

Ревакцинация против COVID-19: современное состояние проблемы

Н. П. Андреева^{*1,3,4}, С. Р. Раджич², С. В. Леженина¹, Т. Г. Денисова^{1,3}

¹ФГБОУ ВО Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова, г. Чебоксары

²Институт профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России, Москва

³ФГБОУ ВО Марийский государственный университет, г. Йошкар-Ола

⁴БУ Городская детская клиническая больница Минздрава Чувашии, г. Чебоксары

Резюме

Значительные успехи вакцинации против COVID-19, которые привели к снижению заболеваемости и смертности среди взрослых и детей, требуют изучения разных сторон ревакцинации. Патогенные свойства вируса SARS-CoV-2 и его непредсказуемые мутации продолжают поддерживать неблагоприятную эпидемическую ситуацию в различных регионах планеты. В разных странах разрабатываются схемы ревакцинации против COVID-19 по эпидемиологическим показаниям. Целесообразность введения вакцинации против COVID-19 в национальные календари профилактических прививок взрослых и детей требует дальнейшего изучения. **Цель.** Систематизировать данные по ревакцинации против COVID-19. **Задачи:** изучить эффективность схем ревакцинации по срокам введения бустерной дозы; по видам вакцин при иммунизации: гомологичная или гетерологичная; по особенностям ревакцинации наиболее уязвимых групп населения. **Заключение.** Для обеспечения надежной защиты от новой коронавирусной инфекции взрослого населения ревакцинация необходима, так как уровень нейтрализующих антител против SARS-CoV-2 со временем снижается. С каждой последующей ревакцинацией улучшается функциональное качество антител.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, вакцинация, ревакцинация, группы населения

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Андреева Н. П., Раджич С. Р., Леженина С. В. и др. Ревакцинация против COVID-19: современное состояние проблемы. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2024;23(2):94-101. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-2-94-101>

Revaccination against COVID-19: Current Status of the Problem

NP Andreeva^{*1,3,4}, SR Radzhich², SV Lezhenina¹, TG Denisova^{1,3}

¹Chuvash State University, Cheboksary, Russia

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) of the Ministry of Health of the Russian Federation, Russia

³Mari State University, Yoshkar-Ola, Russia

⁴City Children's Clinical Hospital, Cheboksary, Russia

Abstract

The considerable success of vaccination against the new coronavirus infection, which has led to a decrease in morbidity and mortality in adults and children, requires the study of the problem of revaccination against SARS-CoV-2. The pathogenic properties of the virus and its unpredictable mutations continue to support an unfavorable epidemic situation in different regions of the world. Revaccination regimens against SARS-CoV-2 are being developed in different countries and populations based on epidemiological indications. The issue of introducing vaccination against a new coronavirus infection into national vaccination calendars for adults and children is debatable and requires further study.

Keywords: new coronavirus infection, vaccination, revaccination, population groups

No conflict of interest to declare.

For citation: Andreeva NP, Radzhich SR, Lezhenina SV, et al. Revaccination against SARS-CoV-2 coronavirus infection: current status of the problem. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2024;23(2):94-101 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-2-94-101>

* Для переписки: Андреева Наталья Петровна, к. м. н., доцент, доцент кафедры организации здравоохранения и информационных технологий ФГБОУ ВО Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова, 428018, г. Чебоксары, ул. Афанасьева 9/2-16. +7 (903) 358-27-02, NataliUTT@yandex.ru. ©Андреева Н. П. и др.

** For correspondence: Andreeva Natalia P., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Health Care Organization and Information Technology, Chuvash State University, 9/2-16, Afanasyeva str., Cheboksary, 428018, Russia. +7 (903) 358-27-02, NataliUTT@yandex.ru. ©Andreeva NP, et al.

Введение

COVID-19 – одна из ведущих проблем медицинского сообщества с декабря 2019 г. За короткий промежуток времени заболеваемость резко возросла, и уже 11 марта 2020 г. ВОЗ заявила о пандемии. Коронавирусы, патогенные для человека, относятся к роду *Betacoronavirus*. Их можно разделить на группы: 1) круглогодично приводящие к заболеваниям, в клинике которых преобладает нетяжелая острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) – HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-NK1; 2) приводящие к тяжелым поражениям нижних дыхательных путей – по типу ближневосточного респираторного синдрома (Middle East respiratory syndrome: MERS); 3) коронавирус, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром (Severe acute respiratory syndrome: SARS); 4) SARS-CoV-2 – вызвавший пандемию COVID-19, длившуюся с 2020 г. по 2023 г.

Вирус SARS-CoV-2 динамично изменяется вследствие мутаций, что приводит к появлению и исчезновению его новых вариантов. С момента первой вспышки в 2019 г. у SARS-CoV-2 было тринадцать вариантов исходной линии D614G (Ухань-1), пять вариантов, вызывавших тяжелое течение заболевания: дельта (B.1.617.2), бета (B.1.354), альфа (B.1.1.7.), гамма (P.1), омикрон (B.1.1.529), восемь вариантов с менее выраженными симптомами тяжелого респираторного синдрома: эпсилон (B.1.427 и B.1.429), дзета (P.2), эта (B.1.525), Theta (P.3), йота (B.1.526), каппа (B.1.617.1), лямбда (C.37) и мю (B.1.621) [1,2].

Последовательно D614G (Ухань-1), бета (B.1.351), дельта (B.1.617.2) и омикрон (B.1.1.529) определили четыре волны подъема заболеваемости и продемонстрировали растущую трансmissивность и снижение чувствительности к иммунным механизмам [3–5]. Таким образом, SARS-CoV-2 стал представлять проблему в борьбе с его распространением и вызвал необходимость формирования иммунитета от вируса среди населения.

Крупномасштабная вакцинация против COVID-19 началась в 2020 г. Россия первой в мире 11 августа 2020 г. зарегистрировала вакцину от COVID-19, получившую название «ГамКовидВак» («Спутник V»), а массовая вакцинация началась 18 января 2021 г. После первой волны пандемии, в соответствии с информацией ВОЗ на июль 2021 г., зарегистрированы 22 различные вакцины; кроме того, многие вакцины находятся на стадии доклинического изучения [6,7]. Вакцины, используемые в настоящее время для проведения массовой иммунизации, относятся к следующим типам: РНК-вакцины – BNT162b2 (Pfizer/BioNTech, Германия, США) и mRNA1273 (Moderna, США); векторные рекомбинантные вакцины – Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) (НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи, Россия), Ad26.COV2.S (Johnson & Johnson, США) и ChAdOx1-S (AZD1222) (AstraZeneca, Великобритания, Швеция); – инактивированные вакцины – BBIBP-CoV (Sinopharm,

Китай) и CoronaVac (Sinovac, Китай); субъединичные вакцины – NVX-CoV2373 (Novavax, США).

Вакцинация против COVID-19 взрослого населения показала значительную ее безопасность, формирование высокого уровня нейтрализующих антител и иммунного ответа [8,9]. Это позволило сделать вывод о существенном вкладе вакцины против COVID-19 в борьбе с распространением инфекции среди взрослых.

Однако уровень охвата вакцинацией детей был намного ниже, чем взрослых [10]. Несмотря на то, что клинические данные доказывают, высокую эффективность вакцинации в предотвращении инфекции и снижении риска заболеваемости COVID-19 у детей, сохраняется осторожное отношение к их иммунизации [11–13].

С появлением новых штаммов SARS-CoV-2 некоторые из них могут ускользать из-под действия вакцинных антител, поэтому сегодня повторная вакцинация становится все более актуальной.

Цель обзора – систематизировать данные по ревакцинации против COVID-19 и по срокам введения бустерной дозы.

Задачи: изучить эффективность схем ревакцинации от SARS-CoV-2 по срокам введения бустерной дозы и видам вакцин при иммунизации: гомологичная или гетерологичная; обобщить данные о ревакцинации наиболее уязвимых групп населения.

Методы исследования

Библиографический, информационно-аналитический. Рассматривались публикации авторитетных медицинских информационных баз, как отечественных так и зарубежных (Федеральная электронная медицинская библиотека (ФЭМБ), RusMed, PubMed, Web of Science).

Вопрос необходимости проведения массовой ревакцинации объясняется циркуляцией новых штаммов коронавируса. В связи с этим при определении срока введения бустерной дозы должны быть оптимально учтены три фактора: особенности организма человека, штамм коронавируса и тип вакцины. По мнению ученых, проведение исследования уровня защитных антител не является обязательным для решения вопроса о необходимости ревакцинации. Это обусловлено тем, что прошло мало времени с начала пандемии и ученые продолжают изучать потенциальные параметры, которые могут быть приняты мировым сообществом в качестве маркерных. Одним из маркеров рассматривается сероконверсия: статус серопозитивности относится к обнаруживаемым стандартными методами показателям, но зависит от чувствительности и специфичности тест-системы. В связи с этим, в качестве международного стандарта измерения гуморального иммунитета (First WHO International Standard for anti-SARS-CoV-2 immunoglobulin (human)) на настоящее время ВОЗ утвердила единицу связывающих антител BAU (binding antibody units).

В условиях продолжающейся активной мутации генов коронавируса, в результате которой каждый реассортант с определенной цикличностью приводит к новым волнам заболеваемости, проведение массовой вакцинации еще не вошло в рутинную фазу. Вакцинация в России проводится по эпидемиическим показаниям, срок ревакцинации определен 6 месяцам после первичной вакцинации [14].

В США по рекомендации CDC (Центра по контролю и профилактике заболеваний-федерального агентства министерства здравоохранения) срок ревакцинации сократили с 6 до 5 месяцев. Так, уровень нейтрализующих антител после введения второй дозы вакцины Comirnaty (Pfizer/BioNTech) снизился в течение первых 6 месяцев, это исследование проведено в США в декабре 2021 г. [15]. Также показано, что наиболее защищенными от коронавируса являются переболевшие люди, прошедшие вакцинацию [16]. Для разных вакцин установлен разный интервал между вакцинацией и ревакцинацией: для бустеризации после вакцинации Comirnaty (Pfizer/BioNTech) и Spikevax (Moderna) – 6 месяцев; для вакцины Johnson&Johnson – каждые 2 месяца [17]. В Великобритании рассматривается вопрос о назначении бустерной дозы через 3 месяца.

При определении сроков ревакцинации значение имеет тип вакцины, используемой для массовой вакцинации. Высокий профиль серопротекции вакцин уже сегодня позволяет делать выводы об эпидемиологической эффективности иммунизации против COVID-19.

Группа ученых из Великобритании провела сравнительную оценку безопасности и иммуногенности различных вакцин против COVID-19, вводимых в качестве третьей (бустерной) дозы. Чтобы сделать оптимальный выбор бустерных препаратов, исследовались реактогенность и иммуногенность семи различных вакцин. До проведения ревакцинации испытуемые были привиты вакцинами ChAdOx1 nCoV-19 (Oxford-AstraZeneca) (далее – ChAd) или BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) (далее – BNT). Схема полного начального курса вакцинации включала введение ChAd с интервалом в 21 день (далее – ChAd/ChAd) или двух доз вакцины BNT с интервалом в 21 день (далее – BNT/BNT). Участники этого исследования были в возрасте старше 30 лет, и у них проходило от 70 дней и более после двух прививок вакциной ChAd или 84 дня и более после курса первичной иммунизации против COVID-19 вакциной BNT. Все испытуемые не имели в анамнезе лабораторно подтвержденного COVID-19. Были выделены группы исследования А, В и С, внутри которых оценивались безопасность (реактогенность) и иммуногенность разных вакцин против COVID-19, использовавшихся в качестве бустера, и вакцина против менингококковой инфекции в качестве контроля.

Группа исследования А получила: а) вакцину NVX-CoV2373 (Novavax, далее – NVX), б) половинную

дозу вакцины NVX, в) вакцину ChAd и для контроля г) четырехвалентную менингококковую конъюгированную вакцину (MenACWY) (1:1:1:1). Группа исследования В получала: а) вакцину BNT, VLA2001 (Valneva, далее – VLA), б) половинную дозу вакцины VLA, в) вакцину Ad26.COV2.S (Janssen, далее – Ad26) и для контроля г) MenACWY (1:1:1:1). Группа исследования С получала: а) вакцину mRNA1273 (Moderna, далее – m1273), б) вакцину CVnCoV (CureVac, далее – CVn), в) половинную дозу вакцины BNT и для контроля г) MenACWY (1:1:1:1). Исследование было двойным слепым и плацебо контролируемым: участники исследования в группах и весь исследовательский персонал не знали о типе вакцин. Изучались безопасность, реактогенность и иммуногенность по отношению к выработке анти-спайковых IgG. В исследовании также оценивалась активность вирус-нейтрализации и клеточных реакций. Всего с 1 по 30 июня 2021 г. было обследовано 3498 человек, поделенных на «младшие» и «старшие» возрастные группы. При этом средний возраст участников, привитых ChAd, в «младшей» возрастной группе составил 53 года (от 44 лет до 61 года), вакцинированных BNT/BNT – 51 год (41–59 лет). В «старшей» возрастной группе привитых ChAd средний возраст составил 76 лет (73–78 лет) и у участников, получавших BNT/BNT, – 78 лет (75–82 лет). Три вакцины показали общую повышенную реактогенность: m1273 после ChAd/ChAd или BNT/BNT; и ChAd и Ad26 после BNT/BNT. По итогам проведения исследования результаты по безопасности были одинаковыми у участников в возрасте 41–69 лет и лиц в возрасте 70 лет и старше.

Наиболее часто среди нежелательных явлений после иммунизации были общее нарушение самочувствия и боль в месте инъекции, которые наблюдались у людей в возрасте 41–69 лет чаще, чем у людей в возрасте 70 лет и старше. Серьезные побочные эффекты были редкими, аналогичными в контрольных группах. В общей сложности было зарегистрировано 24 серьезных нежелательных явления.

Иммуногенность – все исследуемые вакцины увеличивали выработку антител и нейтрализующий эффект антител после схемы начального курса вакцинации ChAd/ChAd, и все, кроме одной, после BNT /BNT, имели хороший профиль безопасности. Выявленные различия в гуморальных и клеточных реакциях иммунной системы на вакцины, а также доступность вакцин будут в дальнейшем иметь значение при решении вопроса о повторной иммунизации [18].

В Израиле в исследовании оценивалась эффективность использования вакцины мРНК BNT162b2 после полного курса первичной вакцинации для предотвращения тяжелых исходов COVID-19. Исследование базировалось на данных организации Clalit Health Services, обеспечивающей обязательное медицинское обслуживание более

половины населения страны. Включенные в исследование лица получали третью дозу вакцины мРНК BNT162b2 с 30 июля 2020 г. по 23 сентября 2021 г. В качестве контрольной группы в исследование были включены лица, которые не получали ревакцинацию. Группы исследования и контроля были сопоставимы. Участники группы исследования были привиты по полной схеме против COVID-19 за 5 месяцев до начала исследования, ранее не имели подтвержденного диагноза «COVID-19» и не обращались за медицинской помощью в течение 3 дней до согласия участвовать в исследовании. Критерии исключения из исследования: медицинские работники; лица, проживавшие в учреждениях долгосрочного ухода или по медицинским показаниям находившиеся дома без активного контакта с внешним миром. В качестве критерия эффективности бустерной дозы были приняты – отсутствие госпитализации, тяжелого течения COVID-19 и смерть. Основная и контрольная группы включали по 728 321 человек. Средний возраст участников составлял 52 года (от 37 до 68 лет). Среднее время наблюдения в обеих группах составило 13 дней. Эффективность вакцины оценивалась у лиц из группы исследования не ранее 7 дней после введения третьей дозы и сравнивалась с лицами из контрольной группы, получившими, только две дозы вакцины за 5 месяцев до начала исследования. Относительно потребности в госпитализации эффективность ревакцинации составила 93% (231 случай при двух дозах против 29 случаев при приеме трех доз; [95% ДИ 88–97]), по критерию тяжелого течения заболевания при поступлении в больницу – 92% (157 случаев против 17 случаев; [95% ДИ 82–97]) и по критерию случаев смерти, связанных с COVID-19, – 81% (44 против 7 случаев; [95% ДИ 59–97]). Таким образом, ревакцинация мРНК BNT162b2 эффективна для защиты людей от тяжелых исходов, связанных с SARS-CoV-2, по сравнению с только двумя прививками [19].

Оценка ревакцинации пациентов старшей возрастной группы

В Израиле в октябре 2021 г. в The New England Journal of Medicine были опубликованы результаты масштабного проведенного исследования эффективности бустерных доз вакцин против COVID-19 [20]. Ученые анализировали данные о более чем миллионе пациентов старше 60 лет, одна группа которых прошла ревакцинацию, вторая – нет. Спустя 12 дней после бустерной дозы частота подтвержденной инфекции была ниже в группе ревакцинированных, чем в группе не прошедших ревакцинацию в 11,3 раза [95% ДИ 10,4–12,3]; частота тяжелого течения COVID-19 была ниже в 19,5 раза [95% ДИ 12,9–29,5].

В России зарегистрировано 9 вакцин против COVID-19: комбинированные векторные вакцины – «Гам-КОВИД-Вак», «Гам-КОВИД-Вак» (капли назальные), «Гам-КОВИД-Вак-М», «Гам-КОВИД-Вак-Лео»

и «Спутник Лайт»; химически синтезированные пептидные вакцины – «ЭпиВакКорона» и «АВРОРА-КоВ»; инактивированная вакцина «КовиВак» и рекомбинантная вакцина «Конвасэл» [21]. Для проведения первичной вакцинации рекомендованы: «Гам-КОВИД-Вак», «Спутник Лайт», «ЭпиВакКорона» и «АВРОРА-КоВ», «КовиВак» и «Конвасэл». Две вакцины имеют возрастные ограничения, это «ЭпиВакКорона» и «АВРОРА-КоВ» – их введение не рекомендуется людям старше 60 лет. Введение назальной вакцины «Гам-КОВИД-Вак» (капли назальные) допускается только при ревакцинации. Российскими учеными проведен ретроспективный анализ эффективности вакцинации у лиц старше 60 лет. У 296 человек (180 женщин и 116 мужчин) оценен уровень антител класса G к SARS-CoV-2 к спайковому белку вируса после вакцинации против COVID-19. Из 296 госпитализированных пациентов вакцинированные составили 19,3% (57 человек), невакцинированные – 80,7% (239 человек). Из обследованных лиц положительные значения уровня антител имели 140 человек (47,2%), среди них лица старшей возрастной группы (старше 75 лет) – 102 человека (72,8%). Уровень антител был статистически значимо выше у вакцинированных лиц и в группе 60–74 года и в группе старше 75 лет по сравнению с невакцинированными, что позволило сделать выводы о благоприятном влиянии вакцинопрофилактики на тяжесть и длительность заболевания COVID-19 [22].

Таким образом, эффективность ревакцинации подтверждена для лиц старшего возраста.

Оценка эффективности третьей (бустерной) прививки гомологичной или гетерологичной вакцинами

Гетерологичный прайм-буст предполагает введение двух различных векторов или систем доставки, экспрессирующих одни и те же или перекрывающиеся антигенные вставки в отличие от гомологичного бустера (введение той же вакцины, что и во время первичной иммунизации), воздействующие на тот же антигенный участок. Вакцины против SARS-CoV-2, выпускаемые на разных платформах, различаются по эффективности, продолжительности защиты и развитию поствакцинальных реакций. Чтобы максимизировать преимущества вакцинации, ученые исследуют эффективность различных схем вакцинации с использованием препаратов, отличающихся по составу и технологии изготовления, которые в конечном итоге могут задействовать как гуморальные, так и клеточные механизмы противовирусной защиты.

Так, ученые Китая использовали стратегию гетерологичного прайм-буста, в которой различные комбинации четырех типов ведущих кандидатов на вакцину против SARS-CoV-2, были протестированы на мышинной модели. Результаты показали, что последовательная иммунизация аденовирусной

векторной вакциной с последующим введением вакцины с инактивированной/рекомбинантной субъединицей/мРНК специфически повышала уровни нейтрализующих антител и способствовала модуляции ответов антител на преимущественно нейтрализующие антитела. Более того, гетерологичная схема прайм-бустинга с аденовирусной векторной вакциной также улучшал Th1-зависимые Т-клеточные ответы. Данные результаты дают новые возможности для разработки и применения вакцин против COVID-19 [23].

В США изучали последовательное применению гомологичных бустеров и гетерологичных у полностью вакцинированных реципиентов. В открытом клиническом исследовании фазы 1–2, проведенном в 10 объектах в США, участвовали взрослые, которые прошли курс вакцинации против SARS-CoV-2 за 12 недель до включения в исследование и не имели в анамнезе COVID-19. Все участники исследования были ревакцинированы одной из трех вакцин: mRNA-1273 (Moderna, США) в дозе 100 мкг, Ad26.COV2.S (Johnson & Johnson-Janssen) в дозе 5×10^{10} вирусных частиц или BNT162b2 (Pfizer-BioNTech, Германия, США) в дозе 30 мкг. Критериями эффективности были обозначены безопасность, реактогенность и иммуногенность на 15-й и 29-й дни испытаний.

В результате наблюдения за 458 участниками, включенными в исследование, авторы указывают, что реактогенность при ревакцинации была аналогична той, которая встречалась при первичной вакцинации. Более половины участников сообщили о боли в месте инъекции, головной боли, нарушении самочувствия или миалгии.

Для всех комбинаций титры нейтрализующих антител против SARS-CoV-2 D614G увеличились в 4–73 раза, а титры связывания антитело-антиген повышались в 5–55 раз.

Гомологичные бустерные вакцины увеличивали титры нейтрализующих антител в 4 – 20 раз, тогда как гетерологичные – в 6–73 раза.

Спайк-специфичные Т-клеточные ответы увеличились при всех вариантах, кроме гомологичного с вакциной Ad26.COV2.S. Уровень CD8+ Т-клеток были более устойчивым у реципиентов, получивших в качестве бустера Ad26.COV2.S, а гетерологичный бустинг вакциной Ad26.COV2.S существенно увеличивал спайк-специфичные CD8+ Т-клетки у реципиентов мРНК-вакцины.

Полученные данные свидетельствовали о приемлемом профиле безопасности введения гомологичных и гетерологичных бустерных-доз вакцин, они были иммуногенными у взрослых, которые прошли первичную вакцинацию против COVID-19 не менее чем за 12 недель до этого. При этом гетерологичная ревакцинация существенно увеличивала спайк-специфичные CD8+ Т-клетки у реципиентов, получивших ранее мРНК-вакцины, что свидетельствует об активации как гуморального, так и клеточного звеньев иммунитета [24].

Оценка заболеваемости коронавирусной инфекцией, вакцинации и ревакцинации у детей

Изучение патофизиологии инфекционного процесса при COVID-19 показало, что у детей ниже концентрация ACE-рецептора – основного рецептора-мишени для SARS-CoV-2 [25]. Соответственно заболеваемость COVID-19 у детей ниже, чем у взрослых. Однако дети имеют факторы врожденного иммунитета, которые преобладают в реагировании на SARS-CoV-2, что делает их восприимчивыми к развитию тяжелого мультисистемного воспалительного синдрома (MIS-C) при COVID-19, с характерной для факторов неспецифичной реакции врожденного иммунитета гиперэкспрессией, характеризующейся диареей, головокружением, аритмией и другими мультисистемными симптомами.

В настоящее время имеются результаты анализа исходов COVID-19 у детей. В исследованиях, проведенных в разных странах, показано, что более чем 80% детей COVID-19 протекал в легкой или бессимптомной форме, а постинфекционный мультисистемный воспалительный синдром легкой или средней степени тяжести развивался менее чем у 9%, и у небольшого количества пациентов наступало прогрессирование заболевания до тяжелого и критического с формированием полиорганной недостаточности (ПОН) или смерти. Таким образом, из всех обследованных детей около 2,5% были госпитализированы, 0,8% нуждались в интенсивной терапии, а уровень смертности составил около 0,025% [26,27].

Согласно имеющимся данным, по состоянию на 31 декабря 2021 г. в мире было введено около 9,17 млрд доз вакцины против COVID-19, из которых 86,4–90,4% доз – взрослым и только 9,6–13,6% – детям. ВОЗ одобрила применение мРНК-вакцин для детей в возрасте 16–17 лет еще в декабре 2020 г., а затем расширила разрешенный возраст до 12–17 лет в августе 2021 г. После этого нереплицирующий вирусный вектор и инактивированные вакцины были последовательно разрешены ВОЗ для вакцинации детей старше 12 лет [28,29]. Однако, несмотря на высокую безопасность и иммуногенность вакцин, разрешенных ВОЗ для назначения детям, эта возрастная группа составляет небольшую долю от общего числа привитого населения.

Дети имеют более сильный врожденный иммунитет по сравнению со взрослыми, что приводит к раннему контролю инфекции в месте проникновения и меньшей вероятности передачи между детьми, но также делает детей более восприимчивыми к мультисистемному воспалительному синдрому [30]. Кроме того, предполагается, что низкая экспрессия ACE2 у детей, слабое родство SARS-CoV-2 с ACE2 рецептором у детей и высокая способность к регенерации эпителия легких являются у детей защитными факторами в отношении инфицирования SARS-CoV-2 [31,32]. Тем не менее,

последние волны COVID-19 демонстрируют рост заболеваемости среди детей.

Предварительные данные о безопасности в первые 11 недель после введения бивалентной бустерной дозы детям в возрасте 5–11 лет обнадеживают в отношении безопасности и эффективности вакцинации детей. С 12 октября по 1 января 2023 г. в общей сложности 861 251 ребенок в возрасте от 5 до 11 лет получил бивалентную ревакцинацию вакциной Pfizer-BioNTech, а 92 108 детей в возрасте от 6 до 11 лет ревакцинированы бивалентной вакциной Moderna. Среди 3259 детей в возрасте 5–11 лет, получивших бивалентную ревакцинирующую дозу, в течение недели после вакцинации наиболее часто отмечались местные реакции (68,7%), реже – системные реакции (49,5%). До 99,8% побочных проявлений после иммунизации у детей в возрасте 5–11 лет после бивалентной ревакцинации были легкими. Сообщений о миокардитах или смерти после бивалентной бустерной вакцинации не было. Местные и системные реакции, о которых сообщалось после получения двухвалентной бустерной дозы, согласуются с теми, о которых сообщалось после моновалентной бустерной дозы; серьезные побочные проявления после иммунизации встречались редко [33].

Оценка эффективности третьей бустерной дозы у медицинских работников

В Израиле изучена эффективность бустерной дозы BNT162b2, введенной медицинским работникам, которые ранее были вакцинированы двумя дозами BNT162b2 [34]. В исследовании участвовало 1928 медицинских работников, средний возраст которых составил 44 года (от 36 лет до 52 лет), из них 1381 женщина (71,6%). Участники получили две прививки в среднем за 210 дней (от 205 до 213 дней) до включения в исследование. В общей сложности 1650 участников (85,6%) были ревакцинированы.

В течение в среднем первых 39 дней (от 35 до 41 дня) заражения SARS-CoV-2 произошло у 44 участников (уровень заболеваемости 60,2 на 100 тыс. человеко-дней), из них у 31 (70,5%) отмечались симптомы заболевания, у остальных – бессимптомное течение. Заболели COVID-19 пять участников, получивших бустерную дозу, и 39, не ревакцинированных участников (показатель заболеваемости 12,8 против 116 на 100 тыс. человеко-дней соответственно). Это позволило сделать выводы, что среди медицинских работников одного центра в Израиле, которые ранее были вакцинированы (две прививки) BNT162b2, введение бустерной дозы по сравнению с ее отсутствием было связано со значительно более низкой частотой заражения SARS-CoV-2 в течение 39 дней наблюдения. Данное исследование обосновывает изучение полученных результатов в более длительном временном промежутке.

Иммунологический эффект бустерной дозы у медицинских работников изучен в другом проспективном обсервационном исследовании, где сравнили гуморальный и клеточный иммунный ответ до и после введения третьей дозы вакцины BNT162b2 от BioNTech/Pfizer после различных схем первичной вакцинации.

Результаты исследования

У 243 медицинских работников, которые представили образцы крови и анкеты до и после третьей вакцинации, выявили, что медианный уровень связывающих антител против SARS-CoV-2 значительно увеличился после третьей дозы вакцины до 2663,1 BAU/мл по сравнению с 101,4 BAU/мл ($p < 0,001$) до введения бустерной дозы. Также было обнаружено повышение титров нейтрализующих антител с ингибированием связывания $99,68\% \pm 0,36\%$ против $69,06\% \pm 19,88\%$ после второй дозы ($p < 0,001$). Данные результаты позволяют сделать заключение, что исследование в соответствии с различными протоколами вакцинации выявило значительное увеличение количества и качество антител после введения третьей дозы BNT162b2. Доказанная иммуногенность в сочетании с низкой частотой развития поствакцинальных реакций подчеркивает потенциальный положительный эффект бустерной дозы BNT162b2 у медицинских работников [35].

Заключение

Несмотря на значительные успехи в вакцинации против COVID-19 в снижении заболеваемости и смертности среди взрослых и детей [36–38], патогенные свойства вируса [39,40] и его непредсказуемые мутации продолжают поддерживать неблагоприятную эпидемическую ситуацию в различных регионах планеты. Это делает обоснованным продолжение рутинной вакцинации против COVID-19 среди различных возрастных групп населения и усовершенствование схем проведения ревакцинации [41,42].

Как показывают исследования, для обеспечения надежной защиты от COVID-19 взрослого населения ревакцинация необходима, так как уровень нейтрализующих антител против SARS-CoV-2 со временем снижается. В течение 2021 г. и 2022 г. в мире была активная ревакцинация взрослого населения. Так, в Германии третьей дозой было привито около 18 млн человек. Израиль стал прививать четвертой дозой людей старше 60 лет и медицинских работников. В России официально рекомендованы 5 вакцин для проведения первичной вакцинации и 9 вакцин для ревакцинации.

В большинстве случаев ревакцинация (как и вакцинация) проходит без побочных реакций. При этом описаны отдельные случаи нежелательных реакций на введенные препараты. Эффективность вакцин в отношении новых штаммов изучается,

штаммовый состав вакцин будет обновляться по мере мутации гена коронавируса.

Бустерная доза вакцины против COVID-19 эффективна во всех возрастных группах взрослых пациентов, но в первую очередь ревакцинация актуальна для лиц из групп риска. Это прежде всего пожилые люди, люди с хроническими заболеваниями и медицинские работники. Ревакцинация приводит к увеличению уровня защитных антител к SARS-CoV-2, усиливает Т-клеточный иммунитет. С каждой последующей ревакцинацией улучшается функциональное качество антител.

Гомологичная и гетерологичная бустеризация показывают во многих исследованиях одинаковый профиль безопасности и иммуногенности. По имеющимся на настоящий момент данным, наиболее

эффективной является комбинация веторных и мРНК вакцин. Векторные вакцины активируют Т-клеточное, а мРНК – В-клеточное звенья иммунитета, делая его защитные свойства более эффективными.

Дети, по сравнению со взрослыми, переносят COVID-19 в легкой форме, но при наличии отягчающих факторов и фоновых состояний у них возможно развитие мультисистемного воспалительного синдрома. Последние волны коронавирусной инфекции демонстрируют, что заражение SARS-CoV-2 может быть высоким среди детей. Полученные данные по вакцинации детей и подростков свидетельствуют о хорошем профиле безопасности вакцин против COVID-19 у детей. Ревакцинация детей требует дальнейшего изучения.

Литература

- Hirabara S.M., Serdan T.D.A., Gorjao R, et al. SARS-CoV-2 Variants: Differences and Potential of Immune Evasion. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022. Jan 18;11:781429.
- Mistry P, Barman F, Mellet J, et al. SARS-CoV-2 Variants, Vaccines, and Host Immunity. *Front. Immunol.* 2022. Jan 3;12:809244.
- Mahase E. Covid-19: Omicron and the need for boosters. *BMJ.* 2021. 375.
- He X, Hong W, Pan X, et al. SARS-CoV-2 Omicron variant: Characteristics and prevention. *MedComm.* 2021. Dec 16;2(4):838–845.
- Jackson C. B., Zhang L., Farzan M., et al. SARS-CoV-2 spike protein. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2021. Jan 29;538:108–115.
- Kumar A., Dowling W.E., Román R.G., et al. Status report on COVID-19 vaccines development. *Curr. Infect. Dis. Rep.* 2021. 23(6):9.
- Kim J.H., Marks F., Clemens J.D. Looking Beyond COVID-19 vaccine phase 3 trials. *Nat. Med.* 2021. 27:205–11.
- Tada T., Zhou H., Samanovic M.J., et al. Comparison of Neutralizing Antibody Titers Elicited by mRNA and Adenoviral Vector Vaccine against SARS-CoV-2 Variants. *Front Immunol.* 2022. Mar 8;13:797589.
- Wu Q., Dudley M.Z., Chen X., et al. Evaluation of the safety profile of COVID-19 vaccines: a rapid review. *BMC Med.* 2021 Jul. 28;19(1):173.
- Karlsson L.C., Soveri A., Lewandowsky S., et al. Fearing the disease or the vaccine: The case of COVID-19. *Pers Individ. Dif.* 2021. Apr;172:110590.
- Ladhani S.N. Crossing the Rubicon: A fine line between waiting and vaccinating adolescents against COVID-19. *J. Infect.* 2021. Sep;83(3):294–297.
- Pastorino R., Pezzullo A.M., Villani L., et al. Change in age distribution of COVID-19 deaths with the introduction of COVID-19 vaccination. *Environ Res.* 2022. Mar;204(Pt C):112342.
- Zhu F., Jin P., Zhu T., et al. Safety and Immunogenicity of a Recombinant Adenovirus Type-5-Vectored Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccine With a Homologous Prime-Boost Regimen in Healthy Participants Aged ≥6 Years: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2b Trial. *Clin. Infect. Dis.* 2022 Aug 24;75(1):e783–e791.
- Официальный сайт Министерства здравоохранения Российской Федерации. Утверждены временные методические рекомендации «Порядок проведения вакцинации взрослого населения против COVID-19». Доступно на: <https://minzdrav.gov.ru/news/2021/07/02/16927-utverzhdeny-vremennyye-metodicheskiye-rekomendatsii-poryadok-provedeniya-vaktsinatsii-vzroslogo-naseleniya-protiv-covid-19> Ссылка активна на 30.03.2023.
- Levin E.G., Lustig Y., Cohen C., et al. Waning Immune Humoral Response to BNT162b2 Covid-19 Vaccine over 6 Months. *N. Engl. J. Med.* 2021. Dec;9:385(24):e84.
- Schmidt F., Weisblum Y., Rutkowska M., et al. High genetic barrier to SARS-CoV-2 polyclonal neutralizing antibody escape. *Nature.* 2021. Dec;600(7889):512–516.
- Официальный сайт Центра по контролю заболеваний США. COVID-19 Vaccine Booster Shots. Доступно на: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/booster-shot.html>. Ссылка активна на 30.03.2023.
- Alasdair P., Munro S., Janani L., et al. Safety and immunogenicity of seven COVID-19 vaccines as a third dose (booster) following two doses of ChAdOx1 nCov-19 or BNT162b2 in the UK (COV-BOOST): a blinded, multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet.* 2021. Dec;18:398(10318):2246.
- Barda N., Dagan N., Cohen C., et al. Effectiveness of a third dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine for preventing severe outcomes in Israel: an observational study. *Lancet.* 2021. Dec;4:398(10316):2093–2100.
- Bar-On Y.M., Goldberg Y., Mandel M., et al. Protection of BNT162b2 Vaccine Booster against Covid-19 in Israel. *N. Engl. J. Med.* 2021. Oct;7:385(15):1393–1400.
- Письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 17 июня 2022 года N 30-4/И/2-9890 «О направлении временных методических рекомендаций «Порядок проведения вакцинации против новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Доступно на: <https://docs.cntd.ru/document/351563923>. Ссылка активна на 30.03.2023.
- Давыдова Е. П., Еневич Ю. В., Рукавишников С. А. и др. Особенности специфического иммунитета (феномен инфлампейджинга) у лиц пожилого и старческого возраста, вакцинированных от новой коронавирусной инфекции. *Клиническая геронтология.* 2022; 28 (5–6): 14–20.
- He Q., Mao Q., An Ch., et al. Heterologous prime-boost: breaking the protective immune response bottleneck of COVID-19 vaccine candidates. *Emerg. Microbes Infect.* 2021. Dec;10(1):629–637.
- Atmar R.L., Like K.E., Deming M.E., et al. Homologous and heterologous booster vaccines against Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2022. 17 марта; 38 (11):1046–1057.
- Bourgonje A.R., Abdulle A.E., Timens W., et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J. Pathol.* 2020. Jul;251(3):228–248.
- Bellino S., Punzo O., Rota M.C., Manso M. Patients in Italy. *Pediatrics.* 2020. Oct;146(4):e202009399.
- Jiang L., Tang K., Levin M., et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet Infect. Dis.* 2020 Nov; 20(11):e276–e288.
- Thomas S.J., Moreira Jr.E.D., Kitchin N., et al. Vaccine through 6 Months. *N. Engl. J. Med.* 2021 Nov;385(19):1761–1773.
- Fernandes E.G., López-Lopes G.I.S., Silva V.O., et al. CoV-2 vaccine (CoronaVac) in inadvertently vaccinated healthy children. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo.* 2021. Dec;63:e83.
- Netea M.G., Dominguez-Andres J., Barreiro L.B., et al. Defining trained immunity and its role in health and disease. *Nat. Rev. Immunol.* 2020. 20(6):375–388.
- Pan P., Shen M., Yu Z., et al. SARS-CoV-2 N protein promotes NLRP3 inflammasome activation to induce hyperinflammation. *Nat. Commun.* 2021 Aug;2;12(1):4664.
- Bunyavanich S., Do A., Vicencio A. Nasal Gene Expression of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Children and Adults. *JAMA.* 2020 Jun;16:323(23).
- Hause A.M., Marquez P., Zhang B., et al. Safety Monitoring of Bivalent COVID-19 mRNA Vaccine Booster Doses Among Children Aged 5–11 Years - United States, October 12–January 1, 2023. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2023 Jan 13;72(2):39–43.
- Spitzer A., Angel Y., Marudi O., et al. Association of a Third Dose of BNT162b2 Vaccine With Incidence of SARS-CoV-2 Infection Among Health Care Workers in Israel. *JAMA.* 2022 Jan;25:327(4):341–349.
- Herzberg J., Fischer B., Blecher H., et al. Cellular and humoral immune response to the third dose of the BNT162b2 COVID-19 vaccine - a prospective observational study. *Front. Immun.* 2022 Jul 13;13:896151.
- Ткачева О. Н., Котовская Ю. В., Намазова-Баранова Л. С. и др. Вакцинация лиц пожилого возраста. Методическое руководство. 2 версия. - М.: ПедиатрЪ; 2022.
- Костинов М. П., Адамьян Л. В., Черданцев А. П. и др. Вакцинация и экстренная иммунопрофилактика инфекционных заболеваний у беременных и кормящих женщин: руководство для врачей (изд. 1-е). М.: Группа МДВ; 2022.
- Костинов М. П., Квасова М. А., Тарасова А. А. и др. Влияние COVID-19 на исход беременности и оценка вакцинопрофилактики SARS-CoV-2 у беременных и кормящих женщин. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2022;101(1):128–134.
- Bhuiyan M.U., Stiboy E., Hassan M.Z., et al. Epidemiology of COVID-19 infection in young children under five years: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2021;39:667–77.
- Костинов М. П. Иммунопатогенные свойства SARS-CoV-2 как основа для выбора патогенетической терапии. *Иммунология.* 2020;41(1):83–91.
- Костинов М. П. Вакцинопрофилактика COVID-19 у пациентов с коморбидными заболеваниями. Руководство для врачей. М.: группа МДВ, 2022.
- Тарасова А. А., Костинов М. П., Квасова М. А. Вакцинация детей против новой коронавирусной инфекции и тактика иммунизации у пациентов с хроническими заболеваниями. *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского.* 2021; 100(6):15–22.

References

- Hirabara SM, Serdan TDA, Gorjao R, et al. SARS-CoV-2 Variants: Differences and Potential of Immune Evasion. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;Jan 18;11:781429. doi: 10.3389/fcimb.2021.781429.

2. Mistry P, Barmania F, Mellet J, et al. SARS-CoV-2 Variants, Vaccines, and Host Immunity. *Front Immunol.* 2022;Jan3;12:809244. doi: 10.3389/fimmu.2021.809244.
3. Mahase E Covid-19: Omicron and the need for boosters. *BMJ.* 2021;375. doi.org/10.1136/bmj.n3079
4. He X, Hong W, Pan X, et al. SARS-CoV-2 Omicron variant: Characteristics and prevention. *MedComm.* 2021;Dec16;2(4):838–845. doi: 10.1002/mco.110.
5. Jackson CB, Zhang L, Farzan M, et al. SARS-CoV-2 spike protein. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2021;Jan29;538:108–115. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.11.026.
6. Kumar A, Dowling WE, Román RG, et al. Status report on COVID-19 vaccines development. *Curr. Infect. Dis. Rep.* 2021;23(6):9. doi: 10.1007/s11908-021-00752-3.
7. Kim JH, Marks F, Clemens JD Looking Beyond COVID-19 vaccine phase 3 trials. *Nat. Med.* 2021;27:205–11. doi.org/10.1038/s41591-021-01230-y.
8. Tada T, Zhou H, Samanovic M, et al. Comparison of Neutralizing Antibody Titers Elicited by mRNA and Adenoviral Vector Vaccine against SARS-CoV-2 Variants. *Front Immunol.* 2022;Mar8;13:797589. doi: 10.3389/fimmu.2022.797589.
9. Wu Q, Dudley MZ, Chen X, et al. Evaluation of the safety profile of COVID-19 vaccines: a rapid review. *BMC Med.* 2021;Jul28;19(1):173. doi: 10.1186/s12916-021-02059-5.
10. Karlsson LC, Soveri A, Lewandowsky S, et al. Fearing the disease or the vaccine: The case of COVID-1. *Pers Individ. Dif.* 2021;Apr;172:110590. doi: 10.1016/j.paid.2020.110590.
11. Ladhani SN Crossing the Rubicon: A fine line between waiting and vaccinating adolescents against COVID-19. *J. Infect.* 2021;Sep;83(3):294–297. doi: 10.1016/j.jinf.2021.07.015.
12. Pastorino R, Pezzullo AM, Villani L, et al. Change in age distribution of COVID-19 deaths with the introduction of COVID-19 vaccination. *Environ Res.* 2022;Mar;204(Pt C):112342. doi: 10.1016/j.envres.2021.112342.
13. Zhu F, Jin P, Zhu T, et al. Safety and Immunogenicity of a Recombinant Adenovirus Type-5-Vectored Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccine With a Homologous Prime-Boost Regimen in Healthy Participants Aged ≥6 Years: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2b Trial. *Clin. Infect. Dis.* 2022;Aug24;75(1):e783–e791. doi: 10.1056/NEJMoa2114583
14. Official'nyy sayt Ministerstva zdorovoohraneniya Rossijskoj Federacii. Utverzhdeny vremennye metodicheskie rekomendacii «Poryadok provedeniya vakcinacii vzroslogo naseleniya protiv COVID-19». Available at: <https://minzdrav.gov.ru/news/2021/07/02/16927-utverzhdeny-vremennye-metodicheskie-rekomendatsii-poryadok-provedeniya-vaktsinatsii-vzroslogo-naseleniya-protiv-covid-19>. Accessed 30 March 2023 (In Russ).
15. Levin EG, Lustig Y, Cohen C, et al. Waning Immune Humoral Response to BNT162b2 Covid-19 Vaccine over 6 Months. *N. Engl. J. Med.* 2021;Dec;9;385(24):e84. doi: 10.1056/NEJMoa2114583.
16. Schmidt F, Weisblum Y, Rutkowska M, et al. High genetic barrier to SARS-CoV-2 polyclonal neutralizing antibody escape. *Nature.* 2021;Dec;600(7889):512–516. doi: 10.1038/s41586-021-04005-0.
17. Official'nyy sayt Centra po kontrolyu zabollevanij SSHA. COVID-19 Vaccine Booster Shots. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/booster-shot.html>. Accessed 30 March 2023 (In Russ).
18. Alasdair P, Munro S, Janani L, et al. Safety and immunogenicity of seven COVID-19 vaccines as a third dose (booster) following two doses of ChAdOx1 nCov-19 or BNT162b2 in the UK (COV-BOOST): a blinded, multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet.* 2021;Dec;18;398(10318):2246. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02785-9.
19. Barda N, Dagan N, Cohen C, et al. Effectiveness of a third dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine for preventing severe outcomes in Israel: an observational study. *Lancet* 2021;Dec;4;398(10316):2093–2100. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02249-2.
20. Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, et al. Protection of BNT162b2 Vaccine Booster against Covid-19 in Israel. *N. Engl. J. Med.* 2021;Oct;7;385(15):1393–1400. doi: 10.1056/NEJMoa2114255
21. Pis'mo Ministerstva zdorovoohraneniya Rossijskoj Federacii ot 17 iyunya 2022 goda N 30-4/L/2-9890 «O napravlenii vremennykh metodicheskikh rekomendacij «Poryadok provedeniya vakcinacii protiv novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19)» Available at: <https://docs.cntd.ru/document/351563923>. Accessed 30 March 2023 (In Russ).
22. Davydova EP, Evnevich YUV, Rukavishnikova SA, et al. Osobennosti specificheskogo immuniteta (fenomen inflammejdzhinga) u lic pozhilogo i starsheskogo vozrasta, vakcinirovannykh ot novoj koronavirusnoj infekcii. *Klinicheskaya gerontologiya.* 2022;28 (5–6):14–20 (In Russ). doi.org/10.26347/1607-2499202205-06014-020
23. He Q, Mao Q, An Ch, et al. Heterologous prime-boost: breaking the protective immune response bottleneck of COVID-19 vaccine candidates. *Emerg. Microbes Infect.* 2021;Dec;10(1):629–637. doi: 10.1080/22221751.2021.1902245.
24. Atmar RL, Like KE, Deming ME, et al. Homologous and heterologous booster vaccines against Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2022;17 marta; 38 (11):1046–1057. doi: 10.1056/NEJMoa2116414.
25. Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J. Pathol.* 2020;Jul;251(3):228–248. doi: 10.1002/path.5471.
26. Bellino S, Punzo O, Rota M.S., Manso M. Patients in Italy. *Pediatrics.* 2020;Oct;146(4):e202009399. doi: 10.1542/peds.2020-009399.
27. Jiang L, Tang K, Levin M, et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet Infect. Dis.* 2020;Nov;20(11):e276–e288. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30651-4.
28. Thomas SJ, Moreira JR, Kitchin N, et al. Vaccine through 6 Months. *N. Engl. J. Med.* 2021;Nov4;385(19):1761–1773. doi: 10.1056/NEJMoa2110345.
29. Fernandes EG, López-Lopes GS, Silva VQ, et al. CoV-2 vaccine (CoronaVac) in inadvertently vaccinated healthy children. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo.* 2021;Dec;63:e83. doi: 10.1590/S1678-9946202163083.
30. Netea MG, Dominguez-Andres J, Barreiro LB, et al. Defining trained immunity and its role in health and disease. *Nat. Rev. Immunol.* 2020;20(6):375–388. doi.org/10.1038/s41577-020-0285-6.
31. Pan P, Shen M, Yu Z, et al. SARS-CoV-2 N protein promotes NLRP3 inflammasome activation to induce hyperinflammation. *Nat. Commun.* 2021;Aug2;12(1):4664. doi: 10.1038/s41467-021-25015-6.
32. Bunyavanchich S, Do A, Vicencio A Nasal Gene Expression of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Children and Adults. *JAMA.* 2020;Jun;16;323(23). doi: 10.1001/jama.2020.8707.
33. Hause AM, Marquez P, Zhang B, et al. Safety Monitoring of Bivalent COVID-19 mRNA Vaccine Booster Doses Among Children Aged 5–11 Years – United States, October 12–January 1, 2023. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2023;Jan 13;72(2):39–43. doi: 10.15585/mmwr.mm7202a5.
34. Spitzer A, Angel Y, Marudi O, et al. Association of a Third Dose of BNT162b2 Vaccine With Incidence of SARS-CoV-2 Infection Among Health Care Workers in Israel. *JAMA.* 2022;Jan;25;327(4):341–349. doi: 10.1001/jama.2021.23641.
35. Herzberg J, Fischer B, Blecher H, et al. Cellular and humoral immune response to the third dose of the BNT162b2 COVID-19 vaccine – a prospective observational study. *Front. Immun.* 2022;Jul 1;13:896151. doi: 10.3389/fimmu.2022.896151.
36. Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Namazova-Baranova LS, et al. Vakcinaciya lic pozhilogo vozrasta. *Metodicheskoe rukovodstvo.* (2nd ed). Moscow: Pediatr, 2022 (In Russ).
37. Kostinov MP, Adamyan LV, Cheradancev AP, et al. Vakcinaciya i ekstremnaya immunoprofilaktika infekcionnykh zabollevanij u beremennykh i kormyashchih zhenshchin: rukovodstvo dlya vrachej (1nd ed). Moscow:Gruppa MDV, 2022 (In Russ).
38. Kostinov MP, Kvasova MA, Tarasova AA, et al. Vliyaniye COVID-19 na iskhod beremennosti i ozenka vakcinoprofilaktiki SARS-CoV-2 u beremennykh i kormyashchih zhenshchin. *Pediatriya im. G.N. Speranskogo.* 2022;101(1):128–134 (In Russ). doi:10.24110/0031-403X-2022-101-1-128-134.
39. Bhuiyan MU, Stiboy E, Hassan MZ, et al. Epidemiology of COVID-19 infection in young children under five years: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2021;39:667–77. doi:10.1016/j.vaccine.2020.11.078.
40. Kostinov MP. Immunoprotivnyye svoystva SARS-CoV-2 kak osnova dlya vybora patogeneticheskoy terapii. *Immunologiya.* 2020;41(1):83–91 (In Russ). doi: 10.33029/0206-4952-2020-41-1-83-91.
41. Kostinov MP. Vakcinoprofilaktika COVID-19 u pacientov s komorbidnymi zabollevaniami. *Rukovodstvo dlya vrachej.* Moscow:Gruppa MDV;2022 (In Russ).
42. Tarasova AA, Kostinov MP, Kvasova MA. Vakcinaciya detej protiv novoj koronavirusnoj infekcii i taktika immunizacii u pacientov s hronicheskimi zabollevaniami. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo.* 2021;100(6):15–22 (In Russ). doi:10.24110/0031-403X-2021-100-6-15-22.

Об авторах

- **Наталья Петровна Андреева** – к. м. н., доцент, доцент кафедры организации здравоохранения и информационных технологий ФГБОУ ВО Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова; доцент кафедры педиатрии, акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО Марийский государственный университет; врач аллерголог-иммунолог БУ «Городская детская клиническая больница» г. Чебоксары. +7 (903) 358-27-02, NataliUTT@yandex.ru. ORCID 0000-0002-1989-3334.
- **Стефан Радолуб Рачич** – к. м. н., ассистент кафедры эпидемиологии и современных технологий вакцинации Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ, Москва. +7 (962) 931-33-37, raichich_s_@staff.sechenov.ru. ORCID 0000-0002-7734-7382.
- **Светлана Валерьевна Леженкина** – к. м. н., зав. кафедрой организации здравоохранения и информационных технологий ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова». +7 (987) 126-81-84, svl-8@bk.ru. ORCID 0000-0002-9449-8086.
- **Тамара Геннадьевна Денисова** – д. м. н., зав. кафедрой педиатрии, акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Марийский государственный университет». +7 (905) 197-37-07, tomadenisova@mail.ru. ORCID 0000-0002-0517-2632.

Поступила: 01.10.2023. Принята к печати: 09.01.2024.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Natalia P. Andreeva** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Health Care Organization and Information Technology, Chuvash State University, Cheboksary, Russia; Department of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, Mari State University, Yoshkar-Ola, Russia; allergist-immunologist BU «City Children's Clinical Hospital, Cheboksary, Russia. +7 (903) 358-27-02, NataliUTT@yandex.ru. ORCID 0000-0002-1989-3334.
- **Stephan Radoljub Racic** – Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Epidemiology and Modern Vaccination Technologies of the Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia. +7 (962) 931-33-37, raichich_s_@staff.sechenov.ru. ORCID 0000-0002-7734-7382.
- **Svetlana V. Lezenkina** – Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Health Care Organization and Information Technology Chuvash State University, Cheboksary, Russia. +7 (987) 126-81-84, svl-8@bk.ru. ORCID 0000-0002-9449-8086.
- **Tamara G. Denisova** – Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, Mari State University, Yoshkar-Ola, Russia. +7 (905) 197-37-07, tomadenisova@mail.ru. ORCID 0000-0002-0517-2632.

Received: 01.10.2023. Accepted: 09.01.2024.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.