



Руководство по проведению оценок эффективности вакцин в условиях появления новых вариантов вируса SARS-CoV-2

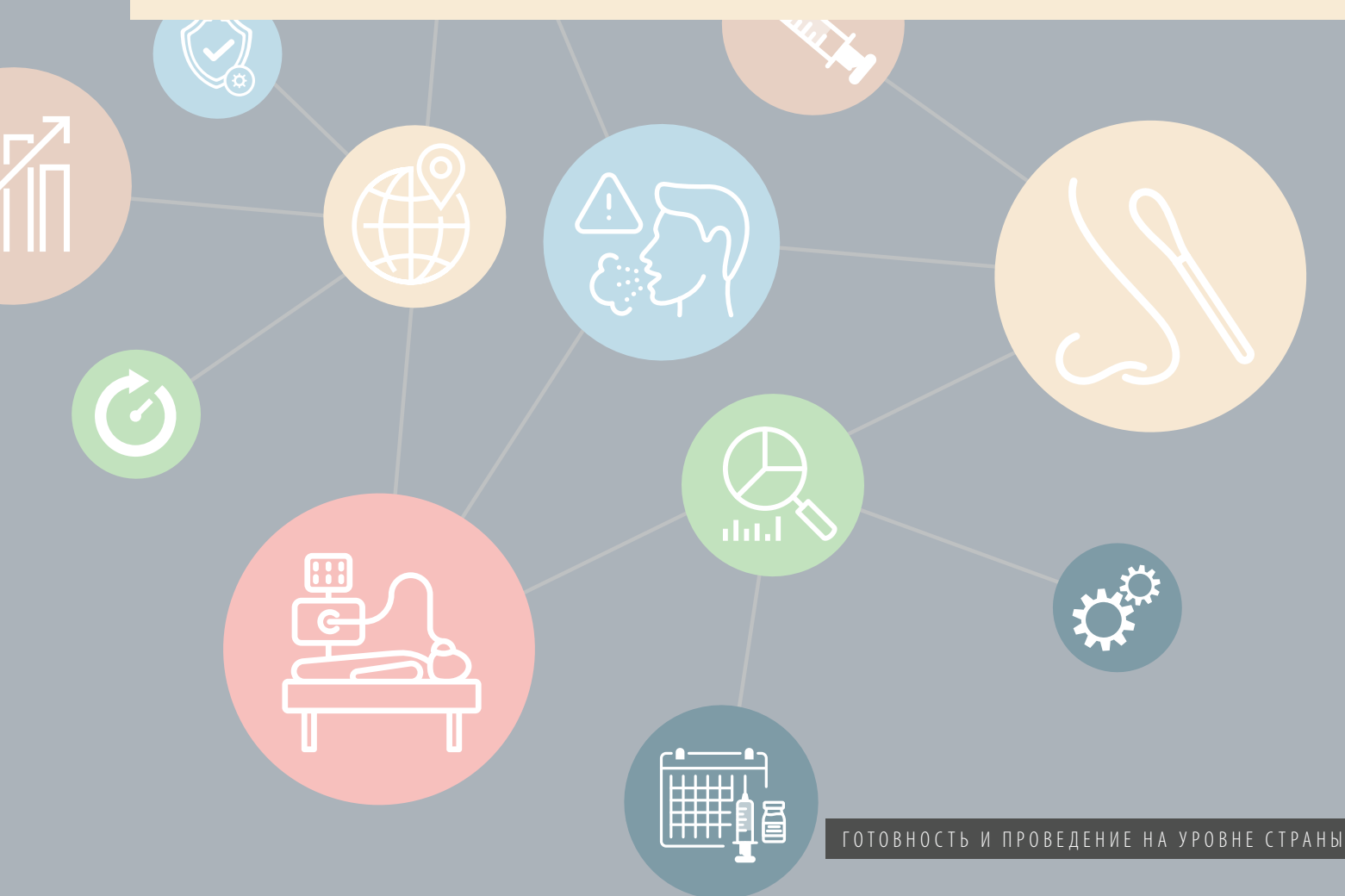
ВРЕМЕННОЕ РУКОВОДСТВО

22 ИЮЛЯ 2021 г.



Всемирная организация здравоохранения

Дополнение к Оценке эффективности вакцины против COVID-19: Временное руководство



Руководство по проведению оценок эффективности вакцин в условиях появления новых вариантов вируса SARS-CoV-2

ВРЕМЕННОЕ РУКОВОДСТВО

22 ИЮЛЯ 2021 г.



Всемирная организация
здравоохранения

Дополнение к Оценке эффективности вакцины против
COVID-19: Временное руководство

ВОЗ продолжает внимательно следить за развитием ситуации на предмет выявления изменений, которые могут потребовать корректировки настоящего временного Руководства. В случае выявления таких изменений, ВОЗ опубликует обновленную версию Руководства. В иных обстоятельствах срок действия настоящего временного Руководства истекает через 2 года с даты публикации.

© Всемирная организация здравоохранения, 2021. Некоторые права защищены. Данная работа распространяется на условиях лицензии [HYPERLINK "https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo/deed.ru"](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo/deed.ru) [CC BY-NC-SA 3.0 IGO](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo/deed.ru).

WHO/2019-nCoV/vaccine_effectiveness/variants/2021.1

Перевод на русский язык выполнен Octopus Translations. ВОЗ не несет ответственности за его содержание и точность. В случае любого несоответствия между английской и русской версией, оригинальная версия на английском языке должна приниматься в качестве обязательной и подлинной.

Дизайн и верстка L'IV Com Sàrl, Швейцария

Содержание

Благодарности.....	iv
Список сокращений	v
1. Введение.....	1
2. Эпидемиологический надзор за новыми вариантами вируса	2
3. Первоначальные факторы, обуславливающие сниженную эффективность вакцин против новых вариантов	3
3.1 Случаи заболевания после вакцинации и новые варианты вируса	3
3.2 Изменение эпидемиологии COVID-19 как возможный показатель сниженной эффективности вакцин против новых вариантов	4
3.3 Применение метода скрининга с использованием статистических данных по вакцинированным больным для оценки вероятного снижения эффективности вакцин по сравнению с ожидаемыми показателями в условиях появления новых вариантов вируса	4
4. Подходы к оценке эффективности вакцин в отношении новых вариантов, основанные на исследовании случаев заболевания	9
4.1 Сравнение распространенности варианта вируса среди вакцинированных и невакцинированных больных	9
4.2 Ситовой анализ	10
5. Полные оценки эффективности вакцин применительно к новым вариантам	12
5.1 Проведение оценки ЭВ от COVID-19 в условиях совместной циркуляции нового варианта	12
А. Проведение оценки, когда для большинства случаев геномные характеристики известны	12
В. Проведение оценки, когда для большинства случаев геномные характеристики отсутствуют	13
5.2 Проведение оценки ЭВ от COVID-19, когда новый вариант является основным циркулирующим штаммом	14
6. Аналитические соображения по поводу геномного секвенирования при оценке эффективности вакцины в отношении новых вариантов.....	15
7. Ошибки системного характера, возникающие при проведении исследования эффективности вакцин применительно к новым вариантам	16
8. Заключение.....	17
Список использованной литературы	18

Благодарности

Настоящее Дополнение составлено группой авторов, перечисленных ниже в алфавитном порядке:

Natasha Crowcroft (Наташа Кроукрофт), Департамент иммунизации, вакцин и биологических препаратов ВОЗ

Daniel Feikin (Дэниел Фейкин), Департамент иммунизации, вакцин и биологических препаратов ВОЗ

Brendan Flannery (Брендан Фланнери), ЦКЗ США

Rebecca Kahn (Ребекка Хан), Гарвардский университет

Esther Kissling (Эстер Кисслинг), Epiconcept

Maria Knoll (Мария Нолл), Блумбергская школа общественного здравоохранения Университета Джона Хопкинса

Marc Lipsitch (Марк Липсич), Гарвардский университет

Olivier Le Polain de Waroux (Оливье Ле Полэн Де Вару), Программа ВОЗ по чрезвычайным ситуациям в области здравоохранения

Walt Orenstein (Уолт Оренштайн), Университет Эмори

Minal Patel (Минал Пател), Департамент иммунизации, вакцин и биологических препаратов ВОЗ

Morgane Rolland (Моргэйн Роллан), Армейский НИИ им. Уолтера Рида

Marta Valenciano (Марта Валенсиано), Epiconcept

Jennifer Verani (Дженнифер Верани), ЦКЗ США

Мы благодарим сотрудников ВОЗ, любезно согласившихся отрецензировать черновой вариант Дополнения: Бретта Арчера (Brett Archer), Бориса Павлина (Boris Pavlin), Лоренцо Субисси (Lorenzo Subissi), Джиллиан Сэкс (Jillian Sacks) и Мика Малдерса (Mick Mulders).

Список сокращений

CEPI	Коалиция за инновации в области обеспечения готовности к эпидемиям (CEPI)
COVID-19	коронавирусная болезнь 2019 г.
ERC	комитет по этике
EUA	Разрешение на использование в чрезвычайных ситуациях
EUL	Реестр средств, предназначенных для использования в чрезвычайных ситуациях
Hib	<i>Гемофильная палочка/инфекция типа b</i>
IVIR-AC	Консультативный комитет ВОЗ по научным исследованиям в области иммунизации и вакцин
L/MICs	страны с низким и средним уровнем доходов
SAGE	Стратегическая консультативная группа экспертов по иммунизации (ВОЗ)
STROBE	Повышение качества отчетности по наблюдательным исследованиям в эпидемиологии
TND	тест-отрицательный метод проведения исследования случай-контроль
BAУЗ	вакциноассоциированное усиленное заболевание
ВДП	верхние дыхательные пути
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ГПЗ	гриппоподобное заболевание
ДАД	диастолическое артериальное давление
ДИ	доверительный интервал
ИСК	исследование случай-контроль
ИФА	иммуноферментный анализ
ИХА	иммунохроматографический анализ
ИХЛА	иммунохемилюминисцентный анализ
МПК	мониторинг проявлений в когорте
МРР	метод разрывной регрессии
НДП	нижние дыхательные пути
НМВ	немедикаментозные вмешательства
ОРДС	острый респираторный дистресс-синдром
ОРИИТ	отделение реанимации и интенсивной терапии
ОТ-ПЦР РВ	полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией в реальном времени
ППВ	показатель пораженности среди вакцинированных лиц
ППН	показатель пораженности среди невакцинированных лиц
ПППИ	побочные проявления после иммунизации
РСВ	респираторно-синцитиальный вирус
САД	систолическое артериальное давление
СМО	страховая медицинская организация
сОР	скорректированный относительный риск
сОШ	скорректированное отношение шансов
СЭС	социально-экономический статус
ТОРИ	тяжелая острая респираторная инфекция
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
ЦКЗ США	Центры по контролю и профилактике заболеваний, Соединенные Штаты Америки
ЭВ	эффективность вакцины
ЭКМО	экстракорпоральная мембранная оксигенация

1. Введение

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) опубликовала рабочие определения вариантов вируса SARS-CoV-2, вызывающих интерес (ВВИ) (4), и вариантов, вызывающих озабоченность (ВВО) (1). ВВО — это варианты вируса SARS-CoV-2, характеризующиеся повышенной способностью к распространению и вирулентностью, которые вызывают значительные негативные изменения эпидемиологии COVID-19 и клинической картине заболевания, а также приводят к снижению эффективности принимаемых санитарных и социальных мер противодействия распространению инфекции, диагностических средств, вакцин и лекарств. По мере распространения пандемии, растет вероятность появления новых вариантов, особенно в районах и группах населения с высоким уровнем заболеваемости и низким охватом вакцинацией. Доказательства снижения защитных свойств вакцин против конкретного варианта вируса могут быть получены в ходе проведения геномных и структурных биологических исследований, испытаний на животных и лабораторных испытаний вакцин на нейтрализацию вируса. При этом самым убедительным доказательством является пониженная эффективность вакцин по защите населения от распространения инфекции и заболевания, вызываемого вариантом вируса. В редких случаях новый вариант вируса может циркулировать во время проведения рандомизированного контролируемого испытания новой вакцины, как это случилось с вариантом Бета (B.1.351) в Южной Африке, когда там проходили испытания сразу нескольких вакцин (2–4). Пониженная эффективность, продемонстрированная вакциной в рамках рандомизированного испытания в отношении какого-либо варианта по сравнению с другими штаммами, рассматривается как доказательство высокой степени достоверности. Однако чаще новые варианты появляются после завершения клинических испытаний вакцины или на других территориях, поэтому основной объем эпидемиологических данных, позволяющих судить о действии вакцины против новых вариантов вируса, будет получен в ходе обсервационных исследований эффективности вакцины (ЭВ).

Недавно ВОЗ опубликовала временное руководство по оптимальным методам проведения оценок эффективности вакцин: Оценка эффективности вакцин от COVID-19: Временное руководство. 2021 г. (4) (5). Включенные в него рекомендации также применимы при проведении оценок эффективности вакцин против новых вариантов вируса. Тем не менее для проведения оценки эффективности вакцин против новых вариантов могут потребоваться подходы, не описанные в вышеуказанном временном руководстве. В настоящем документе рассматриваются вопросы, связанные с проведением оценок эффективности вакцин применительно к новым вариантам.

2. Эпидемиологический надзор за новыми вариантами вируса

Для оценки ЭВ применительно к новым вариантам, необходимо сочетать данные систематического эпидемиологического надзора с выявленными геномными характеристиками вирусов. ВОЗ опубликовала временное руководство по эпидемиологическому надзору за COVID-19 и геномному секвенированию вирусных изолятов (6, 7). ВОЗ подготовила обновленное руководство по эпиднадзору за вариантами вируса SARS-CoV-2, в котором особое внимание уделяется добавлению геномного секвенирования к рутинной процедуре эпиднадзора, забору у больных образцов для геномного секвенирования, порядку информирования вышестоящих инстанций о новых вариантах и последствиях циркуляции вариантов вируса для общественного здравоохранения, а также мерам по ограничению передачи инфекции (8). Постоянный текущий эпиднадзор за COVID-19 позволяет выявлять сигналы, указывающие на возможную циркуляцию среди населения новых ВВО/ВВИ. К таким сигналам можно отнести рост показателей заболеваемости, госпитализации или смертности среди вакцинированных когорт или увеличение частоты и масштабов вспышек COVID-19, в частности среди групп населения с высоким охватом вакцинацией.

Кроме того, рост количества недействительных результатов или отказов тестов может указывать на то, что вирус имеет мутации, которые не позволяют обнаружить его с помощью диагностических тестов. Аналогичным образом, неожиданные результаты тестов, например отрицательный результат теста на антигены у человека с высокой вирусной нагрузкой при использовании теста на нуклеиновые кислоты, могут сигнализировать о присутствии варианта, который невозможно выявить с помощью существующего анализа на антигены. И хотя имеется множество факторов, влияющих на эффективность теста, одним из них может оказаться наличие новых вариантов вируса.

ВОЗ опубликовала два временных руководства по секвенированию генома SARS-CoV-2 в целях содействия выявлению мутаций среди циркулирующих вирусов (6, 9). Секвенирование целых геномов или целевое секвенирование отдельных генов, в частности гена S-белка, полезно для выявления и описания характера эволюции вирусов и циркуляции вариантов. Также существуют тесты на основе метода амплификации нуклеиновых кислот (МАНК), такие как ПЦР (полимеразная цепная реакция), которые позволяют выявлять специфичные однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП)/мутации, характерные для ВВИ/ВВО. В зависимости от контекста, положительные результаты анализов для скрининга мутаций могут указывать на конкретный вариант, но не являются подтверждающими. По вышеуказанной причине, для подтверждения наличия конкретного варианта вируса, все положительные образцы или, по крайней мере, их часть, следует направлять на секвенирование. В настоящем документе предлагаются различные стратегии формирования выборки для определения геномных характеристик образцов, полученных в ходе осуществления рутинного эпиднадзора, при этом любой выбранный подход должен быть непрерывным, своевременным, систематичным и обеспечивать репрезентативность выборки применительно к возрастным группам, территориям и клинической тяжести заболевания. Это позволит выявлять новые варианты на раннем этапе распространения и пропорционально их распределению среди населения. Важное значение имеет сбор метаданных об образцах, взятых у больных для секвенирования, который должен включать информацию о дате и месте забора образца, сведения о пациенте, независимо от того, идет ли речь об импортированном или местном случае заболевания, клинические данные и, если таковые имеются, показатели тяжести случая. Эпидемиологический надзор за выявленными случаями заболевания также необходим для определения статуса вакцинации заболевших. По вакцинированным больным следует указывать тип вакцины и дату вакцинации для оценки возможности ускользания вируса от иммунного ответа, приобретенного в результате вакцинации.

В странах, где впервые были выявлены четыре новых ВВО, они за несколько месяцев вытеснили другие циркулирующие варианты, и сегодня эта схема повторяется по всему миру. Недавно проведенный анализ этих вариантов показывает, что их способность к распространению на 29–97% выше, чем у первоначальных штаммов (10). Вместе с тем на данный момент не ясно, обязательно ли появление этих ВВО в других странах приведет к быстрому вытеснению циркулирующих там вирусов. Вероятно, такой вариант развития событий зависит от распространенности других вариантов. Например, в Израиле появившийся в незначительном количестве вариант Бета вскоре исчез в условиях преобладания варианта Альфа и высокого охвата населения вакцинацией; в то время как в Катаре вариант Бета стал доминирующим штаммом, а в Великобритании вариант Альфа был вытеснен вариантом Дельта (11, 12).

3. Первоначальные факторы, обуславливающие сниженную эффективность вакцин против новых вариантов

3.1 Случаи заболевания после вакцинации и новые варианты вируса

Теоретически, любой штамм вируса может пробить брешь в формируемом вакцинами иммунном барьере, так как ни одна вакцина не гарантирует 100% эффективность. Случаи заболевания после вакцинации не следует автоматически расценивать как свидетельство неэффективности вакцины. Вместе с тем они могут сигнализировать о сниженной эффективности вакцины в отношении новых вариантов вируса. Бессимптомная прорывная инфекция определяется как выявление РНК или антигена SARS-CoV-2 в образце, полученном из дыхательных путей лица без выраженных ковидоподобных симптомов не менее чем через 14 дней после прохождения им полного курса вакцинации. Симптоматическая прорывная инфекция определяется как выявление РНК или антигена SARS-CoV-2 в образце, полученном из дыхательных путей лица с выраженными ковидоподобными симптомами не менее чем через 14 дней после прохождения им полного курса вакцинации. Клиническая картина заболевания при прорывной инфекции, вызванной новыми вариантами, может зависеть от индивидуального иммунного ответа на вакцинацию, как показано ниже.

А. Первичная неэффективность вакцины [недостаточная сила иммунного ответа для обеспечения защиты]. По невыясненным причинам, в некоторых случаях вакцинация может не вызвать защитного иммунного ответа у части вакцинированных лиц. Это явление чаще всего ассоциируется с вакцинами на основе ослабленных живых вирусов, как например вакцина против кори, но может произойти при использовании вакцины любого типа. Первичная неэффективность вакцины может быть вызвана и другими причинами, в том числе сбоями в холодовой цепи, повреждением вакцины до ее введения, неправильным введением или наличием иммунодефицита у вакцинируемого. Во многих случаях причина первичной неэффективности вакцины остается невыясненной. Первичная неэффективность вакцины не зависит от варианта вируса, которым было инфицировано заболевшее лицо, так как для нее характерна неспособность вызвать первичный иммунный ответ.

В. Изменение течения заболевания вследствие вакцинации. Индивидуальные иммунные ответы не всегда предотвращают распространение инфекции и развитие заболевания, но могут снизить выраженность симптомов и тяжесть исходов. Изначально индивидуальные иммунные ответы могут быть достаточно сильными для предотвращения заражения и развития заболевания, но спустя некоторое время после вакцинации ослабевают и только снижают тяжесть течения заболевания. Вместе с тем новый вариант вируса, к которому иммунный ответ, формируемый под воздействием вакцины, будет изначально ниже, может ускользнуть от него спустя меньше времени после вакцинации. Это приведет к сокращению продолжительности защиты и более тяжелому течению заболевания, у лиц, заразившихся прорывной инфекцией.

С. Зависимость эффективности вакцин от «порога воздействия». Эффективность вакцин и частота случаев заболевания после вакцинации могут зависеть от уровня воздействия вируса. Следовательно, при расследовании случаев заболевания после вакцинации необходимо учитывать общий контекст передачи вируса, продолжительность и близость контакта с носителем, местную эпидемиологическую ситуацию и другие внешние факторы, оказывающие влияние на уровень воздействия вируса, которому подвергаются отдельные лица или группы. Новые варианты, вызывающие опасения, по всей видимости, являются более заразными. Отчасти это объясняется их возросшей вирусной нагрузкой и повышенной способностью к репликации (13, 14). Кроме того, для защиты от некоторых новых вариантов (например, штаммов Бета и Дельта) требуются более высокие титры нейтрализующих антител (15). Перечисленные факторы, возможно, позволяют новым вариантам вызывать прорывы инфекции и/или заболевание при более низких уровнях воздействия, хотя замерить снижение пороговых значений будет сложно.

D. Вторичная неэффективность вакцины. Вакцинация обеспечивает защиту от инфекции в течение некоторого периода, но со временем, вследствие снижения уровня иммунитета, эффективность вакцинной защиты падает. Снижение концентрации антител и уровня клеточного иммунитета происходит постепенно — на протяжении нескольких месяцев и даже лет. Вместе с тем риск заражения может носить пороговый характер. Уровни концентрации антител, превышающие пороговое значение, соответствующее уровню защиты, смогут обеспечить защиту от заражения или заболевания, в то время как уровни концентрации ниже порогового значения такую защиту могут и не обеспечить. С эпидемиологической точки зрения, случаи прорывных инфекций будут нарастать по прошествии определенного периода после окончания массовой вакцинации населения. Причем сначала они будут наблюдаться среди возрастных и других целевых групп, которые были вакцинированы в первую очередь (например, среди лиц пожилого возраста, медицинских работников и т. п.). В силу того, что способность антител к нейтрализации новых вариантов коронавируса может быть сниженной, связанные с ними случаи утраты полной или частичной иммунной защиты и прорывные инфекции, возможно, будут наблюдаться раньше, чем аналогичные случаи, вызванные эталонными штаммами, использованными для разработки вакцин, однако это предположение нуждается в задокументированном подтверждении. Следует отметить, что так как иммунный ответ организма на инфекцию происходит на гуморальном и клеточном уровнях, снижение уровня антител не обязательно означает полную утрату иммунитета, так как клеточный иммунитет может по-прежнему обеспечивать организму защиту, особенно от тяжелого течения заболевания.

3.2 Изменение эпидемиологии COVID-19 как возможный показатель сниженной эффективности вакцин против новых вариантов

Наряду с ростом заболеваемости среди вакцинированных лиц, изменения в эпидемиологии COVID-19 могут быть еще одним ранним сигналом циркуляции нового варианта вируса, против которого существующие вакцины, возможно, менее эффективны. В течение нескольких недель после достижения высокого охвата населения вакцинацией может наблюдаться существенное снижение уровня заболеваемости в целевых группах, как это произошло в ходе быстрого развертывания вакцинации в Израиле (16). Неожиданное замедление темпов снижения заболеваемости или рост количества новых случаев может свидетельствовать о снижении ЭВ против циркулирующих вирусов, особенно в контексте появления их новых вариантов. Рост связанных с COVID-19 показателей смертности и случаев госпитализации среди групп населения с высоким охватом вакцинацией может также сигнализировать о снижении ЭВ. Еще одним сигналом являются вспышки инфекции в сообществах совместного проживания с высоким уровнем вакцинации, например в стационарных учреждениях длительного ухода или в военных казармах. Во всех этих ситуациях геномное секвенирование должно стать обязательной процедурой при проведении расследования, одной из задач которого является определение вероятности преваляирования нового штамма вируса среди населения.

3.3 Применение метода скрининга с использованием статистических данных по вакцинированным больным для оценки вероятного снижения эффективности вакцин по сравнению с ожидаемыми показателями в условиях появления новых вариантов вируса

Одной только оценки случаев прорывной инфекции недостаточно для количественного выражения ЭВ — для этого также необходимы данные по охвату населения вакцинацией. Метод скрининга позволяет рассчитать ЭВ путем сравнения данных по охвату вакцинацией лиц с подтвержденными случаями заболевания с данными по охвату вакцинацией исходной группы населения, в которой были выявлены эти случаи.

Используя метод скрининга, можно быстро прикинуть, в какой степени эффект от действия вакцины соответствует ожидаемому, в том числе применительно к новым вариантам вируса. Более низкая оценка ЭВ, чем можно было предположить на основании результатов клинических испытаний или наблюдательных исследований, должна послужить поводом для проведения более тщательной оценки ЭВ. Хотя более низкое, чем ожидалось, приблизительное значение ЭВ может быть связано с распространением нового варианта, следует изучить и другие возможные причины, перечисленные во временном руководстве по оценке ЭВ (см. Вставку 1).

ВСТАВКА 1. ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ПРИЧИНЫ, ПО КОТОРЫМ ПРИБЛИЗИТЕЛЬНЫЕ ОЦЕНКИ ЭВ МОГУТ ОТЛИЧАТЬСЯ ОТ ОЖИДАЕМЫХ

Оценка ЭВ, имеющая силу

- ЭВ для рассматриваемой популяции отличается от ожидаемой в силу эпидемиологических или биологических причин (циркуляция ВВО, возраст, наличие сопутствующих заболеваний).
- Неправильное обращение с вакциной.
- Систематическая ошибка в процедуре введения вакцины
- Проблемы с вакцинами из определенной серии.
- Снижающийся со временем уровень иммунитета приводит к снижению показателя ЭВ.
- Оцениваемый исход или схема вакцинации отличаются от результатов и схемы, используемой в клинических испытаниях вакцины

Оценка ЭВ, не имеющая силы

- Неточности в используемых данных (например, выявленный статус вакцинации заболевших отличается от прогнозируемого охвата популяции вакцинацией).
- Систематические ошибки (например, ошибка выборки из-за отсутствия данных по количеству случаев заболевания, по приоритизации тестирования/последовательности внедрения вакцин, или по результатам эпиднадзора за неэффективностью вакцин).
- Неизмеренные или неполностью контролируемые искажающие факторы.
- Случайные результаты, более вероятные при небольшом размере выборки.
- Цифры по охвату популяции вакцинацией не совпадают с данными по исходной популяции, в которой отмечались случаи заболевания

$$\text{Приблизительная ЭВ} = 1 - \left[\left(\frac{PCV}{1 - PCV} \right) \left(\frac{1 - PPV}{PPV} \right) \right]$$

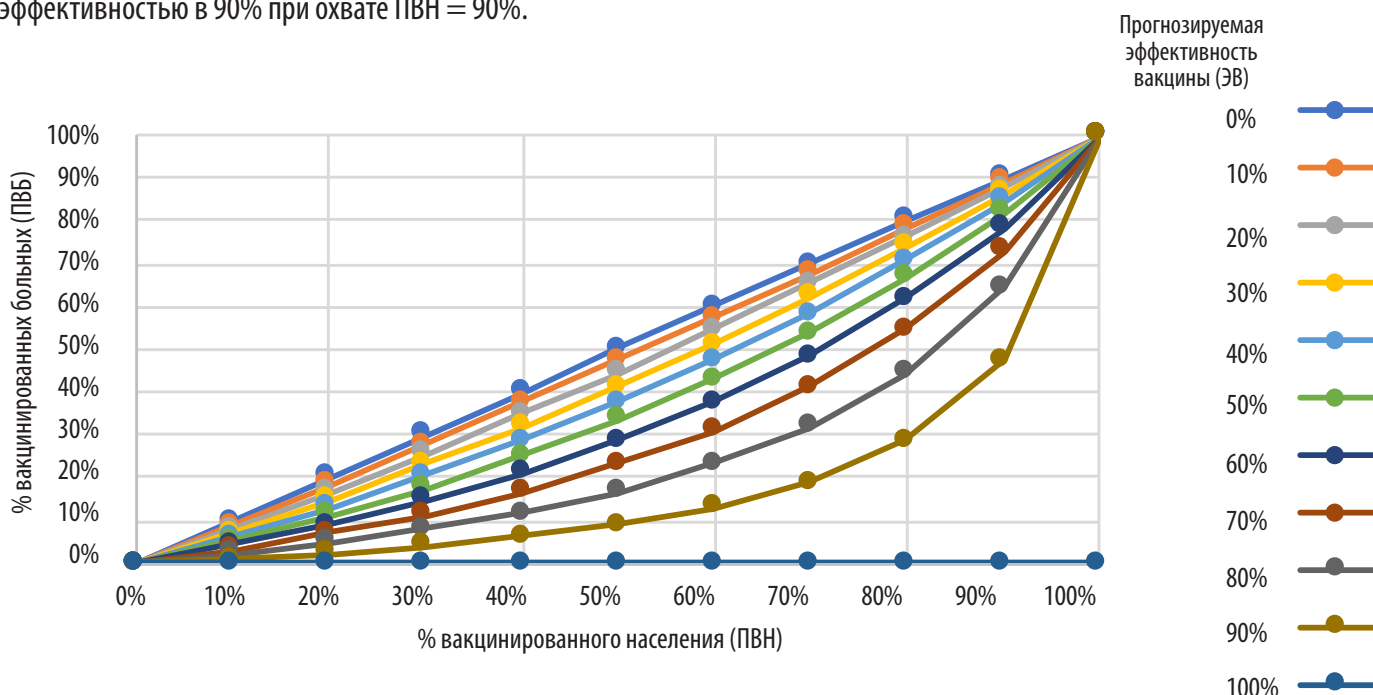
ЭВ = эффективность вакцины

ПВБ = процент вакцинированных больных

ПВН = процент вакцинированного населения

Рис. 1. Метод скрининга: Отношение между % вакцинированного населения (ПВН), прогнозируемой эффективностью вакцины и % вакцинированных больных (ПВБ) (17)

Пример, обозначенный на Рис. 1 красным ромбом, иллюстрирует результат для вакцины с прогнозируемой эффективностью в 90% при охвате ПВН = 90%.



Для вычисления приблизительной ЭВ с помощью метода скрининга, достаточно всего двух видов данных: процента от общего количества случаев заболевания, приходящегося на долю полностью вакцинированных лиц (т. е. доли вакцинированных больных в общем количестве подтвержденных случаев заболевания), и процента охвата данной популяции вакцинацией. Таким образом, метод скрининга является относительно простым и недорогим (17). На Рисунке 1 показано соотношение процентной доли вакцинированных больных, процентной доли вакцинированного населения в исходной популяции и приблизительная ЭВ. Если имеются данные по случаям, вызванным различными вариантами вируса, метод скрининга можно использовать для расчета приблизительной ЭВ против каждого штамма. Для этого нужно заменить процентную долю вакцинированных больных в общем количестве случаев заболевания на процентную долю вакцинированных больных в общем количестве случаев заболевания, вызванных соответствующим вариантом.

У вакцин от COVID-19 показатель ЭВ может варьироваться в зависимости от препарата и в отношении разных исходов (18, 19). Таким образом, при проведении оценки с использованием метода скрининга важно четко определить представляющий интерес исход и использовать соответствующие наборы данных — например, статистику по случаям госпитализации для оценки ЭВ в отношении тяжелого течения заболевания.

Значение процентной доли вакцинированных больных (ПВБ в приведенной выше формуле), можно рассчитать на основании данных эпидемиологического надзора по стране или по административно-территориальным единицам различного уровня, либо данных, полученных в одном или нескольких медицинских учреждениях (на дозорных участках). Эти данные должны основываться на конкретных случаях заболевания, для того чтобы обеспечить возможность их стратификации по целевой группе и по типу вакцины. Больные как минимум должны были иметь право на вакцинацию на момент начала заболевания (например, включены в целевую группу для вакцинации по мере появления вакцин), а данные по каждому случаю должны содержать описание симптомов (или указание на бессимптомный характер заболевания), степень тяжести (госпитализация, тяжелая форма или смерть), дату появления симптомов, название торговой марки вакцины, количество полученных доз вакцины и дату завершающей дозы согласно применяемой схеме вакцинации. При наличии соответствующей информации следует включать данные о вариантах вируса, идентифицированных путем секвенирования геномов.

При расчете процента вакцинированных больных (ПВБ) на основе данных эпидемиологического надзора за подтвержденными случаями заболевания мы рекомендуем:

- Использовать для расчета ПВБ только данные по больным, имеющим право на вакцинацию (например, входящим в возрастную целевую группу).
- Включать данные только по лабораторно подтвержденным случаям заболевания.
- Учитывать только те случаи заболевания, которые были зарегистрированы после того, как часть населения завершила полный рекомендованный курс вакцинации (например, 2 дозы вакцины mRNA).
- Больные считаются полностью вакцинированными, если симптомы заболевания появились у них через 1–2 недели после получения рекомендуемого количества доз вакцины. Больных, не завершивших полный рекомендуемый курс вакцинации как минимум за 1–2 недели до появления симптомов заболевания, из расчетов следует исключить.
- Если удалось идентифицировать геном вируса (например, путем геномного секвенирования, ПЦР и т. п.) для достаточного количества случаев заболевания, их можно стратифицировать по группам на случаи, вызванные эталонным вирусом — использованным для создания вакцин — и случаи вызванные соответствующими вариантами. При выполнении стратификации необходимо продумать алгоритм отбора образцов для секвенирования, который должен проводиться среди оцениваемой популяции и носить рандомизированный характер (см. Раздел 6. Аналитические соображения по поводу геномного секвенирования при оценке эффективности вакцины в отношении новых вариантов)
- Данные по вакцинации должны включать сведения о типе или торговой марке используемой вакцины. При расчете показателя ЭВ для конкретного типа вакцины или вакцинного препарата (марки) в числителе следует указать количество больных, завершивших полный курс иммунизации вакциной соответствующего типа или марки. В знаменателе при этом следует указать количество лиц, имеющих право на вакцинацию с использованием соответствующей конкретной вакцины, исключив из него больных, не прошедших вакцинацию, или получивших вакцины другого типа или марки. Так как скрининг позволяет получать приблизительные результаты, его особенно полезно использовать для оценки ЭВ при прохождении полного курса вакцинации.
- Минимальный размер выборки будет определяться уровнем охвата населения вакцинацией. Размер выборки случаев заболевания приводится в Таблице 1 с масштабированием до 80% охвата.

Таблица 1. Требования к минимальному размеру выборки случаев заболевания при различных уровнях охвата вакцинацией [метод Флейса с коррекцией на непрерывность] (20)

Ожидаемая эффективность вакцины	Охват вакцинацией в оцениваемой популяции (полный курс)						
	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%
30%	470	342	286	261	259	281	350
40%	250	179	147	132	128	136	165
50%	151	106	85	75	71	73	86
60%	98	67	53	45	42	42	48
70%	67	45	34	29	26	25	27
80%	47	31	23	20*	20*	20*	20*
90%	33	21	20*	20*	20*	20*	20*

*Минимальный размер выборки, вне зависимости от показателей ожидаемого ЭВ и охвата, должен составлять не менее 20 случаев. Цифры в данных ячейках были изменены с целью приведения их в соответствие с этим требованием.

- Результаты также могут быть стратифицированы по целевым группам в рамках проведения вакцинации (например, возрастная группа) и по времени (например, по неделям или месяцам), как это ранее делалось с результатами по гриппу (21).

Процент вакцинированного населения (ПВН в приведенной выше формуле) можно рассчитать на основании данных, полученных из административных баз данных, журналов вакцинации или отчетов по исследованию охвата. Ниже приводятся критерии отбора данных по охвату вакцинацией.

- Данные по охвату должны относиться к той же популяции (например, городу, области) и целевой группе, в которой были выявлены рассматриваемые случаи заболевания.
- В данные по охвату населения вакцинацией следует включать только население, имеющее право на вакцинацию. Отобранные данные следует стратифицировать таким же образом, как и выборку данных по случаям заболевания (например, по возрастной группе, по типу или марке вакцины и по календарному периоду).
- Следует рассчитывать охват полным курсом вакцинации, т. е. процент полностью вакцинированного исходного населения.
- При выполнении оценки ЭВ для конкретного типа или торговой марки вакцинного препарата из общей численности исходного населения следует исключить лиц, вакцинированных вакцинными препаратами других типов или торговых марок.
- Критерии, связанные со временем
 - Для расчета ПВН следует использовать цифры по охвату исходного населения, полученные за 1–2 недели до начала заболевания среди отобранных случаев. Это время необходимое для формирования полноценного иммунитета после курса вакцинации.
 - Если для расчетов используются данные о случаях заболевания за месяц, рекомендуется использовать данные по охвату на 15 число предшествующего месяца.
 - Если в качестве исхода рассматривается госпитализация или тяжелая форма заболевания, рекомендуется использовать данные по охвату вакцинацией, полученные за 3–4 недели до госпитализации, резкого ухудшения состояния или смерти больных, с тем чтобы учесть время с момента начала заболевания и до наступления перечисленных исходов.

Полученные значения ПВН и ПВБ можно подставить в приведенную выше формулу и рассчитать приблизительную ЭВ. 95% доверительные интервалы (ДИ) можно рассчитать методом логистической регрессии, как это показанл Фаррингтон и другие авторы (22). Специально разработанный R-пакет позволяет рассчитывать приблизительную ЭВ и 95% ДИ (загрузить пакет можно здесь [\(5\)](#)).

Рассчитанное с использованием метода скрининга значение приблизительной ЭВ затем необходимо сравнить со значениями ее эффективности или результативности, полученными в ходе клинических испытаний или обсервационных исследований ЭВ, проведенных в аналогичных условиях, среди аналогичной группы населения и в отношении аналогичных исходов (например, бессимптомной инфекции, симптоматической инфекции, госпитализации, тяжелого течения заболевания, смерти). Также можно сравнивать оценки ЭВ в динамике за определенный период времени для выявления изменений. Оценки ЭВ, выходящие за доверительные интервалы предыдущих оценок, требуют дальнейшего подробного изучения. Низкая ЭВ в отношении нового варианта вируса может свидетельствовать о снижении уровня обеспечиваемой защиты. Вместе с тем необходимо изучить и другие возможные причины низкой ЭВ. Если рассчитанное по методу скрининга значение ЭВ окажется ниже ожидаемого, следует провести детальное изучение причин.

Метод скрининга имеет ряд ограничений. При расчете приблизительной оценки ЭВ невозможно полностью учесть индивидуальные особенности и другие влияющие на нее факторы (например, сопутствующие заболевания). Системные ошибки, связанные с качеством данных эпидемиологического надзора (например, состав тестируемых, отсутствующие данные и т. п.) могут также повлиять на конечный результат (23, 24). Обычно скрининговый метод используется применительно к эндемическим инфекциям со стабильным охватом населения вакцинацией и в условиях, когда вакцинация не создает высокие уровни коллективного иммунитета (25). В случае с COVID-19 некоторые из факторов, влияющих на ЭВ неизвестны, а другие могут оказаться неприменимыми. И наконец, низкое качество данных по эпидемиологическому надзору и охвату, которые не всегда отражают ситуацию именно по конкретной популяции, где произошла вспышка заболевания, может привести к значительным расхождениям в приблизительных оценках ЭВ.

4. Подходы к оценке эффективности вакцин в отношении новых вариантов, основанные на исследовании случаев заболевания

4.1 Сравнение распространенности варианта вируса среди вакцинированных и невакцинированных больных

В условиях циркуляции одновременно нескольких вариантов вируса SARS-CoV-2 проведение аналитического исследования случаев заболевания позволит уловить первые сигналы, свидетельствующие о снижении эффективности вакцины в отношении вариантов вируса. Одним из видов анализа, для проведения которого используются только данные эпидемиологического наблюдения, является сравнение доли вакцинированных лиц среди случаев заболевания, вызванных вариантами вируса, с долей вакцинированных лиц среди случаев заболевания, вызванных эталонными штаммами. Хотя анализы, основанные только на исследовании случаев заболевания, не позволяют получить объективную оценку ЭВ, они помогают выявлять снижение защитного потенциала вакцины в отношении новых вариантов вируса по сравнению с его эталонными штаммами. Снижение эффективности вакцины в отношении каких-либо конкретных вариантов вируса вызывает рост количества вакцинированных больных, заболевших вследствие заражения новыми вариантами.

Исходным материалом для подобного анализа могут служить исключительно случаи COVID-19 с описанным вирусным геномом. Для увеличения размера выборки в ситуациях, когда имеется подробное описание динамики вариантов, можно использовать ПЦР тесты (например, положительные результаты ПЦР теста на наличие мутации L452R характерны для варианта Delta, а выявление мутации N501Y+E484K может указывать на присутствие вариантов Бета и/или Гамма при условии, что ни один другой циркулирующий вариант не содержит в своем геноме эту мутацию или комбинацию мутаций). К эталонным можно отнести как вирусы, против которых были разработаны вакцины, так и вирусы, в отношении которых вакцины продемонстрировали свою эффективность, включая вариант Альфа, ставший преобладающим во многих странах мира (26). В целях отслеживания изменений в охвате вакцинацией и распространенности вариантов, в ходе анализа следует рассматривать только случаи заболеваний, вызванные эталонными вирусами SARS-CoV-2 и новыми вариантами, которые были выявлены в одной и той же исходной популяции за один и тот же период времени.

Для проведения анализа случаев заболевания можно составить следующую простую таблицу 2 × 2:

Вакцинация от COVID-19	Случаи, вызванные новым вариантом	Случаи, вызванные эталонным вирусом	Итого
Вакцинированные	(A) кол-во вакцинированных с новым вариантом	(B) кол-во вакцинированных с эталонным вирусом	кол-во вакцинированных больных (т. е. количество случаев заболевания после прохождения курса вакцинации)
Невакцинированные	(C) кол-во невакцинированных с новым вариантом	(D) кол-во невакцинированных с эталонным вирусом	# кол-во невакцинированных больных
Итого	кол-во случаев, вызванных новым вариантом	кол-во случаев, вызванных эталонным вирусом	кол-во проанализированных случаев COVID с описанным вирусным геномом

Приблизительное отношение шансов (ОШ) рассчитывается как вероятность наличия вакцинированных лиц в числе случаев, вызванных новым вариантом (A/C), поделенное на вероятность наличия вакцинированных лиц в числе случаев, вызванных эталонным вирусом (B/D), т. е. по формуле (A:D)/(B:C). Результат ОШ > 1 получается, когда вероятность наличия вакцинированных лиц в числе случаев, вызванных новым вариантом выше, чем вероятность наличия вакцинированных лиц в числе случаев, вызванных эталонным вирусом. ОШ больше 1 указывает на снижение эффективности вакцины в отношении новых вариантов по сравнению с ее эффективностью в отношении случаев заболевания,

связанных с эталонными вирусами (27). При выполнении более углубленного анализа искажающие факторы могут быть скорректированы через логистические или логарифмически-биномиальные регрессионные модели путем рассмотрения каждого нового варианта изолированно от других.

Следует отметить, что анализ, основанный исключительно на рассмотрении случаев заболевания, не позволяет выполнить оценку абсолютной эффективности вакцины (5). Хотя этот метод имеет много общего с косвенным когортным анализом, который используется для оценки эффективности вакцинации от пневмококковой инфекции (27), косвенный когортный анализ исходит из допущения, что вакцинация не влияет на риск распространения не входящих в состав вакцины пневмококковых серотипов среди вакцинированных лиц. Аналогично, можно было бы предположить, что вакцинация от COVID-19 не будет иметь защитного эффекта против новых вариантов. Однако это, скорее всего, не произойдет, поскольку, основываясь на текущих иммунологических данных и результатах изучения эффективности вакцин от COVID-19, они, похоже, обеспечивают определенную степень защиты от новых вариантов. (2–4, 28). Таким образом, анализ случаев заболевания может показать, имеет ли место относительное снижение ЭВ в отношении новых вариантов по сравнению с эталонными вариантами вируса.

Для корректировки возможных искажающих факторов путем определения сроков начала циркуляции нового варианта и развертывания вакцинации по возрастным показателям, при проведении анализа случаев заболевания необходимо выполнить стратификацию данных по времени поступления (если время появления нового варианта не совпадает с началом вакцинации). В качестве альтернативного варианта можно сопоставить случаи, вызванные новыми вариантами вируса со случаями, вызванными вирусами, которые считались эталонными на момент начала заболевания, а также искажающими факторами — например, возрастом и местом проживания — (11) и отношением шансов вакцинации, рассчитываемых методом парного исследования с использованием либо точного критерия (например, критерия Мак-Нимара) либо условной логистической регрессии. И наконец, как отмечалось выше, быстрое замещение новыми вариантами предшествующих в течение нескольких недель после появления означает, что временной интервал для использования подхода, основанного на сравнительном изучении статистики случаев, может оказаться очень коротким, так как количество случаев, вызываемых эталонным вирусом, будет стремительно сокращаться вплоть до уровней, на которых сопоставление станет невозможным.

4.2 Ситовой анализ

Альтернативой выявлению снижения ЭВ в отношении уже идентифицированных линий вируса SARS-CoV-2 (т. е. ВВИ/ВВО) является поиск ответа на вопрос, можно ли на основании появления определённых мутаций или специфических комбинаций мутаций/линий предсказать снижение ЭВ. Ситовой анализ в чем-то перекликается с описанным выше методом анализа, основанном на исследовании случаев заболевания, в ходе которого сопоставляются геномные последовательности, полученные от вакцинированных и невакцинированных больных. Данный подход предполагает использование филогенетических, биоинформационных и статистических методов, не требуя при этом твердых предварительных гипотез, по поводу того, каким именно изменениям в последовательности генома следует уделять внимание (например, при его применении не обязательно априори исключать случаи на предварительном этапе). Хотя первоначально ситовой анализ задумывался как инструмент для оценки генетических особенностей вирусов в ходе испытаний эффективности вакцин, в которых часть испытуемых получает плацебо, он подходит и для исследования вирусных детерминант, влияющих на снижение ЭВ после начала вакцинации. Такие детерминанты можно выявлять в циркулирующих на данный момент вирусных вариантах или использовать для составления прогнозов относительно потенциальных штаммов, которые с большей долей вероятности смогут избежать вызываемого вакциной иммунного ответа (29).

Ситовой анализ подходит как для применения в средах, где все геномные последовательности представлены всего одним вариантом вируса, так и в условиях одновременной циркуляции нескольких вариантов. Например, вариант Альфа SARS-CoV-2 является причиной большинства случаев заболевания в целом ряде стран, что потенциально исключает проведение там анализа, предполагающего его сравнение с другими штаммами. Однако у этой линии вируса существуют ответвления со специфическими мутациями, и ситовой анализ позволяет выявить эти ответвления или специфические мутации, способные снизить ЭВ. Методы ситового анализа можно сгруппировать по трем категориям в зависимости от объекта исследования.

- Методы для проведения анализа геномов или генов применяются для исследования и описания филогенетических деревьев, вирусного многообразия и генно-мутационных расстояний от использованных в вакцине геномных последовательностей (например, шиповидного белка) с целью оценки различий между вирусами, вызывающими заболевание у вакцинированных и невакцинированных лиц.
- Сайт-специфичные методы анализа позволяют проверить на уровне определенного геномного участка (сайта), не является ли вероятность несоответствия вакцинным штаммам выше у геномных последовательностей, выделенных из образцов, взятых у заболевших после вакцинации лиц, чем у последовательностей, выделенных из образцов, взятых у невакцинированных лиц. Заранее подобранное сочетание участков белка, выделенных из образцов, полученных у вакцинированных больных, которое обеспечивает достаточную силу реакции для обнаружения сигнала (за счет исключения избыточно консервативных или изменчивых участков), может быть использовано для отбора участков, влияющих на поствакцинальный иммунитет. Это могут быть участки, обеспечивающие аффинность связывания с АПФ2/АСЕ2, участки, контактирующие с антителами, и участки, воздействующие на чувствительность к нейтрализации (например, повторяющиеся мутации в конкретных участках шиповидного белка у новых вариантов).
- Эпитоп-специфичные методы анализа предназначены для изучения совокупности участков шиповидного белка. Они опираются на современные знания об иммунитете к SARS-CoV-2, формируемом вследствие заболевания и вакцинации, и направлены на изучение специфичных эпитопов в рецептор-связывающем домене (RBD). Эти методы позволяют оценивать различные участки шиповидного белка, исходя из силы их взаимодействия с конкретными антителами или их потенциального воздействия на нейтрализацию. Эпитоп-специфичные методы анализа хорошо подходят для поиска доказательств потенциального ускользания вируса от поствакцинального иммунного ответа (30–32).

Как и в случае с другими методами, ситовой анализ требует корректировки с учетом искажений, возникающих под воздействием временных, географических и демографических факторов. При его выполнении необходимо консультироваться со специалистами в области статистических исследований, владеющих соответствующими методиками.

5. Полные оценки эффективности вакцин применительно к новым вариантам

Если изменения в эпидемиологии COVID-19, изучение случаев заболевания после вакцинации или анализ, основанный на исследовании случаев, указывают на вероятность снижения ЭВ в отношении новых вариантов, то, возможно, потребуется провести полную оценку ЭВ. Мы рассмотрим два возможных сценария проведения оценки ЭВ в отношении новых вариантов: а) выполнение оценки в условиях, когда новый вариант циркулирует совместно с основным штаммом, и б) выполнение оценки, когда новый вариант сам стал основным штаммом.

5.1 Проведение оценки ЭВ от COVID-19 в условиях совместной циркуляции нового варианта

А. Проведение оценки, когда для большинства случаев геномные характеристики известны

Исследование случай-контроль на основе тест-отрицательного метода (TND) (5), используемое для оценки эффективности вакцинопрофилактики COVID-19 по предотвращению заболеваний или заражений, вызываемых вирусом SARS-CoV-2, также подходит для оценки ЭВ от COVID-19 в отношении новых вариантов. Этот подход аналогичен методу анализа клад, применяемому для оценки эффективности вакцин от гриппа (33). При проведении этого анализа статус вакцинации от COVID-19 (или вероятность наличия вакцинированных лиц) среди случаев, вызванных каким-либо из новых вариантов, сравнивается со статусом вакцинации лиц с отрицательным анализом на SARS-CoV-2. При таком плане исследования ЭВ по защите от новых вариантов позволяет получить абсолютную, а не относительную оценку ЭВ применительно к конкретному клиническому исходу (например, заболеванию или заражению).

Приблизительные размеры выборки для оценки ЭВ следует рассчитывать отдельно для каждого варианта вируса и типа вакцины, используя формулу для расчета размера выборки, ранее приведенную во временном руководстве (5). Для отслеживания динамики охвата населения вакцинацией, анализ ЭВ в отношении конкретного варианта следует проводить с использованием данных, собранных в той же исходной популяции и в то же период времени, где и когда были получены отрицательные анализы на COVID-19 у групп сравнения.

Как и при проведении исследования случай-контроль в условиях циркуляции единственного штамма, приблизительное отношение шансов (ОШ) для каждого варианта при одновременной циркуляции нескольких штаммов рассчитывается как вероятность наличия вакцинированных лиц в числе случаев, вызванных каждым вариантом (т. е. кол-во вакцинированных / кол-во невакцинированных) поделенное на вероятность наличия вакцинированных лиц среди тех, кто имеет отрицательный анализ. Эффективность вакцины рассчитывается по формуле $(1 - \text{ОШ}) \times 100$ для каждого варианта. Обращаем ваше внимание на то, что при оценке ЭВ в отношении новых вариантов группа сравнения с отрицательным анализом на SARS-CoV-2 будет одна и та же для всех вариантов. Показатель отношения шансов можно рассчитать используя таблицу 2×2 или методом логистической регрессии при необходимости скорректировать потенциальные искажающие факторы.

Для расчета ЭВ в отношении эталонных штаммов и новых вариантов можно составить следующую таблицу.

Вирус SARS-CoV-2	Выявленные случаи SARS-CoV-2	Контрольная группа с отрицательным анализом (лица, не имеющие заболевания)	ЭВ (ДИ=95%)
Все выявленные случаи SARS-CoV-2 (независимо от геномных характеристик)	кол-во вакцинированных/всего случаев (% вакцинированных)	кол-во вакцинированных/всего в контр. группе (% вакцинированных в контр. группе)	
Только варианты вируса SARS-CoV-2 с известными геномными характеристиками	кол-во вакцинированных/всего случаев с известными геномными характеристиками (% вакцинированных)	См. выше	
Эталонный вирус SARS-CoV-2	кол-во вакцинированных/всего случаев, вызванных эталонным вирусом (% вакцинированных)	См. выше	
Новый вариант–1	кол-во вакцинированных/всего случаев, вызванных новым вариантом–1 (% вакцинированных)	См. выше	
Новый вариант–2	кол-во вакцинированных/всего случаев, вызванных новым вариантом–2 (% вакцинированных)	См. выше	

Более низкий показатель ЭВ применительно к новому варианту, чем к эталонному штамму позволяет предположить сниженную ЭВ против этого варианта (особенно, если 95% интервалы достоверности не перекрываются). Если показатель ЭВ, относящийся ко всем вариантам вируса SARS-CoV-2 с известными и неизвестными геномными характеристиками, отличается от аналогичного показателя, относящегося к вариантам вируса SARS-CoV-2 с выявленными геномными характеристиками, это указывает на потенциальную ошибку системного характера на этапе отбора вирусов для секвенирования.

В. Проведение оценки, когда для большинства случаев геномные характеристики отсутствуют

Золотой стандарт проведения оценки ЭВ применительно к новым вариантам требует определения геномных характеристик по всем случаям в исследуемой популяции. ВОЗ рекомендует составлять максимально полное описание геномных характеристик перед проведением оценок ЭВ. Тем не менее, на большинстве территорий геномные характеристики по основной массе случаев COVID-19, оцениваемых в ходе изучения ЭВ, будут недоступны. В распоряжении исследователей, скорее всего, окажутся только геномные характеристики, выявленные по ограниченному количеству случаев, или данные о распределении циркулирующих вариантов, полученные путем выборочного секвенирования на уровне популяции. В таких условиях показатель ЭВ применительно к новым вариантам может быть выведен исключительно на основании оценок ЭВ. Влияние нового варианта на общий показатель ЭВ, который определяется в ходе проведения оценки ЭВ, будет зависеть от его распространенности в популяции — чем чаще он встречается, тем больше его влияние. Тем не менее, как уже отмечалось выше, более низкий, чем ожидалось, показатель ЭВ в популяции, где циркулирует новый вариант, может объясняться целым рядом причин, помимо сниженной эффективности вакцины в отношении нового варианта (см. Вставку 1).

При поведении оценки ЭВ в условиях отсутствия геномных характеристик непосредственно для новых штаммов, результаты по новым вариантам следует интерпретировать с учетом нижеследующих соображений.

- Выведение значения ЭВ применительно к новому варианту связано с преодолением целого ряда неопределенностей различного уровня, включая неопределенность оценки ЭВ и неопределенность относительно распространенности нового варианта в исследуемой популяции. Показатель распространенности нового варианта среди населения в целом, получаемый из тех же источников, что и данные секвенирования (например, через Глобальную инициативу GISAID) может отличаться по месту и времени от аналогичного показателя по более локализованной популяции, в которой проводится изучение ЭВ.
- Качественная интерпретация полученного значения ЭВ по новому варианту может быть более целесообразной, чем количественная. Например, очень низкое или, наоборот, очень высокое значение ЭВ может указывать на изменение ЭВ в связи с распространением нового варианта. Если результаты оценки ЭВ резко отклоняются от ожидаемых в сторону снижения, необходимо продолжить исследование для выяснения причин низкой ЭВ. Однако незначительное расхождение между полученным и ожидаемым значениями ЭВ, скорее всего, не являются достаточным основанием для выводов об ЭВ в отношении нового варианта.
- Помимо рассматриваемого нового варианта, другие циркулирующие среди населения варианты (например, ранее выявленные ВВО) тоже могут способствовать снижению ЭВ по сравнению с ее показателем для эталонного штамма, который был использован во время клинических испытаний и предыдущих наблюдательных исследований по оценке ЭВ. Этот сценарий, возможно, объясняет не только снижение ЭВ в отношении рассматриваемого нового варианта, но и более низкий общий показатель ЭВ. Следует отметить, что по результатам проведенных ранее наблюдательных исследований эффективность большинства вакцин в отношении варианта Альфа оказалась такой

же, как во время клинических испытаний (18, 34). В немногих исследованиях ЭВ против других ВВО, выявленных на текущий момент, их эффективность по предотвращению случаев заболевания легкой и средней тяжести, вызываемых вариантами Бета и Дельта, оказалась чуть ниже, чем против варианта Альфа, особенно если заражение произошло после получения первой дозы. Что касается варианта Гамма, то имеющихся фактических данных пока недостаточно, для того чтобы делать заключения о более низкой ЭВ применительно к этому штамму (35–41).

- К подходам, которые в перспективе позволят повысить достоверность оценок ЭВ в отношении новых вариантов, относятся: а) объединение данных из общих протоколов по секвенированным вирусам и б) поиск решений для согласования данных нейтрализации и результатов оценки ЭВ по новым вариантам (42, 43).

Таким образом, выведение значения ЭВ применительно к новому варианту на основании результатов исследования, не включающего геномное секвенирование (или заменяющего его теста, например ПЦР), сопряжено с трудностями. Полученные результаты следует интерпретировать с учетом распространенности нового варианта среди исследуемой популяции и принимая во внимание другие причины расхождения с ожидаемым показателем ЭВ.

5.2 Проведение оценки ЭВ от COVID-19, когда новый вариант является основным циркулирующим штаммом

Если репрезентативное геномное секвенирование доказало, что новый вариант полностью заменил предшествующие штаммы вируса, воспользуйтесь рекомендациями по проведению оценки эффективности, представленными в документе «Оценка эффективности вакцины против COVID-19: временное руководство» (5). Представляющие для вас интерес клинические исходы, такие как заражение, симптоматическое заболевание или тяжелая форма заболевания, следует определить заранее. Для оценки ЭВ применительно к новому варианту можно использовать все рекомендованные ранее планы исследования, включая когортное и традиционное исследования, а также исследование случай-контроль на основе тест-отрицательного метода. При составлении выборки для проведения оценки мы по-прежнему рекомендуем отдавать предпочтение лабораторно подтвержденным случаям и документально подтвержденному статусу вакцинации. Рекомендуется собирать информацию о ковариатах, следуя указаниям, содержащимся в упомянутом выше руководстве.

При использовании ранее применявшихся методов для оценки новых вариантов могут возникнуть некоторые специфические сложности. Если на момент начала вакцинации новые варианты уже преобладают, все методы, описанные в ранее опубликованном руководстве, можно использовать практически без изменений. Вместе с тем, если новые варианты полностью заменят предшествующие штаммы спустя некоторое время после внедрения вакцины, кампания вакцинопрофилактики COVID-19 на момент проведения ЭВ применительно к новым вариантам уже наберет силу. В этом случае численность невакцинированных лиц среди населения будет сокращаться. Рекомендуется проводить оценку ЭВ до того как охват населения вакцинацией достигнет 90%, так как после превышения этого порога возникает риск распространения атипичной инфекции среди оставшейся невакцинированной популяции, что может привести к искажению результатов оценки ЭВ. При этом искажение результатов оценки может коснуться как результатов когортного исследования, так и исследования по методу случай-контроль. Кроме того, процедуры проведения анализов на вирус в популяции с преобладанием вакцинированных лиц могут измениться по сравнению с начальным этапом вакцинации. Процедуры проведения анализов, применяемые на момент начала исследования ЭВ по защите от новых вариантов, следует изучить на наличие возможных факторов, приводящих к ошибкам системного характера. Это особенно актуально для исследования на базе TND. Если между проведением вакцинации и вытеснением прежних штаммов новыми вариантами прошло значительное время, иммунная защита, сформировавшаяся под воздействием вакцины, могла ослабеть в отношении всех штаммов SARS-CoV-2. Это естественное ослабление иммунного ответа может быть неправильно истолковано как пониженная ЭВ в отношении новых вариантов. И наконец, лабораторные тесты, используемые для выявления нового варианта, могли достичь рекомендуемых пороговых значений чувствительности $\geq 85\%$ и специфичности $\geq 98\%$ для циркулирующих среди населения вариантов, хотя на момент проведения исследования ЭВ этот факт, возможно, еще не был установлен. Снижение результативности тестов по выявлению новых вариантов может привести к ошибкам в их распознавании, что особенно нежелательно при проведении исследования с применением тест-отрицательного метода (TND). Возможно, что для выявления будущих новых вариантов может потребоваться внесение изменений в применяемые сегодня тесты ОТ-ПЦР.

6. Аналитические соображения по поводу геномного секвенирования при оценке эффективности вакцины в отношении новых вариантов

При проведении геномного секвенирования в рамках исследования ЭВ необходимо принять во внимание несколько дополнительных моментов. Секвенируемые вирусы должны отражать картину по вирусам SARS-CoV-2, выявленным у представителей группы населения, в которой проводится исследования ЭВ. Выбор вирусов для секвенирования должен осуществляться безотносительно статуса вакцинации и демографических данных носителей, равно как и клинических исходов. Важно, чтобы собранные у носителей образцы можно было группировать по времени забора и по месту включения в исследование (например, госпитализированные пациенты / амбулаторные пациенты). Существует несколько способов формирования выборки образцов для секвенирования в рамках исследования ЭВ (44): 1) включение в выборку образцов, собираемых у всех носителей (из числа тех, чьи образцы оптимально подходят для секвенирования в техническом плане, например, по причине высокой концентрации вирусного материала); 2) формирование случайной выборки в заранее задаваемых временных рамках; 3) систематическая случайная выборка, например забор образцов каждого 4-го носителя, размер которой зависит от общего количества случаев и лабораторного потенциала; или 4) ежедневный или еженедельный забор фиксированного количества образцов (например, первые 5 или 10) со стратификацией по месту забора и возрасту. Какой бы метод ни применялся, необходимо обеспечить каждому вирусу равную возможность быть отобранным для включения в выборку. Ввиду того, что выборки могут формироваться на основе различных подходов, рекомендуется проконсультироваться со специалистом в области статистики по поводу корректировки доли выборки в процессе анализа полученных данных.

Существует несколько ошибок системного характера, которые могут привести к неверной интерпретации показателя ЭВ из-за недостаточной репрезентативности выборки. Так, вакцинированные лица могут иметь более низкую вирусную нагрузку по сравнению с невакцинированными (45, 46). Вирусы со значениями C_t (порогового цикла) > 30 обычно хуже поддаются секвенированию. Это означает, что теоретически в образцах, полученных от вакцинированных лиц, пропорция секвенированных вирусов окажется меньше, чем в образцах от невакцинированных лиц. Если при этом новые варианты также будут отличаться уровнем вирусной нагрузки, сочетание двух указанных факторов может привести к возникновению искажения и неверным оценкам ЭВ. Существует несколько методов выявления потенциальной систематической ошибки, связанной с образцами для секвенирования. 1) Можно сравнить общую оценку ЭВ с оценкой ЭВ, полученной только для секвенированных образцов. 2) Можно сравнить демографические данные, месторасположение пунктов забора образцов и день/неделю/месяц забора образцов с секвенированными вирусами и несеквенированными вирусами, а также данные об отрицательных результатах анализа у лиц из контрольной группы.

Как уже говорилось выше, если вирусы, выделенные из образцов, полученных у участников исследования ЭВ, не были секвенированы, можно воспользоваться актуальными на момент проведения исследования данными секвенирования из сторонних источников, которые могут оказаться полезными для интерпретации результатов оценки ЭВ в контексте циркуляции новых вариантов. Вместе с тем группа населения, у которой были получены данные секвенирования, может отличаться от исследуемой популяции, а критерии выборки для секвенирования могут оказаться нерандомизированными (например, секвенирование выполнялось с преимущественным охватом вакцинированных лиц или пациентов с конкретными клиническими состояниями). В этом случае выводы об эффективности вакцин в отношении новых вариантов вируса могут оказаться ошибочными.

7. Ошибки системного характера, возникающие при проведении исследования эффективности вакцин применительно к новым вариантам

Любая ошибка системного характера, возникающая при проведении оценки общей ЭВ, может возникнуть и при оценке ЭВ применительно к отдельному изолированному штамму, включая новые варианты (5). Так, когда получение вакцины прочно ассоциируется с большей вероятностью контакта с возбудителем COVID-19 (например, в связи с профессией, как у медицинских работников), ориентировочная оценка ЭВ — как общая, так и по каждому штамму — будет отклоняться в сторону снижения по сравнению с реальной ЭВ, если данный фактор не будет учтен в процессе анализа результатов оценки. Если медицинские работники контактируют с новыми вариантами в такой же мере, как и остальное население, то относительная оценка ЭВ при сравнении статуса вакцинации пациентов, инфицированных разными вариантами вируса, по всей вероятности, останется несмещенной. Подобным же образом многие из потенциальных ошибок системного характера, включенных в Таблицу 3 Временного руководства (5) и в равной степени применимых ко всем вариантам вируса, могут заметно исказить абсолютные оценки ЭВ, но лишь в незначительной степени повлиять на относительные оценки ЭВ.

Некоторые ошибки системного характера могут оказывать различное влияние на результаты анализа относительной ЭВ по предотвращению распространения инфекции и развития заболевания, вызываемого новыми вариантами. Если новый вариант с большей степенью вероятности может вызывать тяжелое заболевание, любая из ошибок системного характера, которая в большей степени применима к случаям тяжелого заболевания, будет также в большей степени применима к этому новому варианту (например, ложноотрицательный результат анализа на Covid-19). В процессе анализа могут случаться и другие, более сложные взаимодействия, приводящие к системным расхождениям при подсчете оценки ЭВ применительно к разным вариантам вируса, а значит и к ошибочным сравнительным оценкам ЭВ. Одним из примеров является ослабление поствакцинального иммунитета через некоторое время после вакцинации. Если со временем новый вариант все чаще встречается среди населения, чем предшествующий основной штамм, возникает прочная ассоциация между временем заражения и шансом оказаться зараженным именно этим новым вариантом. Реальное снижение эффективности вакцины или ложное, вызванное снижением количества восприимчивых к ней лиц, приведет к заниженной оценке ЭВ в отношении нового варианта по сравнению с предыдущим основным штаммом и потенциально может вылиться в недооценку ЭВ для нового варианта при расчете сравнительной ЭВ. Эта проблема решается путем сопоставления сравниваемой информации по времени.

Пониженная диагностическая чувствительность к новому варианту не обязательно приведет к ошибкам системного характера при оценке относительной ЭВ. Вероятность ошибок возрастает, если она проявляется преимущественно при постановке диагноза вакцинированным пациентам. Как упоминалось выше, пониженная вирусная нагрузка у вакцинированных лиц в сочетании с субоптимальным вирусным материалом для проведения теста ПЦР может гипотетически привести к завышению эффективности вакцины в отношении к новому варианту из-за невозможности выявить сигнал присутствия вируса в инфицированных лицах, прошедших вакцинацию. Пониженная чувствительность, не связанная со статусом вакцинации, может привести к возникновению ошибки системного характера при оценке абсолютной ЭВ, но не повлияет на объективность оценки относительной ЭВ.

Ошибки системного характера при оценке ЭВ могут возникать в результате влияния возможных сочетаний различных уровней иммунной защиты, приобретенной в результате инфицирования разными штаммами и вакцинации препаратами различной степени эффективности, а также из-за неустановленной на сегодняшний день продолжительности постинфекционного и поствакцинального иммунитета. Более глубокое понимание этих факторов требует дополнительных исследований.

8. Заключение

Можно с уверенностью сказать, что по мере развития пандемии COVID-19 будут появляться все новые варианты вируса SARS-CoV-2. В этих условиях оценка эффективности защиты, обеспечиваемой вакцинами от новых вариантов вируса, будет играть решающую роль в реализации программ иммунизации, при определении национальной политики в области здравоохранения и при разработке и производстве новых вакцин. Обсервационные исследования действия вакцин в период после их внедрения позволят собрать важную информацию для оценки их эффективности. Настоящее дополнение приводит ранее опубликованное ВОЗ временное руководство по проведению исследований ЭВ от COVID-19 в соответствии с изменившейся ситуацией в контексте распространения новых вариантов вируса.

Список использованной литературы

1. Всемирная организация здравоохранения. Отслеживание вариантов вируса SARS-CoV-2. 2021 (<https://www.who.int/ru/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>, по состоянию на 18 июня 2021 г.).
2. Shinde V, Bhikha S, Hoosain Z, Archary M, Bhorat Q, Fairlie L et al. Preliminary Efficacy of the NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine Against the B.1.351 Variant. medRxiv. 2021:2021.02.25.21252477. doi: 10.1101/2021.02.25.21252477.
3. Janssen Biotech Inc. FDA Briefing Document: Janssen Ad26.COVS Vaccine for the Prevention of COVID-19. 2021 (<https://www.fda.gov/media/146217/download>, по состоянию на 12 мая 2021 г.).
4. Madhi SA, Baillie V, Cutland CL, Voysey M, Koen AL, Fairlie L et al. Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. N Engl J Med. 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2102214.
5. Всемирная организация здравоохранения. Оценка эффективности вакцин от COVID-19: Временное руководство. 2021 (https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccine_effectiveness-measurement-2021.1, по состоянию на 12 мая 2021 г.).
6. Всемирная организация здравоохранения. Геномное секвенирование SARS-CoV-2 для целей общественного здравоохранения: руководство по реализации с максимальной пользой для общественного здравоохранения 2021 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240018440>, по состоянию на 12 мая 2021 г.).
7. Всемирная организация здравоохранения. Эпидемиологический надзор за COVID-19: временные рекомендации 2020 (<https://www.who.int/publications/i/item/who-2019-nCoV-surveillanceguidance-2020.8>, по состоянию на 12 мая 2021 г.).
8. Всемирная организация здравоохранения. Руководство по эпидемиологическому надзору за вариантами SARS-CoV-2, временное руководство. 2021 (https://www.who.int/publications/i/item/WHO_2019-nCoV_surveillance_variants, по состоянию на 16 август 2021 г.).
9. Всемирная организация здравоохранения. Геномное секвенирование SARS-CoV-2 для целей общественного здравоохранения: временное руководство, 8 января 2021 г. 2021 (https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-genomic_sequencing-2021.1, по состоянию на 12 мая 2021 г.).
10. Campbell F, Archer B, Laurenson-Schafer H, Jinnai Y, Konings F, Batra N et al. Increased transmissibility and global spread of SARS-CoV-2 variants of concern. Euro Surveill. 2021;26. (<https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.24.2100509>, по состоянию на 18 июня 2021 г.).
11. Kustin T, Harel N, Finkel U, Perchik S, Harari S, Tahor M et al. Evidence for increased breakthrough rates of SARS-CoV-2 variants of concern in BNT162b2 mRNA vaccinated individuals. medRxiv. 2021:2021.04.06.21254882. doi: 10.1101/2021.04.06.21254882.
12. Latif AA, Mullen JL, Alkuzweny M, Tsueng G, Cano M, Haag E et al. Qatar Mutation Report. 2021 (<https://outbreak.info/location-reports?loc=QAT&selected=B.1.351&selected=B.1.1.7>, по состоянию на 13 мая 2021 г.).
13. Teysou E, Soulie C, Visseaux B, Lambert-Niclot S, Ferre V, Marot S et al. The 501Y.V2 SARS-CoV-2 variant has an intermediate viral load between the 501Y.V1 and the historical variants in nasopharyngeal samples from newly diagnosed COVID-19 patients. J Infect. 2021. doi: 10.1016/j.jinf.2021.04.023.
14. Faria NR, Mellan TA, Whittaker C, Claro IM, Candido DDS, Mishra S et al. Genomics and epidemiology of the P.1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. Science. 2021;372:815-21. doi: 10.1126/science.abh2644.
15. Всемирная организация здравоохранения. Weekly epidemiological update on COVID-19 - 8 June 2021 (Еженедельная эпидемиологическая сводка по COVID-19 - 8 июня 2021 г.). 2021 (<https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19-8-june-2021>, по состоянию на 18 июня 2021 г.).
16. Rossman H, Shilo S, Meir T, Gorfine M, Shalit U, Segal E. COVID-19 dynamics after a national immunization program in Israel. Nat Med. 2021. doi: 10.1038/s41591-021-01337-2.
17. Orenstein WA, Bernier RH, Dondero TJ, Hinman AR, Marks JS, Bart KJ et al. Field evaluation of vaccine efficacy. Bull World Health Organ. 1985;63:1055-68. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3879673> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2536484/pdf/bullwho00089-0084.pdf>, по состоянию на 15 июля 2021 г.).
18. Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, Perchik S, Katz MA et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. N Engl J Med. 2021;384:1412-23. doi: 10.1056/NEJMoa2101765.

19. Regev-Yochay G, Amit S, Bergwerk M, Lipsitch M, Leshem E, Kahn R et al. Decreased Infectivity Following BNT162b2 Vaccination. 2021 (<http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3815668>, по состоянию на 18 апреля 2021 г.).
20. Fleiss J, Levin B, Cho Paik M. *Statistical Methods for Rates and Proportions*, Third Edition. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc; 2003.
21. Pelat C, Falchi A, Carrat F, Mosnier A, Bonmarin I, Turbelin C et al. Field effectiveness of pandemic and 2009-2010 seasonal vaccines against 2009-2010 A(H1N1) influenza: estimations from surveillance data in France. *PLoS One*. 2011;6:e19621. doi: 10.1371/journal.pone.0019621.
22. Farrington CP. Estimation of vaccine effectiveness using the screening method. *Int J Epidemiol*. 1993;22:742-6. doi: 10.1093/ije/22.4.742.
23. Wichmann O, Stocker P, Poggensee G, Altmann D, Walter D, Hellenbrand W et al. Pandemic influenza A(H1N1) 2009 breakthrough infections and estimates of vaccine effectiveness in Germany 2009-2010. *Euro Surveill*. 2010;15. ([http:// www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20460094](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20460094), по состоянию на 12 мая 2021 г.).
24. Remschmidt C, Rieck T, Bödeker B, Wichmann O. Application of the screening method to monitor influenza vaccine effectiveness among the elderly in Germany. *BMC Infect Dis*. 2015;15:137. doi: 10.1186/s12879-015-0882-3.
25. Cohen AL, Taylor T, Jr., Farley MM, Schaffner W, Leshner LJ, Gershman KA et al. An assessment of the screening method to evaluate vaccine effectiveness: the case of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in the United States. *PLoS One*. 2012;7:e41785. doi: 10.1371/journal.pone.0041785.
26. Всемирная организация здравоохранения. COVID-19 Weekly Epidemiological Update, 25 February 2021: (Еженедельная сводка по COVID-19, 25 февраля 2021 г.) Special edition: Proposed working definitions of SARS-CoV-2 Variants of Interest and Variants of Concern. Geneva, Switzerland; 2021 (<https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-weekly-epidemiological-update>, по состоянию на 12 мая 2021 г.).
27. Broome CV, Facklam RR, Fraser DW. Pneumococcal disease after pneumococcal vaccination: an alternative method to estimate the efficacy of pneumococcal vaccine. *N Engl J Med*. 1980;303:549-52. doi: 10.1056/NEJM198009043031003.
28. Dejnirattisai W, Zhou D, Supasa P, Liu C, Mentzer AJ, Ginn HM et al. Antibody evasion by the P.1 strain of SARS-CoV-2. *Cell*. 2021. doi: 10.1016/j.cell.2021.03.055.
29. Rolland M, Gilbert PB. Sieve analysis to understand how SARS-CoV-2 diversity can impact vaccine protection. *PLoS Pathog*. 2021;17:e1009406. doi: 10.1371/journal.ppat.1009406.
30. Yuan M, Liu H, Wu NC, Wilson IA. Recognition of the SARS-CoV-2 receptor binding domain by neutralizing antibodies. *Biochem Biophys Res Commun*. 2021;538:192-203. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.10.012.
31. Greaney AJ, Loes AN, Gentles LE, Crawford KHD, Starr TN, Malone KD et al. The SARS-CoV-2 mRNA-1273 vaccine elicits more RBD-focused neutralization, but with broader antibody binding within the RBD. *bioRxiv*. 2021. doi: 10.1101/2021.04.14.439844.
32. Roltgen K, Nielsen SCA, Arunachalam PS, Yang F, Hoh RA, Wirz OF et al. mRNA vaccination compared to infection elicits an IgG-predominant response with greater SARS-CoV-2 specificity and similar decrease in variant spike recognition. *medRxiv*. 2021. doi: 10.1101/2021.04.05.21254952.
33. Flannery B, Kondor RJG, Chung JR, Gaglani M, Reis M, Zimmerman RK et al. Spread of Antigenically Drifted Influenza A(H3N2) Viruses and Vaccine Effectiveness in the United States During the 2018-2019 Season. *J Infect Dis*. 2020;221:8-15. doi: 10.1093/infdis/jiz543.
34. Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Stowe J, Robertson C, Tessier E et al. Early effectiveness of COVID-19 vaccination with BNT162b2 mRNA vaccine and ChAdOx1 adenovirus vector vaccine on symptomatic disease, hospitalisations and mortality in older adults in England. *medRxiv*. 2021:2021.03.01.21252652. doi: 10.1101/2021.03.01.21252652.
35. Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Yassine HM, Benslimane FM, Al Khatib HA, Tang P et al. Pfizer-BioNTech mRNA BNT162b2 Covid-19 vaccine protection against variants of concern after one versus two doses. *J Travel Med*. 2021. doi: 10.1093/jtm/taab083.
36. Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Butt AA. Effectiveness of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine against the B.1.1.7 and B.1.351 Variants. *N Engl J Med*. 2021. doi: 10.1056/NEJMc2104974.
37. Sheikh A, McMenamin J, Taylor B, Robertson C. SARS-CoV-2 Delta VOC in Scotland: demographics, risk of hospital admission, and vaccine effectiveness. *Lancet*. 2021. doi: 10.1016/s0140-6736(21)01358-1.
38. Bernal JL, Andrews N, Gower C, Gallagher E, Simmons R, Thelwall S et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against the B.1.617.2 variant. *medRxiv*. 2021:2021.05.22.21257658. doi: 10.1101/2021.05.22.21257658.

39. Chung H, He S, Nasreen S, Sundaram ME, Buchan SA, Wilson SE et al. Effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 vaccines against symptomatic SARS-CoV-2 infection and severe COVID-19 outcomes in Ontario, Canada. medRxiv. 2021:2021.05.24.21257744. doi: 10.1101/2021.05.24.21257744.
40. Hitchings MDT, Ranzani OT, Torres MSS, de Oliveira SB, Almiron M, Said R et al. Effectiveness of CoronaVac among healthcare workers in the setting of high SARS-CoV-2 Gamma variant transmission in Manaus, Brazil: A test-negative case-control study. medRxiv. 2021:2021.04.07.21255081. doi: 10.1101/2021.04.07.21255081. Ranzani OT, Hitchings M, Dorion M, D'Agostini TL, de Paula RC, de Paula OFP et al. Effectiveness of the CoronaVac vaccine in the elderly population during a P.1 variant-associated epidemic of COVID-19 in Brazil: A test-negative case-control study. medRxiv. 2021:2021.05.19.21257472. doi: 10.1101/2021.05.19.21257472.
41. Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A, Schlub TE, Wheatley AK, Juno JA et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. Nat Med. 2021. doi: 10.1038/s41591-021-01377-8.
42. Earle KA, Ambrosino DM, Fiore-Gartland A, Goldblatt D, Gilbert PB, Siber GR et al. Evidence for antibody as a protective correlate for COVID-19 vaccines. medRxiv. 2021:2021.03.17.20200246. doi: 10.1101/2021.03.17.20200246.
43. I-MOVE. Integrating virological data in influenza vaccine effectiveness studies: I-MOVE primary care network laboratory protocol. 2019 (<https://www.imoveflu.org/wp-content/uploads/2019/12/Lab-protocol-I-MOVE-primary-care-2019-v2docx.pdf>, по состоянию на 12 мая 2021 г.).
44. Levine-Tiefenbrun M, Yelin I, Katz R, Herzl E, Golan Z, Schreiber L et al. Initial report of decreased SARS-CoV-2 viral load after inoculation with the BNT162b2 vaccine. Nat Med. 2021. doi: 10.1038/s41591-021-01316-7.
45. Pritchard E, Matthews PC, Stoesser N, Eyre DW, Gethings O, Vihta K-D et al. Impact of vaccination on SARS-CoV-2 cases in the community: a population-based study using the UK's COVID-19 Infection Survey. medRxiv. 2021:2021.04.22.21255913. doi: 10.1101/2021.04.22.21255913.

