

Люди,

Ситуация с COVID-19 и вакцинацией сложная, много шума и мало простых ответов. Ваш покорный слуга занимается исследованиями адаптивного иммунитета последние 10 лет, и, казалось бы, должен в чем-то разбираться. Но и ему, мне то есть, разобраться непросто.

По состоянию на 30 июня 2021 накопились, с одной стороны – циркулирующие в интернете, головах, и в моей собственной голове, вопросы, а с другой – определенный объем статистической информации, который позволяет примерно сориентироваться. Я постарался структурировать самое важное – скорее для самого себя. Но возможно в целом этот (субъективный) взгляд на вещи поможет кому-то лучше разобраться в ситуации и принять верные решения.

Дисклеймер: совсем очевидные вещи и всякие идиотские страшилки про вакцины тут не обсуждаю.

Сформулировал ниже в виде вопросов и ответов, интервью у самого себя. Эти ответы не полностью основаны на имеющихся научных и клинических данных, а скорее являются синтезом доступной информации и моего понимания фундаментальной иммунологии с позиций Т- и В-клеточного иммунитета. При этом профессиональным иммунологам, вирусологам, разработчикам вакцин они могут показаться поверхностными, а широкой аудитории – заумными. Не обессудьте, танцую как умею.

Получилось так:

1. Каких эффектов мы ждем от вакцин – зачем вакцинироваться?

Мы ждем двух разных эффектов, и в разной степени добиваемся обоих:

а) Защита от тяжелого течения заболевания.

Такая защита формируется за счет: продукции антител плазматическими клетками (в том числе долгоживущими), формирования В-лимфоцитов памяти (способных произвести новые антитела, а также доточить их напильником в случае прихода новых вариантов эволюционирующего вируса), формирования клонов цитотоксических Т-лимфоцитов (убивают зараженные вирусом клетки), и Т-лимфоцитов хелперов (помогают быстро сформировать Т- и В-клеточный ответ при повторной инфекции). Отчасти также возможно за счет долговременной настройки врожденного иммунитета (но это не точно).

б) Защита от инфекции как таковой – то есть ситуации, когда вирус проник и активно размножается в наших клетках. Позволяет достичь высокого уровня популяционного иммунитета и остановить распространение вируса.

Такая защита видимо достигается только высокими титрами нейтрализующих антител (не дают вирусу инфицировать) и высокой концентрацией антиген-специфичных цитотоксических Т-лимфоцитов (сразу убивают немногие зараженные клетки). Поддерживать такие уровни всю жизнь может оказаться сложно, однако в текущей эпидемиологической ситуации целесообразно стремиться к этой цели, с тем чтобы остановить распространение и замедлить эволюцию вируса.

2. Защищают ли аденовирусные вакцины, такие как Спутник V или AstraZeneka, от тяжелого течения COVID-19, в том числе варианта «дельта»?

Да, защищают.

В случае доминирующего сейчас варианта «дельта» - примерно на 90%. То есть вероятность тяжелого течения заболевания снижается примерно в 10 раз.

Об этом говорят данные по вакцине AstraZeneka (очень близкой по своему действию к Спутник V): <https://www.gov.uk/.../vaccines-highly-effective-against...>

Данные по московским больницам несколько противоречивые, но в целом видимо эффект от Спутника-V сходный.

Защита от факта инфекции вероятно несколько выше и продолжительней для мРНК вакцин, за счет амплитуды В- и Т-клеточного ответа (https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3874014). Однако, суть иммунного ответа (пункт 1а) аналогична, и в плане защиты от тяжелого течения аденовирусные вакцины если и уступают, то несущественно.

3. Защищают ли аденовирусные вакцины, такие как Спутник V или AstraZeneka, от распространения COVID-19 в популяции, в том числе варианта «дельта»?

Да.

Однако, эффективность аденовирусных вакцин в этом аспекте видимо несколько уступает мРНК вакцине Pfizer (и, вероятно, Moderna), дающим более высокую амплитуду и продолжительность иммунного ответа (https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3874014). Причины описаны в пункте 1b.

Note: это не значит что мРНК вакцины лучше. Покажет время. Но они чутка посильнее.

4. Следует ли России закупить мРНК вакцины и предложить населению.

Да.

По многим причинам:

- 1) У населения должен быть выбор. По различным соображениям (научным, медицинским, личным) многие предпочли бы вакцинироваться мРНК вакциной. Это повысит охват населения и доверие к системе здравоохранения в целом.
- 2) мРНК вакцины дают несколько более надежную защиту с точки зрения популяционного иммунитета.
- 3) Конкуренция - это хорошо для отечественного фармрынка.

Примерно по тем же причинам, следует поддерживать развитие биотеха в стране в целом и развитие мРНК вакцин в частности. Помимо вирусных инфекций, это также фактически единственный тип вакцин который сегодня подаёт надежды в онкологии.

5. Существуют ли способы приобрести долговременный В- и Т-клеточный иммунитет к COVID-19?

Возможно, да.

Например, на определенное время нас видимо защитят такие комбинации:

- заболевание в легкой форме + аденовирусная вакцина
- аденовирусная вакцина + заболевание в легкой форме
- аденовирусная вакцина + мРНК-вакцина (https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3874014)
- мРНК-вакцина + аденовирусная вакцина (https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3874014)
- мРНК-вакцина + мРНК-вакцина (https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3874014)

Возможно также: Спутник+Спутник+Спутник.

Вывода тут два, хотя он примерно один:

- если вы уже болели – нужно привиться, как минимум один раз, а дальше никто пока не знает.
- если не болели – нужно привиться, как минимум два раза, например с интервалом в 6 месяцев, а дальше опять никто не знает.

6. Правда ли, что аденовирусная вакцина – «одноразовая»?

Видимо, нет.

7. Вакцинироваться через 6 месяцев после заболевания в легкой форме - разумно?

Да.

Конкретная озвученная где-то цифра в 6 месяцев не имеет четкого статистического обоснования, но таковое мы получим нескоро. Совокупная информация о повторных и даже о двойных повторных заболеваниях, титрах антител, доступности вакцин, целесообразности ревакцинации как таковой, простоты восприятия простой цифры - говорят о разумности интервала в 6 месяцев применительно к текущей ситуации.

8. Нужно ли вакцинироваться как можно чаще, например ежемесячно?

Нет.

Иммунная система в результате уйдет в анархию (откажется перманентно активироваться на одно и то же).

9. Что лучше с точки зрения формирования долговременного иммунитета - переболеть в легкой форме и вакцинироваться или наоборот?

Во-первых, выбирать не приходится, так как без вакцинации высока вероятность переболеть в тяжелой форме или погибнуть.

Во-вторых, вероятно лучше сначала прививка, так как в этом случае В-клеточный ответ будет сфокусирован на Spike белке. А это скорее хорошо. Иммунная система вообще-то сама заранее не знает, антитела против какого вирусного участка окажутся нейтрализующими. И в целом она всегда балансирует, выбирает разные клоны для ответа. Если мы можем указать ей на верную мишень, это правильно. В ходе заболевания в дальнейшем антительный ответ также скорее будет направлен на эту мишень. Это правильный «импринтинг».

10. Для невакцинированного - сопоставимы ли последствия инфекции и вакцинации?

Нет.

Вероятность смертельного исхода или тяжелых последствий для здоровья в случае инфекции выше на 3 порядка.

11. Разумно ли отсидеться и не прививаться, пока все вокруг это сделают?

Нет.

Во-первых, вокруг вас такие же эгоисты (это не ругательство, а свойство человеческой природы), и рассуждая так мы все окажемся одинаковыми дураками (а это уже ругательство, но что делать).

Во-вторых, популяционный иммунитет останавливает распространение только единовременной вакцинацией >80% населения мРНК вакцинами, как это почти произошло в Израиле (60% вакцинированных). В России это произойдет не скоро, и вы не пересидите.

В-третьих, вирус эволюционирует и будет иногда пробуживать даже в таких условиях полной вакцинации.

12. Нужно ли вакцинироваться молодым?

Да.

Во-первых, плевать на старшее поколение это бесчеловечно.

Во-вторых, эволюционирующий вирус уже добрался и до молодых в плане тяжелого течения, и это тренд весьма вероятно будет продолжен.

13. Стоит ли опираться на уровень антител?

В плане оценки личной защиты – только косвенно. Наша защита состоит не только из антител, см. пункт 1а. При этом не все детектируемые антитела нейтрализующие, а все тесты разные.

В популяционных исследованиях, оценке эффективности вакцин, степени сформированности популяционного иммунитета – да. При понимании, что снижение титров – это нормально и не означает полную потерю защиты (пункт 1а). Долговременная защита может быть выражена относительно низкими титрами (<https://www.nature.com/articles/d41586-021-01557-z>) или даже вовсе не детектироваться на уровне антител.

14. В будущем, потребуется ли ежегодно прививаться новыми вакцинами по ходу эволюции вируса?

Возможно – да.

Возможно – нет, если окажется что в целом накопленная память В-лимфоцитов способна самостоятельно адаптироваться, а также существуют Т-клетки памяти против консервативных эпитопов от которых COVID-19 уйти не сможет, и число тяжелых случаев сойдет на нет.

15. Может ли неудачная вакцина привести к более тяжелому течению вирусного заболевания?

Да.

Неверный тип вызванного вакциной Т-клеточного ответа может усугубить тяжесть заболевания. (см. например: <https://www.karger.com/Article/FullText/509368#ref25>).

Это заведомо не относится к имеющимся аденовирусным (Спутник V, AstraZeneka) и мРНК-вакцинам, для которых:

- проведена 3 фаза и ведутся расширенные исследования, накоплен значительный опыт.
- показан верный тип Т клеточного иммунного ответа (Th1)

Однако в целом необходимо с осторожностью относиться к новым типам вакцин. Понятный тест: антиген-специфичная продукция Т-лимфоцитами IFNG (хорошо) но не IL-4 (не обязательно критично, но потенциально плохо).

16. Обесценивает ли эволюция вируса наши усилия по вакцинации?

Нет.

Во-первых, несмотря на математическое снижение эффективности нейтрализации, эти антитела по-прежнему нас защищают.

Во-вторых, В-лимфоциты памяти, кое-как узнающие Spike предыдущего варианта, быстро до-обучатся на новом варианте – они умеют это делать очень хорошо.

В-третьих, вакцинация формирует память Т-лимфоцитов против множества эпитопов Spike. От них от всех оно быстро не упрыгает.

17. Может ли вакцинация дать импринтинг, при котором ответ на будущие эволюционирующие штаммы COVID-19 будет менее эффективным?

Нет, это крайне маловероятный сценарий.

С приходом новых эволюционирующих волн COVID-19, В-лимфоциты будут дотачивать свои антитела, см предыдущий пункт.

18. Может ли вакцинация дать импринтинг, при котором ответ на будущие иные коронавирусные инфекции будет ослаблен?

Этот сценарий невозможно полностью исключить, однако он также очень маловероятен.

Сегодня есть текущая задача справиться с имеющейся заразой. И параллельно научиться - к следующей инфекции такого уровня опасности мы подойдем уже с совершенно другим арсеналом

защитных инструментов.