

Реактогенность различных схем вакцинации против COVID-19

Драпкина О. М., Бернс С. А., Горшков А. Ю., Рыжакова Л. Н., Жданова О. В.,
Чашин М. Г., Литинская О. А.

ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России,
Москва, Россия

В период распространения все большего количества новых штаммов SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2, коронавирус 2, вызывающий тяжелый острый респираторный дистресс-синдром) крайне важна не только оценка иммуногенности и эффективности, но и безопасности различных комбинаций вакцин против вируса SARS-CoV-2. В результате применения вакцин ожидаемо с различной частотой могут возникать чрезмерные иммунологические реакции и связанные с ними признаки и симптомы.

Цель. Сравнительная оценка реактогенности различных (гетерологичных и гомологичных) схем вакцинации против COVID-19 (COroNaVirus Disease 2019, новая коронавирусная инфекция) в рамках проспективного наблюдательного исследования.

Материал и методы. У лиц в возрасте ≥ 18 лет при отсутствии противопоказаний к вакцинации использовали два вида вакцин при первичной вакцинации и ревакцинации: Гам-КОВИД-Вак и КовиВак: группа I (n=97) — Гам-КОВИД-Вак на каждом этапе первичной и повторной вакцинации; группа II (n=7) — Гам-КОВИД-Вак на каждом этапе первичной вакцинации, КовиВак на каждом этапе повторной вакцинации; группа III (n=42) — КовиВак на каждом этапе первичной вакцинации, Гам-КОВИД-Вак на каждом этапе повторной вакцинации; группа IV (n=38) — КовиВак на каждом этапе первичной и повторной вакцинации. Всем участникам в динамике определяли уровень IgG к рецептор-связывающему домену поверхностного гликопротеина S (spike) коронавируса SARS-CoV-2 и Т-клеточный иммунитет (Т-СПОТ) к SARS-CoV-2. Для контроля состояния плазменного гемостаза использовали метод динамической тромбофотометрии (восстановление пространственного процесса образования сгустка от стенки сосуда). Оценивали локальные и системные нежелательные явления.

Результаты. Количество вакцинированных лиц с наличием повышения температуры тела выше 37°C после 1 этапа ревакцинации было значимо ($p < 0,05$) больше в группе I — 37,5% и группе II — 57,1% по сравнению с вакцинированными лицами, относящи-

мися к IV группе. При этом после 2 этапа ревакцинации в целом отмечен меньший процент вакцинированных с наличием гипертермии. В I группе вакцинированных отмечен больший процент лиц (22,9%), жалующихся на появление слабости после I этапа ревакцинации по сравнению с вакцинированными лицами IV группы — 5,2%. Отмечено увеличение скорости роста фибринового сгустка в III группе на этапе ревакцинации.

Заключение. Применение различных схем ревакцинации (гомологичных и гетерологичных) не было сопряжено с развитием серьезных нежелательных явлений. Возникшие локальные и системные реакции были кратковременны, и не потребовали госпитализации. Отмечены более выраженные системные реакции в виде кратковременного повышения температуры и появления слабости при использовании вакцины Гам-КОВИД-Вак. За время наблюдения случаев артериального или венозного тромбоза зарегистрировано не было.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, вакцинация, ревакцинация, реактогенность, COVID-19, тест тромбоэластографии.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 16/11-2022

Рецензия получена 19/11-2022

Принята к публикации 21/11-2022



Для цитирования: Драпкина О. М., Бернс С. А., Горшков А. Ю., Рыжакова Л. Н., Жданова О. В., Чашин М. Г., Литинская О. А. Реактогенность различных схем вакцинации против COVID-19. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(12):3476. doi:10.15829/1728-8800-2022-3476. EDN VQIGJZ

Reactogenicity of various COVID-19 vaccination regimens

Drapkina O. M., Berns S. A., Gorshkov A. Yu., Ryzhakova L. N., Zhdanova O. V., Chaschin M. G., Litinskaya O. A.
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

During the spread of an increasing number of new variants of Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2 (SARS-CoV-2), it is extremely important not only to assess the immunogenicity and efficacy, but

also the safety of various combinations of vaccines. Excessive immune response and associated signs and symptoms may occur with varying frequency as expected from the use of vaccines.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: svberns@yandex.ru

[Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Бернс С. А.* — д.м.н., профессор, профессор кафедры терапии и общей врачебной практики Института профессионального образования и аккредитации ORCID: 0000-0003-1002-1895, Горшков А. Ю. — к.м.н., зам. директора по научной и амбулаторно-поликлинической работе, ORCID: 0000-0002-1423-214X, Рыжакова Л. Н. — к.м.н., главный врач консультативно-диагностического центра, ORCID: 0000-0002-4316-254X, Жданова О. В. — врач терапевт консультативно-диагностического центра, ORCID: 0000-0002-3492-7395, Чашин М. Г. — н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0001-6292-3837, Литинская О. А. — к.м.н., зав. клинико-диагностической лабораторией, ORCID: 0000-0002-0003-2681].

Aim. To compare the reactogenicity of various (heterologous and homologous) vaccination regimens in a prospective observational study.

Material and methods. In individuals aged ≥ 18 years, in the absence of contraindications to vaccination, two types of vaccines were used at primary vaccination and revaccination: Gam-COVID-Vac and CoviVac: group I (n=97) — Gam-COVID-Vac at each stage of primary and booster vaccination; group II (n=7) — Gam-COVID-Vac at each stage of primary vaccination, CoviVac at each stage of revaccination; group III (n=42) — CoviVac at each stage of primary vaccination, Gam-COVID-Vac at each stage of revaccination; group IV (n=38) — CoviVac at each stage of primary and secondary vaccination. In all participants, the dynamics of IgG to SARS-CoV-2 spike glycoprotein receptor-binding domain and T-cell immunity to SARS-CoV-2 were determined over time. To control the plasma hemostasis, the method of dynamic thrombophotometry was used. Local and systemic adverse events were assessed.

Results. The number of vaccinated individuals with a rise in body temperature above 37°C after the 1st stage of revaccination was significantly ($p<0,05$) more in group I (37,5%) and group II (57,1%) compared with vaccinated persons of IV group. At the same time, after the 2nd stage of revaccination, in general, a smaller percentage of vaccinated persons with hyperthermia was noted. In group I, a higher percentage of persons (22,9%) complaining of the appearance of weakness after stage I of revaccination was noted compared to vaccinated persons of group IV — 5,2%. An increase in the fibrin clot growth rate was noted in group III at the stage of revaccination.

Conclusion. The use of various revaccination schemes (homologous and heterologous) was not associated with the development of serious

adverse events. The resulting local and systemic reactions were short-lived and did not require hospitalization. More pronounced systemic reactions were noted in the form of a short-term fever and weakness when using the Gam-COVID-Vac. No cases of arterial or venous thrombosis were registered during the follow-up period.

Keywords: SARS-CoV-2, vaccination, revaccination, reactogenicity, COVID-19, thrombodynamic test.

Relationships and Activities: none.

Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Berns S. A.* ORCID: 0000-0003-1002-1895, Gorshkov A. Yu. ORCID: 0000-0002-1423-214X, Ryzhakova L. N. ORCID: 0000-0002-4316-254X, Zhdanova O. V. ORCID: 0000-0002-3492-7395, Chaschin M. G. ORCID: 0000-0001-6292-3837, Litinskaya O. A. ORCID: 0000-0002-0003-2681.

*Corresponding author:

svberns@yandex.ru

Received: 16/11-2022

Revision Received: 19/11-2022

Accepted: 21/11-2022

For citation: Drapkina O. M., Berns S. A., Gorshkov A. Yu., Ryzhakova L. N., Zhdanova O. V., Chaschin M. G., Litinskaya O. A. Reactogenicity of various COVID-19 vaccination regimens. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(12):3476. doi:10.15829/1728-8800-2022-3476. EDN VQIGJZ

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, НЯ — нежелательные явления, САТУРН — Сравнительная оценка реактогенности и иммуногенности гетерологических схем вакцинации против COVID-19, COVID-19 — COVID-19 (новая коронавирусная инфекция), SARS-CoV-2 — Severe Acute Respiratory Syndrome-related Coronavirus 2 (коронавирус 2, вызывающий тяжелый острый респираторный дистресс-синдром), Т-СПОТ — Т-клеточный иммунитет.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Применение вакцин может сопровождаться чрезмерными иммунологическими реакциями и связанными с ними симптомами. В настоящее время данных о реактогенности применяемых схем вакцинации против SARS-CoV-2 недостаточно.

Что добавляют результаты исследования?

- Лихорадка и слабость характерны для вакцинированных гомологичной схемой препаратом Гам-КОВИД-Вак.
- Вакцинация Гам-КОВИД-Вак и КовиВак не оказывает значимого влияния на показатели свертываемости крови.
- В ходе исследования не было выявлено ни одного случая миокардита, перикардита, либо повреждения печени на протяжении 2-месячного периода наблюдения.

Key messages

What is already known about the subject?

- The use of vaccines may be accompanied by excessive immune response and related symptoms. Currently, data on the reactogenicity of the applied SARS-CoV-2 vaccination regimens are insufficient.

What might this study add?

- Fever and weakness are characteristic of those vaccinated with the homologous Gam-COVID-Vac regimen.
- Vaccination with Gam-COVID-Vac and CoviVac has no significant effect on blood clotting parameters.
- There were no cases of myocarditis, pericarditis, or liver injury during the 2-month follow-up period.

Введение

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 11.02.2020г присвоила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом, — коронавирусная болезнь 2019 (Coronavirus disease 2019,

COVID-19). Международный комитет по таксономии вирусов 11.02.2020г озвучил официальное название возбудителя инфекции — коронавирус 2 тяжелого острого респираторного синдрома (Severe Acute Respiratory Syndrome-related Coronavirus 2, SARS-

CoV-2). 11.03.2020г ВОЗ объявила о начале пандемии COVID-19¹. Пандемия коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), продолжается уже >2 лет, и по состоянию на 28.10.2022г было зарегистрировано >620 млн подтвержденных случаев заболевания COVID-19².

Единственным способом специфической профилактики коронавирусной инфекции служит вакцинация против вируса SARS-CoV-2. В настоящее время в Российской Федерации зарегистрированы следующие вакцины против COVID-19: векторные, вакцины на основе пептидных антигенов ("ЭпиВакКорона", "АВРОПА-КоВ"), вакцина коронавирусная инактивированная цельновирионная ("КовиВак") и вакцина субъединичная рекомбинантная ("Конвасэл")¹.

Первой в мире зарегистрированной вакциной для профилактики COVID-19 стала векторная вакцина "Гам-КОВИД-Вак", и в настоящее время в России наиболее многочисленная группа вакцин относится именно к векторным вакцинам — "Гам-КОВИД-Вак-Лео", "Спутник Лайт", "Гам-КОВИД-Вак-М", "Гам-КОВИД-Вак" — капли назальные, "Салнавак" — капли назальные.

Накопленный опыт вакцинальной кампании демонстрирует, что преодоление таких проблем, как снижение эффективности вакцин в отношении новых вариантов вируса, а также прогрессирующее уменьшение поствакцинального иммунитета с течением времени, возможно благодаря бустерной вакцинации (ревакцинации) [1]. В период распространения все большего количества новых штаммов SARS-CoV-2 крайне важна не только оценка иммуногенности и эффективности различных комбинаций вакцин, но и их безопасности. В результате применения вакцин ожидаемо с различной частотой могут возникать чрезмерные иммунологические реакции и связанные с ними признаки и симптомы, включая лихорадку и боль в руке в месте инъекции. Способность вакцины вызывать такого рода реакции носит название реактогенности. В то же время общественность продолжает беспокоить риск развития поствакцинальных осложнений, возможно связанных с гипериммунным ответом, в частности тромботических осложнений. Так, периодически появляются сообщения о повышенном риске тромбообразования среди вакцинированных против COVID-19. В то же время, группа экспертов из Великобритании, Норвегии и Германии опубликовала данные о состоянии, которое

предложено называть "вакциноиндуцированной иммунной тромботической тромбоцитопенией" [2].

В настоящее время существуют два основных режима бустерной вакцинации: гомологичный, при котором первичную и повторную вакцинацию проводят вакцинами одного типа, и гетерологичный, когда вакцинацию выполняют вакцинами разных типов с различающимся механизмом действия³.

Цель исследования — в рамках проспективного наблюдательного исследования сравнительная оценка реактогенности различных (гетерологичных и гомологичных) схем ревакцинации против COVID-19.

Материал и методы

Представленная работа демонстрирует результаты продолжающегося в настоящее время на базе ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России исследования САТУРН (Сравнительная оценка реактогенности и иммуногенности гетерологичных схем вакцинации против COVID-19); государственное задание № 122013100211-8. Использовались два вида вакцин при первичной вакцинации и ревакцинации: Гам-КОВИД-Вак и КовиВак.

КовиВак — вакцина против COVID-19 на основе инактивированного вируса — содержит антиген инактивированного коронавируса SARS-CoV-2 (штамм AYDAR-1, инактивирован β-пропиолактоном).

Гам-КОВИД-Вак состоит из двух компонентов (двух векторов). Компонент 1 содержит рекомбинантные аденовирусные частицы 26 серотипа, в которых содержится ген белка S вируса SARS-CoV-2. Компонент 2 — аденовирусные рекомбинантные частицы 5 серотипа, которые содержат ген белка S вируса SARS-CoV-2⁴.

Критерии включения: возраст ≥18; отсутствие противопоказаний к вакцинации; проживание в Москве и Московской области; подписание информированного согласия.

Критерии исключения/невключения: наличие противопоказаний к вакцинации; перенесенная ранее новая коронавирусная инфекция; предшествовавшая вакцинация против вируса SARS-CoV-2; отказ от участия в исследовании.

В данном исследовании запланировано проведение пяти визитов: Визит 1 (исходный — I этап первичной вакцинации), Визит 2 (14/21 день — II этап первичной вакцинации), Визит 3 (I этап ревакцинации — через 6 мес. после введения первого компонента при первич-

¹ Министерство здравоохранения РФ "Временные методические рекомендации "Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)". Версия 16. https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/060/193/original/BMP_COVID-19_v16.pdf (18.08.2022)".

² WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data n.d. WHO. <https://covid19.who.int/> (12 October 2022).

³ WHO. Interim statement on booster doses for COVID-19 vaccination 2021. <https://www.who.int/news/item/22-12-2021-interim-statement-on-booster-doses-for-covid-19-vaccination---Update-22-December-2021> (12 April 2022).

⁴ Регистрационное удостоверение ЛП-006395 от 11.08.2020 Гам-КОВИД-Вак Комбинированная векторная вакцина для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2 (Филиал "Медгамал" ФГБУ "НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи" Минздрава России). [https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0001460267/0000615293/%D0%9B%D0%9F006423\[2020\]_0.pdf](https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0001460267/0000615293/%D0%9B%D0%9F006423[2020]_0.pdf) (16 Marth 2021).

ной вакцинации), Визит 4 (II этап ревакцинации), Визит 5 — через 12 мес. после I этапа первичной вакцинации.

Исследуемые группы вакцинированных лиц:

Группа I (n=97) — введение Гам-КОВИД-Вак на каждом этапе первичной и повторной вакцинации;

Группа II (n=7) — Гам-КОВИД-Вак на каждом этапе первичной вакцинации, КовиВак на каждом этапе повторной вакцинации;

Группа III (n=42) — КовиВак на каждом этапе первичной вакцинации, Гам-КОВИД-Вак на каждом этапе повторной вакцинации;

Группа IV (n=38) — введение КовиВак на каждом этапе первичной и повторной вакцинации.

На Визите 1 проводили получение письменного Информированного согласия, сбор анамнеза. Кроме того, на всех визитах запланирован сбор жалоб и объективный осмотр всех участников, забор крови для проведения биобанкирования, иммунологического анализа: определение уровня специфических антител к гликопротеину SARS-CoV-2 IgG; определение уровня специфических антител к гликопротеину SARS-CoV-2 IgM (качественный); определение уровня IgG к рецептор-связывающему домену поверхностного гликопротеина S (spike) коронавируса SARS-CoV-2; измерение температуры тела. Кроме того, на Визитах 1, 3 и 5 осуществляли забор крови для определения Т-клеточного иммунитета (Т-СПОТ) к SARS-CoV-2.

На каждом Визите помимо рутинной коагулограммы для контроля состояния плазменного гемостаза использовали метод динамической тромбофотометрии (воссоздание пространственного процесса образования сгустка от стенки сосуда). С этой целью применяли диагностическую лабораторную систему "Регистратор тромбодинамики Т-2" (ГемаКор, Россия). Оценивали такие параметры пространственно-временной динамики роста фибринового сгустка, как: задержка роста сгустка (Tlag), скорость роста сгустка (V), начальная (Vi) и стационарная скорости роста (Vst), размер сгустка через 30 мин (CS), а также плотность сгустка (D) и время появления спонтанных сгустков (Tsp) [3].

Все участники исследования имели возможность выбрать, какой вакциной прививаться. В данной работе обсуждаются результаты, полученные на Визитах 3 и 4 и последующем 2-месячном наблюдении за участниками исследования.

Проводили оценку следующих параметров безопасности: общая частота всех нежелательных явлений (НЯ); частота локальных поствакцинальных реакций в месте введения препарата (в течение 7 дней после первичной и повторной вакцинации: эритема в месте инъекции; болезненность; отек; увеличение регионарных лимфатических узлов; уплотнение в месте инъекции; зуд в месте инъекции); частота системных поствакцинальных реакций (в течение 7 дней после первичной и повторной вакцинации: повышение температуры тела, в т.ч. оценка выраженности лихорадки; озноб; ухудшение общего самочувствия, недомогание; головная боль; головокружение; снижение аппетита; бессонница; тошнота, рвота, диспепсия; диарея; боль в теле или мышечная слабость; потливость; боли в суставах; боль в животе; судороги; миалгия; увеличение регионарных лимфатических узлов; изменения со стороны слизистых оболочек); частота локальных поствакцинальных реакций в месте введения

препарата в течение 21 дня после первичной и повторной вакцинации; частота системных поствакцинальных реакций в течение 42 дней после первичной вакцинации; частота токсических поствакцинальных осложнений (септические состояния, генерализованная инфекция); частота аллергических поствакцинальных осложнений (полиморфная сыпь, отек Квинке, артралгия, анафилактический шок); частота неврологических поствакцинальных осложнений (энцефалит, неврит, полиневрит).

Проведение данного исследования осуществлялось в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации "Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта исследования" от 1964г с последующими изменениями и дополнениями; Правилами надлежащей клинической практики Евразийского Экономического Союза (утверждены Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016г № 79); Приказом Минздрава РФ от 01.04.2016г № 200н "Об утверждении Правил надлежащей клинической практики"; Федеральным законом Российской Федерации от 12.04.2010г № 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств" (в текущей редакции), а также руководящими документами ICH, в т.ч. руководством E6 Good Clinical Practice (ICH E6 GCP). Перед включением в исследование субъекту предоставлялась письменная информация и устное разъяснение о целях, задачах и методах проведения исследования, а также об ожидаемой пользе и возможном риске, связанными с участием в исследовании. Кроме того, субъекты были поставлены в известность о добровольном характере участия в исследовании и о том, что субъект имеет право отказаться от участия в исследовании в любой момент, и что этот отказ не повлияет на качество предоставляемой ему медицинской помощи.

В общей группе вакцинированных отмечено практически одинаковое количество мужчин и женщин — 91 (51%) и 93 (49%), соответственно. Распределение по возрасту показало наибольший процент лиц молодого (48%) и среднего возраста (36%). Лица пожилого возраста составили 12%, старческого — 4%, средний возраст — 45 [37-54] лет. У 39% вакцинированных лиц отмечена избыточная масса тела и у 23% — ожирение, курили 18% вакцинированных. Патология органов дыхания имела место у 8%, органов пищеварения — у 21%, сердечно-сосудистой системы — у 29% вакцинированных лиц.

Клиническая характеристика участников исследования, получавших различные схемы ревакцинации против вируса SARS-CoV-2, представлена в таблице 1. Исследуемые группы статистически значимо не различались по таким представленным параметрам, как пол, возраст, индекс массы тела.

Для статистической обработки результатов применяли программы IBM SPSS v. 24 и MedCalc v. 20.104. Переменные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25; Q75), для долей и частот данные представлены в процентах. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для сравнения количественных переменных в двух группах использовался критерий U-Манна-Уитни, в трех и более группах — критерий Краскела-Уоллиса. Качественные переменные сравнивались с помощью критерия χ^2 . Для анализа повторных измерений, связанных

Таблица 1

Клиническая характеристика групп участников исследования

Параметры	Группы вакцинированных				p
	I группа n=97	II группа n=7	III группа n=42	IV группа n=38	
Пол: муж., n (%)	55 (56,7)	3 (42,9)	18 (42,9)	15 (39,5)	>0,05
Возраст, лет	47,0 [37,0; 54,0]	49,0 [46,5; 56,0]	44,5 [37,2; 58,0]	43,0 [36,2; 53,0]	>0,05
Масса, кг	82 [70; 92]	75 [67; 79,5]	80 [68,25; 89,75]	79,75 [66; 90]	>0,05
Рост, см	174 [166; 180]	168 [166; 171]	171 [164; 178]	172 [168; 179]	>0,05
Индекс массы тела, кг/м ²	26,6 [23,9; 29,4]	26,35 [24,31; 27,9]	26,01 [23,36; 29,26]	26,68 [23,17; 31,42]	>0,05

Примечание: данные представлены в виде Me [Q₂₅; Q₇₅]; p — уровень значимости.

Таблица 2

Количество вакцинированных с наличием/отсутствием повышения температуры тела на 3 и 4 Визитах

Повышение температуры тела	Группы вакцинированных			
	Визит 3			
	I	II	III	IV
Да, n (%)	36 (37,5)*	4 (57,1)**	10 (25,0)	2 (5,3)
Нет, n (%)	60 (62,5)	3 (42,9)	30 (75,0)	36 (94,7)
	Визит 4			
Да, n (%)	6 (28,6)	1 (16,7)	7 (31,8)	3 (8,3)
Нет, n (%)	15 (71,4)	5 (83,3)	15 (68,2)	33 (91,7)

Примечание: * — $p_{(I-IV)} < 0,05$; ** — $p_{(II-IV)} < 0,05$.

с одним и тем же индивидуумом, использовался критерий Фридмана. Уровень значимости различий считался достоверным при $p < 0,05$.

Результаты

В таблице 2 представлено количество вакцинированных лиц с наличием/отсутствием гипертермии на I и II этапах ревакцинации против вируса SARS-CoV-2. Продемонстрировано, что количество вакцинированных лиц с наличием повышения температуры тела $>37^{\circ}\text{C}$ после I этапа ревакцинации было значимо ($p < 0,05$) больше в группе I (введение Гам-КОВИД-Вак на каждом этапе первичной и повторной вакцинации) — 37,5% и группе II (Гам-КОВИД-Вак на каждом этапе первичной вакцинации, КовиВак на каждом этапе повторной вакцинации) — 57,1% по сравнению с вакцинированными лицами, относящимися к IV группе (введение КовиВак на каждом этапе первичной и повторной вакцинации). При этом после II этапа ревакцинации в целом отмечен меньший процент вакцинированных с наличием гипертермии. Достоверных различий между исследуемыми группами не было.

При оценке количества вакцинированных лиц с наличием локальных реакций в месте инъекции вакцины достоверных различий между исследуемыми группами не получено.

В исследуемых группах вакцинированных лиц после I и II этапа ревакцинации был проведен анализ НЯ (таблица 3). Выявлены значимые ($p < 0,05$)

различия лишь в I группе вакцинированных (введение Гам-КОВИД-Вак на каждом этапе первичной и повторной вакцинации), в которой отмечена более высокая доля лиц (22,9%), жалующихся на появление слабости после I этапа ревакцинации по сравнению с вакцинированными лицами IV группы (введение КовиВак на каждом этапе первичной и повторной вакцинации) — 5,2%.

В таблице 4 и 5 представлены результаты динамики ряда параметров интегральной оценки плазменного гемостаза (плотности (D) и скорости роста (V) фибринового сгустка) у вакцинированных лиц разными типами вакцин.

Как свидетельствуют результаты (таблица 4), достоверных различий по динамике плотности (D) фибринового сгустка у ревакцинированных разными схемами вакцинации не выявлено. В I и II группах отмечалась лишь тенденция к увеличению плотности фибринового сгустка, а в III и IV — тенденция к уменьшению, однако все значения не выходили за пределы референсных величин. Относительно динамики скорости роста фибринового сгустка у вакцинированных разными типами вакцин получены значимые ($p < 0,0001$) различия в III группе вакцинированных (КовиВак на каждом этапе первичной вакцинации, Гам-КОВИД-Вак на каждом этапе повторной вакцинации) — отмечено увеличение этого показателя от I этапа ревакцинации ко II этапу, причем величина V выходила за пределы референсных значений (30,80 мкм/мин).

Таблица 3

Количество вакцинированных с наличием НЯ после вакцинации

Визиты	3 Визит				4 Визит			
	Группы вакцинированных				Группы вакцинированных			
Состояние в поствакцинальном периоде	I	II	III	IV	I	II	III	IV
Слабость, n (%)	22 (22,9)*	0	4 (10,0)	2 (5,2)	2 (9,5)	0	1 (4,5)	4 (11,1)
Головная боль, n (%)	10 (10,4)	1 (14,3)	2 (5,0)	6 (15,8)	1 (4,8)	0	3 (13,6)	1 (2,7)
Миалгии, n (%)	7 (7,3)	0	1 (2,5)	1 (2,6)	1 (4,8)	1 (16,6)	0	3 (8,3)
Озноб, n (%)	3 (3,1)	0	0	1 (2,6)	0	0	0	0

Примечание: * $p_{(I-IV)} < 0,05$ — на 3 Визите.

Таблица 4

Динамика плотности (D) фибринового сгустка
у вакцинированных разными типами вакцин (норма — 15000–32000 усл. ед.)

Исследуемые группы	3 Визит	4 Визит	p
I	23163,0 [20946,5; 24801,9]	24022,5 [22535,5; 26529,7]	>0,05
II	25984,8 [23551,9; 26831,0]	26258,8 [25505,4; 26918,6]	>0,05
III	24414,0 [22075,8; 26621,0]	23485,5 [21928,0; 24641,0]	>0,05
IV	23018,1 [20645,1; 25105,7]	22890,8 [20873,6; 24563,8]	>0,05

Примечание: данные представлены в виде Me [Q₂₅; Q₇₅]; p — уровень значимости.

Таблица 5

Динамика скорости (V) роста фибринового сгустка
у вакцинированных разными типами вакцин (норма — 20,0–29,0 мкм/мин)

Исследуемые группы	3 Визит	4 Визит	p
I	27,38 [25,50; 29,90]	27 [25,85; 29,48]	>0,05
II	27,82 [26,94; 28,39]	28,53 [25,18; 30,16]	>0,05
III	27 [25,15; 32,2]	30,80 [26,12; 34,15]	<0,0001
IV	25,49 [24,30; 28,26]	25,82 [23,80; 28,75]	>0,05

Примечание: данные представлены в виде Me [Q₂₅; Q₇₅]; p — уровень значимости.

Обсуждение

При анализе влияния на организм человека вакцинации и особенно ревакцинации против вируса SARS-CoV-2 крайне важны не только данные об эффективности доступных в настоящее время вакцин, но и тщательная оценка их профиля безопасности.

В апреле 2022г в журнале JAMA Cardiology были опубликованы результаты широкомасштабного исследования, в котором приняли участие 23,1 млн жителей Дании, Финляндии, Норвегии и Швеции в возрасте от 12 лет. Основной целью исследования стало определение связи вакцинации против SARSCoV-2 с риском возникновения миокардита и перикардита в зависимости от типа вакцины, количества введенных доз, пола и возраста участников. Изучались исходы после введения одного из 4-х видов вакцин против SARS-CoV-2: BNT162b2 (Pfizer-BioNTech), mRNA-1273 (Moderna), AZD1222 (AstraZeneca) и Ad26.COV2.S (Janssen). У мужчин и женщин, получивших два компонента вакцины BNT162b2 или mRNA-1273, вторая доза была ассоциирована с более высоким риском развития мио-

кардита. При этом миокардит чаще развивался после второй дозы mRNA-1273, чем после второй дозы BNT162b2, а самым высоким риск был среди мужчин от 16 до 24 лет. Авторы исследования указывают, что риск развития миокардита, связанный с вакцинацией против SARS-CoV-2, должен быть учтен и соотнесен с преимуществами этих вакцин [4].

Результаты еще одного крупного исследования свидетельствуют об отсутствии повышения риска острого повреждения печени после вакцинации против COVID-19. Исследователи оценивали развитие острого повреждения печени в течение первых 56 дней после второй дозы вакцины BNT162b2 или CoronaVac. По сравнению с невакцинированными лицами вакцинация не ассоциировалась с повышением риска острого повреждения печени ни после первой, ни после второй дозы BNT162b2 или CoronaVac. Все случаи острого повреждения печени после вакцинации были несерьезными и нелетальными [5].

В проводимом нами исследовании в ходе ревакцинации не было выявлено ни одного случая миокардита, перикардита, либо повреждения пече-

ни на протяжении в среднем 2-месячного наблюдения. Abou Saleh I, et al. (2022) также показали, что вакцинация против SARS-CoV-2 у пациентов с острым миокардитом в анамнезе не связана с риском рецидива миокардита или серьезными побочными эффектами [6].

Профиль безопасности вакцины BNT162b2 характеризовался кратковременной болью от слабой до умеренной в месте инъекции, утомляемостью и головной болью. Частота серьезных НЯ была низкой и аналогичной в группах вакцинированных и плацебо [7, 8].

Систематический анализ, включивший обзор 11 исследований вакцинированных лиц против вируса SARS-CoV-2, выявил, что в основном реакции на фоне вакцинации от COVID-19 были от легкой до умеренной степени тяжести, и при этом нивелировались в течение 3-4 дней. Наиболее часто встречались такие локальные реакции, как боль, отек и гиперемия в месте инъекции. К системным реакциям относили астению, лихорадку, миалгию и головную боль [9]. В исследовании Ad26.COV2.S оценивали эффективность и безопасность вакцины в подгруппе пациентов >60 лет (14672 человек). Установлено, что эффективность вакцины была несколько ниже, а местные и системные поствакцинальные реакции возникали реже, чем у пациентов более молодого возраста [10].

В исследованиях вакцин BNT162b2, мРНК1273 в подгруппе пациентов >65 лет (>7 тыс. человек) эффективность вакцинации была сопоставима с эффективностью в общей группе для обоих исследований, а местные и системные НЯ также реже встречались в старших возрастных категориях [11, 12].

В обзоре исследований вакцин от COVID-19, зарегистрированных на территории Европейского союза, наиболее частые побочные эффекты включали локальные реакции в виде болезненности и эритемы места инъекции с последующими неспецифическими системными эффектами (миалгия, озноб, утомляемость, головная боль и лихорадка), которые быстро разрешались [13].

В ходе наблюдения за вакцинированными лицами в исследовании САТУРН продемонстрировано, что значимо чаще встречались такие системные реакции, как лихорадка и слабость у вакцинированных после I этапа ревакцинации при использовании гомологичной схемы (введение Гам-КОВИД-Вак на каждом этапе первичной и повторной вакцинации) и лихорадка — в случае применения гетерологичной схемы (Гам-КОВИД-Вак на каждом этапе первичной вакцинации, КовиВак на каждом этапе повторной вакцинации) по сравнению с вакцинированными гомологичной схемой с использованием КовиВака на каждом этапе первичной и повторной вакцинации. Достоверных различий по частоте развития местных реакций

у лиц при использовании разных схем ревакцинации получено не было.

Еще одна проблема, которая широко обсуждается при вакцинации и ревакцинации против COVID-19, это развитие тромботических событий. После применения векторных вакцин ChAdOx1 nCoV-19/AZD1222 (AstraZeneca) и Ad26.COV2.S (Janssen/Johnson&Johnson) отмечались случаи развития тромбоза с тромбоцитопенией по механизму, схожему с развитием гепарин-индуцированной тромбоцитопении, большинство из которых произошли у женщин в возрасте до 60 лет [14-16]. Однако частота развития подобных событий среди вакцинированных была крайне низкой, а причинно-следственная связь остается неподтвержденной [14].

В Европе суммарно было зарегистрировано 30 случаев преимущественно венозных тромбозомболических событий среди ~5 млн вакцинированных ChAdOx1-S [17]. Li X, et al. (2022) количественно оценили сравнительный риск тромбоза с синдромом тромбоцитопении или тромбозомболических осложнений, связанных с использованием вакцин против COVID-19 на основе аденовируса, по сравнению с вакцинами на основе мРНК в странах Европы. В этом многонациональном исследовании наблюдалось общее увеличение риска тромбоцитопении на 30% после первой дозы вакцины ChAdOx1-S, а также тенденция к увеличению риска венозного тромбоза с синдромом тромбоцитопении после Ad26.COV2.S по сравнению с BNT162b2 [18].

В рамках российского исследования СИРИУС (Состояние Иммунной системы и исходы у лиц, вакцинированных против вируса SARS-CoV2) оценивали влияние вакцин КовиВак и Гам-КОВИД-Вак на показатели плазменного гемостаза при изучении параметров глобального теста тромбоэластографии у вакцинированных лиц. Было продемонстрировано, что вакцинация КовиВак и Гам-КОВИД-Вак не оказывает статистически значимого влияния на свертываемость крови; более того, за время наблюдения не было зарегистрировано ни одного случая артериального или венозного тромбоза, также не было зарегистрировано ни одного случая развития серьезных НЯ [19].

В ходе исследования САТУРН у ревакцинированных разными схемами вакцинации продемонстрировано отсутствие достоверных различий касательно динамики плотности (D) фибринового сгустка, при этом динамика скорости роста фибринового сгустка в III группе вакцинированных (КовиВак на каждом этапе первичной вакцинации, Гам-КОВИД-Вак на каждом этапе повторной вакцинации) была значимо выше от I этапа ревакцинации ко II этапу. Однако стоит отметить, что величина V (30,80 мкм/мин) выходила за пределы референсных значений несущественно (норма — 20,0-29,0 мкм/мин); кроме того, полученные изме-

нения требуют дальнейшего изучения и сопоставления с клоттинговыми тестами, отражающими различные звенья гемостаза. Кроме того, за время наблюдения не было зарегистрировано ни одного случая артериального или венозного тромбоза.

Заключение

Согласно полученным данным, применение различных схем ревакцинации (гомологичных и гетерологичных) не было сопряжено с развитием серьезных НЯ. Возникшие локальные и системные реакции были кратковременны и не потребовали госпитализации. Отмечены более выраженные си-

стемные реакции в виде кратковременного повышения температуры и появления слабости при использовании вакцины Гам-КОВИД-Вак. За время наблюдения не были зарегистрированы случаи артериального или венозного тромбоза.

Безусловно, полученные данные требуют дальнейшего изучения и осмысления в ходе последующего наблюдения за ревакцинированными лицами, включенными в исследование САТУРН.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Drapkina OM, Berns SA, Gorshkov AYU, et al. Booster vaccination against SARS-CoV-2: current challenges and solutions. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2022;11(2):196-203. (In Russ.) Драпкина О.М., Бернс С.А., Горшков А.Ю. и др. Бустерная вакцинация против вируса SARS-CoV-2: основные проблемы и пути их решения. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2022;11(2):196-203. doi:10.17802/2306-1278-2022-11-2-196-203.
2. Klok F, Pai M, Huisman M, et al. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Lancet Haematol*. 2022;9(1):e73-80. doi:10.1016/S2352-3026(21)00306-9.
3. Balandina AN, Koltsova EM, Shibeko AM, et al. Thrombodynamics: a new approach to the diagnosis of hemostasis disorders. *Issues of hematology/oncology and immunopathology in pediatrics*. 2018;17(4):114-26. (In Russ.) Баландина А.Н., Кольцова Е.М., Шибеко А.М. и др. Тромбодинамика: новый подход к диагностике нарушений системы гемостаза. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2018;17(4):114-26. doi:10.24287/1726-1708-2018-17-4-114-126.
4. Pillay J, Gaudet L, Wingert A, et al. Incidence, risk factors, natural history, and hypothesised mechanisms of myocarditis and pericarditis following covid-19 vaccination: living evidence syntheses and review. *BMJ*. 2022;378:e069445. doi:10.1136/bmj-2021-069445.
5. Wong CKH, Mak LY, Au ICH, et al. Risk of acute liver injury following the mRNA (BNT162b2) and inactivated (CoronaVac) COVID-19 vaccines. *J Hepatol*. 2022;77(5):1339-48. doi:10.1016/j.jhep.2022.06.032.
6. Abou Saleh I, Hayek A, Azar L, et al. Safety of SARS-CoV-2 vaccination in people with a history of acute myocarditis. *Eur Heart J. Acute Cardiovascular Care*. 2022;11(Suppl 1):i167. doi:10.1093/ehjacc/zuac041.124.
7. Mason TF, Whitston M, Hodgson J, et al. Effects of BNT162b2 mRNA vaccine on COVID-19 infection and hospitalisation amongst older people: matched case control study for England. *BMC Med*. 2021;19:275. doi:10.1186/s12916-021-02149-4.
8. Dagan N, Barda N, Kepten E, et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *N Engl J Med*. 2021;384:1412-23. doi:10.1056/NEJMoa2101765.
9. Kaur R, Dutta S, Bhardwaj P, et al. Adverse Events Reported from COVID-19 Vaccine Trials: A Systematic Review. *Indian J Clin Biochem*. 2021;1:13. doi:10.1007/s12291-021-00968-z.
10. Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, et al. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(23):2187-201. doi:10.1056/NEJMoa2101544.
11. Baden L, El Sahly H, Essink B, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021;384(5):403-16. doi:10.1056/NEJMoa2035389.
12. Polack F, Thomas S, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383:2603-15. doi:10.1056/NEJMoa2034577.
13. Hernández A, Calina D, Poulas K, et al. Safety of COVID-19 vaccines administered in the EU: Should we be concerned? *Toxicol Rep*. 2021;8:871-9. doi:10.1016/j.toxrep.2021.04.003.
14. See I, Su J, Lale A, et al. US Cases Reports of Cerebral Venous Sinus Thrombosis With Thrombocytopenia After Ad26.COV2.S Vaccination. *JAMA*. 2021;325(24):2448-56. doi:10.1001/jama.2021.7517.
15. Schultz N, Sørvoll I, Michelsen A, et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med*. 2021;384(22):2124-30. doi:10.1056/NEJMoa2104882.
16. Greinacher A, Thiele T, Warkentin T, et al. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med*. 2021;384(22):2092-101. doi:10.1056/NEJMoa2104840.
17. Wise J. Covid-19: European countries suspend use of Oxford-AstraZeneca vaccine after reports of blood clots. *BMJ*. 2021;372:n699. doi:10.1136/bmj.n699.
18. Li X, Burn E, Duarte-Salles T, et al. Comparative risk of thrombosis with thrombocytopenia syndrome or thromboembolic events associated with different covid-19 vaccines: international network cohort study from five European countries and the US. *BMJ*. 2022;379. doi:10.1136/bmj-2022-071594.
19. Drapkina OM, Berns SA, Gorshkov AYU, et al. Association of humoral immune status and parameters of thrombodynamics after vaccinations Gam-KOVIDVak and KoviVak. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2022;21(6):3295. (In Russ.) Драпкина О.М., Бернс С.А., Горшков А.Ю. и др. Ассоциация гуморального иммунного статуса и параметров тромбодинамики после вакцинации Гам-КОВИДВак и КовиВак. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(6):3295. doi:10.15829/1728-8800-2022-3295.