

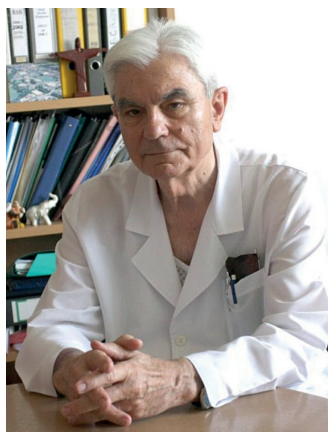
doi: 10.3897/bgcardio.27.e66863

ВИДОВЕ ВАКСИНИ, ПРЕДИМСТВА И НЕДОСТАТЪЦИ

Интервю с акад. д-р Богдан Петрунов

Акад. Петрунов, какви са предимствата и недостатъците на различните видове ваксини, с които в момента светът разполага?

Има четири основни подхода за създаването на ваксини срещу корона-вируса. Първият вариант е използване на РНК платформа, която пренася генетичен материал от частта, свързана с функция, улесняваща проникването в клетките – т.нар. „спайк“ на вируса. Това е иновативен подход, много перспективен и бих го определил като едно от най-големите постижения на медицината през последните години. Вторият тип са т.нар. **векторни ваксини**, при които с помощта на различни видове вектори (най-често аденовируси, вирусът на морбили, на хепатит и др.), генетичният материал от коронавируса се вкарва в човешкия организъм, за да стимулира имунитета. Третият тип ваксини са т.нар. **протеинови ваксини**, които съдържат целия белтък от „спайка“ на вируса или на части от него, или на тялото на вируса – **нуклеокапсида**, който също може да създаде мощен имунитет, без да предизвиква инфекция. В момента такава ваксина се подготвя в различни фирмени лаборатории – Русия (наречена „Вектор“), „Novovax“, GlaxoSK, както и лаборатории в Китай и Куба. Четвъртият тип са т.нар. „живи“, или **атенюирани ваксини**, т.е. живи, но отслабени, с намалена активност, при които се използва целият антигенен потенциал на вируса за стимулиране на имунитета. Тези ваксини, както и протеинните, се прилагат най-често с различни адюванти. Подобни са ваксините, които се произвеждат в Турция, Индия, Китай. В момента не по-малко от 200 ваксини се намират в I, II или III фаза на клинично изпитване, а може би още много са в експериментална фаза. До момента имаме официално регистрирани от FDA в САЩ и от EMA 3 ваксини. Това са двете РНК ваксини – на Pfizer/BionTech и на Moderna, както и векторната ваксина на AstraZeneca. Голям е интересът към векторните ваксини, защото различните видове вектори проявяват различни възможности с различна сила на имунно въздействие. Много скоро се



очаква да бъде регистрирана векторна ваксина на Janssen & Janssen, използваща аденовирус. Тя има претенцията, че с еднократна имунизация би могла да постигне много добър резултат.

Ако трябва да направя сравнение между изброените видове ваксини, мога да предложа следните съображения. Коментарите относно ваксините, произведени на базата на РНК, много често подчертават съмнително бързата им разработка. Всъщност, това твърдение не е вярно, тъй като процесът на създаването им е с давност не по-малко от 5-6 години. Ваксиналната РНК платформа, която е създадена извън организма, е разработена преди години в *Националния институт по алергии и инфекциозни болести* на САЩ. На нейна база са направени ваксини срещу вируса на ебола, срещу зикавируса, срещу някои норовируси и др. Смяя да твърдя, че светът има доста богат опит в това отношение. Сегашната пандемична криза наложи по-лесно ваксините, базирани върху РНК платформа, които бяха модифицирани така, че да се използват и срещу актуалния причинител SARS-Cov-2. Ваксините на Pfizer/BionTech и на Moderna вече са изпитани върху повече от 43 000 души. Половината са реално имунизирани, а другата половина с плацебо. Следователно това е един грамаден клиничен опит в третата фаза на проучването. Обръщам внимание, че тяхното предимство се състои във факта, че не се ползва „жив“ елемент от вируса, а изкуствена платформа, създадена извън организма, която съдържа генетичния материал от „спайка“ на вируса, проявяващ най-силна имуногенност, причиняващ най-мощна ответна реакция. Напомням, че „спайкът“ на вируса взаимодейства с ACE2 рецепторите в човешкия организъм, за да проникне в клетките. Счита се, че имунологичният механизъм на действие е вече изяснен. Ефективността на този вид ваксини е 94-95%. Като недостатък бих посочил специфичните условия на съхраняване и транспортиране. Ваксината на „Pfizer“ изисква $-70^{\circ}/-80^{\circ}$ C и може да остане само за няколко часа на стайна температура, а това е доста

сложно от логистична гледна точка и създава трудности при нейното масово приложение, ако няма перфектна организация. Ваксината на „Moderna“ изисква улеснени условия за съхранение до -20°C , но подчертавам, че това не е никак просто поради факта, че се изисква бързо използване на отворения флакон. Във ваксината на „Pfizer“ има около 30 μg от генетичния материал на вируса, докато тази на „Moderna“ има 100 μg , т.е. около 3 пъти повече. Обръщам внимание, че това не е доказателство за предимство на едната пред другата. Възможно е да се прояви т.нар. **феномен на имунологична парализа**, при който по-малкото количество на генетичния материал може да се окаже по-изгодно. Тези данни не дават основание да се говори за някаква принципна разлика в действието на двете основни РНК базирани ваксини.

Одобрената до момента векторна ваксина на AstraZeneca (A-Z) е разработена на базата на един маймунски аденовирус. Винаги възниква въпросът дали тези особености в структурата ѝ не създават опасност за имунизирания. До момента не са установени резултати, които да подсказват за усложнения, свързани с наличието на аденовируса. Бих казал, че подходът е много рационален, защото се използва вирус, който е безопасен за човешкият организъм, не провокира създаването на антители, не се очаква следователно имунен отговор, който би могъл да неутрализира постъпилите ваксинален материал. Това е важен факт, тъй като, ако се провокира появата на антители към аденовируса, използван като вектор, неговото действие ще бъде блокирано и няма да се създаде възможност за предаване на информацията. Във връзка с възможните имунни проявления на самия вектор, трябва да се обърне внимание на руската ваксина *Спутник V*, която още не е регистрирана в Европа. При нея за първата инжекция се използва човешки аденовирус-5, и за да се избегне образуване на антители, които биха могли да неутрализират вируса след втората инжекция, изследователите използват друг човешки аденовирус-29. Счита се, че по този начин е възможно да се избегне зависимостта на ваксината от предхождащи контакти с вируси и образуване на антители, които могат да го блокират. Тази идея на руските учени е едно интересно решение. Доскоро имаше известни колебания дали ваксината на A-Z може да се използва при хора над 55-годишна възраст, но ЕМА наскоро разреши приложението ѝ от 18 до 90 години, без никакви ограничения. Повдигнатите дискусии не се основават върху коментари за нейната ефективност, а се дължат на факта, че нейният ефект не е изследван при достатъчен брой лица над 55 години, което да позволи статистическа обработка на данните. Поради тази причина някои държави се отказаха

на този етап от нейното приложение при лица над 55-годишна възраст. Досега е установено, че ефективността на тази ваксина е между 60 и 80 на сто. Предимство ѝ е, че ваксината не изисква никакви специални условия на съхранение. Съхранява се в хладилник между $+2$ и $+8^{\circ}\text{C}$ и може да остане часове на стайна температура, което значително улеснява организацията на имунизационния процес.

Протеиновите ваксини имат перспективи, но трябва да се има предвид, че те съдържат „комплект“ белтък и затова рискът от развитие на алергична реакция е по-голям, в сравнение с другите ваксини. Може да се каже, че това е единственият им известен до момента недостатък.

Атенюираните ваксини според мен ще имат най-малко приложение, защото все пак става въпрос за „жива“ ваксина, независимо от степента на отслабеност на вируса, което от своя страна е по-трудно да бъде възприето от медицинската общност и от пациентите. Независимо от това, трябва да се има предвид, че най-мощен имунитет създават именно атенюираните ваксини, имитирайки една реална, но отслабена инфекция, която ангажира всички възможни имунни механизми.

Наличните в момента ваксини ефективни ли са срещу актуалните мутации на коронавируса?

Още в средата на 2020 г. става известно, че вирусите мутират и това е нормален биологичен процес. До момента се смята, че има над 15 000 мутации, но част от тях не могат да се задържат в човешката популация, защото нямат стойност за самия вирус. Най-значими за нас са мутациите в спайковия протеин. Той има три молекули, които реагират с ACE2 рецепторите. Естествено възниква въпросът дали наличните ваксини могат да покрият тези мутации. В момента е известно, че и трите налични в ЕС и у нас ваксини в различна степен неутрализират известните мутации, не говорим за 100%. В института „Рокфелер“ в САЩ са проведени проучвания, които показват, че ефективността на ваксините е 30, 40, 60, 80% съобразно варианта на мутациите. Подчертавам, че това са данни, основани на научни доказателства. Въпросът е, че мутациите ще продължават да засягат „спайка“ на вируса, което най-вероятно ще наложи актуализация на ваксините. Може би те ще се изработват за всеки сезон, подобно на грипните ваксини. Тук искам да отбележа, че ваксината създава не само специфичен имунитет към съответния вариант, но и т.нар. **трениран имунитет**, който подготвя имунната система, така че имунологично компетентните клетки да помнят начина на реагиране. Целта е създаване на memory cells (**клетки на имунологична-**

та памет), които след това много по-лесно ще се възпроизведат в бъдеще, срещайки се с вируса. В момента големите компании много активно разработват вариант за трета реимунизация с някои от ваксините, която ще бъде обогатена с актуалните циркулиращи мутации. Идеята е в късната есен на 2021 г. на ваксинираните с две дози да се постави трета, за да бъдат по-широко защитени. Разработването на един нов вариант на съществуваща ваксина вероятно ще отнеме няколко месеца.

Ще може ли да се комбинират в една ваксина грипни и коронавирусни щамове?

Трудно е да се отговори, защото ние все още не знаем достатъчно за интерференцията между коронавируса и грипа. Виждате, че тази година грипната епидемия просто не се изяви. Смята се, че коронавируса я измества. Тези феномени ще се проучват в бъдеще.

При разработването в момента ваксини има ли такива, които надграждат постигнатото до момента?

Вече се разработва нова платформа, която вместо основа с РНК или с вектори, ще използва наночастици, натоварени с генетичния материал от коронавируса. При това положение ще се избегнат всички странични реакции, защото в човешкия организъм ще се вкара един неутрален продукт, каквато е въглеродната наночастица. Такава ваксина ще е много лесна за съхранение, няма да има специфичен температурен режим.

Има ли разлика между имунитета, придобит от реално заболяване, и този – от ваксина?

Това е един основен въпрос, който ще решава бъдещето на ваксините срещу коронавируса и изобщо на лечението на това заболяване. И при боледуване, и при ваксинация наблюдаваме стимулиране на В- и Т-лимфоцитите – това са двата основни клона лимфоцити. Стимулирането на В-лимфоцитите е свързано със синтез на антителата, докато Т-лимфоцитите определят синтеза и ръководството на паметовите клетки и на клетките убийци. Само при взаимодействието на двата вида клетки В- и Т-лимфоцити може да се осъществи имунната цялост на реакциите. По време на вирусна инфекция наблюдаваме също намаление в броя на еозинофилиите, а тяхната роля е много важна, защото имат известно антивирусно действие. Колкото по-ниско е нивото на лимфоцитите и на еозинофилиите, толкова по-тежко протича заболяването. И обратно – когато започне нормализирането на тези кръвни елементи, можем да смятаме, че започва възстановяване на организма. Ако трябва да отговоря

накратко, не смятам, че ваксиналният имунитет е по-слаб от имунитета след заболяване. Но след реална инфекция имунитетът е по-широкообхватен, ако мога така да се изразя. Защото тогава организмът реагира не само към „спайк“ протеина, който се съдържа във ваксините, но и към нуклеокапсида, към обвивката на вируса. Следователно имунитетът след заболяване е много по-високоспецифичен от ваксиналният имунитет, тъй като при него се активират и механизмите на естествения/вродения имунитет. Такъв тип сравнение обаче е спекулативно на този етап.

Какво е становището ви за продължителността на ваксиналният имунитет?

Засега има данни, че имунологичната ефективност на ваксината е най-малко 8 месеца до една година, говоря за двете РНК ваксини. По отношение на антителата е установено, че те се повишават до третия месец, след което се наблюдава спад. В същото време обаче клетъчният имунитет остава активен за доста по-дълъг период. По този въпрос има преки доказателства, установени през третата фаза от изпитването на ваксините.

Кога преболедували лекари трябва да се ваксинират?

Няма специално посочено противопоказание да бъдат ваксинирани веднага, в деня след преболедуването. Клиничният смисъл обаче не е ясен, поради факта, че по-голяма част от преболедувалите имат достатъчно изградени неутрализиращи антитела. Може би е по-добре след преболедуване да се изчакат 3-4 четири месеца или да се проведат тестове за наличие на неутрализиращи антитела, въз основа на които да се вземе решение. Доказано е, че 50 на сто от антителата, които се образуват след заболяване, са т.нар. *вирус-неутрализиращи*, а другата част са т.нар. *антитела „свидетели“*, които нямат отношение към неутрализацията на вируса.

Могат ли ваксинираните лица да са преносители на заразата, без самите те да са клинично болни?

Това е основен въпрос в цялата ваксинология на коронавируса. В кратката характеристика на трите налични до момента у нас ваксини, е написано точно и ясно: ролята на ваксините се ограничава до превенция от разболяване от конкретната инфекция или да създадат условия за по-лекото ѝ протичане. Не е казано още, че тя предпазва от разпространението на инфекцията, което означава, че ваксинираните също трябва да спазват противоепидемичните мерки, тъй като биха могли да бъдат носители на вируса и да го разпространяват.

Какви са вижданията за ваксинирането на пациенти с онкологични и автоимунни заболявания?

И в трите клинични проучвания има категории пациенти, които са с автоимунни и/или с други придружаващи заболявания, при които е приложена ваксина. Резултатите показват, че ако няма други клинични съображения, според които може да се достигне до разклащане на здравното състояние на пациента, той може да се имунизира. Няма и принципи противопоказания за провеждане на ваксинация при онкологично болни. Основният проблем е свързан с факта, че тези две групи пациенти често имат потиснат имунитет, свързан със самото заболяване или поради провеждане на имunosупресивна терапия. Ето защо най-добре е специалистите или личните лекари да вземат конкретно решение за или против ваксинация въз основа на клинични данни за актуалното състояние на пациента и на неговата терапия. При пациенти с автоимунни заболявания ваксината може би няма да навреди, но не е ясно доколко ще е ефективна.

Алергичните заболявания противопоказание ли са?

Не! Стига в момента пациентът да не е в остър пристъп на алергията. При анамнеза за прекарана в миналото алергична реакция, може да се приложи т.нар. **антиалергичен чадър**. Това означава 3-4 дни преди имунизацията, в самия ден и няколко дни след това да се прилага антихистаминов медикамент.

Не отричам, че са наблюдавани алергични реакции след някои ваксинации, в това няма съмнение, но не става въпрос за някакъв системен феномен, който да води до безпокойство. Това важи специално за РНК ваксините, тъй като и до момента не е ясно на какво се дължат тези реакции. Досега по света са посочени между 6 и 8 такива случая, които чакат обяснение. Според специалистите, тези прояви вероятно са свързани с наличието на полиетиленгликол, който участва в структурата на ваксината. Това е една липозомна частица, в която е включена въпросната РНК. За формирането на тази мастна частица участва именно полиетиленгликолят.

А по отношение на бременните и кърмещите жени?

При тях по етични съображения не са правени проучвания, но от теоретична гледна точка не би трябвало да има никакви противопоказания и за трите ваксини. Но аз лично смятам, че по етични съображения не е редно бременни жени да бъдат активно приканвани да се имунизират, поради опас-

ността в хода на бременността или кърменето да се прояви здравен проблем и той да се свърже с ваксинацията.

Какви са последните проучвания за патогенетичните механизми в развитието на тежко заболяване, причинено от коронавируса?

Това, което знаем до момента, е, че при корона-вирусната инфекция настъпва една тежка имунна дисрегулация, която се изразява в рязко намаляване на броя на лимфоцитите – и на В- и на Т-лимфоцитите, но успоредно с това имаме мощна активация на тяхната активност. Този факт е свързан с отделянето на голяма група биологично активни вещества – **цитокини**. Научните изследвания на този феномен доведоха до създаването на теорията за **цитокиновата буря**, според която проявлението ѝ се смята за свързано с тежкото и дори смъртоносно протичане на инфекцията при част от пациентите. В последно време обаче се говори не толкова за цитокинова буря, колкото за **брадикининова буря**. Оказва се, че коронавирусната инфекция рязко потиска синтеза на С1-естеразния инхибитор, което от своя страна активизира комплемента, предизвикващо отделяне на голямо количество брадикинин – мощен биологичен фактор, мощен цитокин. Освен това, в хода на инфекцията ренин-ангиотензиновата система се дисрегулира, което от своя страна намалява допълнително контрола върху синтеза на брадикинина. Концентрацията на брадикинин нараства, което въздейства мощно върху кръвоносните съдове, повишава техния пермеабилитет и води до тромбообразуване. В алергологията е известно, че брадикининът има основна роля в едно наследствено алергично заболяване, каквото е наследственият ангиоедем. Подобна е ситуацията при пациенти с COVID инфекция – нисък синтез на С1 естеразния инхибитор, който потиска активирането на комплемента, с което се улеснява отделянето на брадикинин. Във връзка с тези патофизиологични данни се изгражда концепция, според която коронивиралната инфекция не е в основата си белодробна болест, а съдово увреждане. Патоанатомични изследвания установяват също така, че малките кръвоносни съдове в белодробните алвеоли увеличават пропускливостта си под въздействие на брадикинина, феномен, който се изяснява клинично като ангиоедема. В същото време се индуцира увеличено образуване на колаген, в резултат на което алвеолите се запълват от една субстанция, наречена **хидрогел**, който съдържа практически всички компоненти на кръвта. Тази субстанция блокира функцията на алвеолите и създава условия за разви-

тие на белодробна недостатъчност, проявена като прогресивно намаляваща кислородна сатурация.

Няма съмнение, че белодробните макрофаги играят важно значение в развитието на процеса на възпаление. Известно е, че в белия дроб се откриват 2 типа макрофаги. Освен добре познатите ни антиинфламаторни макрофаги при пациенти с коронавирус-инфекция се установяват и проинфламаторни клетъчни варианти, чиято роля е да ускоряват инфекцията. Това трябва да се знае и добре да се преценява. В процеса на изследвания се установи и потенциално развитие на фосфолипиден синдром, което от своя страна свидетелства за увреждане на тъканите и образуване на автоантитела. Данните доказват, че самият вирус може да причини и автоимунни проце-

си, направление за много интензивно изучаване в бъдещето.

Какво ново бихте споделили във връзка с лечението на COVID инфекцията ?

За мен от най-голямо значение е възможното бъдещо използване на моноклоналните антитела, насочени към основните антигенни детерминанти на вируса (предимно към „спайк“ протеина) или към различни други биологични фактори, участващи в патогенезата на инфекцията. Това т.нар. **биологично лечение** е най-перспективното според мен и то вече показва своята висока ефективност в терапията, провеждана при президента Тръмп.

Интервюто е взето от CredoWeb и проведено от Петър Галев