

ЭпиВакКорона со стороны участников клинических испытаний и ученых-биологов.

Денис Лагуткин (молекулярный биолог), участник 3-ей фаза КИ ЭпиВакКороны

Андрей Криницкий (администратор группы активистов-участников КИ в Телеграмме), участник 3-ей фаза КИ ЭпиВакКороны

Текст написан от лица инициативной группы участников клинических испытаний.

13 октября 2020 года в Российской Федерации была зарегистрирована [1] вакцина от коронавирусной инфекции «ЭпиВакКорона» на основе пептидных иммуногенов. В конце ноября-начале декабря стартовала III фаза клинических испытаний [2] (далее – КИ), примерно в то же время началась гражданская вакцинация ЭпиВакКороной (вне рамок клинических испытаний, не на добровольцах), которая небольшими партиями поступала в поликлиники Московской области и ряда других регионов.

На старте III фазы испытаний добровольцы и привитые в рамках гражданской вакцинации начали объединяться в сообщество в мессенджере Telegram (далее – Сообщество). Под давлением беспокойной эпидемиологической обстановки участники КИ искали способ понять, защищены ли они от заболевания антителами или нет, попали ли они в группу провакцинированных или группу плацебо. Увы, все существующие и доступные в клиниках коммерческие наборы для иммуноферментного и иммунохемилюминесцентного анализа уровня антител показывали отрицательные результаты. Когда отрицательных результатов стало слишком много, в группе было принято решение просить разработчика вакцины и организаторов КИ о досрочном расслеплении [3]. Эта просьба в итоге привела не к буквальному расслеплению, а к появлению в свободном доступе специальной тест-системы [4] для выявления антител «именно к антигенам вакцины ЭпиВакКороны (далее – спецтест). Однако даже этим тестом антитела выявлялись не у всех вакцинированных вне КИ, а доля отрицательных результатов среди участников КИ превышала ожидаемую долю плацебо. Противовирусная протективность этих антител также вызывала вопросы. Количество вопросов к ГНЦ Вектор постепенно увеличивалось и привело к написанию коллективного открытого письма добровольцев-участников КИ в Роспотребнадзор, этический комитет Минздрава РФ и сам ГНЦ Вектор [3]. Результатом этого письма стала встреча с разработчиками вакцины, которую организовали сотрудники Роспотребнадзора.

Встреча и непродолжительный диалог с разработчиками вакцины не привели к большей ясности, и вопросов стало только больше. В результате все увеличивающиеся сомнения в эффективности ЭпиВакКороны привели к тому, что мы ощутили необходимость провести собственное исследование антител участников Сообщества и понять, есть ли в сыворотках вакцинированных ЭпиВакКороной антитела к белкам коронавируса, в частности, антитела, способные нейтрализовать вирус.

Мы также продолжали сбор результатов по определению уровня антител спецтестом Вектора. К настоящему моменту получено 116 результатов участников КИ и 19 результатов привитых в рамках гражданской вакцинации. Анализ всех получаемых данных, научной литературы и публикаций в СМИ заставил нас вопреки нашему желанию усомниться в эффективности вакцины ЭпиВакКорона, и мы считаем нужным вынести эти сомнения в публичное поле.

В январе Вектор заявил о 100-процентной иммунологической эффективности вакцины ЭпиВакКорона [5, 6]. Это заявление было сделано на основании предварительных результатов I–II фаз КИ. По всей видимости, оно означает, что антитела к антигенам вакцины были обнаружены у всех участников первых фаз испытаний, получивших вакцину (40–50 человек). Однако в ходе нашего исследования мы получили несколько иные данные, которые

представлены на горизонтальной гистограмме (Рис. 1). На самой верхней панели представлена эффективность выявления антител у добровольцев клинических испытаний вакцины Спутник V (SARS-CoV-2-RBD-ИФА-Гамалеи). В случае вакцинации Спутником V антитела в КИ выработались у всех испытуемых [7]. Эта панель изображена для сравнения с нижними панелями, на которых показано выявление антител у вакцинированных ЭпиВакКороной.

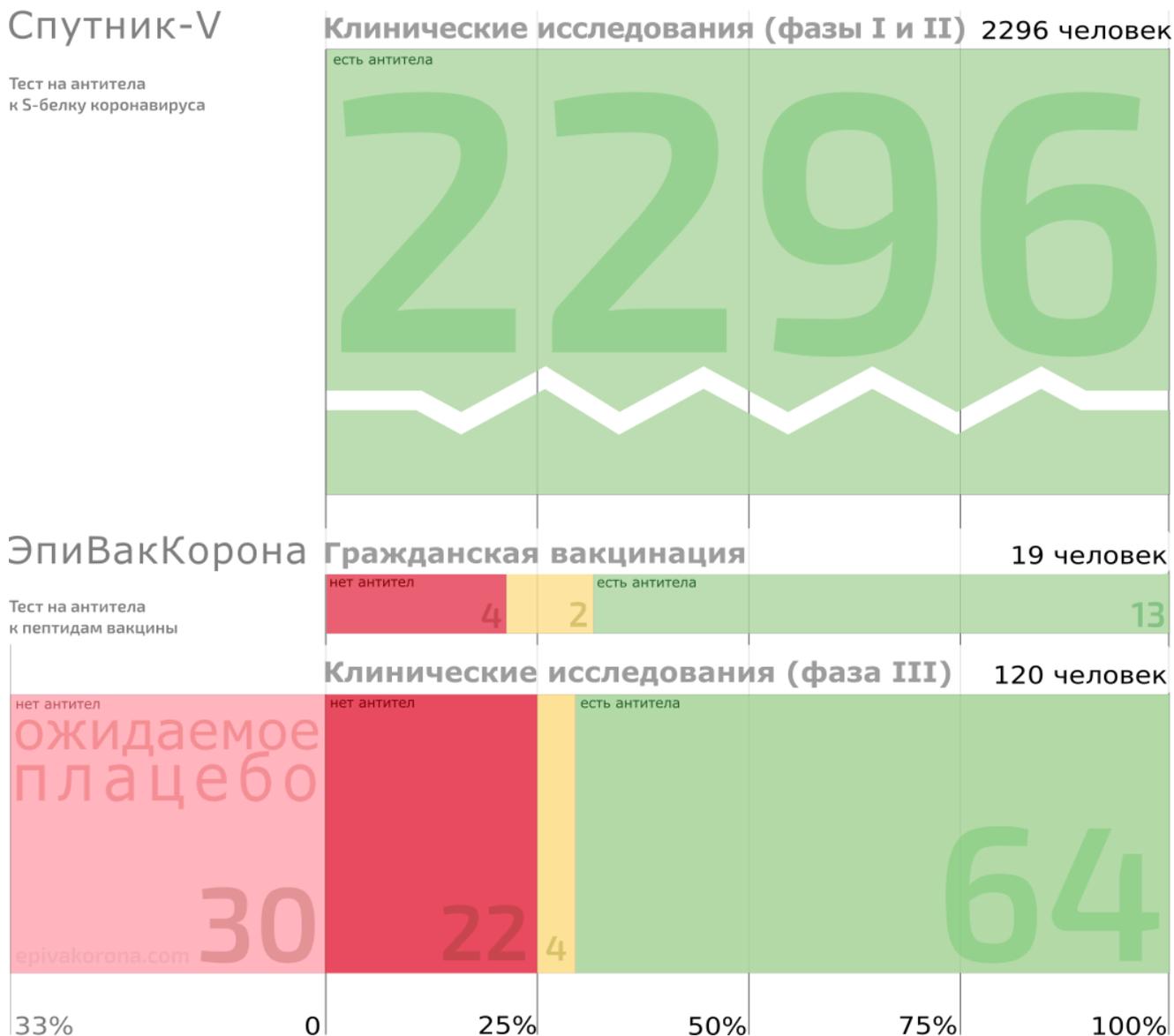


Рис. 1. Иммуногенность вакцин Спутник V и ЭпиВакКорона.

Все антитела вакцинированных ЭпиВакКороной выявлялись спецтестом, разработанным специально для этой цели Вектором. Мы проанализировали две группы, которые представлены на средней и нижних панелях. Во-первых, выборку из группы добровольцев участников фазы III клинических испытаний (средняя панель). Во-вторых, группу людей, получивших вакцину вне рамок клинических исследований (нижняя панель). Нужно заметить, что группа участников КИ по заявлениям организаторов испытаний, должна составлять около 3000 человек, из которых 25% должны составить группу плацебо, а 75% получили вакцину. Поэтому в выборке из 116 добровольцев КИ можно ожидать, что примерно 25% человек получили инъекцию плацебо,

соответственно 75% получили вакцину. Однако антитела не обнаружались у 52 человек из 116, что превышает 25% от общей выборки. Какова вероятность, что все участники испытаний из этой группы, получившие отрицательный результат спецтеста, попали в группу плацебо? Согласно статистической оценке с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона, при условии, что поствакцинальные антитела образуются у всех привитых, а чувствительность тест-системы близка к 100%, такая вероятность составляет 3 шанса из миллиона. Другими словами, это практически невероятно. Таким образом, можно сделать вывод, что значительная часть вакцинированных не смогла выработать антитела после прививки. Очень грубо можно оценить, что эта часть составляет четверть привитых участников КИ. В случае вакцинации вне рамок КИ мы также наблюдаем значительную часть людей, которые не выработали антител (Рис. 1, нижняя панель). Точнее количественную оценку этой части можно будет провести по мере увеличения количества вакцинированных.

Вопросы относительно протективности антител, индуцируемых ЭпиВакКороной, появились вместе с первыми результатами специального ИФА-теста, когда при положительном спецтесте наблюдались отрицательные результаты всех остальных коммерчески доступных тестов (LIAISON SARS-CoV-2 S1/S2 IgG DiaSorin, Mindray IgM/IgG, Abbott Architect SARS-CoV-2 IgG, Euroimmun Anti-SARS-CoV-2 ELISA (IgG), Beckman Coulter Access SARS-CoV-2 IgG — RBD, Вектор-Бест SARS-CoV-2-IgG-ИФА-БЕСТ, НИЦ им. Н. Ф. Гамалеи Анти-RBD IgG). На все наши вопросы мы слышали один и тот же ответ: «Для вакцинации пептидными антигенами характерно меньшее разнообразие формирующихся антител. Пептидная вакцина «ЭпиВакКорона» индуцирует антитела именно к таким участкам оболочечного белка S коронавируса, которые являются функционально значимыми в жизненном цикле вируса, при этом не обременяя иммунную систему выработкой антител, играющих меньшую роль в борьбе с болезнью. Большинство коммерческих тестовых наборов нацелены на обнаружение широкого спектра антител к различным участкам оболочечного белка S нового коронавируса, и их чувствительности может быть недостаточно для обнаружения небольшого пула ключевых антител, образующихся после прививки вакциной «ЭпиВакКорона»». К сожалению, это утверждение вызывает большие сомнения.

Мы решили провести эксперимент, собрав сыворотки участников КИ с положительными результатами спецтеста, а также привитых в рамках гражданской вакцинации. Кроме того, мы собрали сыворотки вакцинированных Спутником, а также переболевших COVID-19. Образцы были отправлены в Новосибирск, в лабораторию, которая не принадлежит Вектору, для исследования антител к коронавирусным антигенам, а также для определения нейтрализующей активности этих антител против жизнеспособного изолята SARS-CoV-2 [8]. Эксперимент был спроектирован как слепой: сыворотки были промаркированы в зашифрованном виде без указания личных данных и способа стимуляции иммунного ответа (ЭпиВакКорона, Спутник V или инфицирование SARS-CoV-2). Полученные результаты были расшифрованы нами и сопоставлены с исходными данными. Реакцию нейтрализации по нашей просьбе делал Александр Чепурнов, ведущий научный сотрудник, д.б.н., профессор вирусологии. Результаты эксперимента приведены в Таблице 1.

Таблица 1. Результаты ИФА на антитела к антигенам коронавируса SARS-CoV-2 и реакции нейтрализации вируса. ОП – оптическая плотность образца, КП – коэффициент позитивности, РН – реакция нейтрализации.

№	Иммуноген	IgG к S, ОП	IgG к S, КП	IgG к N, ОП	IgG к N, КП	Общие Ig к S, ОП	Общие Ig к S, КП	Титр РН	КП Титр, спецтест
1	ЭпиВакКорона ГВ	0,014	0,1	0,354	1,5	0,023	0,1	0	0.2 (отр)
2	ЭпиВакКорона ГВ	0,199	0,9	0,089	0,4	0,054	0,2	0	7.0 1:100
3	ЭпиВакКорона ГВ	0,017	0,1	0,036	0,2	0,388	1,7	0	2.1 1:50

4	ЭпиВакКорона ГВ	0,022	0,1	0,064	0,3	0,038	0,2	0	0.1 (отр)
5	ЭпиВакКорона ГВ	0,949	4,4	0,047	0,2	0,032	0,1	0	0.8 (отр)
6	ЭпиВакКорона ГВ	0,015	0,1	0,073	0,3	0,024	0,1	0	6.8 1:100
7	ЭпиВакКорона + COVID	2,916	13,4	3,496	15,2	3,131	14,1	1:32	14.9 1:200*
8	ЭпиВакКорона	0,077	0,4	0,056	0,2	0,031	0,1	0	14.3 1:100
9	ЭпиВакКорона	0,025	0,1	0,182	0,8	0,029	0,1	0	15.5 1:200
10	ЭпиВакКорона	0,025	0,1	0,391	1,7	0,029	0,1	0	15.3 1:200
11	ЭпиВакКорона	0,022	0,1	0,491	2,1	0,035	0,2	0	15.0 1:200
12	ЭпиВакКорона	0,024	0,1	1,612	7,0	0,030	0,1	0	15.0 1:200
13	ЭпиВакКорона	0,019	0,1	0,476	2,1	0,025	0,1	0	12.3 1:100
14	ЭпиВакКорона	0,027	0,1	0,122	0,5	0,029	0,1	0	10.1 1:100
15	ЭпиВакКорона	0,024	0,1	0,294	1,3	0,029	0,1	0	15.2 1:200
16	ЭпиВакКорона	0,068	0,3	0,036	0,2	0,032	0,1	0	5.3 1:100
17	ЭпиВакКорона	0,016	0,1	0,153	0,7	0,020	0,1	0	12.0 1:100
18	ЭпиВакКорона	0,056	0,3	0,109	0,5	0,022	0,1	0	6.7 1:100
19	ЭпиВакКорона	0,026	0,1	0,055	0,2	0,024	0,1	0	14.0 1:100
20	ЭпиВакКорона	0,017	0,1	0,518	2,3	0,028	0,1	0	16.0 1:200
21	Спутник+COVID	4,000	18,3	0,175	0,8	3,390	15,3	1:16- 1:32	
22	Спутник	3,345	15,3	0,036	0,2	3,117	14,0	1:16	
23	Спутник	3,434	15,8	0,051	0,2	3,158	14,2	1:16	
24	Спутник	3,880	17,8	3,293	14,3	3,414	15,4	1:32	
25	Спутник	1,253	5,7	0,082	0,4	0,702	3,2	1:32	
26	COVID+Спутник	3,412	15,7	0,406	1,8	3,142	14,2	1:16	
27	COVID+Спутник	3,747	17,2	0,100	0,4	2,441	11,0	1:64	
28	COVID	3,516	16,1	3,432	14,9	3,029	13,6	1:32	13.9 1:100
29	COVID	1,025	4,7	1,455	6,3	3,104	14,0	1:8- 1:16	
30	COVID	3,361	15,4	0,706	3,1	3,128	14,1	1:16	

* - анализ был сдан после болезни, этот участник КИ мог получить плацебо

Примерно у трети вакцинированных ЭпиВакКороной были обнаружены антитела IgG к нуклеокапсидному белку. Это может объясняться тем, что в составе белка-носителя есть полноразмерный нуклеокапсидный белок, который, вероятно, становится доступным для В-клеточных рецепторов после вакцинации. Вирус-нейтрализующие антитела (ВНА) были обнаружены у переболевших COVID-19 и у вакцинированных Спутником. У привитых ЭпиВакКороной, не болевших COVID-19, ВНА выявлено не было. Значения титров ВНА в контрольной группе Спутник+COVID-19 достоверно отличаются от значений в группе ЭпиВакКороны. Таким образом, в эксперименте с оценкой активности сывороток испытуемых были получены результаты, свидетельствующие об отсутствии поствакцинальных ВНА. Параллельно аналогичный эксперимент проводили в трех анонимных лабораториях в Москве. Общее количество образцов во всех проведенных экспериментах превышает 60, ни в одном не было обнаружено ВНА.

Полученные данные противоречат заявлениям представителей Вектора в СМИ о наблюдаемой ими нейтрализации вируса и определенно свидетельствуют о необходимости независимой перепроверки.

Разработчики ЭпиВакКороны также заявили: «При проверке клеточного иммунитета к коронавирусу после вакцинации ЭпиВакКороной необходимо учитывать особенности иммунного ответа в результате воздействия препарата, не все тесты могут показать положительный результат. (...) Для оценки Т-клеточного ответа, который может формироваться под влиянием ЭпиВакКороны, необходимо учесть ряд особенностей: во-первых, в данном случае должна происходить стимуляция преимущественно Т-хелперных клеток, несущих маркер CD4+, а не CD8+ Т-цитотоксических лимфоцитов» [9]. Это означает, что детекция поствакцинального клеточного иммунного ответа по секреции гамма-интерферона активированными Т-клетками не покажет никакого результата. Кроме того, представители Вектора сообщили, что клеточный ответ после «ЭпиВакКороны» следует детектировать по секретируемому Т-клетками интерлейкину 4 [9]. Фактически это означает, что вакцинация «ЭпиВакКороной» не приводит к формированию какого-либо цитотоксического ответа, поскольку через Т-хелперы второго типа, секретирующие интерлейкин 4, реализуется в основном регуляция гуморального ответа, а не цитотоксичность. Таким образом, разработчики ЭпиВакКороны не ожидают формирования иммунного ответа в виде возникновения Т-лимфоцитов, способных убивать зараженные вирусом клетки.

На фоне всего вышеизложенного беспокойство внушают заявления разработчика и журналистов о том, что ЭпиВакКорона – это вакцина для пожилых [10], онкобольных [11] и других людей, которые по разным причинам не могут или боятся вакцинироваться Спутником. Вопросы вызывает и сдвиг даты завершения I-II фаз КИ ЭпиВакКороны на май 2021 – что послужило причиной переноса и почему вообще была зарегистрирована вакцина, I-II фазы КИ которой по-прежнему идут [12] полным ходом?

Источники

1. Регистрационное удостоверение вакцины ЭпиВакКорона // Государственный реестр лекарственных средств. 13 октября 2020 года. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d8f07c35-7edc-49ab-8647-6b6865449167&t
2. ТОП-20 вопросов о вакцине ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» // Роспотребнадзор. 27 января 2021 года. www.rosпотребнадзор.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=15649
3. Открытое письмо инициативной группы участников клинических испытаний вакцины ЭпиВакКорона к разработчику вакцины, этическому комитету Министерства здравоохранения и Роспотребнадзору // epivakorona.com. 18 января 2021 года. <https://epivakorona.com/openletter.htm>
4. Центр молекулярной диагностики ЦНИИ эпидемиологии открывает тестирование на поствакцинальный иммунитет https://www.rosпотребнадзор.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=16572&sphrase_id=3175965
5. Антитела выявлены у 100% привитых вакциной «Вектора» // Коммерсант. 20 ноября 2020 года. <https://www.kommersant.ru/doc/4578410>
6. Роспотребнадзор заявил о 100-процентной эффективности вакцины «ЭпиВакКорона» // Коммерсант. 19 января 2021 года. <https://www.kommersant.ru/doc/4653377>
7. Logunov D. Y. et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia //The Lancet. – 2020. – Т. 396. – №. 10255. – С. 887-897.
8. Cherpurnov A. A. et al. Antigenic properties of sARs-CoV-2/human/RUs/nsk-FRCFtM-1/2020 coronavirus isolate from a patient in novosibirsk //Jurnal Infektologii. – 2020. – Т. 12. – №. 3.

9. Названы особенности проверки иммунитета после "ЭпиВакКороны" // РИА Новости. 18 марта 2021 года. <https://ria.ru/20210318/immunitet-1601810271.html>

10. "ЭпиВакКорона" может быть безопаснее для онкобольных, считает эксперт // РИА Новости. 6 февраля 2021 года. <https://ria.ru/20210206/vaktsina-1596280616.html>

11. Для людей старше 60: в центре «Вектор» сообщили о завершении исследований «ЭпиВакКороны» для вакцинации пожилых // Russia Today. 4 февраля 2021 года. <https://russian.rt.com/russia/article/828904-rossiya-koronavirus-minzdrav-sputnik>

12. Study of the Safety, Reactogenicity and Immunogenicity of "EpiVacCorona" Vaccine for the Prevention of COVID-19 (EpiVacCorona) // ClinicalTrials.gov of NLM and NIH. February, 23, 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04527575>