И. О., Кубышкин А. В., Чеботарева Т. А., Романова К. Г. Проявления местной и системной реактогенности вакцин, используемых для вакцинации против новой коронавирусной инфекции. *Медицинский алфавит*. 2023; (11): 35–43. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-11-35-43>.

About authors

- Medvedeva Evgenia A.**, PhD Med, assistant at Dept of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology¹. E-mail: evgeniya0103med@yandex.ru. SPIN: 7164–3821. Author ID: 950179. ORCID: 0000–0001–7786–3777
- Zykov Kirill A.**, DM Sci (habil.), professor, corresponding member of RAS, deputy director for scientific and innovative works². SPIN: 6269–7990, Author ID: 600343 Scopus: 26538429700. ORCID: 0000–0003–3385–2632
- Ploskireva Antonina A.**, DM Sci (habil.), professor of RAS, deputy director for clinical works³. SPIN: 1364–1257. Author ID: 625678 Scopus AuthorID: 56848285800 ORCID: 0000–0002–3612–1889
- Maryin German G.**, DM Sci (habil.), professor at Dept of Epidemiology^{4,5}. E-mail: ger-marin@yandex.ru. SPIN: 4205–1746. Author ID: 686015. ORCID: 0000–0003–2179–8421
- Svitich Oksana A.**, DM Sci (habil.), professor, corresponding member of RAS, director⁶. E-mail: svitichoa@yandex.ru. SPIN: 8802–5569. Author ID: 638598. ORCID: 0000–0003–1757–8389
- Yurenev Georgy L.**, DM Sci (habil.), professor at Dept of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology¹. SPIN: 6449–9694. Author ID: 487460 Scopus: 6506044575 ORCID: 0000–0001–8181–8813
- Kuzin Aleksandr A.**, DM Sci (habil.), professor, colonel of the medical service (General and Military Epidemiology)⁷. E-mail: paster-spb@mail.ru. SPIN: 6220–1218. Author ID: 358877. ORCID: 0000–0001–9154–7017
- Zobov Andrey E.**, PhD Med, lecturer at Dept (General and Military Epidemiology), lieutenant colonel of the medical service⁷. E-mail: dr.andrey98@yandex.ru. SPIN: 4281–2680 Author ID: 822170 ORCID: 0000–0001–7791–8993
- Nazarov Dmitry A.**, deputy chief physician for medical work⁸. SPIN: 8830–3003. Author ID: 1132532
- Volyнков Igor O.**, head of Sanitary and Epidemiological Dept⁸. E-mail: gvkgsed@rambler.ru. SPIN: 9936–9140. Author ID: 1089518
- Kubyshekin Anatoly V.**, DM Sci (habil.), professor, head of Dept of General and Clinical Pathophysiology, vice-rector for research⁹. Scopus: 7004172980. SPIN: 6797–9631. Author ID: 671210. ORCID: 0000–0002–1309–4005
- Chebotareva Tatyana A.**, DM Sci (habil.), professor, professor at Dept of Children's Infectious Diseases⁴. ORCID: 0000–0002–6607–3793
- Romanova Ksenia G.**, physician¹⁰. ORCID: 0000–0002–0099–3036

¹Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A. I. Evdokimov, Moscow, Russia
²Research Institute of Pulmonology, Moscow, Russia
³Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia
⁴Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia
⁵Department of Medical Sciences of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia
⁶Scientific and Research Institute for Vaccines and Sera n.a. I. I. Mechnikov, Moscow, Russia
⁷Military Medical Academy n.a. S. M. Kirov, Saint Petersburg, Russia
⁸Main Military Clinical Hospital n.a. academician N. N. Burdenko of the Ministry of Defense of Russia, Moscow, Russia
⁹Crimean Federal University n.a. V. I. Vernadsky, Simferopol, Republic of Crimea
¹⁰National Medical Research Center for Otorhinolaryngology, Moscow, Russia

Corresponding author: Medvedeva Evgenia A. E-mail: evgeniya0103med@yandex.ru

For citation: Medvedeva E. A., Zykov K. A., Ploskireva A. A., Maryin G. G., Svitich O. A., Yurenev G. L., Kuzin A. A., Zobov A. E., Nazarov D. A., Volyнков I. O., Kubyshekin A. V., Chebotareva T. A., Romanova K. G. Manifestations of reactive and systemic reactivity of vaccine, requirements for vaccination against new coronavirus infection. *Medical alphabet*. 2023; (11): 35–43. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-11-35-43>.

