



Дальневосточный медицинский журнал. 2022. № 3.
Far Eastern Medical Journal. 2022. № 3.

Оригинальное исследование
УДК 615.038:616-008.8-097
<http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2022-3-4>

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ВАКЦИНЫ ГАМ-КОВИД-ВАК: ВЛИЯНИЕ НА ГУМОРАЛЬНЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ И ОЦЕНКА ЕЕ БЕЗОПАСНОСТИ

Наталья Николаевна Жолондз¹✉, Елена Михайловна Макаревич², Вероника Юрьевна Булкина³, Наталья Юрьевна Рукина⁴, Наталья Александровна Краснова⁵, Марина Сергеевна Шкунова⁶, Валентин Романович Денисов⁷

^{1,4,5,7}Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск, Россия

¹✉tata231050@list.ru

⁴rukinanat@mail.ru

⁵val230197@yandex.ru

⁷kanat627@rambler.ru

^{2,6}Детская городская поликлиника № 1 министерства здравоохранения Хабаровского края, Хабаровск, Россия

²makarelenakha@gmail.com

⁶shkunova.marina@mail.ru

^{1,3,4}301 Военный клинический госпиталь, 680028

³rona.76@mail.ru

⁵Клиническая больница «РЖД – медицина», Хабаровск, Россия

Аннотация. В статье представлены результаты обследования поствакцинального гуморального иммунитета вакциной Гам-КОВИД-Вак Ig G к SARS-CoV-2 у взрослых жителей г. Хабаровска, из которых следует, что люди формируют гуморальный иммунный ответ независимо от возраста. Применение вакцины Гам-КОВИД-Вак сопровождается развитием допустимых общих и местных нежелательных явлений. На введение 1 компонента выявлено 79 (28,11 %) общих допустимых нежелательных явлений (НЯ), на 2 компонент 54 (19,2 %), что в полтора раза меньше, чем на первый. Количество местных реакций на оба компонента составляют 12,4–12,8 %. У вакцинированных с хроническими заболеваниями количество общих нежелательных явлений не отличается от людей без хронической патологии в анамнезе, местных реакций регистрируется в 4–6 раз больше. У вакцинированных подростков количество побочных НЯ общих и местных сопоставимо с таковыми у взрослых вакцинированных без хронических заболеваний.

Ключевые слова: вакцинопрофилактика, гуморальный иммунный ответ, нежелательные побочные явления

Для цитирования: Опыт использования вакцины Гам-Ковид-Вак: влияние на гуморальный иммунный ответ и оценка ее безопасности / Н.Н. Жолондз, Е.М. Макаревич, В.Ю. Булкина и др. // Дальневосточный медицинский журнал. – 2022. – № 3. – С. 25-29. <http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2022-3-4>.

EXPERIENCE OF USING VACCINE GAM-COVID-VAC: EFFECT ON HUMORAL IMMUNE RESPONSE AND EVALUATION OF ITS EFFICACY

Natalya N. Zholondz¹✉, Elena M. Makarevich², Veronika Yu. Bulkina³, Natalya Yu. Rukina⁴, Natalya A. Krasnova⁵, Marina S. Shkunova⁶, Valentin R. Denisov⁷

^{1,4,5,7}Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia

¹✉tata231050@list.ru

⁴rukinanat@mail.ru

⁵val230197@yandex.ru

⁷kanat627@rambler.ru

^{2,6}Children Municipal Polyclinic 1, Khabarovsk, Russia

²makarelenakha@gmail.com

⁶shkunova.marina@mail.ru

^{1,3,4}Military Clinical Hospital, Khabarovsk, Russia

³rona.76@mail.ru

⁵Clinical Hospital «RRW-medicine», Khabarovsk, Russia



Abstract. The article presents the results of the study of post-vaccine humoral immunity after vaccination with the Gam-COVID-Vac Ig G to SARS-CoV-2 in adults of Khabarovsk. Our data demonstrate that people form a humoral immune response regardless of age. The use of the Gam-COVID-Vac vaccine is accompanied by the development of acceptable common and local unfavorable side effects. After the introduction of one component, 79 (28,11 %) of the total acceptable unfavorable side effects was observed, after the introduction of 2 component 54 (19,2 %), the amount of unfavorable side effects was one and a half times less than after the introduction of the first component. The number of local responses to both components comprises 12,4–12,8 %. In vaccinated people with chronic diseases, the amount of common unfavorable side effects does not differ from the people without chronic pathology in anamnesis, local reactions are registered 4-6 times more frequently. The number of general and local unfavorable side effects in vaccinated adolescents is comparable to the of adults without chronic diseases who have been vaccinated

Keywords: vaccine prophylaxis, humoral immune response, undesirable side effects

For citation: Experience of using vaccine Gam-COVID-Vac: effect on humoral immune response and evaluation of its efficacy / N.N. Zholondz, E.M. Makarevich, V.Yu. Bulkina, et al. // Far Eastern medical journal. – 2022. – № 3. – P. 25-29. <http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2022-3-4>.

В течение 2,5 лет весь мир переживает пандемию, вызванную коронавирусной инфекцией. К настоящему времени произошло 5 волн этой инфекции, обусловленных различными мутациями коронавируса, прогнозируют еще три волны [1]. С начала пандемии к настоящему времени Всемирная Организация Здравоохранения зарегистрировала почти 600 млн случаев коронавирусной инфекции и более 5 миллионов летальных исходов, среди которых – 180 000 летальных исходов среди медицинских работников [2]. В этих условиях вакцинопрофилактика занимает важное место как фактор формирования коллективного иммунитета, снижения заболеваемости и смертности. Понимая серьезность проблемы и возможное появление новых разновидностей коронавирусов, ученые приступили к разработке вакцин против них. В России разработчиком вакцины Гам-КОВИД-Вак (на основе аденовирусных векторов) стал ФГБУ «Национальный исследовательский центр

эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» МЗ РФ. Препарат успешно прошел доклинические исследования на животных, клинические исследования на добровольцах и в настоящее время широко используется для профилактики заболевания в Российской Федерации и других странах мира. Помимо вакцины Гам-КОВИД-Вак в России разработаны и применяются ЭпиВакКорона, КовиВак, Спутник Лайт, а также назальная вакцина [1, 3, 4]. Несмотря на широкое применение вакцины Гам-КОВИД-Вак, оценка ее эффективности и безопасности в различных регионах и у лиц разных возрастных групп по-прежнему представляет безусловный интерес.

Цель работы состояла в изучении влияния 2-компонентной вакцины Гам-КОВИД-Вак на показатели гуморального иммунного ответа и оценке ее безопасности у лиц среднего и пожилого возраста, подростков – жителей города Хабаровска.

Материалы и методы

Всего под наблюдением в течение 2021 года находилось 922 вакцинированных человека в возрасте от 18 до 80 лет, из них 605 мужчин и 317 женщин. Формирование гуморального иммунитета после вакцинации двумя компонентами Гам-КОВИД-Вак оценивалось у 697 человек в 2 группах в зависимости от возраста: в 1 группу вошли 487 пациентов в возрасте от 18 до 50 лет, во 2 – 210 пациентов от 50 до 80 лет. Исследование антител класса G к SARS-CoV-2 проводилось спустя 2–3 недели после завершения вакцинации. Гуморальный иммунитет определяли иммуноферментным анализом с использованием анализатора EVOLIS Twin Plus и тест систем SARS-CoV-2 IgG Вектор Бест для полуколичественных и количественных тестов. У 225 вакцинированных пациентов антитела класса G к SARS-CoV-2 определили количественным методом и у 68 человек исследовали нейтрализующие антитела RBD (рецептор-связывающий домен) к SARS-CoV-2 коронавируса [5, 6].

Нежелательные явления (НЯ) после вакцинации оценили у 281 пациента (116 мужчин и 165 женщин) в возрасте от 18 до 80 лет методом опроса. В зависи-

мости от наличия или отсутствия хронических заболеваний опрошенных вакцинированных пациентов разделили на 2 группы. В 1 группу вошло 85 человек без хронических заболеваний. Во 2 группу вошло 196 человек с хроническими заболеваниями, модифицирующими тяжелое течение коронавирусной инфекции. Из них 89 пациентов с гипертонической болезнью (ГБ), 16 человек с сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа), 22 человека с бронхиальной астмой (БА) и 69 пациентов с полиморбидной патологией. НЯ оценивали согласно принятым Методическим рекомендациям по выявлению, расследованию и профилактике побочных проявлений после иммунизации от 2019 года [8]. В ноябре 2021 года в России зарегистрирована вакцина Гам-КОВИД-Вак М для подростков от 12 до 17 лет. Мы также оценили НЯ в группе вакцинированных подростков из 50 человек (23 девочки и 27 мальчиков), в возрасте от 12 до 17 лет, 50 человек получили 1 компонент и 46 – 2 компонент.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения Microsoft Excel (версия 1.2), универсального статистиче-



ского пакета Stadia. Результаты представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом (Q 25-75), средних величин (M) и стандартного отклоне-

ния ($\pm SD$). Различия между выборками оценивались с помощью критерия Вилкоксона, метода согласия частот событий.

Результаты и обсуждение

В настоящее время для оценки иммунитета к коронавирусу используется выявление антигена SARS-CoV-2 методом ПЦР и антител класса M, G, A иммуноферментным анализом в зависимости от клинической задачи. Выявление антител к антигенам коронавируса SARS-CoV-2 относится к непрямым методам диагностики [5, 6]. Исследование крови для выявления антител к различным структурам SARS-CoV-2 – основной инструмент для оценки формирования иммунного ответа на перенесенный COVID 19 или вакцинацию. Нами изучено формирование гуморального иммунного ответа (образование антител IgG к SARS-CoV-2) на введение 2 компонентов вакцины Гам-КОВИД-Вак в зависимости от возраста пациентов. Из таблицы 1 видно, что у подавляющего большинства вакцинированных, 84 % лиц молодого и среднего возраста и 97,14 % людей пожилого возраста, сформировался гуморальный иммунный ответ в виде появления специфических IgG к SARS-CoV-2. Медиана коэффициента позитивности (Me) с интерквартильным размахом в 1 группе составила 13,7 (9,2–15,3), во 2 группе – 14,75 (4,1–15,4). По непараметрическому критерию Вилкоксона достоверных различий между группами не выявлено. Вместе с тем полуквантитативный метод не позволяет делать вывод об эффективном формировании гуморального иммунитета в полной мере, поэтому у 225 пациентов содержание IgG определяли количественным методом (табл. 2). Установлено, что у 128 пациентов (56,8 %), среднее содержание IgG к SARS-CoV-2 составило $510,8 \pm 90,2$ BAU/мл, что свидетельствует о высокой нейтрализующей активности гуморального иммунитета. Вместе с тем, у 97 вакцинированных пациентов (43,11 %) их количество составило всего в среднем $75,83 \pm 85,64$ BAU/мл, что по нашему предположению связано с разными возможностями пациентов к формированию антительного ответа на вакцинацию. В случае использования иностранных или российских вакцин на векторной платформе, (Гам-КОВИД-Вак), а также после использования м – RНК и цельновирионных вакцин проводится определение IgG к RBD S1 (рецептор-связывающий домен), либо его эпитопам. Данные антитела считаются нейтрализующими, поскольку способны связываться с соответствующими антигенами коронавируса SARS-CoV-2, тем самым препятствуя инфицированию. Антитела RBD к SARS-CoV-2 были определены у 71 человека, средний показатель коэффициента позитивности составил $7,78 \pm 4,62$. В настоящее время еще нет окончательных данных о протективном уровне IgG к Spike – белку [5]. Более того, результаты теста для определения уровня IgG к RBD S1 и RBD, в том числе, не являются прямым методом для определения конкретной вирус нейтрализующей активности антител.

Таблица 1 – Распределение вакцинированных пациентов в разных возрастных группах в зависимости от достигнутого гуморального иммунного ответа – определения IgG к SARS-CoV-2 по коэффициенту позитивности

Коэффициент позитивности	1 группа (n=487)		2 группа (n=210)	
	абс.	%	абс.	%
Положительный >1,1	410	84	204	97,14
Промежуточный 0,8–1,1	7	1,44	4	0,95
Отрицательный <0,8	70	14,37	2	1,9

Таблица 2 – Количественное содержание антитела класса IgG к SARS-CoV-2 у вакцинированных пациентов, BAU/мл

Показатели	1 группа (n=128)	2 группа (n=97)
Средний возраст (лет)	$28,64 \pm 10,07$	$30,62 \pm 8,78$
Мужчины	112	78
Женщины	16	19
Антитела IgG (BAU/мл)	$510,8 \pm 90,2$	$75,83 \pm 85,64$

Безопасность вакцин характеризуется частотой НЯ, включающих все изменения состояния здоровья реципиента, возникшие в поствакцинальном периоде. При их анализе оценивается степень тяжести (влияние на здоровье и отдаленные последствия), а также причинно-следственная связь с вакцинацией [8, 9]. НЯ после вакцинации, согласно Методическим рекомендациям по выявлению, расследованию и профилактике побочных проявлений после иммунизации от 2019 года, разделяют на общие и местные, допустимые и недопустимые. Считается, что НЯ после введения инактивированных вакцин формируются в течение трех суток. НЯ после вакцинации Гам-КОВИД-Вак мы изучали методом опроса у вакцинированных в зависимости от наличия или отсутствия хронических заболеваний, модифицирующих тяжелое течение коронавирусной инфекции [9].

Участие в опросе приняли 281 человек, разделенных на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия хронических заболеваний в анамнезе. Общая характеристика данной группы представлена в таблице 3. На введение первого компонента Гам-КОВИД-Вак зарегистрировано 79 (28,11 %) общих НЯ в виде повышения температуры тела до $38-39^\circ$, слабости, ломоты в мышцах и суставах и 36 (12,4 %) местных НЯ в виде отека и гиперемии кожи в месте инъекции размерами менее 8 см. На введение второго компонента вакцины зарегистрировано 54 (19,2 %) общих НЯ, что в 1,5 раза меньше, чем на первый компонент и 39 (13,8 %) местных НЯ, что сопоставимо с количеством местных реакций на 1 компонент (12,4 %). При сравнении 1 и 2 групп вакцинированных, сформированных в зависимости от наличия или отсутствия хронических заболеваний (таблица 4), оказалось, что количество общих НЯ на оба компонента вакцины Гам-КОВИД-Вак составило 28,2 % и 28,6 % соответственно на первый компонент

и 17,64 % и 19,89 % случаев на 2 компонент. При этом местных НЯ у пациентов 2 группы с хроническими заболеваниями оказалось в 4,1 раза больше на первый компонент ($p=0,03$) и в 6 раз больше на второй компонент ($p=0,01$). Таким образом, наличие хронических заболеваний в стабильной фазе не является фактором, увеличивающим количество общих НЯ. Более того, введение 2 компонента сопровождалось снижением в 1,5 раза общих НЯ. Вместе с тем у вакцинированных пациентов 2 группы по сравнению с 1 группой регистрировалось значительно большее количество допустимых местных НЯ.

Таблица 3 – Общая характеристика вакцинированных Гам-КОВИД-Вак пациентов, опрошенных на наличие НЯ после вакцинации

Всего	1 группа (n=85)	2 группа (n= 196)				
	без хронических заболеваний	ГБ	СД 2 типа	БА	полиморбидные	все-го
	85	89	16	22	69	281
Средний возраст	43,34± 8,95	58,07± 11,11	56,25± 12,00	36,7± 11,49	58,00± 11,99	
Мужчины	49	32	8	12	15	116
Женщины	36	57	8	10	54	165

Таблица 4 – Количество общих и местных побочных явлений после вакцинации Гам-КОВИД-Вак в абсолютных показателях

	Без хронических заболеваний	Гипертоническая болезнь	СД 2 типа	Аст-ма	Полиморбидная патология	Все-го
Побочные явления на 1 компонент вакцины Гам-Ковид-Вак						
Общие НЯ	24	20	5	8	22	79
Местные НЯ	6	5	4	8	13	36
Побочные явления на 2 компонент вакцины Гам-Ковид-Вак						
Общие НЯ	15	15	2	7	15	54
Местные НЯ	3	12	4	7	13	39

Анализ количества НЯ в группе подростков показал, что общие реакции в виде лихорадки 1 степени, субфебрилитета, головной боли и слабости на введение 1 компонента были у 16 человек (32 %) и на введение 2 компонента – у 13 подростков (29 %). Местные реакции на введение 1 компонента наблюдались у 11

(22 %) обследованных подростков, на введение 2 компонента в 3 раза меньше – у 3 (6,5 %). Серьезных НЯ в данной группе зарегистрировано не было. В целом, частота НЯ у подростков сопоставима со взрослыми вакцинированными без хронических заболеваний.

В качестве примера приводим случай единственного серьезного НЯ после вакцинации в нашем наблюдении: больной Н. 19 лет, 01.07.2021 г. получил инъекцию 1 компонента вакцины Гам-КОВИД-Вак. 02.07.2021 г. почувствовал головную боль, головокружение, онемение и слабость в кистях и стопах, ноющие боли в мышцах бедер, икроножных мышцах. Обратился за медицинской помощью, при осмотре изменений со стороны соматического статуса выявлено не было. Неврологический статус – черепные нервы без патологических изменений. Походка паравальгусная. В руках мышечный тонус снижен, в ногах повышен. Центральный дистальный тетрапарез – в сгибателях кистей до 3 баллов, в сгибателях и разгибателях бедер 4 балла, в стопах до 3 баллов. Гипестезия с уровня Th 3 справа, Th 5 слева с анестезией с уровня нижней трети голени с двух сторон. Гипестезия по типу длинных перчаток. Глубокие рефлексы с рук и ног оживлены с расширением рефлексогенных зон, ахилловы оживлены до клонусов, брюшные, кремастерный рефлексы отсутствовали с двух сторон. Рефлекс Россолимо верхний положительный с двух сторон. В позе Ромберга пошатывание, пальце-носовую, коленно-пяточную пробы выполнял неуверенно с промахиванием. Диагноз: острая полирадикулоневропатия с нарушением чувствительности (Синдром Гийена – Барре). Проведено лечение плазмаферезом, медикаментозной терапией. После лечения и реабилитации наступило полное выздоровление.

После вакцинации Гам-КОВИД-Вак формирование гуморального иммунного ответа (наличие антител IgG к SARS-CoV-2) не зависит от возраста вакцинированных лиц. Подавляющее большинство общих НЯ при вакцинации Гам-КОВИД-Вак относятся к категории допустимых и не зависят от наличия хронических заболеваний, модифицирующих тяжелое течение коронавирусной инфекции, но количество местных НЯ значительно больше у пациентов с хроническими заболеваниями. У вакцинированных подростков количество побочных НЯ общих и местных сопоставимо с НЯ вакцинированных взрослых без хронических заболеваний.

Список источников

1. Семенова Н.В., Ашвиц И.В., Путин А.В. Вакцинопрофилактика COVID-19 // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2021. – № 2. – С. 52-56. URL: <https://science-medicine.ru/ru/article/view?id=1179>.
2. Румянцев А.Г. Коронавирусная инфекция COVID-19. Научные вызовы и возможные пути лечения и профилактики // Российский журнал Детской гематологии и онкологии. – 2020. – Т. 7, № 3. – С. 47-53.
3. Logunov D.Y., Dolzhikova I.V., Shcheblyakov D.V., et al. 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. – Vol. 397. – P. 671-681. Published Online February 2, 2021. – Режим доступа: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)00234-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)00234-8/fulltext).



4. Logunov D.Y., Dolzhikova I.V., Zubkova O.V., 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. – Vol. 396. – P. 887-897.
5. Тиванова Е.В., Провоторова М.П. Современные возможности лабораторной диагностики COVID-19 // *Справочник заведующего КЛД*. – 2022. – № 3. – С. 27-44.
6. Griffin D, Brennan – Rieder D., et al. The Importans of Understanding the Stages of COVID-19 in Treatment and Trials // *AIDS Rev*. – 2021. – № 23. – P. 40-47.
7. Пахомов Д. В. Вакцинопрофилактика COVID-19 // *Пульмонология*. – 2020. – № 3. – С. 74-79.
8. Методические рекомендации по выявлению, расследованию и профилактике побочных проявлений после иммунизации. – М., 2019. – С. 56.
9. Мамровская Т.П., Краснова Н.А., Пирог Л.В., Добрых В.А. Безопасность вакцинопрофилактики COVID-19: обзор литературы и собственный опыт применения // *Дальневосточный медицинский журнал*. – 2021. – № 3. – С. 6-12.

References

1. Logunov D.Y., Dolzhikova I.V., Zubkova O.V., 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. – Vol. 396. – P. 887-897.
2. Logunov D.Yu., Dolzhikova I.V., Shcheblyakov D.V., et al. 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. – Vol. 397. – P. 671-681. Published Online February 2, 2021. – Mode of access: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)00234-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)00234-8/fulltext).
3. Mamrovskaya T.P., Krasnova N.A., Pirog L.V., Dobrykh V.A. Safety of COVID 19 vaccine prophylaxis: a review of the literature and clinical experience of its implementation // *Far Eastern Medical Journal*. – 2021. – № 3. – P. 6-12.
4. Methodological recommendations for the identification, investigation and prevention of after-immunization side effects. – М., 2019. – P. 56.
5. Pakhomov D.V. Vaccine prevention of Covid-19 // *Pulmonology*. – 2020. – № 3. – P. 74-79.
6. Rumyantsev A.G. Coronavirus infection COVID-19. Scientific challenges and possible ways of treatment and prevention // *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. – 2020. – Vol. 7, № 3. – P. 47-53.
7. Semyonova N.V., Ashvitz I.V., Putin A.V. Vaccine prophylaxis of COVID-19 // *Scientific Review. Medical Sciences*. – 2021. – № 2. – P. 52-56; URL: <https://science-medicine.ru/ru/article/view?id=1179>.
8. Tivanova E.V., Provotorova M.P. Modern capabilities of laboratory diagnostics of COVID-19 // *Reference Book of the Head of CDL*. – 2022. – № 3. – P. 27-44.
9. Griffin D., Brennan-Rieder D., et al. The Importance of Understanding the Stages of COVID-19 in Treatment and Trials // *AIDS Rev*. – 2021. – № 23. – P. 40-47.

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article.

The authors declare no conflicts of interests.

Статья принята к публикации 31.07.2022.

The article was accepted for publication 31.07.2022.

