

Выраженность и продолжительность иммунного ответа у лиц разных возрастных категорий после ревакцинации против вируса SARS-CoV-2

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

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

В статье обсуждаются вопросы эффективности и безопасности применения гомологичных и гетерологичных схем ревакцинации против вируса SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus-2) у лиц разных возрастных групп.

Цель. Изучение выраженности и продолжительности иммунного ответа у лиц разных возрастных групп после ревакцинации против вируса SARS-CoV-2.

Материал и методы. Исследование выполнено в рамках проспективного регистра САТУРН (Сравнительная оценка реактогенности и иммуногенности гетерологичных схем вакцинации против COVID-19), в который включались лица, получившие различные схемы ревакцинации против вируса SARS-CoV-2 (гомо- и гетерологичные схемы) на основе комбинации двух вакцин: Гам-КОВИД-Вак и КовиВак. В группу I (n=106) вошли лица, получившие гомологичную схему ревакцинации препаратом Гам-КОВИД-Вак, в группу II (n=54) — с гетерологичной схемой препаратами Гам-КОВИД-Вак и КовиВак, в группу III (n=40) — получившие гомологичную схему ревакцинации препаратом КовиВак. Кроме того, все участники исследования были разделены на две возрастные категории: 60 лет и старше (n=33) и моложе 60 лет, (n=167). В рамках программы у всех пришедших на вакцинацию против вируса SARS-CoV-2 в консультативно-диагностический центр, оценивался анамнез, а также на каждом визите выполнены: анализ крови с определением количественного уровня специфических антител класса IgG к поверхностному S белку вируса SARS-CoV-2, интегральная оценка системы плазменного гемостаза методом тромбоэластографии. На 1, 3 и 5 визитах выполнялся забор крови для оценки уровня активности Т-клеточного иммунитета (официальное название теста Т-Spot.COVID, компания Oxford Immunotec) к вирусу SARS-CoV-2.

Результаты. Проведение ревакцинации у лиц ≥60 лет обеспечивает напряженность гуморального (количественный уровень специфических антител класса IgG к поверхностному S белку вируса SARS-CoV-2) и клеточного иммунитета (панель А для количественной

оценки специфически сенсibilизированных Т-лимфоцитов к Spike antigens (поверхностный антиген) и панель В — к нуклеокапсидному антигену (ядерный антиген)) к вирусу SARS-CoV-2, сопоставимого с таковым у лиц более молодого возраста (<60 лет). На фоне ревакцинации не было отмечено усиления тромбогенного потенциала плазмы крови у вакцинированных вне зависимости от возраста.

Заключение. В группе вакцинированных ≥60 лет сформировался адекватный гуморальный и клеточный иммунный ответ, сохранявшийся на протяжении года после ревакцинации, причем продемонстрирован даже более напряженный клеточный иммунитет по сравнению с вакцинированными <60 лет. Тромбогенный потенциал плазмы крови на фоне вакцинации и ревакцинации не повышался вне зависимости от возраста.

Ключевые слова: COVID-19, вакцины, ревакцинация, SARS-CoV-2, тромбоэластография, гемостаз, Гам-КОВИД-Вак, КовиВак, гуморальный и клеточный иммунитет, пожилой возраст.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено в рамках государственного задания № 122013100211-8.

Поступила 28/11-2023

Рецензия получена 28/12-2023

Принята к публикации 29/12-2023



Для цитирования: Драпкина О. М., Бернс С. А., Чашин М. Г., Горшков А. Ю., Жданова О. В., Рыжакова Л. Н. Выраженность и продолжительность иммунного ответа у лиц разных возрастных категорий после ревакцинации против вируса SARS-CoV-2. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(12):3870. doi:10.15829/1728-8800-2023-3870. EDN BNPDIS



*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, руководитель отдела изучения патогенетических аспектов старения, зав. кафедрой терапии Института профессионального образования и аккредитации, ORCID: 0000-0003-1002-1895, Чашин М. Г. — к.м.н., н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0001-6292-3837, Горшков А. Ю. — к.м.н., зам. директора по научной и амбулаторно-поликлинической работе, ORCID: 0000-0002-1423-214X, Жданова О. В. — врач-терапевт, ORCID: 0000-0002-3492-7395, Рыжакова Л. Н. — к.м.н., главный врач КДЦ, ORCID: 0000-0002-4316-254X].

Severity and duration of immune response in people of different age categories after SARS-CoV-2 revaccination

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

The article discusses the effectiveness and safety of homologous and heterologous revaccination for Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in people of different age groups.

Aim. The study the severity and duration of immune response in people of different age groups after SARS-CoV-2 revaccination.

Material and methods. The study was carried out as part of the prospective registry Saturn, which included persons who received various SARS-CoV-2 revaccination regimens (homo- and heterologous) based on the combination of two vaccines: Gam-COVID-Vac and Covivac. Group I (n=106) included persons who received a homologous revaccination with Gam-COVID-Vac, while group II (n=54) — heterologous revaccination with Gam-COVID-Vac and Covivac, group III (n=40) — homologous Covivac revaccination. In addition, all participants in the study were divided into two age categories: ≥60 years (n=33) and <60 years, (n=167). In all participants, the medical history was collected. At each visit, we assessed the quantitative level of specific IgG SARS-CoV-2 S-protein antibodies and plasma coagulation using the thrombodynamics method. At visits 1, 3 and 5, blood was collected to assess T-cell immunity activity (T-Spot.COVID test, Oxford Immunotec) to the SARS-CoV-2 virus.

Results. Revaccination in persons ≥60 years of age ensures the intensity of humoral (quantitative level of specific IgG SARS-CoV-2 S-protein antibodies) and cellular immunity (quantitative assessment of SARS-CoV-2 spike protein-specific (panel A) and nucleocapsid-specific T-lymphocytes) comparable to that in younger individuals (<60 years). Revaccination did not increase the plasma thrombogenic potential in vaccinated people, regardless of age.

Conclusion. In the group of vaccinated people ≥60 years old, an adequate humoral and cellular immune response was developed, which

persisted for a year after revaccination, and even more intense cellular immunity was demonstrated compared to vaccinated people <60 years old. The plasma thrombogenic potential did not increase during vaccination and revaccination, regardless of age.

Keywords: COVID-19, vaccines, revaccination, SARS-CoV-2, thrombodynamics, hemostasis, Gam-COVID-Vac, Covivac, humoral and cellular immunity, old age.

Relationships and Activities. The study was carried out within the state assignment № 122013100211-8.

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

*Corresponding author:
svberns@yandex.ru

Received: 28/11-2023

Revision Received: 28/12-2023

Accepted: 29/12-2023

For citation: Drapkina O. M., Berns S. A., Chashchin M. G., Gorshkov A. Yu., Zhdanova O. V., Ryzhakova L. N. Severity and duration of immune response in people of different age categories after SARS-CoV-2 revaccination. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(12):3870. doi:10.15829/1728-8800-2023-3870. EDN BNPDIS

СД — сахарный диабет, ТД — тромбодинамика, ТкА — панель А для количественной оценки специфически сенсibilизированных Т-лимфоцитов к Spike antigens (поверхностный антиген), ТкВ — панель В для количественной оценки специфически сенсibilизированных Т-лимфоцитов к нуклеокапсидному антигену (ядерный антиген), COVID-19 — COrona Virus Disease 2019, SARS-CoV-2 — Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus-2.

Введение

В 2020г мировое сообщество вступило в эру пандемии новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus-2). На сегодняшний день хорошо известны осложнения и негативные последствия перенесенной новой коронавирусной инфекции как с позиций соматического и психического здоровья, так и с точки зрения полученных материальных затрат. Так, социально-экономическое бремя COVID-19 (COrona Virus Disease 2019) в Российской Федерации в 2020г составило ~5,4 трлн рублей (5% от номинального объема валового внутреннего продукта в 2020г) [1].

Известен факт, что значительную долю тяжелых больных в сезонный подъем заболеваемости острой респираторной вирусной инфекцией составляют пациенты с коморбидной патологией с одновременным поражением сердечно-сосудистой, бронхолегочной, пищеварительной, эндокринной и других

систем. Большинство таких пациентов находятся в возрасте ≥60 лет [2-4].

Справедлив этот факт и для пациентов, инфицированных вирусом SARS-CoV-2. В исследовании OpenSAFELY (популяция >17 млн человек, ~11 тыс. смертельных случаев, связанных с COVID-19) риск летального исхода, связанного именно с COVID-19, был ассоциирован с мужским полом, пожилым возрастом, низким доходом, сахарным диабетом (СД), хроническими болезнями органов дыхания, заболеваниями системы крови, онкологической патологией [5].

Основная демографическая тенденция современного общества большинства стран, включая Россию — постепенное увеличение доли лиц старших возрастных групп (старение населения), что связано, в значительной степени, с увеличением продолжительности жизни. По сути, обозначенная проблема является уже интернациональной. Общественная реальность демонстрирует, что увеличе-

Ключевые моменты**Что известно о предмете исследования?**

- Демографическая тенденция современного общества большинства стран — увеличение доли лиц старших возрастных групп.
- Появление новых штаммов вируса SARS-CoV-2 — серьезная медицинская проблема, особенно для пожилых людей.
- Специфическим методом профилактики новой коронавирусной инфекции является вакцинация.

Что добавляют результаты исследования?

- С учетом снижения эффективности поствакцинального иммунитета с течением времени ревакцинация позволяет увеличить продолжительность защиты от тяжелого течения COVID-19.
- Лица как молодого возраста, так и более старшей возрастной группы, отвечая на ревакцинацию против вируса SARS-CoV-2, демонстрируют адекватный гуморальный и напряженный клеточный иммунитет.

Key messages**What is already known about the subject?**

- The modern demographic trend in most countries is an increase in the proportion of people in older age groups.
- The emergence of new SARS-CoV-2 variants is a serious medical problem, especially for older people.
- A specific prevention of COVID-19 is vaccination.

What might this study add?

- Given the decrease in the effectiveness of post-vaccination immunity over time, revaccination can increase the duration of protection against severe COVID-19.
- Individuals of both young and older age groups, responding to SARS-CoV-2 revaccination, demonstrate adequate humoral and intense cellular immunity.

ние числа лиц старших возрастных групп приводит к повышению численности граждан, испытывающих трудности с решением, в первую очередь, медицинских проблем.

Известно, что разработка мер специфической профилактики играет существенную роль в борьбе с коронавирусной инфекцией. Массовая вакцинация (первоначально — первичная, а впоследствии — ревакцинация) против вируса SARS-CoV-2 направлена как на снижение заболеваемости COVID-19, так и на уменьшение выраженности тяжелых форм заболевания и проявлений постковидного синдрома [6, 7]. Несмотря на доказанную эффективность и безопасность вакцинации против COVID-19, введение иммунобиологического лекарственного препарата может быть связано с рядом негативных последствий, что было продемонстрировано в некоторых публикациях [8].

Изучение бустерных вакцин, включая вакцины BioNTech/Pfizer, Moderna, Oxford AstraZeneca, Sputnik V, Sinopharm и Covaxin, продолжается и в настоящее время. В частности, представляет определенный интерес оценка эффективности, безопасности и их вклада в формирование длительного иммунитета против вируса SARS-CoV-2 [9].

Цель исследования — изучение выраженности и продолжительности иммунного ответа у лиц разных возрастных групп после ревакцинации против вируса SARS-CoV-2.

Материал и методы

Исследование выполнено в рамках проспективного регистра САТУРН (Сравнительная оценка реактоген-

ности и иммуногенности гетерологических схем вакцинации против COVID-19), в который включались лица, получившие различные схемы ревакцинации против SARS-CoV-2 (гомо- и гетерологические схемы) на основе комбинации двух вакцин: Гам-КОВИД-Вак и КовиВак. Все участники имели возможность выбрать, какой из вакцин проводить ревакцинацию, и подписали информированное согласие на участие. Всего в исследовании участвовало 200 респондентов, которые в зависимости от выбранной схемы были разделены на 3 группы.

В группу I (n=106) вошли лица, получившие гомологичную схему ревакцинации препаратом Гам-КОВИД-Вак (2-компонентная вакцина, на базе двух различных аденовирусных векторов, несущих ген S-протеина вируса SARS-CoV-2, первый компонент содержит частицы рекомбинантного аденовируса 26 серотипа, второй компонент — 5 серотипа), в группу II (n=54) — лица, получившие гетерологичную схему препаратами Гам-КОВИД-Вак и КовиВак, в группу III (n=40) — получившие гомологичную схему ревакцинации препаратом КовиВак (содержит антиген инактивированного коронавируса SARS-CoV-2 — штамм AYDAR-1, инактивирован β-пропиолактоном).

Критерии включения: возраст ≥18 лет, отсутствие противопоказаний к вакцинации, повторная вакцинация от вируса SARS-CoV-2, проживание в Москве и Московской области. Критерии не включения: отказ от участия в исследовании.

Кроме того, все участники исследования были разделены на две возрастные категории: 60 лет и старше (n=33) и моложе 60 лет (n=167).

В рамках программы у всех пришедших на вакцинацию против вируса SARS-CoV-2 в консультативно-диагностический центр оценивался анамнез, а также на каждом визите выполнены: анализ крови для определения количественного уровня специфических антител класса IgG к поверхностному S белку вируса SARS-CoV-2 (реа-

гент фирмы Abbott для определения CoV-2 IgG; исследование выполнялось на иммунохимическом анализаторе Architect i2000R). Также на каждом визите проводилась интегральная оценка системы плазменного гемостаза методом тромбоэластографии (ТЭ) на аппарате лабораторной диагностической системы "Регистратор тромбоэластографии Т-2" с использованием реактивов фирмы ООО "ГемаКор". Оценивались такие диагностические параметры ТЭ, как: Tlag (мин) — время, которое проходит от момента контакта плазмы с активирующей поверхностью до непосредственного начала роста сгустка; Cs (мкм) — размер сгустка на 30-й мин; V (мкм/мин) — скорость роста сгустка; Vi (мкм/мин) — начальная скорость роста сгустка; Tsp (мин) — время появления спонтанных сгустков в объеме плазмы; Vst (мкм/мин) — стационарная скорость роста сгустка вдали от активной поверхности; D (усл. ед.) — плотность и размеры сгустка [10].

На 1, 3 и 5 визитах выполнялся забор крови для оценки уровня активности Т-клеточного иммунитета (официальное название теста T-Spot.COVID, компания Oxford Immunotec) к SARS-CoV-2, включая панель А для количественной оценки специфически сенсibilизированных Т-лимфоцитов к Spike antigens (поверхностный антиген — ТкЛА) и панель В — к нуклеокапсидному антигену (ядерный антиген — ТкЛВ).

Участники наблюдались на протяжении 19-22 мес. Визит 1 соответствовал I этапу первичной вакцинации, 2 визит — II этапу первичной вакцинации, на 3 визите (через 6 мес. после 1 визита) выполнялся I этап ревакцинации, на 4 визите — II этап ревакцинации, визит 5 — через 12 мес. после I этапа первичной вакцинации, 6 визит — через 19-22 мес. после I этапа первичной вакцинации.

Анализ полученных данных проводился с использованием программного обеспечения Microsoft Office Excel. В работе применялся пакет статистических программ SPSS Statistica v.26 и MedCalc v. 20.104. Оценка распределения количественных переменных выполнялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Предположение о нормальности распределения показателей было отвергнуто во всех случаях. Количественные данные представлялись в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q25; Q75]. Качественные показатели в виде абсолютных значений и долей — n (%). Сравнение двух несвязанных групп по количественным показателям выполнялось с помощью непараметрического критерия U-Манна-Уитни, трех групп — критерия Краскела-Уоллиса. Оценка статистической значимости изменения количественных показателей в динамике для трех периодов выполнялось с помощью критерия Фридмана, с последующим попарным сравнением тестом Уилкоксона. Для сопоставления групп по качественным характеристикам использовался критерий χ^2 Пирсона. Уровень значимости различий считался достоверным при $p < 0,05$. Контроль уровня ошибки первого рода при выполнении множественных попарных сравнений выполнялся с использованием поправки Бонферрони.

Результаты

Подробная характеристика участников исследования, получивших различные вакцины против вируса SARS-CoV-2, представлена в таблице 1. По демографическим параметрам исследуемые группы статистически значимо не различались ($p > 0,05$).

Таблица 1

Общая характеристика участников исследования

Показатель	Группа			p
	I (n=106)	II (n=54)	III (n=40)	
Женский, n (%)	46 (43,4)	31 (57,4)	24 (60,0)	0,099
Мужской, n (%)	60 (56,6)	23 (42,6)	16 (40,0)	
Индекс массы тела, кг/м ²	26,5 [23,5; 29,5]	26,1 [23,4; 29,4]	26,7 [23,3; 31,2]	0,990
Избыточная масса тела, n (%)	40 (37,7)	24 (44,4)	13 (32,5)	0,487
Ожирение, n (%)	25 (23,6)	11 (20,4)	11 (27,5)	0,722
Курение, n (%)	24 (22,6)	8 (14,8)	4 (10,0)	0,161

При разделении участников исследования по возрасту (таблица 2) выявлено, что лица более старшего возраста имели тенденцию к большей величине индекса массы тела (28,08 vs 26,20 кг/м²; $p = 0,050$), наличию злокачественных новообразований любой локализации (9,1 vs 2,4%; $p = 0,056$), у них гораздо реже отмечался факт курения (3 vs 21%; $p = 0,014$) и чаще — наличие хронического панкреатита в анамнезе (6,1 vs 0,6%; $p = 0,018$), артериальной гипертензии (57,6 vs 23,4%; $p < 0,001$), ишемической болезни сердца (18,2 vs 1,2%; $p < 0,001$), дислипидемии (9,1 vs 0,6%; $p < 0,002$), нарушений ритма и проводимости сердца (12,1 vs 0,6%; $p < 0,001$), СД 2 типа (12,6 vs 0,6%; $p < 0,001$).

В таблице 3 представлена информация о частоте использования исследуемых вакцин против вируса SARS-CoV-2 в различных возрастных группах. Достоверных различий выявлено не было ($p > 0,05$). В целом, наиболее часто применялась гомологичная схема Гам-КОВИД-Вак, на втором месте по частоте — гетерологичная схема (Гам-КОВИД-Вак + КовиВак).

Далее был проведен анализ показателей, отражающих гуморальный иммунитет и напряженность клеточного иммунитета на разных этапах исследования. В таблице 4 приведены уровни титров IgM и IgG к S-гликопептиду вируса SARS-CoV-2, отражающие гуморальный иммунитет, и величины ТкЛА и ТкЛВ, демонстрирующие активность Т-клеточного иммунитета. Достоверных различий между указанными параметрами не выявлено ($p > 0,05$).

В таблице 5 представлены результаты анализа интегральных показателей плазменного гемостаза, оцененных методом ТЭ. Достоверные различия получены только для величины параметра D, характеризующего плотность образования фибринового сгустка и его структуру, который оказался выше у пациентов ≥ 60 лет: 24771,00 vs 23028,36 усл. ед. ($p = 0,023$).

Изучены аналогичные показатели на 5 визите (таблица 6 и 7). Уровень титра IgG к S-гликопептиду вируса SARS-CoV-2 в группе вакцинированных ≥ 60 лет оказался достоверно выше (540,00 vs 520,00; $p = 0,038$) аналогичного показателя у лиц < 60 лет.

Таблица 2

Характеристики включенных участников исследования разного возраста

Показатель	Ме [Q25; Q75] (n=33) ≥60 лет	Ме [Q25; Q75] (n=167) <60 лет	p
Возраст на момент включения, годы	69,00 [63,00; 75,00]	42,00 [36,00; 50,00]	<0,001
Вес, кг	80,00 [72,00; 90,00]	79,50 [69,00; 91,00]	0,585
Индекса массы тела, кг/м ²	28,08 [25,51; 31,51]	26,20 [22,96; 29,40]	0,050
Избыточная масса тела, п (%)	15 (45,5)	62 (37,1)	0,369
Ожирение, п (%)	10 (30,3)	37 (22,2)	0,313
Женский пол, п (%)	18 (54,5)	83 (49,7)	0,611
Мужской пол, п (%)	15 (45,5)	84 (50,3)	
Курение, п (%)	1 (3,0)	35 (21,0)	0,014
Хронический бронхит, п (%)	1 (3,0)	12 (7,2)	0,376
Бронхиальная астма, п (%)	0 (0,0)	7 (4,2)	0,231
Гастрит, п (%)	6 (18,2)	21 (12,6)	0,389
Язвенная болезнь, п (%)	0 (0,0)	4 (2,4)	0,369
Хронический панкреатит, п (%)	2 (6,1)	1 (0,6)	0,018
Хронический холецистит, п (%)	2 (6,1)	2 (1,2)	0,068
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, п (%)	1 (3,0)	2 (1,2)	0,429
Желчекаменная болезнь, п (%)	2 (6,1)	2 (1,2)	0,068
Артериальная гипертензия, п (%)	19 (57,6)	39 (23,4)	<0,001
Ишемическая болезнь сердца, п (%)	6 (18,2)	2 (1,2)	<0,001
Дислипидемия, п (%)	3 (9,1)	1 (0,6)	0,002
Нарушения ритма и проводимости, п (%)	4 (12,1)	1 (0,6)	0,001
СД 2 типа, п (%)	4 (12,1)	1 (0,6)	0,001
Онкопатология любой локализации, п (%)	3 (9,1)	4 (2,4)	0,056
Заболевания щитовидной железы, п (%)	1 (3,0)	11 (6,6)	0,432
Мочекаменная болезнь, п (%)	1 (3,0)	1 (0,6)	0,199
Подагра, п (%)	0 (0,0)	2 (1,2)	0,528
Аллергия, п (%)	0 (0,0)	3 (1,8)	0,438
Анемия, п (%)	0 (0,0)	1 (0,6)	0,656

Примечание: Ме — медиана, СД — сахарный диабет.

Таблица 3

Частота применения разных вакцин против вируса SARS-CoV-2 среди участников исследования 60 лет и старше, и моложе 60 лет

Группа	≥60 лет (n=33)	<60 лет (n=167)	p (df=2)
Гам-КОВИД-Вак, п (%)	16 (48,5)	90 (53,9)	0,669
Гам-КОВИД-Вак + КовиВак, п (%)	11 (33,3)	43 (25,7)	
КовиВак, п (%)	6 (18,2)	34 (20,4)	

Таблица 4

Показатели клеточного и гуморального иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 на 3 визите у вакцинированных лиц разного возраста

Показатель	Ме [Q25; Q75] (n=31) ≥60 лет	Ме [Q25; Q75] (n=164) <60 лет	p
IgM, BAU/ml	0,40 [0,30; 0,80]	0,40 [0,30; 0,80]	0,994
IgG, BAU/ml	540,00 [478,00; 561,00]	499,00 [362,00; 540,00]	0,156
ТклА	6,00 [2,00; 27,00]	5,00 [1,00; 13,00]	0,266
ТклВ	4,00 [1,00; 10,50]	4,00 [0,00; 11,00]	0,529

Примечание: Ме — медиана, ТклА — панель А, ТклВ — панель В.

Напряженность клеточного иммунитета оценивалась по количеству активных Т-клеток, реагирующих на стимуляцию поверхностным (Панель А) (ТклА) и ядерным (Панель В) (ТклВ) антигеном. Значение ≥8 указывает на положительный результат, 5-7 — пограничный, ≤4 — отрицательный результат. Несмотря на то, что достоверных различий между лицами разных возрастных групп в напряженности клеточного иммунитета не выявлено, следует отметить, что именно у лиц ≥60 лет отмечался пограничный результат ТклА, реагирующих как на стимуляцию Spike Ag вируса SARS-CoV-2, так и Nucleocapsid Ag вируса SARS-CoV-2.

Оценивая тромботический потенциал плазмы крови, необходимо особо отметить факт достоверного удлинения Ttag (p=0,029) и Cs (p=0,039) у лиц более молодого возраста.

На 6 визите достоверных различий в изучаемых параметрах выявлено не было.

В таблице 8 представлена динамика с 3 по 6 визит параметров гуморального и клеточного иммунитета у вакцинированных лиц разных возрастных групп.

Для лиц более старшего возраста (≥60 лет) уровень IgG к S-гликопептиду вируса SARS-CoV-2 сни-

Таблица 5

Показатели тромбодинамики на 3 визите у вакцинированных лиц разного возраста

Показатель	Me [Q25; Q75] (n=33) ≥60 лет	Me [Q25; Q75] (n=167) <60 лет	p
Tlag, мин	0,90 [0,80; 0,98]	0,82 [0,75; 0,95]	0,253
Vi, мкм/мин	48,89 [47,20; 52,80]	49,10 [46,60; 53,09]	0,963
Vs, мкм/мин	27,31 [25,50; 30,13]	27,22 [25,15; 30,34]	0,965
V, мкм/мин	27,31 [25,50; 30,13]	27,22 [25,12; 30,44]	0,946
D, усл. ед.	24771,00 [22829,00; 26427,54]	23028,36 [20454,65; 24956,73]	0,023
Tsp, мин	27,80 [25,50; 27,85]	26,30 [23,00; 29,20]	0,882
Cs, мкм	1073,30 [1014,00; 1160,40]	1072,40 [1007,50; 1172,74]	0,922

Примечание: Me — медиана, Tlag — время, которое проходит от момента контакта плазмы с активирующей поверхностью до непосредственного начала роста сгустка, Cs — размер сгустка на 30-й мин, V — скорость роста сгустка, Vi — начальная скорость роста сгустка, Tsp — время появления спонтанных сгустков в объеме плазмы, Vst — стационарная скорость роста сгустка вдали от активной поверхности, D — плотность и размеры сгустка.

зился с 540,0 до 520,0 BAU/ml ($p<0,001$), в то время как у лиц в возрасте <60 лет величина данного показателя, напротив, увеличилась с 499,0 до 520,0 BAU/ml ($p<0,001$). Однако достоверных различий между разными возрастными группами в уровне IgG не получено.

В группе вакцинированных лиц ≥60 лет напряженность клеточного иммунитета при исследовании числа активных Т-клеток, реагирующих на стимуляцию поверхностным (Панель А) антигеном с 3 по 5 визит значимо не изменилась ($p=0,092$), отражая пограничный результат, в то время как число активных Т-клеток, реагирующих на стимуляцию Nucleocapsid Ag вируса SARS-CoV-2 (Панель В) достоверно ($p=0,028$) увеличилась с 4 до 5, т.е. с отрицательного результата изменилось на пограничный.

В отношении вакцинированных лиц <60 лет отмечена иная динамика. Напряженность клеточного иммунитета при исследовании числа активных Т-клеток, реагирующих на стимуляцию поверхностным (Панель А) антигеном с 3 по 5 визит продемонстрировала четкую тенденцию ($p=0,059$) к снижению с 5 до 4, в то время как число активных Т-клеток, реагирующих на стимуляцию Nucleocapsid Ag вируса SARS-CoV-2 (Панель В) достоверно ($p<0,001$) снизилась с 4 до 1, т.е. с пограничного результата изменилась на отрицательный.

При оценке ключевого параметра ТД — V (средняя скорость роста сгустка) (рисунок 1) у па-

Таблица 6

Показатели клеточного и гуморального иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 на 5 визите у вакцинированных лиц разного возраста

Показатель	Me [Q25; Q75] (n=10) ≥60 лет	Me [Q25; Q75] (n=73) <60 лет	p
IgM, BAU/ml	0,40 [0,40; 0,55]	0,40 [0,30; 0,60]	0,462
IgG, BAU/ml	540,00 [525,00; 561,00]	520,00 [457,00; 540,00]	0,038
ТклА	6,00 [1,25; 15,50]	4,00 [0,00; 12,00]	0,292
ТклВ	5,00 [1,75; 25,00]	1,00 [0,00; 8,00]	0,096

Примечание: Me — медиана, ТклА — панель А, ТклВ — панель В.

Таблица 7

Показатели тромбодинамики на 5 визите у вакцинированных лиц разного возраста

Показатель	Me [Q25; Q75] (n=10) ≥60 лет	Me [Q25; Q75] (n=73) <60 лет	p
Tlag, мин	0,90 [0,80; 0,95]	1,00 [0,90; 1,20]	0,029
Vi, мкм/мин	52,00 [48,30; 56,60]	54,70 [48,92; 57,40]	0,743
Vs, мкм/мин	27,55 [25,65; 29,22]	30,30 [28,45; 32,50]	0,105
V, мкм/мин	27,55 [25,65; 29,22]	30,60 [28,40; 34,40]	0,081
D, усл. ед.	22947,00 [21896,00; 25791,50]	21892,00 [19205,00; 24218,50]	0,131
Tsp, мин	15,40 [15,40; 15,40]	20,70 [15,80; 23,30]	0,321
Cs, мкм	1045,50 [962,00; 1101,25]	1160,50 [1105,50; 1240,25]	0,039

Примечание: Me — медиана, Tlag — время, которое проходит от момента контакта плазмы с активирующей поверхностью до непосредственного начала роста сгустка, Cs — размер сгустка на 30-й мин, V — скорость роста сгустка, Vi — начальная скорость роста сгустка, Tsp — время появления спонтанных сгустков в объеме плазмы, Vst — стационарная скорость роста сгустка вдали от активной поверхности, D — плотность и размеры сгустка.

циентов ≥60 лет наблюдалось снижение скорости V на 6 визите на 11,4% по сравнению со значением этого показателя на 3 визите, однако при попарном сравнении различия оказались статистически незначимыми ($p=0,026$). В группе <60 лет значение V достоверно увеличилось на 12,4% к 5 визиту ($p=0,0074$), а к 6 визиту отмечался возврат показателя к исходному значению ($p=0,550$).

Обсуждение

Долгосрочная эффективность вакцин и выраженность сформированного поствакцинального иммунитета, особенно на фоне проведения ревакцинации от COVID-19, остаются дискуссионной

Таблица 8

Динамика показателей клеточного и гуморального иммунитета с 3 по 6 визит у вакцинированных лиц разного возраста

Показатель	Ме [Q25; Q75] (n=7) ≥60 лет				Ме [Q25; Q75] (n=56) <60 лет			
	3 визит	5 визит	6 визит	p	3 визит	5 визит	6 визит	p
IgG, BAU/ml	540,0 [478,0; 561,0]	540,0 [525,0; 561,0]	520,0 [520,0; 530,0]	<0,001	499,0 [362,0; 540,0]	520,0 [457,0; 540,0]	520,0 [472,7; 540,0]	<0,001
ТкЛA	6,0 [2,0; 27,0]	6,0 [1,2; 15,5]	—	0,092	5,0 [1,0; 13,0]	4,0 [0,00; 12,0]	—	0,059
ТкЛB	4,00 [1,00; 10,50]	5,00 [1,75; 25,00]	—	0,028	4,0 [0,0; 11,0]	1,0 [0,0; 8,0]	—	<0,001

Примечание: Ме — медиана, ТкЛA — панель A, ТкЛB — панель B.

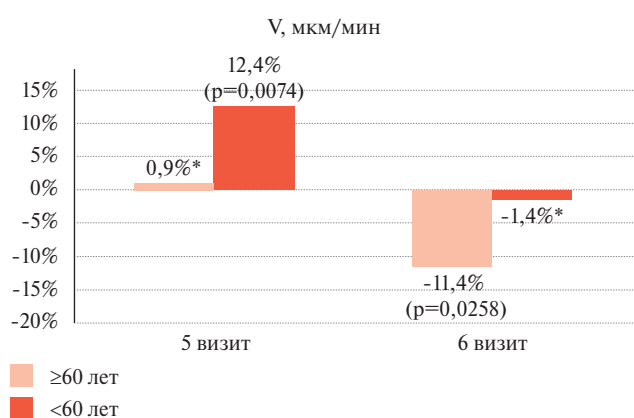


Рис. 1 Динамика показателя скорости роста сгустка (V) у вакцинированных лиц на 5 и 6 визитах, относительно значения, зарегистрированного на 3 визите.

Примечание: * — $p > 0,05$.

темой [11-13]. До сих пор открытым остается и вопрос в отношении эффективности и безопасности вакцинации/ревакцинации против вируса SARS-CoV-2 у лиц пожилого возраста [14], что и явилось поводом проведения настоящего исследования.

Пациенты старшей возрастной группы закономерно характеризовались большей частотой сопутствующей патологии, ассоциированной с сердечно-сосудистыми заболеваниями: ожирение, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, СД 2 типа, дислипидемия, нарушения ритма и проводимости сердца.

Стоит отметить, что по частоте использования исследуемых вакцин против вируса SARS-CoV-2 лица разных возрастных групп существенно не различались. Максимально часто применялась гомологичная схема вакцинации против вируса SARS-CoV-2 с использованием Гам-КОВИД-Вак.

Исходно, перед началом ревакцинации, лица разного возраста не имели достоверных различий по напряженности гуморального и Т-клеточного иммунитета. Однако в динамике к 5 визиту в группе вакцинированных лиц ≥60 лет как уровень ти-

тра IgG к S-гликопептиду вируса SARS-CoV-2, так и напряженность клеточного иммунитета оказались выше по сравнению с аналогичными показателями вакцинированных лиц более молодого возраста.

Резюмируя описанные выше изменения, можно предположить, что ревакцинация против вируса SARS-CoV-2 оказывает не меньший эффект у лиц пожилого возраста, позволяя поддерживать поствакцинальный иммунитет в достаточном напряжении, что особенно важно с учетом полиморбидного фона у этой категории лиц.

Гордейчик И. В. и др. (2023) сообщили о безопасности и иммуногенности инактивированной цельновирионной вакцины КовиВак в клинических испытаниях в возрастных группах 18-60 и 60+ [14] в ходе проведения рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого многоцентрового клинического исследования I/II фазы. На 42-й день после 1-й вакцинации частота сероконверсии у участников, которые были серонегативными при скрининге, составила 86,9%, при среднем геометрическом титре нейтрализующих антител (nAB) 1:20. Увеличение продукции IFN-γ пептидстимулированными Т-клетками наблюдалось на 14 и 21 день после 1-й вакцинации. В заключение авторы отмечают, что инактивированная вакцина КовиВак продемонстрировала хорошую переносимость и безопасность с частотой сероконверсии >85% после полного курса вакцинации у участников, которые были серонегативными при скрининге в обеих возрастных группах: 18-60 и 60+.

На сегодняшний день в литературе представлены случаи венозных тромбоэмболических осложнений как на фоне протекания COVID-19, так и после вакцинации от вируса SARS-CoV-2 [15]. Принимая во внимание дискуссию в отношении возможных тромботических рисков, связанных с вакцинацией, а тем более с ревакцинацией, нами проведено изучение интегральных показателей, отражающих плазменный гемостаз среди лиц разного возраста.

В ходе анализа было продемонстрировано, что у вакцинированных ≥60 лет на 6 визите наблюда-

лось снижение на 11,4% скорости такого ключевого показателя, как V, отражающего склонность к тромбообразованию, по сравнению со значением показателя на 3 визите. В группе <60 лет значение V, напротив, достоверно увеличилось на 12,4% к 5 визиту, а к 6 визиту отмечался возврат показателя к исходному значению.

В настоящее время в литературе отсутствуют аналогичные работы, касающиеся изучения плазменного гемостаза путем оценки ТД у вакцинированных лиц. Нами ранее (2021) было продемонстрировано отсутствие статистически значимого изменения показателей ТД в течение 42 сут. после введения 1-го компонента вакцин Гам-КОВИД-Вак и КовиВак [16].

Toubasi AA, et al. (2022) продемонстрировали безопасность 28 вакцин, в т.ч. Гам-КОВИД-Вак, отметив, что случаи непосредственно тромбоэмболических эпизодов были чрезвычайно редкими, и их частота после заражения COVID-19 была значительно выше, чем после приема вакцины против вируса SARS-CoV-2 [8].

К ограничениям настоящей работы следует отнести лимитированный объем выборки.

Заключение

В результате настоящей работы получены описательные данные параметров гуморального и клеточного иммунитета, а также плазменного гемостаза у лиц разных возрастных групп, ревакцинированных против вируса SARS-CoV-2.

Продemonстрировано, что лица старшей возрастной группы отвечают на ревакцинацию против вируса SARS-CoV-2 в адекватной степени, демонстрируя даже более напряженный клеточный иммунитет по сравнению с вакцинированными <60 лет. Кроме того, на фоне ревакцинации не было отмечено усиления тромбогенного потенциала плазмы крови у вакцинированных лиц вне зависимости от возраста.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено в рамках государственного задания № 122013100211-8.

Литература/Reference

- Kolbin AS, Gomom YuM, Balykina YuE, et al. The socio-economic and global burden of COVID-19. High-Quality Clinical Practice. 2021;(1):24-34. (In Russ.) Колбин А. С., Гомон Ю. М., Балькина Ю. Е. и др. Социально-экономическое и глобальное бремя COVID-19. Качественная Клиническая Практика. 2021;(1):24-34. doi:10.37489/2588-0519-2021-1-24-34.
- Dong M, Liu T, Li G. Association between acute infections and risk of acute coronary syndrome: a meta-analysis. Int J Cardiol. 2011; 147(3):479-82. doi:10.1016/j.ijcard.2011.01.035.
- Wiegand JA, Torgersen C, Bloechlinger S, et al. Influenza A(H1N1) infection and severe cardiac dysfunction in adults: a case series. Wien Klin Wochenschr. 2011;123(3-4):120-3. doi:10.1007/s00508-010-1520-0.
- Tseng GS, Hsieh CY, Hsu CT, et al. Myopericarditis and exertional rhabdomyolysis following an influenza A (H3N2) infection. BMC Infect Dis. 2013;13:283. doi:10.1186/1471-2334-13-2834-6.
- Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. Nature. 2020; 584(7821):430-6. doi:10.1038/s41586-020-2521-4.
- Logunov DY, Dolzhikova IV, Shchepelyakov DV, et al.; Gam-COVID-Vac Vaccine Trial Group. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. Lancet. 2021;397(10275):671-81. doi:10.1016/S0140-6736(21)00234-8.
- Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. Nature. 2020; 586(7830):516-27. doi:10.1038/s41586-020-2798-3.
- Toubasi AA, Al-Sayegh TN, Obaid YY, et al. Efficacy and safety of COVID-19 vaccines: A network meta-analysis. J Evid Based Med. 2022;15(3):245-62. doi:10.1111/jebm.12492.
- Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, 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. Lancet. 2020; 396(10255):887-97. doi:10.1016/S0140-6736(20)31866-3.
- Balandina AN, Koltsova EM, Shibeko AM, et al. Thrombodynamics: a new approach to the diagnosis of hemostatic disorders. Issues of hematology/oncology and immunopathology in pediatrics. 2018;17(4):114-26. (In Russ.) Баландина А. Н., Кольцова Е. М., Шибек 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.
- König M, Torgauten HM, Tran TT, et al. Immunogenicity and Safety of a Third SARS-CoV-2 Vaccine Dose in Patients with Multiple Sclerosis and Weak Immune Response after COVID-19 Vaccination. JAMA Neurol. 2022;79:307-9. doi:10.1001/jamaneurol.2021.5109.
- 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;385:e84. doi:10.1056/NEJMoa2114583.
- Crawford KH, Dings AS, Eguia R, et al. Dynamics of Neutralizing Antibody Titers in the Months After Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. J Infect Dis. 2021; 223:197-205. doi:10.1093/infdis/jiaa618.
- Gordeychuk IV, Kozlovskaya LI, Siniugina AA, et al. Safety and Immunogenicity of Inactivated Whole Virion COVID-19 Vaccine CoviVac in Clinical Trials in 18-60 and 60+ Age Cohorts. Viruses. 2023;15(9):1828. doi:10.3390/v15091828.
- Yamada S, Asakura H. Coagulopathy and Fibrinolytic Pathophysiology in COVID-19 and SARS-CoV-2 Vaccination. Int J Mol Sci. 2022;23(6):3338. doi:10.3390/ijms23063338.
- Drapkina OM, Berns SA, Gorshkov AYU, et al. Thrombodynamic parameters in individuals vaccinated against the SARS-CoV-2 virus. Profilakticheskaya Meditsina. 2021;24(12):24-30. (In Russ.) Драпкина О. М., Бернс С. А., Горшков А. Ю. и др. Параметры тромбодинамики у лиц, вакцинированных против вируса SARS-CoV-2. Профилактическая медицина. 2021;24(12):24-30. doi:10.17116/profmed20212412124.