

**АВТОНОМНАЯ НАУЧНАЯ НЕКОММЕРЧЕСКАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ  
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ИНСТИТУТ БИОРЕГУЛЯЦИИ  
И ГЕРОНТОЛОГИИ»**

*На правах рукописи*



**ДАВЫДОВА**

**Елена Петровна**

**ОСОБЕННОСТИ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА  
У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА  
В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19**

**3.1.31 – геронтология и гериатрия**

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени  
кандидата биологических наук

**Научный руководитель:**

доктор биологических наук, доцент

Рукавишниковна Светлана Александровна

**Санкт-Петербург - 2023**

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ .....	5
Актуальность исследования .....	5
Цель и задачи исследования .....	7
Научная новизна исследования .....	7
Научно-практическая значимость работы .....	9
Положения, выносимые на защиту .....	10
Публикации по теме диссертации .....	11
Связь с научно-исследовательской работой института .....	12
Степень достоверности и апробация результатов диссертации.....	12
Внедрение результатов исследования в практику .....	12
Личный вклад автора .....	13
Структура и объем диссертации .....	13
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	15
1.1. Эпидемиология короновирусов .....	15
1.2. Особенности строения вируса SARS – CoV - 2 .....	18
1.3. Патогенез новой коронавирусной инфекции .....	20
1.4. Клинические проявления COVID-19 .....	25
1.5. Возрастные изменения иммунной системы и особенности течения новой коронавирусной инфекции у лиц старше 60 лет .....	27
1.6. Гуморальный иммунный ответ .....	32
1.7. Гуморальный иммунный ответ на SARS-CoV-2.....	37
1.8. Сравнительная оценка иммунобиологических лекарственных препаратов против SARS-CoV-2, применяемых у лиц старшей возрастной группы. ....	40
Заключение .....	46

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	48
Материалы исследования .....	48
Методы исследования .....	49
Определение наличия РНК коронавируса SARS- CoV-2 в мазках со слизистой оболочки носо- и ротоглотки методом ПЦР .....	50
Количественное определение уровня антител IgG к спайковому (S) белку SARS-CoV-2.....	53
Методы статистической обработки результатов исследования .....	55
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	57
Особенности гуморального иммунного ответа у лиц пожилого и старческого возраста, привитых от новой коронавирусной инфекции и перенесших заболевание COVID-19. ....	57
Сравнительная оценка иммуногенности иммунобиологических лекарственных препаратов против SARS-CoV-2, применяемых у лиц старше 60 лет .....	60
Значение вакцинопрофилактики в условиях пандемии COVID-19 у людей старше 60 лет. ....	66
Влияние уровня иммуноглобулинов класса G к SARS-CoV-2 на течение заболевания у лиц разных возрастных групп.....	68
Влияние уровня иммуноглобулинов класса G к SARS-CoV-2 на исход заболевания у лиц разных возрастных групп.....	71
Оценка выживаемости лиц разного возраста с коронавирусной инфекцией на госпитальном периоде .....	73
Оценка длительности сохранения антител класса G к SARS-CoV-2 у привитых людей в разных возрастных группах через 3, 6, 9 мес. ....	75
Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	78
ВЫВОДЫ .....	84
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	86
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ .....	87

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ ..... 88

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... 90

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность исследования

В декабре 2019 года появились первые сообщения о заболевании, вызванном вирусом SARS-CoV-2, в России первый такой инфицированный был зарегистрирован 29 февраля 2020 г., а уже 11 марта 2020 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила пандемию COVID-19, которая продолжается по настоящее время. [Кураков Ф.А., Цветкова Л.А., 2020].

Особенностью новой коронавирусной инфекции является относительно низкая летальность при высокой контагиозности, которая поспособствовала очень быстрому распространению вируса по всем континентам [Кузник Б.И., Хавинсон В.Х., Смирнов В.С, 2020]. Как и при прочих ОРВИ, наиболее уязвимой категорией населения оказались лица старше 60 лет вследствие возрастной активации экспрессии генов, ассоциированных со старением и связанных с этим патологических изменений системы гомеостаза, выражающихся в подавлении противовоспалительных и активации провоспалительных механизмов врожденного иммунитета, а также нарушению функции в системе гемостаза [Fernandes M. et al., 2016]. Пожилые люди демонстрируют непрерывное производство воспалительных медиаторов и цитокинов, также известный как «inflammaging» [Aw D, Silva AB, Palmer DB., 2007]. Пациенты старших возрастных групп имеют высокий риск развития осложнений и летальных исходов при COVID-19 за счет инволютивных органических и функциональных изменений в органах и системах [Сабиров И.С., 2021], а также коморбидности [Kim T., 2020]. Дополнительным фактором, влияющим на тяжесть течения COVID-19 считается связь между легкими и кишечной микробиотой, поддерживающая гомеостаз в иммунной системе человека [Aktas B. et al., 2020]. В процессе старения снижается многообразие микробиоты, в результате чего возникает дисбиоз [Villapol S, 2020], что в свою очередь способствует развитию бактериальных осложнений нижних дыхательных путей и повышению риска неблагоприятных исходов. В свою очередь способность коронавируса к иммунному ускользанию значительно усложняет

поиск эффективных противовирусных препаратов. [Кузник Б.И., Хавинсон В. Х., Смирнов В. С., 2020]. Пандемия продолжает уносить жизни людей.

В сложившейся непростой ситуации разумеется обратили особое внимание на превентивные меры. Профилактика является одним из самых эффективных и действенных путей борьбы с любыми заболеваниями [Тельнова Е.А., Щепин В.О., Загоруйченко А.А., 2020]. В условиях пандемии немедленно возник вопрос о создании вакцин [Земцов С.П., Бабурин В.Л., 2020]. На момент исследования в России применялись несколько иммунобиологических лекарственных препаратов для профилактики новой коронавирусной инфекции: Спутник V, Спутник Лайт, ЭпиВакКорона, КовиВак. Вакцинация началась относительно недавно, следовательно, эффективность вакцин, а также время сохранения антител у привитого населения требует изучения, особенно у лиц пожилого и старческого возраста, как группы наибольшего риска по частоте и тяжести заболевания, вызванного новым коронавирусом.

Не следует забывать про актуальность изучения гуморального звена иммунного ответа на новую коронавирусную инфекцию, который формирует защитный пул специфических антител, определяющих, в свою очередь, выраженность и длительность иммунной защиты как после перенесенного COVID-19, так и при оценке эффективности вакцин против SARS-CoV-2. Изучение иммунного ответа на новую коронавирусную инфекцию и вакцинопрофилактику COVID-19 -важнейшие задачи современности, без решения которых невозможна победа над пандемией [Семенова Е.В. и др., 2022]. В пожилом возрасте продукция Т- и В- клеток клеточного и гуморального звеньев иммунитета снижается. В тоже время функция клеток врожденного иммунитета нарушается за счет неэффективной активации во время инфекции, что приводит к отсутствию скоординированного адаптивного иммунного ответа [Castle SC., 2000]. Поэтому особое внимание следует обратить на изучение особенностей гуморального иммунного ответа у лиц старшей возрастной группы, как наиболее уязвимой части населения.

## **Цель и задачи исследования**

Изучить влияние уровня антител и вакцинации на течение и исход заболевания в условиях пандемии COVID-19 у лиц пожилого и старческого возраста.

1. Проанализировать особенности гуморального иммунного ответа у лиц пожилого и старческого возраста, привитых от новой коронавирусной инфекции и перенесших заболевание COVID-19.
2. Провести оценку иммуногенности иммунобиологических лекарственных препаратов против SARS-CoV-2, применяемых у лиц старше 60 лет.
3. Исследовать значение вакцинопрофилактики в условиях пандемии COVID-19 у людей старше 60 лет.
4. Оценить влияние уровня иммуноглобулинов класса G к SARS-CoV-2 на течение и исход заболевания у лиц разных возрастных групп.
5. Изучить длительность сохранения положительного уровня антител класса G к SARS-CoV-2 у вакцинированных лиц в разных возрастных группах через 3, 6 и 9 месяцев.

## **Научная новизна исследования**

Исследованы особенности гуморального иммунного ответа на COVID-19 у людей старше 60 лет, получены данные о сохранении положительного уровня антител IgG к S-белку SARS-CoV-2 у привитых лиц пожилого и старческого возраста более чем через 6 месяцев от момента завершённой вакцинации (максимальные сроки наблюдения от завершённой вакцинации составили 269, 257 и 245 дней).

Исследование показало, что уровень антител статистически значимо выше у лиц пожилого и старческого возраста, вакцинированных Гам-КОВИД-Вак, по

сравнению с не вакцинированными (медианы и 25, 75 квантили уровня антител в группе 60-74 г у не вакцинированных лиц- 16,3 (4,3; 16,3), у вакцинированных- 319,0 (36,2; 13395,1),  $p=0.001$ ; в группе старше 75 лет – 12,0 (3,3; 282,6) и 3482,3 (231,7; 23341,6) соответственно при  $p<0.001$ ). Таким образом в исследовании подтверждена достаточная иммуногенность вакцины Спутник-V у лиц 60 лет и старше.

Продемонстрировано значение вакцинопрофилактики от новой коронавирусной инфекции для уменьшения частоты неблагоприятных исходов данного заболевания, что особенно важно для лиц старше 60 лет, относящихся к группе высокого риска летальных исходов.

Показано благоприятное влияние положительного уровня антител IgG к спайковому (S) белку SARS-CoV-2 на длительность заболевания COVID-19 и негативное влияние отрицательного уровня антител IgG к S-белку SARS-CoV-2 на исход новой коронавирусной инфекции.

На основе исследования создана база данных для стратификации уровня антител к SARS-CoV-2 у пациентов среднего, пожилого и старческого возраста с положительным ПЦР – результатом на COVID-19 (КОВИД\_АТ-постар), позволяющая проводить сравнение уровня антител IgG к спайковому (S) белку SARS-CoV-2 конкретного человека со средними значениями соответствующей возрастной категории. Созданы программа для прогноза микрофлоры с учетом возраста пациента (микроКОВИД) и база данных для стратификации уровня факторов воспаления у пациентов среднего, пожилого и старческого возраста с диагнозом COVID-19 (COVID-19-inflammaging). Данные базы данных и программа для ЭВМ позволяют прогнозировать течение и исход коронавирусной инфекции у конкретного индивида, что важно для выбора тактики ведения у пациентов старше 60 лет. Получены 2 свидетельства о государственной регистрации баз данных и 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ.



## Научно-практическая значимость работы

В исследовании подтверждена достаточная иммуногенность применяемых в Российской Федерации иммунобиологических лекарственных препаратов: уровни защитных антител IgG к спайковому (S) белку SARS-CoV-2 выше у привитых лиц старшей возрастной группы. (Медианы уровня антител в группе 60-74 г у не вакцинированных лиц- 16,3, у вакцинированных- 319,0,  $p=0.001$ ; в группе старше 75 лет – 12,0 и 3482,3 соответственно при  $p<0.001$ ).

Продемонстрирована высокая эффективность вакцинации от COVID-19: иммунопрофилактика позволяет существенно снизить показатели смертности. При оценке зависимости летального исхода от факта вакцинации летальный исход наблюдался чаще у не вакцинированных лиц ( $p=0,021$ ), что особенно важно у лиц старше 60 лет.

Выявленные особенности гуморального иммунного ответа у людей старшей возрастной группы позволяют понять значимость уровня антител IgG к спайковому (S) белку SARS-CoV-2 при заболевании COVID-19. Показано благоприятное влияние положительного уровня антител IgG к спайковому (S) белку SARS-CoV-2 на длительность заболевания COVID-19 и негативное влияние отрицательного уровня антител IgG к S-белку SARS-CoV-2 на исход новой коронавирусной инфекции.

На основании результатов исследования создана база данных для стратификации уровня антител к SARS-CoV-2 у пациентов среднего, пожилого и старческого возраста с положительным ПЦР – результатом на COVID-19 (КОВИД\_АТ-постар), позволяющая проводить сравнение уровня антител IgG к спайковому (S) белку SARS-CoV-2 конкретного человека со средними значениями соответствующей возрастной категории. Созданы программа для прогноза микрофлоры с учетом возраста пациента (микроКОВИД) и база данных для стратификации уровня факторов воспаления у пациентов среднего, пожилого и старческого возраста с диагнозом COVID-19 (COVID-19-inflammaging). Данные базы данных и программа для ЭВМ позволяют прогнозировать течение и исход

коронавирусной инфекции у конкретного индивида, что важно для выбора тактики ведения у пациентов старше 60 лет. Получены 2 свидетельства о государственной регистрации баз данных и 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Вакцинация против COVID-19 высокоэффективна у лиц в возрастной группе старше 60 лет. Уровни защитных антител IgG к спайковому (S) белку SARS-CoV-2 выше у привитых лиц пожилого и старческого возраста, по сравнению с не привитыми. (Медианы и 25, 75 квартили уровня антител в группе 60-74 г у не вакцинированных лиц- 16,3 (4,3; 16,3), у вакцинированных- 319,0 (36,2; 13395,1),  $p=0.001$ ; в группе старше 75 лет – 12,0 (3,3; 282,6) и 3482,3 (231,7; 23341,6) соответственно при  $p<0.001$ ).
2. Вакцины, применяемые в Российской Федерации, способны повысить иммунологическую резистентность у лиц старше 60 лет. В исследовании показана достаточная иммуногенность вакцины Спутник-V, в том числе у лиц пожилого и старческого возраста- уровень антител статистически значимо выше у лиц 60 лет и старше, вакцинированных Гам-КОВИД-Вак, по сравнению с не вакцинированными (медианы и 25, 75 квартили у вакцинированных Спутник-V и не вакцинированных, соответственно: 3482,0 (84,0; 23342,0) и 14 (3,2;164,7) при  $p<0.001$ )).
3. Вакцинопрофилактика благоприятно влияет на исход заболевания COVID-19 у лиц пожилого и старческого возраста: при оценке зависимости летального исхода от факта вакцинации летальный исход наблюдался в 11 раз чаще у не вакцинированных лиц, по сравнению с вакцинированными ( $p=0,021$ ).
4. Положительный уровень антител благоприятно влияет на длительность заболевания, вызванного новым коронавирусом. У людей с отрицательным уровнем антител медиана койко-дней в 1,2 раза больше, чем у лиц с

положительными уровнями антител (медиана и 25, 75 квартили у лиц отрицательными и положительными уровнями антител соответственно: 14 (9; 19) и 12 (8; 16),  $p=0,022$ )).

5. У лиц, проходивших лечение в стационаре 15 дней и более, отрицательные уровни антител выявлялись в 1,6 раз чаще, чем положительные, в свою очередь среди людей, находившихся на лечении в стационаре до 14 дней, положительные уровни антител выявлялись в 1,1 раза чаще, чем отрицательные (при  $p=0,017$ ). В группе до 60 лет люди с положительными уровнями антител в 4,4 раза чаще находились на лечении в стационаре 14 дней и менее, в группе 60 лет и старше – в 1,6 раз чаще (при  $p=0,028$ ).
6. Отрицательный уровень антител неблагоприятно влияет на исход заболевания COVID-19. У лиц с отрицательными уровнями антител летальный исход наблюдался в 1,8 раз чаще, чем у лиц с положительными уровнями антител (при  $p=0,04$ ). У лиц до 60 лет летальный исход наблюдался в 4 раза чаще среди лиц с отрицательными уровнями антител, в сравнении с лицами с положительным уровнем антител, у лиц 60 лет и старше – в 1,6 раза чаще (при  $p=0,27$ ).
7. Антитела IgG к спайковому (S) белку SARS-CoV-2 сохраняются в крови продолжительное время, в частности, у привитых лиц 60 лет и старше положительные уровни антител наблюдались более чем через полгода от момента завершённой вакцинации в 5,5 раз чаще, чем отрицательные (максимальные сроки наблюдения от завершённой вакцинации составили 269, 257 и 245 дней).

### **Публикации по теме диссертации**

По материалам диссертации опубликовано 12 оригинальных научных работ в отечественных журналах, из них 7 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования

и науки Российской Федерации для опубликования основных результатов диссертационных исследований (в том числе 1 статья, реферируемая в базах данных Scopus). Получены 2 свидетельства о государственной регистрации баз данных и 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ.

### **Связь с научно-исследовательской работой института**

Диссертационная работа выполнена по основному плану научно-исследовательской работы Автономной научной некоммерческой организации высшего образования Научно-исследовательский центр «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии».

### **Степень достоверности и апробация результатов диссертации**

Степень достоверности результатов исследования обеспечена тщательным анализом публикаций по имеющейся теме, высокой статистической значимостью полученных результатов, репрезентативной выборкой пациентов ( $n = 213$ ) и наличием контрольных групп ( $n = 83$ ). Сформированные группы репрезентативны по количеству для решения поставленной цели и задач.

Полученные результаты диссертационной работы доложены на XII Всероссийской научно-практической конференции «Межведомственное взаимодействие в лабораторной диагностике: традиции и инновации» (Санкт-Петербург, 2022), Летний конгресс – 2022 «Пластическая, реконструктивная хирургия и косметология» (Санкт-Петербург, 2022).

### **Внедрение результатов исследования в практику**

На основании результатов исследования создана база данных для стратификации уровня антител к SARS-CoV-2 у пациентов среднего, пожилого и старческого возраста с положительным ПЦР – результатом на COVID-19

(КОВИД\_АТ-постар), позволяющая проводить сравнение уровня антител IgG к спайковому (S) белку SARS-CoV-2 конкретного человека со средними значениями соответствующей возрастной категории. Созданы программа для учета возраста пациента с диагнозом COVID-19 для прогноза микрофлоры (микроКОВИД) и база данных для стратификации уровня факторов воспаления у пациентов среднего, пожилого и старческого возраста с диагнозом COVID-19 (COVID-19-inflammaging). Данные базы данных и программа для ЭВМ позволяют прогнозировать течение и исход коронавирусной инфекции у конкретного индивида, что важно для выбора тактики ведения у пациентов старше 60 лет.

Результаты работы внедрены в лечебно - диагностическую практику Санкт–Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская многопрофильная больница № 2», научно -исследовательскую работу лаборатории возрастной клинической патологии отдела клинической геронтологии и гериатрии Автономной научной некоммерческой организации высшего образования Научно - исследовательский центр «Санкт- Петербургский институт биорегуляции и геронтологии».

### **Личный вклад автора**

Автором лично определены цель и задачи исследования, проанализирована отечественная и зарубежная литература по изучаемой проблеме, разработаны методические подходы к проведению исследования. Автор непосредственно производила сбор данных, обработку и обобщение полученных материалов, подготовку основных публикаций по выполненной работе, написание и оформление рукописи.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на **104** страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, описания

результатов собственных исследований, заключения, выводов, библиографического указателя литературы, содержащего ссылки на 138 работы, из них на русском языке – 46, на английском – 92. Работа иллюстрирована 19 рисунками и 14 таблицами.

## Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Эпидемиология коронавирусов

Появившаяся на рубеже 2019–2020 гг. сначала в китайской провинции Хубэй, затем распространившаяся по всем континентам пандемия COVID-19 возобновила интерес к семейству Coronaviridae [Щелканов М.Ю. и др., 2020].

Изучение семейства Coronaviridae начали американские ветеринары Schalk A. F. и Hawn M. C., они первыми описали у цыплят «новое респираторное заболевание» в 1931 г. [Schalk A.F., Hawn M.C., 1931].

Первый коронавирус человека, HCoV-B814, был изолирован в 1965 г. и, к сожалению, не сохранился в музейных коллекциях. К началу XXI в. данные вирусы представляли значительную проблему для ветеринарии, хотя считалось, что они не относятся к числу особо опасных. Сообществу ученых довелось переоценить эти представления в 2002 г., когда вирус SARS - CoV (вирус тяжелого острого респираторного синдрома — Severe acute respiratory syndrome - related coronavirus) попал в популяцию людей из популяции летучих мышей в Юго-Восточной Азии, и затем в 2012 г., когда были обнаружены природные очаги вируса MERS - CoV (вирус Ближневосточного респираторного синдрома — Middle East respiratory syndrome - related coronavirus) на Аравийском полуострове. В первые два десятилетия XXI в. было открыто большое количество новых представителей коронавирусов [Щелканов М.Ю. и др., 2020].

Коронавирусы представляют собой оболочечные вирусы, содержащие РНК.

Таксономия вируса SARS–CoV-2: царство - Riboviria, отряд - Nidovirales, подотряд - Cornidovirineae, семейство - Coronaviridae, подсемейство - Orthocoronavirinae, род - Betacoronavirus, подрод - Sarbecovirus, вид - SARS [Li Junxia et al., 2020].

На сегодня известны 7 типов коронавирусов человека, которые являются первичными респираторными патогенами: штаммы HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HKU1, MERS-CoV, SARS-CoV, SARS-CoV-2. Последние три

принадлежат к роду Betacoronavirus и имеют высокую частоту мутаций, что приводит к генетическому разнообразию вируса, пластичности и приспособляемости к проникновению в широкий круг хозяев [Walls AC et al., 2020].

С опасным штаммом SARS-CoV человечество столкнулось в 2002 году. Данный вирус способствовал развитию тяжелого острого дистресс - синдром (ОРДС) у людей с атипичной пневмонией. Летальность была 9,6% при невысокой контагиозности. Последний случай атипичной пневмонии, вызванной SARS-CoV, наблюдался в 2004 году. Позже выяснилось, что MERS-CoV при низкой контагиозности отличался более выраженной летальностью, погибло порядка трети зараженных лиц. В таблице 1 представлен сравнительный анализ пандемий, вызванных различными штаммами гриппа и коронавируса [Чамсутдинов Н.У., Абдулманапова Д.Н., 2020].

Таблица 1.

Сравнительный анализ пандемий, вызванных различными штаммами гриппа и коронавируса.

Годы	Вирус	Заболели	Умерло	Летальность, %
1889-1890	Возможно, H3N8/H2N2/Азиатский, или Русский грипп (Азия, Россия, Европа, Сев. Америка, Африка)	-	1 млн	-
1918-1919	H1N1 – Испанский грипп	550 млн.	50-100млн	9,1-18,2
1957-1958	H2N2 – Азиатский грипп	-	2 млн	-
1968-1969	H3N2 – Гонконгский грипп	-	1 млн	-
1977-1979	Возможно, H1N1 – Скрытая пандемия, Второй Русский грипп	-	300 000	-
2002	SARS CoV, атипичная пневмония	8096	774	9,6
2003	H5N1 – Птичий грипп	861	455	52,8
2009	H1N1 – Свиной грипп	1 632 000	284500	17,4
2012	MERS-CoV. Коронавирус ближневосточного респираторного синдрома	2519	866	34,4
2013	H7N9 – Новый птичий грипп	1568	616	39,3

В конце 2019 года в Китае (г. Ухань), началась вспышка новой коронавирусной инфекции, выделенный вирус получил название SARS – CoV - 2.



11 марта 2020 года ВОЗ объявил о пандемии коронавирусной инфекцией COVID-19 во всём мире. Согласно данным с сайта стопкоронавирус.рф на тот день зараженных было около 125 000 человек, а на 11 января 2023 зараженных уже 669 598 252 человека. Хотя уровень смертности от SARS-CoV-2 ниже, чем от SARS-CoV и MERS-CoV, по сравнению с ними он передается гораздо быстрее, что приводит к глобальному финансовому кризису и кризису в области здравоохранения [Meo SA et al., 2020]. Постановлением Правительства Российской Федерации от 31 января 2020 года № 66 «О внесении изменения в перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих» SARS – CoV - 2 причислили ко второй группе патогенности в связи с его высокой патогенностью.

В России первые случаи заболевания выявлены 31 января 2020 года. За всё время коронавирусом (по данным на 11 января 2023 года с сайта [coronavirus-graph.ru](http://coronavirus-graph.ru)) заразилось 21 836 969 человек, умерло 394 212 человек, выздоровело 21 258 733 человек. В мире на 1000 зараженных человек умирает  $\approx 10$  человек, то есть летальность составляет 1%. В России смертность в 1.8 раза больше чем во всех странах вместе, здесь процент летальности составляет 1.81%.

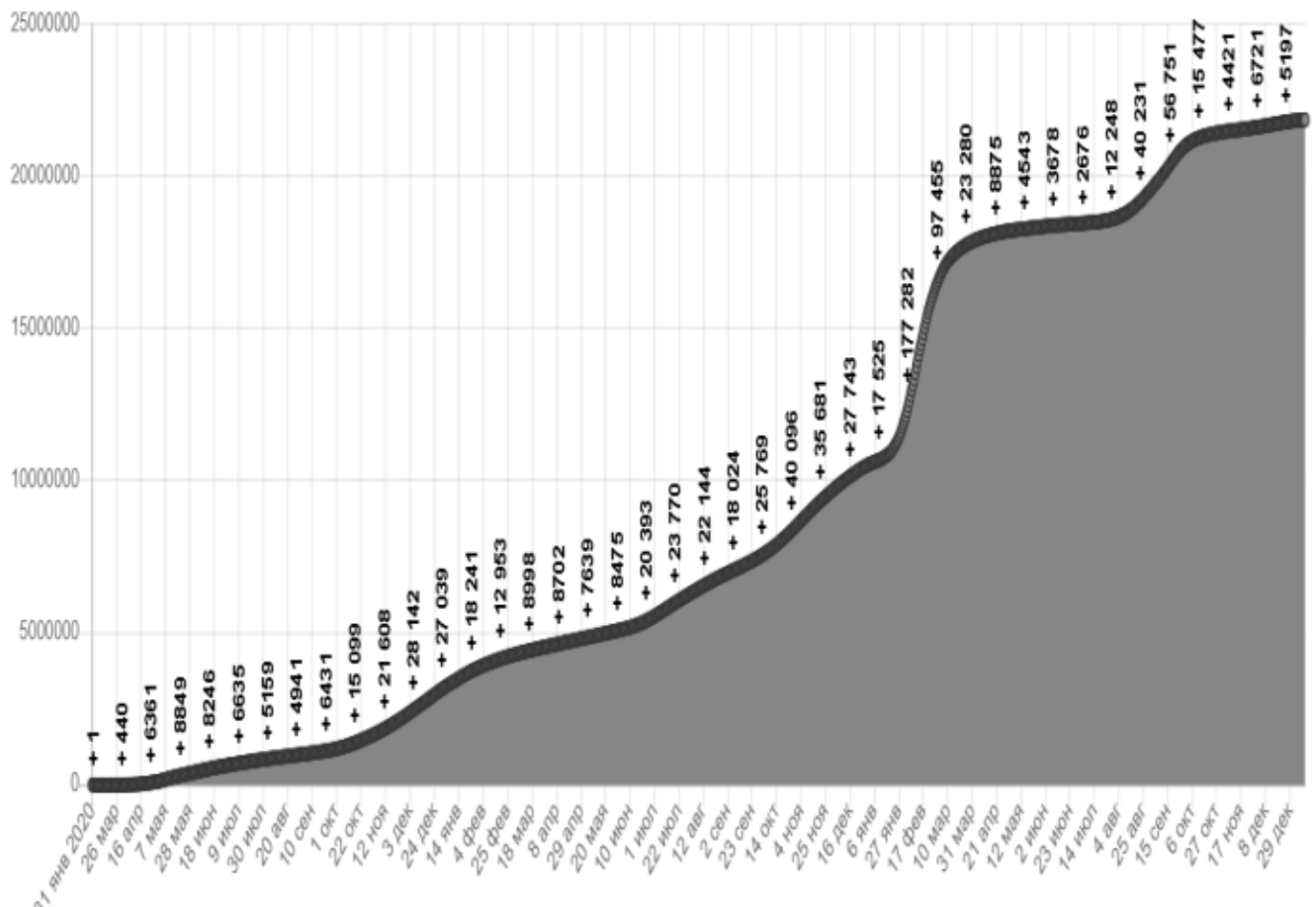


Рисунок 1. Случаи заражения коронавирусом и смертей в РФ за весь период пандемии, данные на 11.01.23 г.

## 1.2. Особенности строения вируса SARS – CoV - 2

SARS – CoV - 2 представляет собой РНК- содержащий оболочечный вирус с примерно сферическими или умеренно плеоморфными вирионами приблизительно от 60 до 140 нм в диаметре (рисунок 2) [Yan et al., 2020].

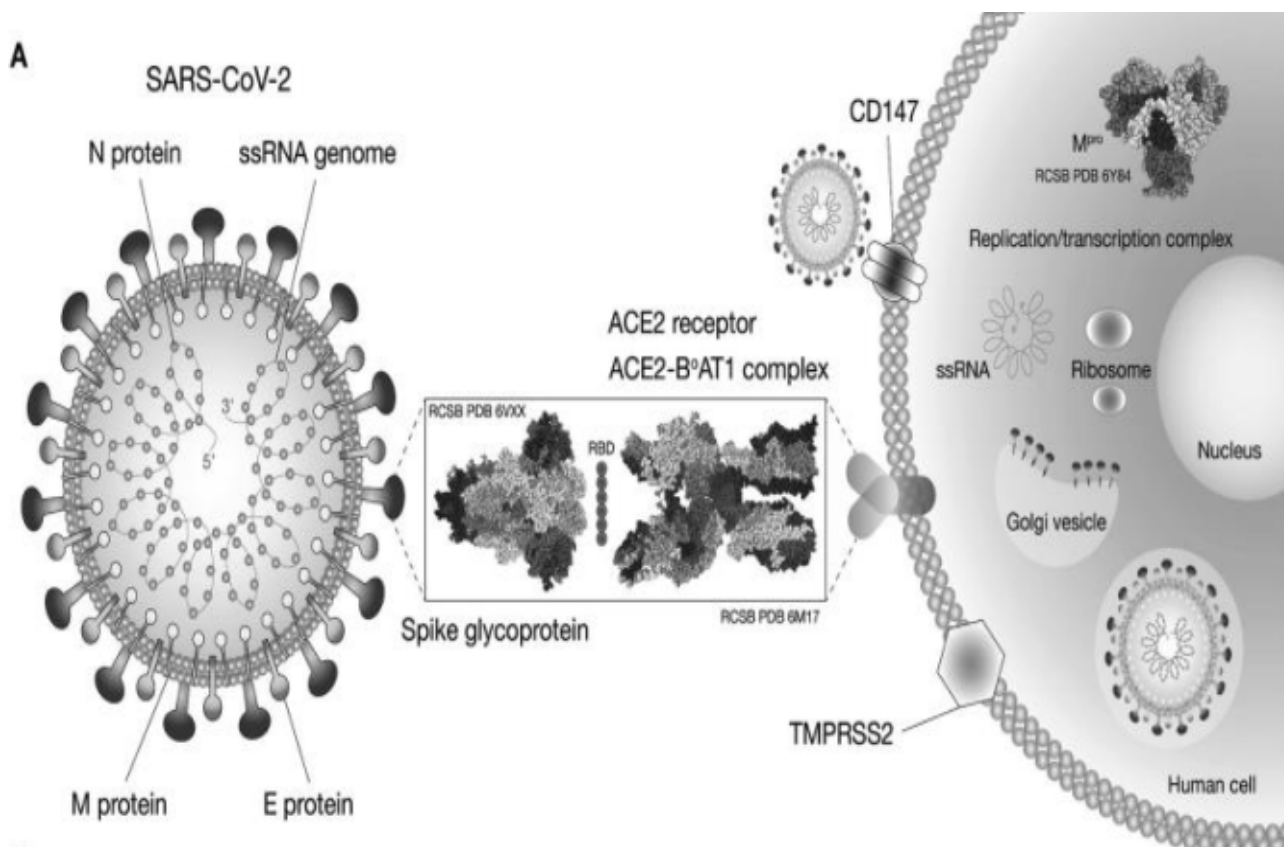


Рисунок 2. Структура SARS-CoV-2.

Вирусная мембрана содержит гликопротеин (шипы- белок S), который образует пепломеры на поверхности вириона, придавая вирусу его “коронаподобную” морфологию в электронном микроскопе, (M) гликопротеин и белок оболочки (E) обеспечивают кольцевую структуру. Внутри вириона находится спиральный нуклеокапсид, состоящий из белка нуклеокапсида (N), образованного комплексом с одной положительной цепью РНК-геном длиной около 30 кб [Nahalka J., 2021].

S-белок вируса состоит из двух субъединиц: S1 и S2. Рецептор-связывающий домен (RBD) представляет собой часть субъединицы S1 и имеет высокую аффинность к рецептору ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), который находится на клеточной мембране. Мембрана (M) гликопротеин и белок оболочки (E) обеспечивают кольцевую структуру. Внутри вириона находится спиральный нуклеокапсид, состоящий из белка нуклеокапсида (N),

образованного комплексом с одной положительной цепью РНК-геном длиной около 30 кб. [Gralinski L. E., Menachery V. D., 2020].

Основное значение S-белка вируса —соединение с поверхностными структурами клетки хозяина (“заякоривание”), с дальнейшей фиксацией аминокислотными «замками» и последующее слияние мембраны вириона и цитоплазматической мембраны клетки хозяина. [Смирнов В. С., Тотолян А. А., 2020].

M-белок играет ведущую роль в репликации и последующей сборке вируса, который взаимодействует с N-белком (белком-нуклеокапсида), закрывающим оболочкой геном РНК [Yap J. K. Y., Moriyama M., Iwasaki A., 2020; Siu Y. L. et al., 2008].

E-белок представляет собой виропорин, способный олигомеризоваться и образовывать ионный канал [Сао Y. et al., 2020]. Доказано, что к нарушению внутриклеточного равновесия приводит изменение ионного баланса, которое происходит в следствии выхода из клетки ионов  $K^+$  и поступлением в неё ионов  $Ca^{++}$ . Данные изменения клетка воспринимает как сигнал тревоги и реагирует на него избыточной продукцией провоспалительного цитокина IL-1 $\beta$ . [Nieto- Torres J. L., Verdía- Báguenab C., Jimenez- Guardañó J. M. et al., 2015].

### **1.3. Патогенез новой коронавирусной инфекции**

Предполагается, что SARS-CoV-2 распространяется на людей от летучих мышей через ящеров, хотя убедительных доказательств этого до сих пор не найдено [Li X., Zai J., Zhao Q. et al., 2020].

После заражения человека-хозяина дальнейшая передача вируса реализовывается следующими путями: воздушно - капельным, воздушно – пылевым, контактно - бытовым путями [Dietz L., Horve P. F., Coil D. A. et al., 2020; Doremalen N. V., Morris D. H., Holbrook M. G., et al., 2020].

В соответствии с версией 17 от 14.12.2022 г Временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению COVID-19 новый

коронавирус сохраняет жизнеспособность в окружающей среде в высушенном виде при температуре 20- 25 °С до 3 суток, до 7 суток -в жидкой среде. Жизнеспособность данного вируса при температуре +4 °С поддерживается более 2 недель. При нагревании до 37°С его полная гибель происходит в интервале 24 часов, приблизительно за 45 минут- при 56°С, около 5 минут при температуре 70°С. Вирус чувствителен к воздействию дезинфицирующих средств и к УФ- облучению. Вышеперечисленные особенности SARS-CoV-2 увеличивают риск заражения.

Выявлено присутствие РНК SARS-CoV-2 в моче и кале, что также указывает на фекально-оральный путь передачи инфекции, но данный путь играет маленькую роль, поскольку уровни вирусного генетического материала, обнаруженного в моче и кале, намного ниже, чем у в носоглотке. [Chen H., Wang C., Guo J., et al., 2020].

Наиболее опасен, как источник инфекции для окружающих, больной человек в конце инкубационного периода (выделение вируса начинается за 1-2 дня до проявления клинической картины) и в первые дни заболевания. [Sunjaya A. P., Jenkins C., 2020].

Место первичного проникновения вируса – респираторный эпителий верхних дыхательных путей и эпителиальные клетки желудка и кишечника. На начальном этапе заражения происходит внедрение нового коронавируса в клетки-мишени, имеющие рецепторы АПФ2 (легкие и клетки эпителия тонкого кишечника, эндотелий сосудов, гладкомышечные клетки артерий, макрофагов, клетки тканей пищевода, сердца, головного мозга). [Atzrodt C. L., Maknojia I., McCarthy R. D. P. et al., 2020].

Четыре структурных белка коронавируса (S, N, M и E) позволяют ему получить доступ к клетке-хозяину [Delamater P. L., Street E. J., Leslie T. F. et al., 2019]. Белок S сильно N-гликозилирован, белок M присутствует в вирионе в виде димера, который сохраняет свою форму, а белок E (трансмембранный белок с активностью ионных каналов) играет важную роль в вирусном патогенезе. Это способствует сборке и высвобождению вируса из клетки-хозяина [Nieto-Torres J. L., DeDiego M. L., Verdía-Báguena C. et al., 2014]. Клеточная трансмембранная

сериновая протеаза 2 типа (ТСП2) оказывает содействие в соединении вируса с ангиотензинпревращающим ферментом 2 типа. Происходит интенсирование протеина S, требующегося для попадания коронавируса внутрь клетки.

N - белок находится исключительно в нуклеокапсиде, который благоприятствует слиянию вирусного генома с протеином NSP3 RTC и собирает виды РНК, возникающие в период инфекционного процесса, в вирионы. Этот белок к тому же является антагонистом интерферона, требующегося для репликации коронавируса. Кроме этого N - белок повышает связывание S-белка и проникновение вируса через слизистую оболочку внутрь клетки-хозяина. [Zhang H., Penninger J. M., Li Y. et al., 2020]. Впоследствии происходят репликация, транскрипция и трансляция вирусных структурных протеинов, которые собираются в вирус и высвобождаются экзоцитозом (рисунок 3) [Никифоров В. В. И др., 2020].

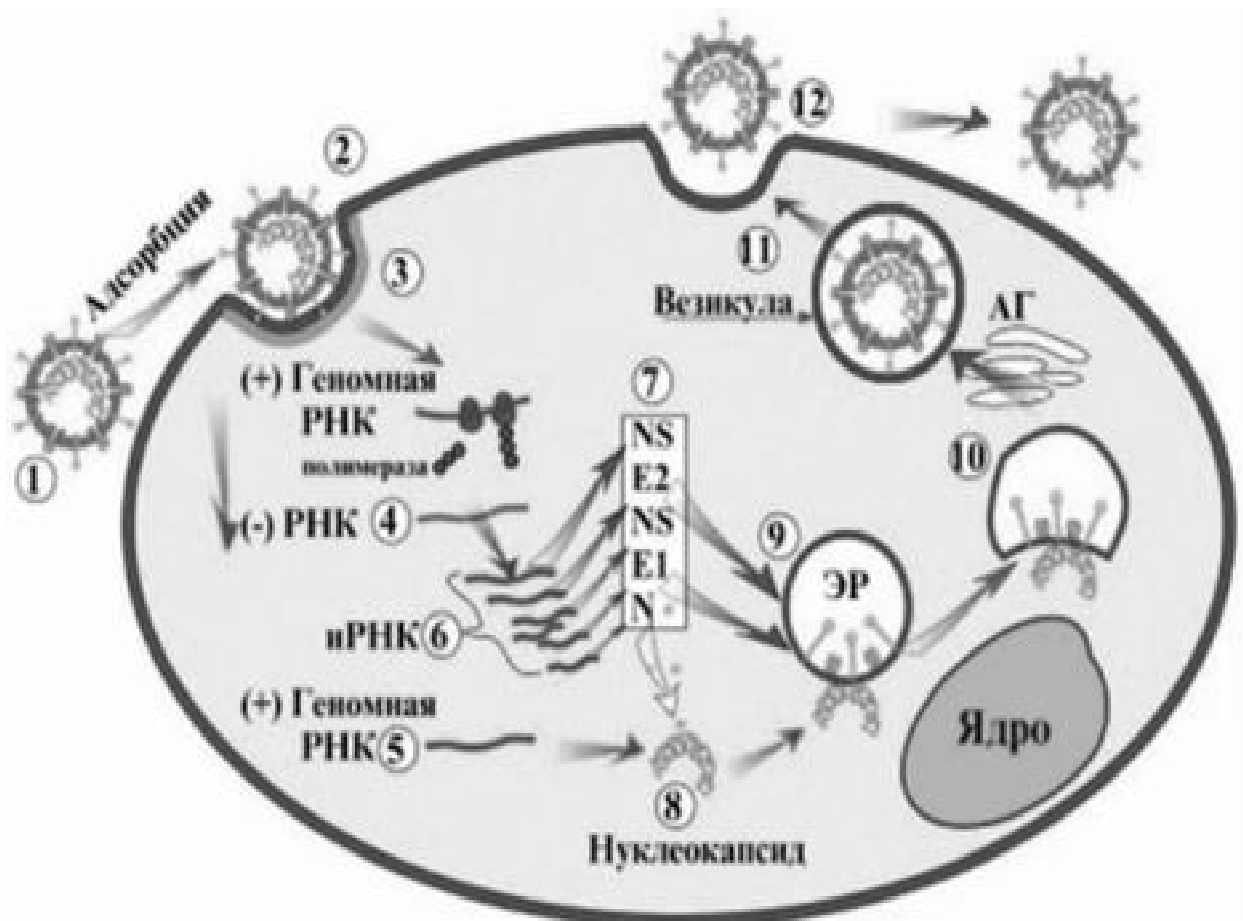


Рисунок 3. Репродукция коронавируса.

В свою очередь S-белок не собирается и направляет межклеточное слияние между инфицированными клетками, приводящее к образованию многоядерных клеток, которые остаются незамеченными специфичными к вирусу антителами, что позволяет вирусу распространяться внутри зараженного организма. SARS-CoV-2 использует рецептор ангиотензина 2 для облегчения проникновения вируса в клетки-мишени, что приводит к уменьшению регуляции этих рецепторов и усилению выработки ангиотензина 2, что в свою очередь усиливает проницаемость легочных сосудов и приводит к повреждению легких. Согласно данным литературы около 85% рецепторов АПФ2 экспрессируются на просветной поверхности клеток альвеолярного эпителия II типа. Это делает их первичными резервуарами вирусной инфекции. Нарушение функций в многочисленных органах и системах, которое сопровождает часто данное заболевание, может быть объяснено повсеместным распределением рецепторов АПФ2 во внепьюльмонарных тканях, включая сердце, почки, эндотелий и кишечник [Samudrala P. K., et al., 2020].

Патологоанатомические находки у пациентов с острым респираторным дистресс- синдромом (ОРДС) указывают на диффузное повреждение альвеол с клеточным фибромиксоидным экссудатом и отеком легких, десквамацией пневмоцитов и образованием гиалиновой мембраны при биопсии легкого. Кроме того, также наблюдалась инфильтрация интерстициальных мононуклеарных инфильтратов. SARS-CoV-2 поражает альвеолярные макрофаги и эпителиальные клетки вызывая воспалительные реакции. Серьезному иммунному повреждению у инфицированного человека способствуют избыточная активация Т-клеток (которая способствует высвобождению Т-клетками CD4 провоспалительных цитокинов, и как следствие, увеличению их концентрации, и высокому количеству цитотоксических гранул в CD8). [Li H. et al., 2020].

В клиническом течении новой коронавирусной инфекции можно выделить три фазы: виремию, острую фазу или фазу пневмонии и фазу восстановления. В первую фазу вирус распространяется в периферическую кровь из легких. Во вторую фазу у людей со сниженным иммунитетом Т- и В-лимфоциты значительно снижаются. В третью фазу IL-6 и D-димер аномально повышаются. В результате

этих изменений наблюдается нарушение внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром) из-за воспаления, инфекции и из-за чрезмерной активации каскада свертывания [Lin L. et al., 2020].

Во время проведения компьютерной томографии области грудной клетки у лиц с вирусной пневмонией выявляются двусторонние изменения, затрагивающие нижние доли легких. Дополнительно выявляется атрофия селезенки, некроз подвздошных лимфатических узлов и очаговое кровоизлияние в почки, увеличение печени с инфильтрацией воспалительных клеток, отек и рассеянная дегенерация нейронов в головном мозге [Trial Version 7 Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia, 2020; Yao X. H. et al., 2020]. Помимо этого, проведенное Вихманом и соавторами исследование аутопсии подтвердило высокую частоту тромбоза глубоких вен (58%), причем у трети пациентов с COVID-19 тромбоэмболия легочной артерии была прямой причиной смерти [Wichmann D. et al., 2020].

Патологические механизмы, которые лежат в основе повреждения миокарда у лиц с новой коронавирусной инфекцией, включают в себя коронарный спазм, гипоксические нарушения, микротромбы, прямое повреждение сосудистого эндотелия, повышенную свертываемость крови и нестабильность атеросклеротических бляшек. Вышеперечисленное повышает риск развития острого инфаркта [Askermann M. et al., 2020]. Также у лиц с КИ часто встречалось нарушение обоняния, но до настоящего времени неизвестна причина данного явления [Luers J. C. et al., 2020; Wiersinga W. J., 2020]. Патогенез SARS-CoV-2 представлен на рисунке 4.



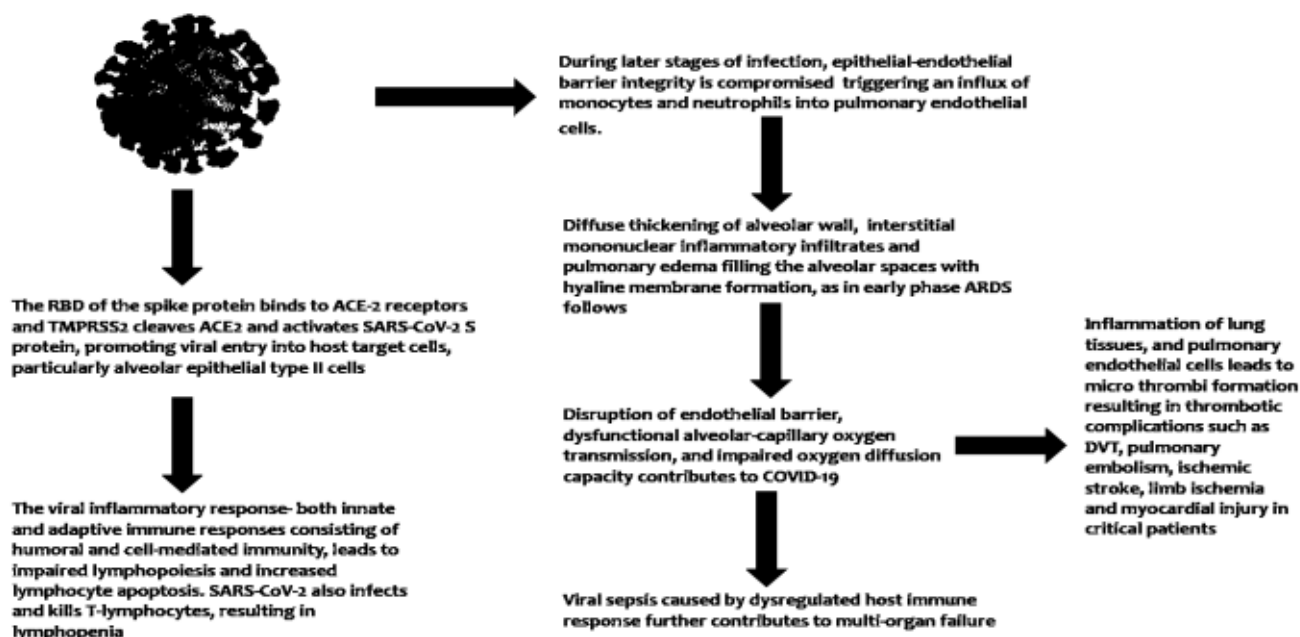


Рисунок 4: Патогенез SARS-CoV-2.

#### 1.4. Клинические проявления COVID-19

Известно 7 штаммов CoV, способных вызывать заболевания дыхательных путей у человека разной степени тяжести [He X., Lau E. H. Y., Wu P. et al., 2020]. Сравнительные характеристики их клинических проявлений указаны в таблице 2. [Ochani R. et al., 2021].

Таблица 2.

## Клиническая картина CoV человека.

	<i>HCoV-229E</i>	<i>HCoV-OC43</i>	<i>HCoV-NL63</i>	<i>HCoV-HK2U</i>	<i>SARS-CoV</i>	<i>MERS-CoV</i>	<i>SARS-CoV-2</i>
<i>Incubation period</i>	2-5 days	2-5 days	2-4 days	2-4 days	2-11 days	2-13 days	3-6 days
<i>Clinical features</i>	Cough Coryza Dyspnea Fever Myalgia Headache Sore throat	Cough Coryza Fever Headache Sore throat Dyspnea Myalgia Cyanosis	Coryza Cough Fever Dyspnea Myalgia Sore throat Headache Diarrhea Tachypnea Hypoxia	Fever Coryza Myalgia Cough	Fever Cough Dyspnea Diarrhea Malaise Myalgia Headache Rigors Respiratory distress	Fever Cough Dyspnea Diarrhea Pneumonia Acute Renal involvement	Fever Cough Fatigue Headache Dyspnea Diarrhea Headache Myalgia Pneumonia Acute respiratory distress Anosmia Ageusia Dyspnea Acute myocardial infarction
<i>Case fatality</i>	N/A	N/A	N/A	N/A	9.6%	34.4%	3.4%

По данным версии 17 методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению COVID-19 инкубационный период при данном заболевании составляет от двух дней до двух недель, средний скрытый период – от пяти до семи дней. При коронавирусной инфекции, связанной с вариантом вируса Омикрон, имеет место инкубационный период от двух до семи суток, средний – трое суток.

Для большинства случаев новой коронавирусной инфекции характерно легкое самокупирующееся течение заболевания. Но у части пациентов развивается более тяжелое состояние, варьирующее от пневмонии с ОРДС до полиорганной недостаточности. [van Eijk L. E. et al., 2021].

Самыми распространенными жалобами пациентов с новой коронавирусной инфекцией являются лихорадка, кашель и одышка, реже - желудочно-кишечные симптомы (например диарея) [Ye Z. W. et al, 2020]. Старшая возрастная группа (65 лет и старше) подвержена большему риску развития тяжелой инфекции SARS-CoV-2 из-за неблагоприятной коморбидности. Однако молодые люди также попадают в больницы с тяжелыми заболеваниями, хотя и гораздо реже. В исследовании было показано, что COVID-19 был менее вероятен у курильщиков, но тяжесть заболевания при заражении у курильщиков может быть выше [Zhang J.

J. Et al., 2020]. Ожирение можно рассматривать как независимый фактор риска госпитализации и тяжелого течения заболевания [Lighter J. et al., 2020].

В начале заболевания происходят расстройства вкуса и обоняния [Giacomelli A. et al., 2020]. Помимо этого, у инфицированных пациентов сообщается о кожных проявлениях, таких как эритематозная сыпь и крапивница [Recalcati S., 2020]. При COVID-19 также происходит поражение сердечно-сосудистой системы [Long B. et al., 2020]. У пациентов наблюдаются неврологические проявления, такие как головная боль, изменение сознания, головокружение и острое цереброваскулярное заболевание [Мао L. et al., 2020]. Большинство венозных тромбоэмболических событий были легочными эмболиями [Klok F. A. et al., 2020].

### **1.5. Возрастные изменения иммунной системы и особенности течения новой коронавирусной инфекции у лиц старше 60 лет**

Согласно 17 версии Временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции от 14 декабря 2022 года у пациентов в гериатрической популяции вследствие сниженной реактивности возможно атипичное течение заболевания при данной инфекции. Клиническая картина в данной возрастной группе часто не соответствует тяжести течения и прогнозу, а именно редко наблюдаются выраженный подъем температуры тела и кашель, но могут присутствовать атипичные симптомы, связанные с расстройствами сознания.

В многочисленных исследованиях показано, что люди пожилого и старческого возраста наиболее уязвимы к SARS-CoV-2 [Chang T. S. et al., 2020]. Частично объяснить повышенную восприимчивость данной категории к COVID-19 можно нарушением регуляции иммунной системы и повышенной экспрессией генов, связанных с восприимчивостью к SARS-CoV-2. Это сопряжено с возрастными изменениями в иммунных клетках: пейзаж иммунных клеток перепрограммируется с возрастом и характеризуется поляризацией Т-клеток от наивных клеток и клеток памяти к эффекторным, цитотоксическим, истощенным и

регуляторным клеткам, наряду с увеличением числа поздних естественных киллеров, возраст-ассоциированных В-клеток, воспалительных моноцитов и ассоциированные с возрастом дендритные клетки. Помимо вышесказанного, экспрессия генов, которые были связаны с восприимчивостью к коронавирусу, повышается с возрастом в зависимости от подтипа клеток. Интересный факт: COVID-19 непосредственно способствует возрастной поляризации иммунных клеток и экспрессии генов, связанных с воспалением и клеточным старением. На рисунке 5 представлены возрастные изменения иммунных клеток, которые способствуют повышению восприимчивости к COVID-19 у лиц старше 60 лет [Zheng Y., 2020].

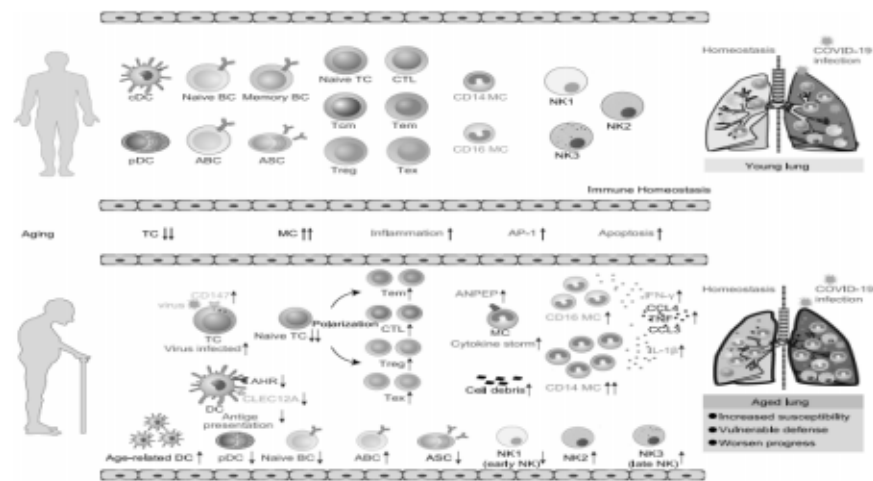


Figure 5. Aging reprograms human immune cell landscape, and increases the susceptibility and vulnerability of COVID-19. Schematic illustrating the key innate and adaptive immune functional alterations identified in PBMCs influenced by aging and COVID-19. Young healthy individuals maintain homeostasis in immune system which could timely eliminate pathogen. Aging leads to the increase of monocytes (MCs) and the decrease of T cells (TCs) in the immune system. Aging promotes the polarization of TCs from naive and memory to effector, exhausted and regulatory subtypes and increases the numbers of late natural killer (NK) cells, age-associated B cells, inflammatory MCs, and dysfunctional dendritic cells (DCs). Moreover, aging induces increased expression of genes related to SARS-CoV-2 susceptibility, suggesting increased susceptibility in the elderly. Importantly, aging induces DCs to lose the antigen-presenting ability, and turn to an inflammatory state. Together, a dysregulated immune system and increased expression of genes associated with SARS-CoV-2 susceptibility may at least partially account for COVID-19 vulnerability in the elderly.

Рисунок 5. Возрастные изменения иммунных клеток у лиц старше 60 лет.

К процессам, модулирующим старение относятся воспаление, апоптоз, окислительный стресс, накопление повреждений в ДНК, дисрегуляции клеточного цикла и нарушение функции митохондрий, потерю физической формы и повышенную слабость [Vellas C. et al., 2020; López-Otín C. et al., 2013]. Тяжелое течение COVID-19 у лиц старше 60 лет определяется именно совокупностью этих процессов в сочетании с развитием хронических обменных, метаболических и деструктивных воспалительных процессов [Wirth R. et al., 2021].

При заражении коронавирусом также может отмечаться повышение восприимчивости к другим инфекционным агентам, что возможно связано с активностью или, наоборот, подавлением экспрессии генов, образующих геронтом, и со снижением сопротивляемости иммунной системы у пожилых людей [Fernandes M. et al., 2016; Perrotta F. et al. 2020]. Основой хронического воспаления, определяющего старение, является комплекс данных процессов [Bektas A. et al., 2018].

Следует еще раз обратить внимание, что главные рецепторы для SARS-CoV-2 — CD26 и ACE-2 в стареющих клетках интенсивно активируются и, как следствие, легче связываются с вирусом. Имеется мнение, что основная причина иммунного истощения у людей пожилого и старческого возраста является укорочение теломер в самих вирус-специфических Т-клетках, которые регулируют фенотип относящийся к старению клеток [Fuellen G. et al., 2020; Peng Y. et al., 2020]. К числу данных клеток относят Т-лимфоциты, которые экспрессируют CD38+DR+, CD16+ активированные NR-клетки, а также CD4+ Т-клетки центральной и эффекторной памяти [Vabret N. et al., 2020; Westmeier J. et al., 2020].

К ряду факторов, которые способствуют тяжелому течению заболевания и летальному исходу при новой коронавирусной инфекции, относят сокращение содержания CD3+, CD8+ и CD4+ - лимфоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов в периферической крови, увеличение уровня таких показателей как СРБ, провоспалительные цитокины, количество лейкоцитов в крови [Frater J. L. et al., 2020; Henry B. M. et al., 2020].

Доказана взаимосвязь между активностью NLRP3-инфламмосомы и секрецией провоспалительных цитокинов (интерлейкина 1, 6 и 8, фактора некроза опухоли)[Goldberg E. L., Dixit V. D., 2015], причем они являются показателями тяжести патологического процесса.

Также важным считается связь между микробиотой кишечника и легких, которая поддерживает постоянство в иммунной системе и препятствует развитию заболеваний [Aktas B. et al., 2020]. Нарушение данной взаимосвязи утяжеляет

течения новой коронавирусной инфекции. С увеличением возраста многообразие в микрофлоре кишечника сокращается, что приводит к возникновению дисбактериоза. Данные изменения провоцируют увеличение проницаемости кишечника, что может привести к переносу коронавируса из легких в кишечник через кровеносную и лимфатическую системы и вызвать поражение SARS-CoV-2 желудочно-кишечного тракта [Villapol S., 2020].

Также на тяжесть течения COVID-19 неблагоприятно влияет присоединение вторичной бактериальной инфекции, что часто случается у лиц старше 60 лет в связи со снижением количества комменсалов и увеличением условно-патогенных бактерий в верхних дыхательных путях.

Выявлено, что женщины переносят заболевание в более легкой форме и реже с неблагоприятным исходом, чем мужчины в аналогичном возрасте. У людей в пожилом и старческом возрасте наблюдается та же тенденция. Данные особенности можно объяснить тем, что в патогенезе новой коронавирусной инфекции половые гормоны играют важную роль. В подтверждение этому R. A. Al-Lami и соавт. [Al-Lami R. A. et al., 2020] указывают, что возрастное снижение уровней половых гормонов влияет на тяжесть течения при COVID-19. К тому же, имеется суждение, что применение препаратов половых гормонов может снизить воспаление у людей пожилого и старческого возраста при заболевании, вызванном SARS-CoV-2.

У людей старше 60 лет важное влияние на тяжесть заболевания новой коронавирусной инфекцией оказывает значительное увеличение индекса массы тела (ИМТ). Лица гериатрического возраста с ИМТ >30, заболевали чаще и переносили коронавирусную инфекцию в более тяжелой форме, чем пациенты того же возраста с ИМТ в пределах нормы. В мире ожирение является показанием для немедленной госпитализации лиц при заболевании, связанном с вирусом SARS-CoV-2 [Dugail I., Amri E.-Z., Vitale N., 2020; Watanabe M. et al., 2020].

Тяжелое течение новой коронавирусной инфекции связано со следующими факторами:

- жировая ткань экспрессирует АПФ2, в следствии чего жировые клетки подвергаются прямому воздействию вируса SARS-CoV-2;
- липиды важны в жизненном цикле вируса SARS-CoV-2 и способствуют слиянию вирусной мембраны с клеткой хозяина;
- жировая ткань секретирует провоспалительные цитокины (интерлейкины 6 и 8, фактор некроза опухоли, что запускает непосредственно цитокиновый шторм;
- при ожирении учащается дыхание, в результате чего возникает гипоксия, утяжеляющая течение пневмонии при COVID-19;
- жировая ткань представляет собой резервуар, в котором размножается коронавирус;
- под воздействием нового коронавируса формируется окислительный стресс в следствии активации процессов перекисного окисления, что сочетается с повышением уровней жирных кислот в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы и гибелью клеток за счет выхода цитохрома C из митохондрий и активации каспазы 3 [Petrakis D. et al., 2020].

Наравне с избыточной массой тела недостаток мышечной массы и неполноценное питание являются одновременно причиной и следствием иммунной дисфункции. У пожилых и старческих пациентов с COVID-19, низкие уровни циркулирующих маркеров нутритивного статуса (например, альбумин, преальбумин, количество лимфоцитов) связаны с худшими исходами. Широко признано, что длительное госпитальное лечение, особенно пребывание в отделении интенсивной терапии, является общепризнанным фактором риска недостаточности питания и приводит к значительному снижению мышечной массы и силы и общего физического состояния. Четко описано, что после заражения SARS-CoV-2 интенсивное воспаление может усугубить катаболические процессы. Эти явления могут усиливаться недостаточностью питания и в то же время коррелируют с наиболее длительным выздоровлением, нарушением физической

работоспособности и снижением качества жизни после пребывания в стационаре. [Landi F., 2022].

Доказано, что дефицит витамина D влияет на ухудшение прогноза течения и исхода новой коронавирусной инфекции у людей в возрасте старше 60 лет. Опубликованы сведения об увеличении смертности от коронавирусной инфекции, связанном с SARS-CoV-2, наблюдающемся в северном полушарии, связанное с недостаточностью ультрафиолетового облучения. Показано, что витамин D способствует увеличению отношения АПФ2 к АПФ, тем самым усиливая гидролиз ангиотензина II и снижая последующую воспалительную реакцию цитокинов на патогены и повреждение легких [Громова О. А., Торшин И. Ю., Габдулина Г. Х., 2020].

### **1.6. Гуморальный иммунный ответ**

Гуморальный иммунный ответ — это ответ иммунитета человека против патогенов, реализующийся при помощи антител. Специфические антитела — это белковые молекулы, синтезируемые плазматическими клетками и действующие в крови и в прочих биологических жидкостях (слезная жидкость, слизь бронхов, носа, кишечника и прочих). Функциональной единицей гуморального иммунного ответа является В-лимфоцит. Основой гуморального иммунного ответа является активация лимфоцитов и их дифференцировка в антителообразующие плазматические клетки. Плазматические клетки нейтрализуют антиген, выступают в качестве опсонов (белков врожденной и адаптивной иммунной системы, которые облегчают фагоцитоз и лизис клеток путем “маркировки” антигена), активируют белки системы комплемента. Антитела являются секретируемыми эффекторными молекулами, продуцируемыми в виде пар тяжелых (H) и легких (L) цепей иммуноглобулина из клеток-предшественников и имеют различные гистотипы (например, относительно SARS-CoV-2 это IgM, IgG, IgA) [Супрун Е. Н., 2014].

Молекулы иммуноглобулинов состоят из легких (L) и тяжелых (H) белковых цепей. Названия цепей связано с их молекулярной массой: масса легкой цепи 25



кДа, тяжелой цепи – 50 кДа. Легкая L-цепь состоит из двух изотипов –  $\kappa$  (каппа) или  $\lambda$  (лямбда). Разделение связано с отличием аминокислот в их постоянных участках. Оба изотипа могут быть в разных классах иммуноглобулинов, но 1 молекула Ig содержит только 1 тип L (легкой) - цепи. Тяжелые H-цепи отличаются в иммуноглобулинах и позволяют относить их к конкретному классу: IgG имеют  $\gamma$  - цепь (гамма), IgA --  $\alpha$  - цепь (альфа), IgM -  $\mu$  - цепь (мю), IgD -  $\delta$  - цепь (дельта), IgE -  $\epsilon$  - цепь (эпсилон). В состав молекулы иммуноглобулина входит несколько одинаковых L- и H- цепей [Супрун Е. Н., 2014].

В обеих цепях молекул иммуноглобулинов различают C- постоянные и V - переменные области. Домены (глобулярные структуры) содержатся во всех областях. Легкая цепь состоит из одного переменного домена и одного константного домена. Тяжелая цепь состоит из одного переменного домена и трех или более константных доменов. За связывание с антигеном отвечают переменные области. Константные отрезки отвечают за другие функции антител. Комплементарность иммуноглобулиновых молекул определяют гиперпеременные участки, относящиеся к регионам, находящимся в доменах L- и H- цепях, формирующие паратоп - активный центр молекулы антитела. Он связывается с отдельной антигенной детерминантой -эпитопом. Сила связывания одного активного центра молекулы иммуноглобулина (паратоба) с одним эпитопом получила название «аффинность» антитела. Количество активных центров в одной молекуле антитела или антигена, участвующих во взаимодействии – это и есть их валентность. Прочность связывания всей молекулы иммуноглобулина (активных центров) с поливалентным антигеном называется «авидность», которая пропорциональна аффинности и валентности антигена и антитела. Между CH1 и CH2 доменами тяжелой цепи имеется шарнирный отрезок молекулы антитела, чувствительный к протеолитическим ферментам, а именно к папаину, пепсину, трипсину. При соединении антитела и антигена его форма меняется [Кондратенко И. В., Бологов А. А., 2018].

Под действием папаина молекула IgG в шарнирной подвижной области расщепляется на два фрагмента, связывающих антиген (Fab-фрагмента) и один

кристаллизующийся фрагмент (Fc-фрагмент). 2 идентичных Fab-фрагмента содержат активные центры антитела и отвечают за соединение антигена. СH2 домен Fc-фрагмента Ig активирует комплемент по классическому пути, а СH3 домен может соединяться с Fc-рецепторами лейкоцитов и других клеток. Fc-фрагмент гарантирует проникновение IgG сквозь плаценту [Генералов И. И., Новиков Д. К., Железняк Н. В., 2020].

Молекула иммуноглобулина класса IgG состоит из 4 полипептидных цепей: 2 Н- и 2 L- цепей соединенных между собой дисульфидными связями [Кондратенко И. В., Бологов А. А., 2018]. Строение иммуноглобулина класса IgG, представлено на рисунке 6.

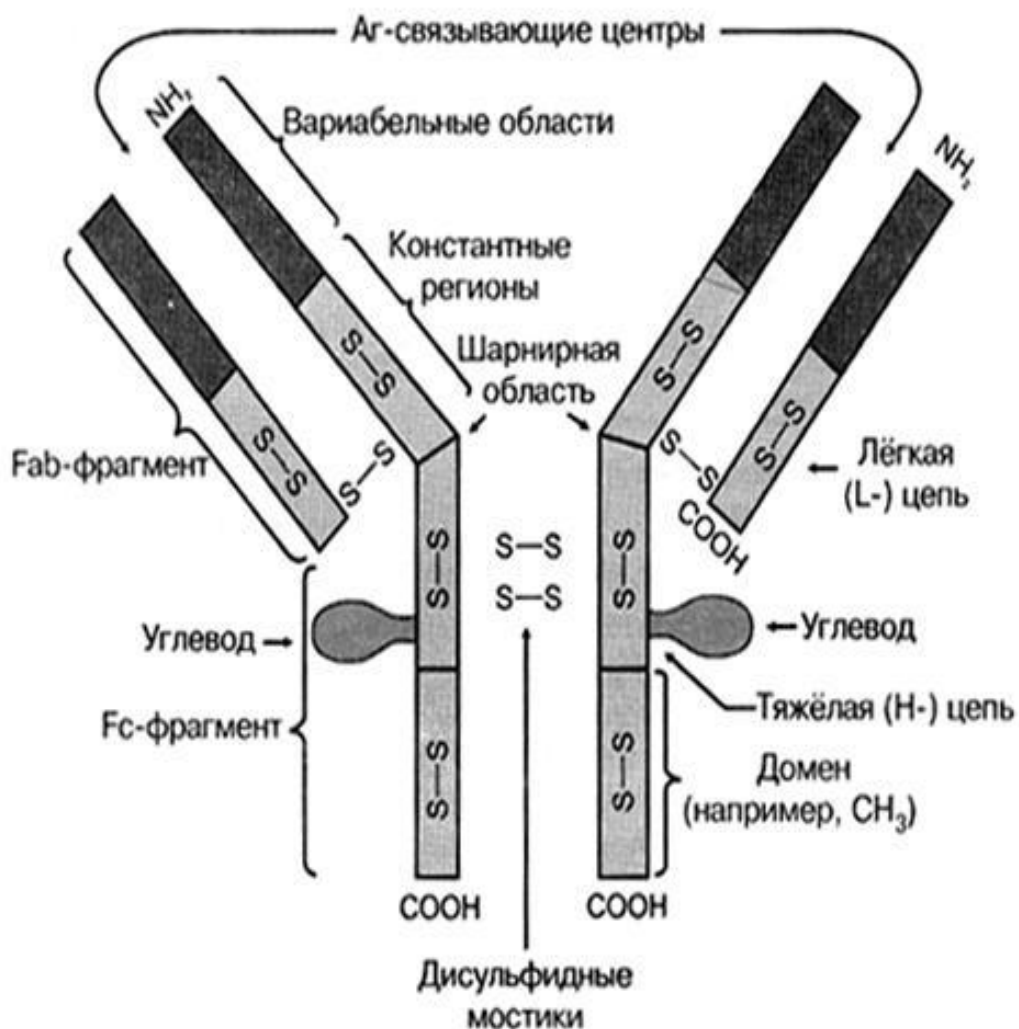


Рисунок 6. Строение IgG.

Молекулярная масса IgG около 150 кДа, концентрация в сыворотке от 8 до 12 г/л (в среднем примерно 10 г/л). IgG является двухвалентным за счет 2 одинаковых антигенсвязывающих сайтов. По строению H-цепей существует четыре подкласса IgG. Подкласс IgG1 составляет около 65% от общего IgG. Его основная функция в иммунном ответе - защитная. IgG2 направлен против полисахаридных антигенов и обеспечивает иммунную защиту против капсульных бактерий. IgG4 участвуют в аллергических реакциях. Антитела класса IgG преобладают при вторичном иммунном ответе. Они обладают максимальной аффинностью. Так же IgG активирует систему комплемента по классическому пути и является эффективным опсономом, активируя фагоцитоз. Только IgG способны проникать через плаценту; участвуя тем самым в защите от инфекций плода и новорожденных [Кондратенко И. В., Бологов А. А., 2018].

Иммуноглобулины класса IgM относятся к звену первичного иммунного ответа. Антительный рецептор класса IgM находится на мембранах В-лимфоцитов. IgM образован 5 одинаковыми субъединицами, каждая из которых идентична по строению с молекулой IgG, связанных дисульфидными связями через соединительную J-цепь. Конечная пентамерная молекула IgM содержит десять идентичных антигенсвязывающих участков, имеет молекулярную массу примерно 900 кДа. В следствие этого IgM обладает высокой авидностью, при относительно низкой аффинности. [Генералов И. И., Новиков Д. К., Железняк Н. В., 2020].  
Строение иммуноглобулина класса IgM, представлено на рисунке 7

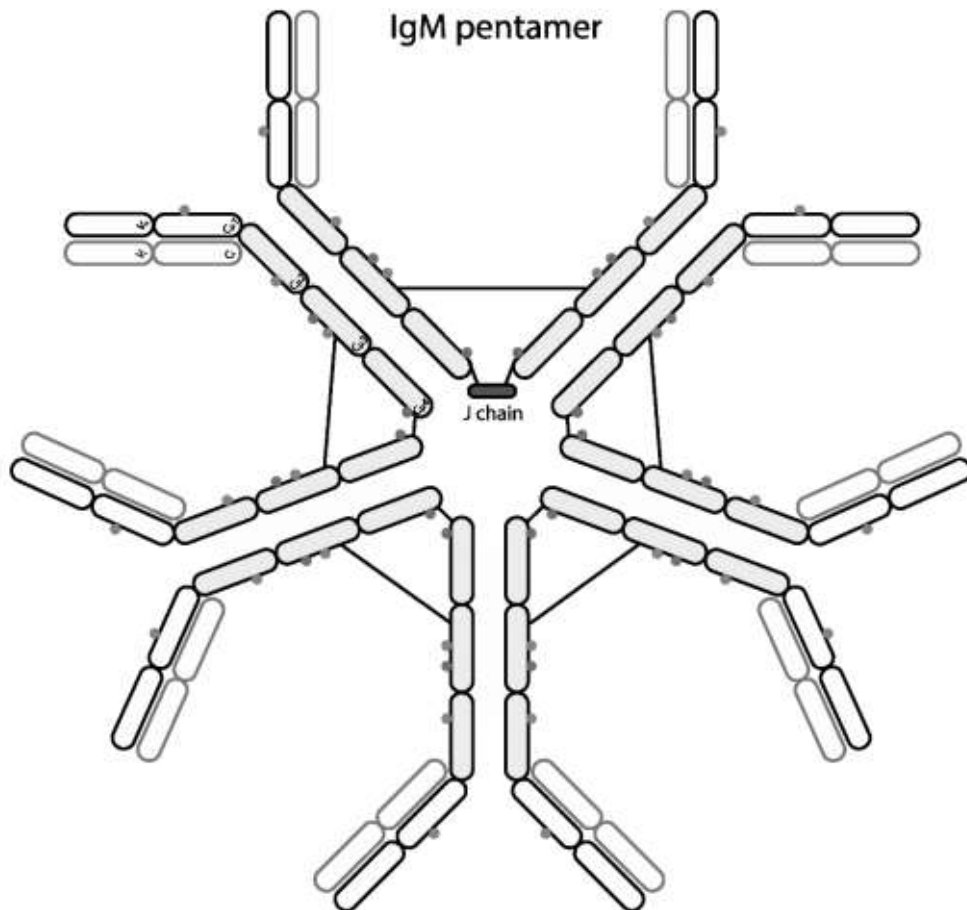


Рисунок 7. Строение иммуноглобулинов класса М.

Сывороточная концентрация IgM : 0,8 - 1,5 г/л. IgM обеспечивает первичную защиту от вирусов и бактерий, участвует в агглютинации микроорганизмов, активирует комплемент по классическому пути. Помимо этого IgM обладает функцией опсонина, стимулируя фагоцитоз.

IgA присутствует в биологических жидкостях и выделениях из слизистых (слюне, слезной жидкости, молоке, крови, содержимом желудочно - кишечного тракта, отделяемом дыхательных, мочевыводящих и половых путей) являясь секреторным иммуноглобулином, обеспечивает местный иммунитет. Молекулярная масса IgA составляет 350 кДа. Сывороточная концентрация IgA - 1,0-4,0 г/л. Каждая молекула секреторного IgA представляет собой димер или тример легких и тяжелых цепей, связанных воедино J-цепью, с присоединенным к ним секреторным компонентом. Секреторный компонент обеспечивает транспорт молекулы IgA через эпителиальные клетки слизистых в биологические жидкости.

Часть IgA находится в крови, обычно в мономерной форме (мол. масса около 170 кДа). Существует два подкласса иммуноглобулина А – IgA1 и IgA2. Секреторные IgA, будучи антителами, препятствуют адгезии микроорганизмов к эпителию слизистых оболочек, опсонизируют микробные клетки, усиливают фагоцитоз, активируют комплемент по альтернативному пути [Генералов И. И., Новиков Д. К., Железняк Н. В., 2020]. Строение сывороточного и секреторного иммуноглобулинов класса А представлено на рисунке 8.

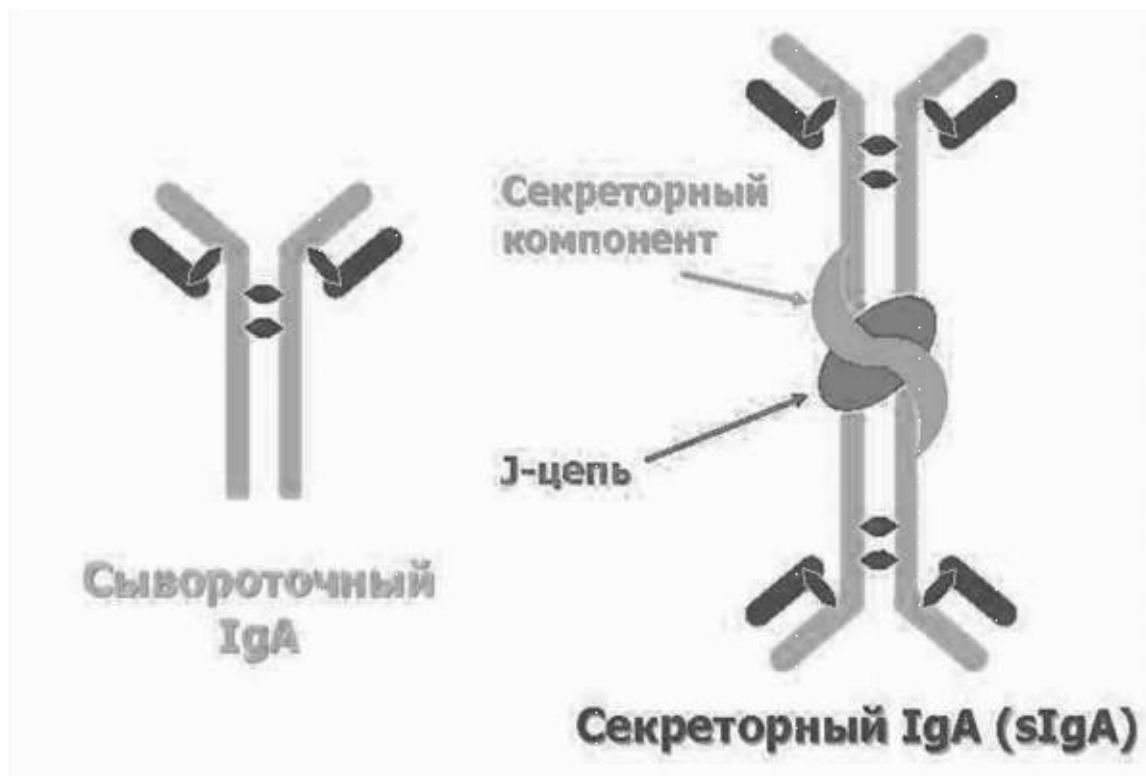


Рисунок 8. Строение сывороточного и секреторного иммуноглобулинов класса А.

### 1.7. Гуморальный иммунный ответ на SARS-CoV-2

Антитела являются ключевыми иммунными эффекторами, обеспечивающими защиту от патогенных угроз, в том числе от SARS-CoV-2 [Chen Y. et al., 2020]. Реакция антител на первоначальную инфекцию может снизить вероятность реинфекции. При первом заражении система антител может научиться лучше распознавать патоген в процессе клонального отбора клеток и их соматической мутации (SHM), а затем производить усовершенствованные варианты антител, которые понижают риск заражения, чтобы в будущем бороться

с патогеном. Время начала синтеза данных антител индивидуально и колеблется от 7 до 14 дней. Оценка активного В-клеточного (гуморального) иммунитета проводится по наличию или отсутствию антител класса IgG к коронавирусной инфекции [Valdez-Cruz N.A., García-Hernández E., Espitia C. et al., 2021; Milne G., Hames T., Scottony C. et al., 2021].

По данным исследования Yang J. и соавторов [Yang J. et al., 2020] был обнаружен повышенный уровень RBD-специфических антител в сыворотке крови пациентов с COVID-19. Они показывают, что несколько иммунных путей и Т-лимфоциты CD4 участвуют в индукции ответа вакцинных антител и подчеркивается важность рекомбинантных вакцин против SARS-CoV-2.

Однако сведений о длительности и напряженности постинфекционного и поствакцинального иммунитета в отношении SARS-CoV-2 недостаточно по настоящее время. По данным литературы, после заражения вирусом SARS-CoV-1 количество антител остается высоким в течение 4–5 месяцев, а затем постепенно снижается в течение следующих 2–3 лет [Wu L-P., Wang N-C., Chang Y-H. et al., 2007]. Период персистенции нейтрализующих антител против SARS-CoV-2 не определен; есть данные, что они сохраняются до 40 дней с момента появления симптомов COVID-19 [Zhao J., Yuan Q., Wang H. et al. 2020.], а согласно семнадцатой версии ВМР от 14.12.2022 г. они циркулируют не менее 3 месяцев. В научной литературе отсутствуют сведения о том, что наличие антител к вирусу SARS-CoV-2 гарантирует защиту от повторного заражения. Есть данные, что уровни антител класса G против SARS-CoV-2 коррелируют с тяжестью симптомов. [Piccoli L., Park Y. J., Tortorici M. A., et al., 2020].

Согласно исследованию Крюкова Е. В. и его коллег у реконвалесцентов формируется постинфекционный иммунитет с 30-х суток. Пожилой возраст ассоциировался с более выраженной продукцией IgG к S-белку SARS-CoV-2, преимущественно это отмечено у пожилых женщин. Среднетяжелое и тяжелое течение характеризуется более высокими концентрациями IgG к S-белку SARS-CoV-2. Масса тела, дни оксигенотерапии, гипертермии, объем поражения легочной ткани и уровень С-реактивного белка коррелируют с концентрацией IgG к S-белку

SARS-CoV-2. Применение глюкокортикоидов характеризуется наличием более высокой концентрации IgG к S-белку SARS-CoV-2 до 6 месяцев, имеется дозозависимый эффект применения препаратов данной группы [Крюков Е.В., Салухов В.В., Котив Б.Н., и др. 2022].

Согласно исследованию Топтыгиной А. П. и ее соавторов специфический клеточный и гуморальный иммунитет формируется у переболевших COVID-19 и сохраняется многие месяцы. Среди обследованных переболевших выявлены лица, у которых не было антител, но был высокий клеточный иммунитет, и наоборот, были высокие антитела и отсутствовал клеточный иммунитет. Но среди переболевших не выявлено лиц без специфического ответа на S-белок вируса SARS-CoV-2. Обнаружено 4 варианта сочетания уровней специфического гуморального и клеточного иммунитета к S-белку вируса SARS-CoV-2 указывающие на независимое формирование и поддержание этих звеньев иммунитета. [Топтыгина А.П., Семикина Е.Л., Закиров Р.Ш. и др., 2022].

Согласно сведениям, опубликованным во ВМР по профилактике и диагностике COVID-19 от 14 декабря 2022 года антитела класса IgA формируются и определяются чаще всего через двое суток от начала заболевания, достигая максимума через две недели и длительно сохраняются. Антитела класса IgM выявляются приблизительно с седьмого дня от начала инфекционного заболевания, достигая максимального уровня и сохраняются более двух месяцев. Примерно с третьей недели, возможно и раньше, детектируются IgG. Отличительное свойство гуморального ответа на SARS-CoV-2 - это незначительное время между появлением иммуноглобулинов классов М и G, а вполне вероятно и их одновременное формирование.

С помощью определения в периферической крови антител к SARS-CoV-2 можно определить различные фазы инфекционного процесса:

- серонегативная фаза: антитела могут не детектироваться первично, но возможно их определение через несколько дней

- активная фаза: при детекции положительного уровня иммуноглобулинов класса А и/или иммуноглобулинов класса М в одном образце / или значительное нарастания в парных сыворотках уровня иммуноглобулинов класса G, взятых с интервалом от двух до четырех недель;

- фаза реконвалесценции: обычно концентрация Ig А и Ig М существенно снижаются (в два- четыре раза) во время выздоровления, при сохраняющемся уровне Ig G через 2 недели после курса лечения и более продолжительное время;

- перенесенная инфекция: циркуляция Ig G без роста уровня в парных сыворотках, IgА и IgМ не определяются.

Выявление Ig G к SARS-CoV-2 спустя 28 дней после иммунопрофилактики дает возможность выявить поствакцинальный иммунитет.

Так же согласно семнадцатой версии ВМР по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции в нашей стране определение уровня антител к белкам SARS-CoV-2 рекомендуется:

- в качестве дополнительного метода диагностики острой инфекции (с учетом серонегативного периода) при невозможности исследования мазков методом ПЦР;

- для подтверждения перенесенного COVID - 19;

- для подтверждения наличия поствакцинального иммунитета;

- для отбора потенциальных доноров иммунной плазмы.

### **1.8. Сравнительная оценка иммунобиологических лекарственных препаратов против SARS-CoV-2, применяемых у лиц старшей возрастной группы.**

В настоящее время разработана серия иммунобиологических препаратов для специфической профилактики COVID-19. Созданные вакцины базируются на разных принципах. Во время проведения исследования в нашей стране были



разрешены к применению вакцины «Гам-КОВИД-Вак», «ЭпиВакКорона», «Спутник Лайт», «КовиВак».

1. Гам-КОВИД-Вак (Спутник V). Комбинированная векторная вакцина, разработанная с превентивной целью против инфекции, вызываемой SARS-CoV-2 (первая в мире зарегистрированная вакцина против коронавируса). Разработана НИЦ эпидемиологии и микробиологии имени Н. Ф. Гамалеи.

2. Гам-КОВИД-Вак-Лио, созданный в виде лиофилизата. Комбинированная векторная вакцина, разработанная с превентивной целью против инфекции, вызываемой SARS-CoV-2. Разработана НИЦ эпидемиологии и микробиологии имени Н. Ф. Гамалеи.

3. Спутник Лайт - первый компонент вакцины «Спутник V» (рекомбинантный аденовирус человека 26 серотипа; создан на базе НИЦ эпидемиологии и микробиологии имени Н. Ф. Гамалеи.

4. ЭпиВакКорона. Вакцина на основе пептидных антигенов для профилактики COVID-19. Производитель - ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора

5. КовиВак. Вакцина коронавирусная инактивированная цельновирионная концентрированная очищенная, производитель - ФГБНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН».

Все перечисленные вакцины разного типа. Вакцины «Спутник V» и Спутник Лайт произведены на платформе аденовирусных векторов человека. С данными вирусами люди контактируют в течение многих веков.

В ИБЛП «Спутник V» впервые среди иммунных препаратов против SARS-CoV-2 было использовано гетерогенное бустирование, базирующееся на двух разных векторах для двух инъекций в процессе вакцинации. «Векторы» - это носители, способные доставлять генетический материал из другого вируса внутрь клетки. В то же время генетический материал аденовируса, вызывающего инфекцию, ликвидируется. Его место занимает генетический материал с кодом

протеина от другой вирусной частицы, в частности, от шипа коронавируса. Данный элемент безопасен для организма. Компонент способствует стимуляции иммунной системы, следовательно, синтезу антител, оказывающих протекцию от заболевания. Логистическим подходом для ускорения создания новых вакцин, путем модификации исходного вектора-носителя генетическим материалом из новых появляющихся вирусов, служит технологическая платформа векторов на основе аденовирусов. Подобные ИБЛП вызывают сильную иммунную реакцию у человека [<https://sputnikvaccine.com/rus/about-vaccine>].

ЭпиВакКорона – пептидная вакцина, представляющая собой химически синтезированные антигены белка S вируса SARS-CoV-2, конъюгированные с протеином-носителем и адсорбированные на гидроксиде алюминия, являющегося адьювантом.

КовиВак - инактивированная цельновирионная вакцина, представляющая собой очищенную концентрированную суспензию SARS-CoV-2 штамм «AYDAR-1», синтезируемую посредством репродукции в перевиваемой культуре клеток линии Vero, который инактивирован бета-пропиолактоном.

У пациентов 60 лет и старше на момент проведения исследования были разрешены к применению вакцины «Гам-КОВИД-Вак», «ЭпиВакКорона», «Спутник Лайт», остальные ИБЛП применялись у лиц с 18 до 60 лет. Возрастные ограничения по применению вакцин у людей старших возрастных групп будут в дальнейшем корректироваться по мере проведения новых клинических исследований и публикации полученных данных в литературе.

Проводить вакцинацию против новой коронавирусной инфекции на момент исследования следовало без учета данных гуморального иммунитета, поскольку по настоящее время нет утвержденного маркера (определенной протективной концентрации антител). Все еще проводится разработка данного параметра.

Производители вышеперечисленных вакцин заявляли о формировании как гуморального, так и клеточного иммунитета в ответ на введение ИБЛП.

Эффективность вакцины «Спутник V» у людей старше 60 лет составляла более 90%, в целом - 97,6%. Аналогичный показатель однокомпонентной вакцины «Спутник Лайт» - 79,4% [Jing Y. et al., 2020]. Эти результаты основаны на клинических испытаниях, подробно описанных в статье, опубликованной в журнале “Lancet”.

Иммунологическая эффективность вакцины ЭпиВакКорона была заявлена как 100% [Пузин С. Н., Шургая М. А., Одебаева Р. О., 2018]. Но это лишь данные, опубликованные на сайте Российской газеты. Данных о профилактической эффективности не было, как и научных публикаций об иммунологической эффективности данной вакцины.

Данные по эффективности вакцины КовиВак не были опубликованы.

Противопоказания к введению всех вышеперечисленных ИБЛП одинаковы: гиперчувствительность к компонентам вакцины, наличие тяжелых аллергических реакций в анамнезе, острые инфекционные и соматические болезни, обострение хронической патологии (возможно введение вакцины через 2-4 недели после реконвалесценции или ремиссии). При легких ОРВИ, острых кишечных инфекциях иммунопрофилактику осуществляют по достижении нормальной температуры тела. Противопоказаниями также являются беременность и период грудного вскармливания, возраст до 18 лет в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности у данных групп. Противопоказаниями для введения второго компонента ИБЛП являются тяжелые поствакцинальные осложнения (тяжелые генерализованные аллергические реакции, судорожный синдром, повышение температуры выше 40 °С, анафилактические реакции и т.д.) на первое введение препарата [<https://sputnikvaccine.com/rus/about-vaccine>].

С предельной осторожностью необходимо прививать лиц с хронической патологией печени и почек, дисфункцией эндокринной системы (сахарный диабет, метаболический синдром), тяжелыми заболеваниями системы гемопоеза, эпилепсией, инсультами и другими заболеваниями ЦНС, болезнями системы кровообращения (в анамнезе инфаркт миокарда, миокардит, эндокардит,

перикардит, ИБС), иммунодефицитами, аутоиммунными заболеваниями, легочной патологии (астме и ХОБЛ), с аллергическими реакциями, атопией, экземой, злокачественными новообразованиями. Индукция иммунной системы у данного контингента может способствовать обострению основного заболевания. В инструкции по применению вакцины «Ковивак» так же указано, что необходимо с осторожностью проводить вакцинацию лицам с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (при синдроме мальабсорбции и т.п.).

Все отечественные вакцины, применяемые в 2021 году, были предназначены строго для внутримышечного введения – в дельтовидную мышцу плеча или в латеральную широкую мышцу бедра. Интервал между введением двухкомпонентных вакцин: Гам-Ковид-Вак - 3 недели, ЭпиВакКорона - не менее 14-21 дня, КовиВак - 14 дней.

По данным ВОЗ на июль 2021 года за пределами Российской Федерации следующие вакцины против COVID-19 соответствовали необходимым критериям безопасности и эффективности [<https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines>].

1. AstraZeneca/Oxford - двухдозная векторная вакцина (вектор- аденовирус). Вводится внутримышечно, интервал между введениями от 8 до 12 недель. Предназначена для иммунизации лиц в возрасте 18 лет и старше, в том числе пожилых людей в возрасте от 65 лет.

2. Johnson and Johnson/Janssen - векторная однодозная вакцина (вектор - аденовирус). Вводится внутримышечно. Рекомендуется применять ее для иммунизации лиц от 18 лет.

3. Moderna Biotech/Moderna - инкапсулированная вакцина на основе мРНК в липидных наночастицах (LNP), двухдозная, рекомендуется интервал между введениями двух доз 28 дней. Предназначена для иммунизации лиц от 18 лет.

4. Pfizer/BionTech- вакцина на базе мРНК, требуются две дозы, которые ВОЗ рекомендует вводить с интервалом от 21 до 28 дней. Данная вакцина подходит для использования лицами в возрасте 12 лет и старше.

5. Синофарм (Sinopharm)/ВІВР - инактивированная вакцина против COVID-19, разработанная Национальной фармацевтической группой «Синофарм» (Китай). Стратегическая консультативная группа экспертов ВОЗ по иммунизации (СКГЭ) рекомендует применять вакцину ВІВР двумя дозами путем внутримышечной инъекции. ВОЗ рекомендует соблюдать 3-4-недельный интервал между первой и второй дозами. Применяется препарат в возрасте 18 лет и старше.

6. Sinovac/Sinovac-CoronaVac(Китай) - инактивированная вакцина против COVID-19. СКГЭ рекомендует внутримышечное введение двух доз вакцины с интервалом 2–4недели для иммунизации лиц от 18лет [Liu W., 2020].

В настоящее время на этапе разработки находится еще более 200 вакцин-кандидатов.

В России наиболее интересны были следующие ИБЛП, которые находились на разных стадиях разработки:

-мукозальная вакцина против новой коронавирусной инфекции в форме жевательных таблеток и пастилы. Над данным препаратом изыскательские работы ведет 48-й Центральный НИИ Минобороны, который ранее принимал участие в создании вакцины «Спутник V» совместно с НИЦ имени Гамалеи.

-Институт иммунологии, подведомственный Федеральному медико-биологическому агентству зарегистрировал в апреле 2021 года комбинированное лекарственное средство против SARS-CoV-2 в форме назального спрея или раствора для ингаляций.

-Институт экспериментальной медицины (Санкт-Петербург) работает над созданием мукозальной вакциной в виде кисломолочного продукта. При создании вакцины от новой коронавирусной инфекции участок синтезированного генома SARS-CoV-2 встраивается в геном бактерии. Вследствие этого бактерией

вырабатывается протеин коронавируса, который обеспечивает иммунную реакцию. В то же время при использовании мукозальной вакцины на слизистой оболочке, которую можно назвать «воротами» инфекции, формируется другой класс антител, по сравнению с реакцией на парентеральное введение – иммуноглобулины класса А (IgA).

Все три вышеперечисленные ИБЛП очень перспективны, так как не требуют инъекционного введения препаратов, и, следовательно, специальных условий для их введения.

31 марта 2022 года получила регистрационное удостоверение назальная вакцина Гам-КОВИД-Вак (торговая марка «Спутник V»). Создатели ИБЛП советуют применять назальную форму препарата дополнительно после внутримышечного введения вакцины «Спутник V». Данный препарат направлен на создание местного иммунитета при вдыхании. [стопкоронавирус.рф]

Таким образом, в настоящее время разработан ряд иммунобиологических препаратов для специфической профилактики против новой коронавирусной инфекции. Созданные вакцины базируются на разных принципах. Несомненно, важным превентивным мероприятием от инфицирования и развития постинфекционных осложнений, в том числе сосудистого генеза, как у всего населения, так и представителей старшего поколения остается вакцинопрофилактика. Важной перспективой является проведение сравнительной оценки эффективности и безопасности разных видов вакцин у людей старшей возрастной группы.

## **Заключение**

Таким образом, из приведенного обзора литературы следует, что сведений об особенностях гуморального иммунного ответа, длительности и напряженности постинфекционного и поствакцинального иммунитета в отношении SARS-CoV-2 недостаточно по настоящее время. Требуется более глубокое изучение данного

вопроса, особенно у лиц пожилого и старческого возраста, как группы наибольшего риска по частоте и тяжести данного заболевания.

Так же недостаточно изучено влияние вакцинации и уровней антител на течение и исход новой коронавирусной инфекции, в том числе у лиц старше 60 лет. Понимание данных вопросов позволит прогнозировать течение и исход заболевания, что в свою очередь поможет в выборе тактики лечения у лиц с новой коронавирусной инфекцией. Изучение иммунного ответа на новую коронавирусную инфекцию и вакцинопрофилактику COVID-19 -важнейшие задачи современности, без решения которых невозможна победа над пандемией

## Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Материалы исследования

Клинической базой для проведения нашего исследования стало Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская многопрофильная больница № 2».

Данная работа является ретроспективным клинико-биологическим исследованием, включающим анализ медицинских документов 296 человек, поступивших в медицинскую организацию в 2021 году с диагнозом U 07.1 «Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID - 19, вирус идентифицирован» (180 женщин и 116 мужчин, средний возраст составил 66,0 ( $\pm 15,4$  лет), медиана возраста 68 (58,0;80,0).

Характеристика по возрастным группам: контрольная группа (лица моложе 59 лет) – 83 человека, средний возраст 46,5 $\pm$ 9,8 лет; медиана возраста 49,0 (39,5; 54,8) лет, количество лиц с неблагоприятным исходом 8 (9,5%); минимальный возраст в данной группе 21 год. Основная группа была разделена на 2 подгруппы: лица в возрасте 60-74 года – 119 человек, медиана возраста 67,0 (64,0; 72,0) лет, средний возраст 67,6 $\pm$ 4,4 лет, количество лиц с неблагоприятным исходом 19 (16,0 %); лица старше 75 лет – 94 человека, средний возраст 83 $\pm$ 4,4 года, медиана возраста 83,0 (80,0; 85,0) лет, количество лиц с неблагоприятным исходом 34 (35,7%); максимальный возраст в данной группе 93 года.

В момент госпитализации, с участием специалистов соответствующих профилей, проводился полный комплекс общеклинических исследований, включающий в себя сбор анамнеза (в том числе документально подтвержденных сведений об иммунизации против SARS-CoV-2).

На основании данных медицинских документов лица были разделены на 2 группы: вакцинированные (19,3% - 57 человек), и не вакцинированные (80,7% - 239 человек). В свою очередь вакцинированные были разделены на подгруппы в зависимости от времени, прошедшего от завершения вакцинации (1 группа- до 30



дней, 2 группа- 31-180 дней, 3 группа- более 180 дней) и по примененным ИБЛП («Гам-КОВИД-Вак», «ЭпиВакКорона», «Спутник Лайт», «КовиВак»).

На основании проведенных лабораторных исследований количественного определения уровня антител IgG к спайковому (S) белку SARS-CoV-2 лица были разделены на 2 группы: с отрицательным результатом (0-49,9 ед/мл) и положительным результатом (>50 ед/мл).

Основная группа дополнительно делилась на подгруппы для решения каждой поставленной задачи исследования: по длительности пребывания в стационаре от момента госпитализации до выписки (пребывание в стационаре до 14 дней и более 15 дней), по пребыванию пациентов в реанимации, по исходу заболевания (выписка и летальный исход). Более подробно данные описаны в соответствующих главах настоящей работы.

Общими для всех изучаемых задач критериями исключения явились: пациенты с признаками респираторной инфекции, с неподтвержденным возбудителем; лица с документально неподтвержденными сведениями об иммунизации против новой коронавирусной инфекции; люди с аутоиммунными заболеваниями, врождёнными иммунодефицитными заболеваниями, ВИЧ-инфекцией.

### **Методы исследования**

Всем пациентам при поступлении в стационар проводили определение наличия РНК коронавируса SARS-CoV-2 в мазках со слизистой оболочки носо- и ротоглотки методом Real-Time PCR и количественное определение уровня антител IgG к спайковому (S) белку SARS-CoV-2.

## **Определение наличия РНК коронавируса SARS- CoV-2 в мазках со слизистой оболочки носо- и ротоглотки методом ПЦР**

Принцип метода основан на выделении нуклеиновых кислот из пробы совместно с заранее внесённым внутренним контрольным образцом (ВКО) и осуществлении реакции обратной транскрипции и амплификации выбранного фрагмента рибонуклеиновой кислоты с определением продуктов ПЦР в режиме реального времени.

Преаналитический этап исследования осуществлялся согласно "МР 3.1.0229-21. 3.1. Профилактика инфекционных болезней. Рекомендации по организации противоэпидемических мероприятий в медицинских организациях, осуществляющих оказание медицинской помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) (подозрением на заболевание) в стационарных условиях.":

Взятие материала из ротоглотки. Мазок брали сухим стерильным зондом. Язык прижимали шпателем. Вращательными движениями зондом поочередно обрабатывали поверхности миндалин, небных дужек и на уровне язычка задней стенки глотки. Необходимо было исключить касания слизистых щек, языка, десен, губ.

Взятие материала из полости носа. Мазок брали сухим стерильным зондом. Зонд вводили легкими движениями в полость носа по наружной стенке на глубину 2 - 3 см до нижней носовой раковины, затем слегка опускали вниз, вводили в нижний носовой ход, производя вращательные движения, удаляли вдоль наружной стенки полости носа.

Мазки со слизистой оболочки носоглотки и ротоглотки после собирали в одну пробирку. Исследуемый материал, забранный с помощью одноразовых стерильных зондов, переносили в пробирку с транспортным раствором (Вектор-Бест), тщательно перемешивали, остатки жидкости на зонде отжимали о стенки пробирки, зонд извлекали из пробирки и помещали в емкость для отходов класса В. Пробирку плотно закрывали, наклеивали штрих - код с индивидуальным

идентификационным номером на боковую поверхность микроцентрифужной пробирки вертикально, второй штрих - код наклеивали на заранее подготовленное направление. Направление регистрировали в ЛИС. Образцы, собранные на лечебных отделениях, устанавливали в одноразовый штатив, и незамедлительно доставляли в лабораторию в герметичных контейнерах.

На этапе приема проб в лабораторию материал проходил процедуру выбраковки проб. (Наличие штрих – кода с индивидуальным номером на пробирке, плотно закрытая крышка, достаточное количество материала для исследования, допустимые сроки доставки образца в лабораторию и соблюдение условий транспортировки пробы).

Подготовка компонентов набора- перед началом работы нагревали набор при температуре от 18 до 25 °С в течение получаса.

Аналитический этап исследования:

Последовательность действий:

1. Внесение образца в микроцентрифужную пробирку.
2. Лизис (при помощи лизирующего раствора фирмы Вектор-бест, Россия).
3. Экстракция - набор «РеалБест экстракция 100» или «ВекторБест Сорбитус» (Россия). Принцип действия состоит в температурной обработке пробы многокомпонентным лизирующим раствором, разрушающим комплекс нуклеиновых кислот с белками, с дальнейшим спиртовым осаждением нуклеиновых кислот на магнитные частицы, спиртовыми отмывками и последующей элюцией.
4. Постановка реакции ОТ-ПЦР в амплификатор CFX-96 (BioRad, США) с регистрацией флуоресценции в режиме реального времени. (Набор реагентов фирмы Вектор-Бест для выявления РНК SARS-CoV-2 методом ОТ-ПЦР в режиме реального времени «Реал Бест РНК SARS-CoV-2», Россия).

Постаналитический этап исследования:

Учёт результатов:

Принцип анализа основан на выделении из пробы нуклеиновых кислот совместно с предварительно внесённым внутренним контрольным образцом (ВКО) и проведении реакции обратной транскрипции и амплификации выбранного фрагмента РНК с определением продуктов ПЦР в реальном времени.

Вычислялся  $(Ct \text{ ВКО})_{\text{ср}}$  как среднее значение  $Ct \text{ ВКО}$  всех анализируемых образцов (включая ПКО и ОКО). Отбраковке подлежали значения  $Ct \text{ ВКО}$ , отличающиеся более чем на два значения  $(Ct \text{ ВКО})_{\text{ср}}$ . После отбраковки пересчитывались  $(Ct \text{ ВКО})_{\text{ср}}$  для оставшихся значений.

Анализируемый образец считался отрицательным (не содержащим РНК SARS-CoV-2), если для этого образца значение  $Ct$  по каналу «ROX» не определялся. Если для такого образца значение  $Ct \text{ ВКО}$  превышало значение  $(Ct \text{ ВКО})_{\text{ср}}$  более чем на два, следовательно результат по данному образцу не подлежал анализу и учёту как отрицательный. Необходимо было провести повторный анализ данного образца, начиная с этапа выделения РНК.

Анализируемый образец считался положительным, если для этого образца значение  $Ct$  по каналу «ROX» было меньше или равно сорока. Если для анализируемого образца определялось  $Ct$  больше сорока, проводились дополнительные исследования (исследование вновь забранного материала или исследование с использованием другого набора реагентов).

Случаев контаминации проб за все время проведения научного исследования не наблюдалось. Внутренние и внешние контроли качества работы отдела клинической микробиологии и ПЦР-диагностики лаборатории проводились своевременно и без ошибок.

После валидации полученных данных результаты выгружались в ЛИС «Ариадна», утверждались.

Возможные ошибки при проведении ПЦР-диагностики SARS- CoV-2:

1. Причины ложноотрицательных результатов- нарушение техники взятия биопробы, нарушение режима транспортирования и хранения биоматериала, вирусная нагрузка ниже, чем порог чувствительности набора реагентов, мутации вируса в детектируемых регионах.
2. Причины ложноположительных результатов- контаминация биоматериалом, содержащим вирус, контаминация ампликонами.

Полученные данные ПЦР- исследований были разделены на 2 группы: отрицательный результат (SARS-CoV-2 не обнаружен) и положительный результат (SARS-CoV-2 обнаружен). Отрицательный результат ПЦР- исследования являлся критерием исключения лиц из данного исследования.

### **Количественное определение уровня антител IgG к спайковому (S) белку SARS-CoV-2**

Исследование проводилось на базе лабораторного оборудования Abbott ARCHИТЕКТ™ 2000 (Abbott, США). Данный тест является автоматизированным двухступенчатым иммуноанализом для количественного определения антител IgG к SARS-CoV-2 в сыворотке и плазме крови человека на основе технологии хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах (СМІА).

Преаналитический этап исследования:

Образцы крови для иммунологического исследования получались при помощи венепункции вен локтевого сгиба в вакуумные пробирки с лития гепарином (в соответствии с ГОСТ-Р 53079.4-2008 «Технологии лабораторные клинические. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований.» Часть 4. Правила ведения преаналитического этапа).

На этапе приема проб в лабораторию материал проходил процедуру выбраковки проб. (Наличие штрих – кода с индивидуальным номером на пробирке, плотно закрытая крышка, гемолиз образца, явное микробное загрязнение или

грибковый рост, допустимые сроки доставки образца в лабораторию и соблюдение условий транспортировки пробы).

Далее проводилась регистрация материала и пробоподготовка, которая в себя включала обязательное центрифугирование образцов.

Подготовка компонентов набора- перед первой загрузкой набора реагентов в систему перемешивали содержимое флакона с микрочастицами для ресуспендирования микрочастиц, которые могли осесть на дно флакона при транспортировке.

Аналитический этап исследования:

Для тестирования очищенный образец помещался во вторичную пробирку или в чашечку для образцов. Если после центрифугирования в образце присутствовал липидный слой, переносился только очищенный образец без липемического материала.

Образец тестировался в приборе ARCHИТЕКТ 2000 (Abbott, США). При получении результата выше порогового значения проводилось ручное разведение образца.

Принцип метода: Смешиваются и инкубируются образец, парамагнитные микрочастицы, сенсibilизированные антигеном SARS-CoV-2, и дилуент теста. Антитела класса IgG к SARS-CoV-2, присутствующие в образце, связываются микрочастицами, сенсibilизированными антигеном SARS-CoV-2. Реакционная смесь промывается. Добавляется акридин - меченый конъюгат антител к IgG человека для образования реакционной смеси, смесь инкубируется. В последующем после цикла промывки к реакционной смеси добавляются претриггерный и триггерный растворы. Получаемая в результате хемиллюминесцентная реакция измеряется в относительных световых единицах - RLU. Между количеством антител IgG к SARS-CoV-2, присутствующим в образце, и RLU, детектированными оптикой системы, существует прямая зависимость.

Калибровка и проведение внутренних контролей качества прибора проводились своевременно согласно стандартной операционной процедуре, утвержденной в лаборатории. (Калибровка проводилась не реже 1 раза в 7 дней, при необходимости чаще. Каждый контрольный уровень проверялся каждые 24 часа ежедневно. Контроли и калибраторы использовались в соответствии с руководящими принципами и рекомендациями производителя.)

Расчет результатов: Расчет Тест SARS-CoV-2 IgG II Quant использует четырехпараметрический логистический метод аппроксимации кривой (4PLC, Y-взвешенная кривая) для получения калибровочной кривой и результатов.

Интерпретация результатов: отрицательный результат (0-49,9 ед/мл) и положительный результат (>50 ед/мл). Данные были представлены в ед/мл. Согласно Письму Росздравнадзора № 02и-840/2 от 5 июля 2021 года «О международном формате оценки уровня иммуноглобулинов, в том числе IgG, к SARS-CoV-2» стало необходимо использовать единые международные единицы измерения, для перевода в BAU/ml необходимо умножить данные, полученные в ед/мл на коэффициент 0,142.

### **Методы статистической обработки результатов исследования**

Статистическая обработка данных была проведена с помощью программного обеспечения SPSS Statistics 23 (USA) и Microsoft Office Excel (USA). Для оценки количественных показателей на предмет соответствия нормальному распределению был применен критерий Шапиро-Уилка, показатели асимметрии и эксцесса. Для проверки достоверности различий между группами количественных признаков использовались критерии Манна - Уитни и Краскела - Уоллиса.

Совокупности количественных показателей, отличающихся по распределению от нормального, были описаны при помощи медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q25; Q75). Номинальные данные были описаны с указанием абсолютных значений (n) и процентных долей (%).

При сравнении двух групп статистически значимыми считали отличия при  $p < 0,05$ . При использовании критерия Манна-Уитни с учетом множественных сравнений была применена поправка Бонферрони: расчет критического уровня значимости рассчитывался по формуле:  $p = 1 - 0,951/n$ , где  $n$  – количество производимых сравнений. При сравнении трех групп статистически значимыми считали отличия при  $p < 0,017$ .

Для анализа выживаемости между лицами с положительными и отрицательными уровнями антител использовался метод Каплана - Мейера, для оценки различий между группами был проведен парный логарифмический тест.



### Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### Особенности гуморального иммунного ответа у лиц пожилого и старческого возраста, привитых от новой коронавирусной инфекции и перенесших заболевание COVID-19.

Из 296 обследованных лиц положительные значения уровня антител имели 140 человек (47,2%), среди них лица пожилого и старческого возраста - 102 человека (72,8%).

Уровень антител IgG к S-белку SARS-CoV-2 был статистически значимо выше у вакцинированных лиц, по сравнению с не вакцинированными, в группах 60-74 года (медианы и 25, 75 квартили у вакцинированных лиц равны 319,0 (36,2; 13395,1), у не вакцинированных лиц - 16,3 (4,3; 316,3), при  $p=0,001$ ) и старше 75 лет (медианы и 25, 75 квартили у вакцинированных лиц равны 3482,3 (231,7; 23341,6), у не вакцинированных лиц - 12,0 (3,3; 282,6), при  $p<0,001$ ), так же в общей группе (медианы и 25, 75 квартили у вакцинированных лиц равны 607,6 (50,9; 10297,6), у не вакцинированных лиц - 13,8 (3,7; 190,1), при  $p<0,001$ ). В группе младше 59 лет статистически значимых различий не было обнаружено, но значения медиан и 25, 75 квартилей уровней антител IgG к S-белку SARS-CoV-2 были выше в группе вакцинированных лиц, в сравнении с не вакцинированными (у вакцинированных лиц - 191,7 (9,5; 1219,1), у не вакцинированных лиц - 13,8 (4,5; 309,1), при  $p=0,092$ ). Полученные данные по уровням антител IgG к S-белку SARS-CoV-2 представлены в таблице 3.

Уровни антител IgG к S-белку SARS-CoV-2 в зависимости от вакцинации

	Не вакцинированные	Вакцинированные	Уровень значимости
Возраст моложе 59 лет (n=83)			
Уровень АТ, Ме (Q25; Q75)	13,8 (4,5; 309,1)	191,7 (9,5; 1219,1)	0,092
60-74 года (n=119)			
Уровень АТ, Ме (Q25; Q75)	16,3 (4,3; 316,3)	319,0 (36,2; 13395,1)	0,001
Старше 75 лет (n=94)			
Уровень АТ, Ме (Q25; Q75)	12,0 (3,3; 282,6)	3482,3 (231,7; 23341,6)	<0,001
Всего (n=296)			
Уровень АТ, Ме (Q25; Q75)	13,8 (3,7; 190,1)	607,6 (50,9; 10297,6)	<0,001

При оценке уровня антител IgG к S-белку SARS-CoV-2 в зависимости от возраста и пола были получены следующие данные: в возрастной группе 59 лет и моложе у женщин уровень антител IgG к S-белку SARS-CoV-2 был значимо выше, чем у мужчин (медианы и 25, 75 квартили у женщин равны 191,7 (10,1; 1187,5), у мужчин- 10,6 (3,0; 184,6), при  $p=0,019$ ). В остальных возрастных подгруппах и при оценке общей группы различий по полу не наблюдалось (В группе 60-74 года медианы и 25, 75 квартили у женщин равны 28,7 (5,9; 223,3), у мужчин- 319,0 (3,9; 327,6)), при  $p=0,834$ ; в группе старше 75 лет Ме, Q25 и Q75 у женщин- 37,5 (3,3; 1473,4), у мужчин- 46,9 (5,1; 3482,3), при  $p=0,381$ ; в общей группе Ме, Q25 и Q75 у

женщин- 42,8 (4,52; 812,92), у мужчин- 16,0 (4,0; 329,0), при  $p=0,297$ ). Полученные данные по уровням антител IgG к S-белку SARS-CoV-2 в зависимости от пола и возраста представлены в таблице 4.

Таблица 4

Уровень антител IgG к S-белку SARS-CoV-2 в зависимости от пола и возраста

	Женщины, n=180	Мужчины, n=116	Уровень значимости
Возраст моложе 59 лет			
Уровень АТ, Ме (Q25; Q75)	191,7 (10,1; 1187,5) N=33	10,6 (3,0; 184,6) N=50	0,019
60-74 года			
Уровень АТ, Ме (Q25; Q75)	28,7 (5,9; 223,3) N=75	319,0 (3,9; 327,6) N=43	0,834
Старше 75 лет			
Уровень АТ, Ме (Q25; Q75)	37,5 (3,3; 1473,4) N=72	46,9 (5,1; 3482,3) N=23	0,381
Всего			
Уровень АТ, Ме (Q25; Q75)	42,8 (4,52; 812,92)	16,0 (4,0; 329,0)	0,297

В исследовании были получены положительные уровни антител у 86 (29%) человек (в том числе у 61 (38,6%) человека старшей возрастной группы), не привитых от новой коронавирусной инфекции и не болевших COVID-19 ранее.

**Сравнительная оценка иммуногенности иммунобиологических  
лекарственных препаратов против SARS-CoV-2, применяемых у лиц старше  
60 лет.**

Из 296 обследованных пациентов вакцинированные против новой коронавирусной инфекции составили 19,3% (57 человек), не вакцинированные - 80,7% (239 человек). Среди вакцинированных лиц привиты вакциной Гам-КОВИД-Вак – 39 человек (68,4%), ЭпиВакКорона- 3 человека (5,3%), Спутник Лайт- 10 человек (17,5%), Ковивак- 5 человек (8,8%).

У лиц старше 60 лет на момент проведения нашего исследования допускались к применению лишь вакцины «Гам-КОВИД-Вак», «ЭпиВакКорона», «Спутник Лайт». Вакцина «Ковивак» была разрешена к применению у людей от 18 до 60 лет. Среди лиц пожилого и старческого возраста 39 человек (18,3%) были привиты, из них вакцинированные ИБЛП Гам-КОВИД-Вак – 32 человека (82,0%), ЭпиВакКорона - 3 человека (7,7%), Спутник Лайт- 3 человека (7,7%), Ковивак- 1 человек (2,6%) (ИБЛП «Ковивак» привит 1 человек в возрасте 60 лет, которому на момент вакцинации было 59 лет, соответственно его иммунизация данной вакциной не противоречит действующей инструкции к препарату). Данные по вакцинированным и не вакцинированным лицам с учетом возраста представлены в таблице 5.

Состав групп вакцинированных и не вакцинированных лиц

Подгруппы:	Всего- 296 чел.	В т.ч. 60 лет и старше- 213 чел.
Не вакцинированные	80,7% (239 чел.)	81,7% (174 чел.)
Вакцинированные В т.ч. :	19,3% (57 чел.)	18,3% (39 чел.)
○ Гам-КОВИД- Вак	39 чел. (68,4%)	32 чел. (82,0%)
○ Спутник Лайт	10 чел. (17,5%)	3 чел. (7,7%)
○ Ковивак	5 чел. (8,8%)	1 чел. (2,6%)
○ ЭпиВакКорона	3 чел. (5,3%)	3 чел. (7,7%)

При сравнении уровней антител в зависимости от прививочного статуса и вакцины получились следующие данные: уровень антител статистически значимо выше у лиц, вакцинированных Гам-КОВИД-Вак, по сравнению с не вакцинированными (медианы и 25, 75 квартили у вакцинированных Спутник-V и не вакцинированных, соответственно: 2300,8 (72,1; 13556,7) и 13,8 (3,6;189,6),  $p < 0.001$ ). У привитых прочими вакцинами медианы уровня антител были выше, чем у не вакцинированных лиц, кроме ИБЛП ЭпиВакКорона, но различия не были статистически достоверны. (Спутник Лайт 131,5 (6,6; 7828,8),  $p = 0,184$ , Ковивак 587,8 (20,8; 6811,4),  $p = 0,100$ ; ЭпиВакКорона 28,7 (2,3; 33,7),  $p = 0,715$ ). Сравнение уровней антител IgG к SARS-CoV-2 у вакцинированных и не вакцинированных лиц представлено на рисунках 9-12.

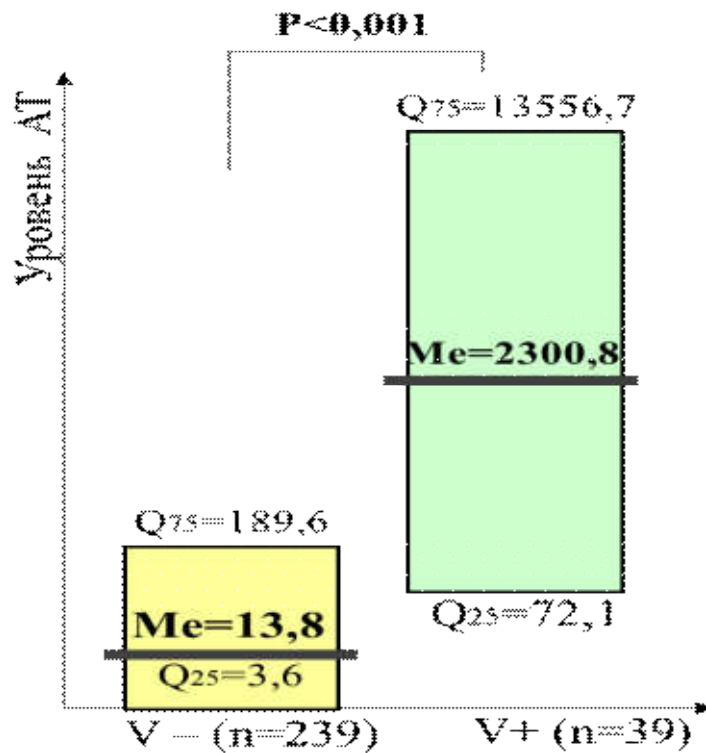


Рисунок 9. Уровни АТ IgG к S-белку SARS-CoV-2, привитых ИБЛП Гам-Ковид-Вак

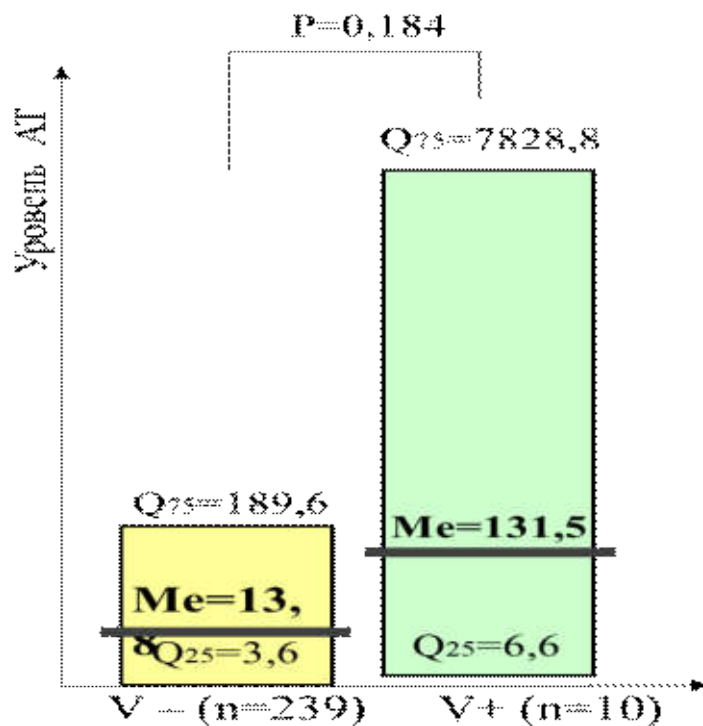


Рисунок 10. Уровни АТ IgG к S-белку SARS-CoV-2, привитых ИБЛП Спутник Лайт

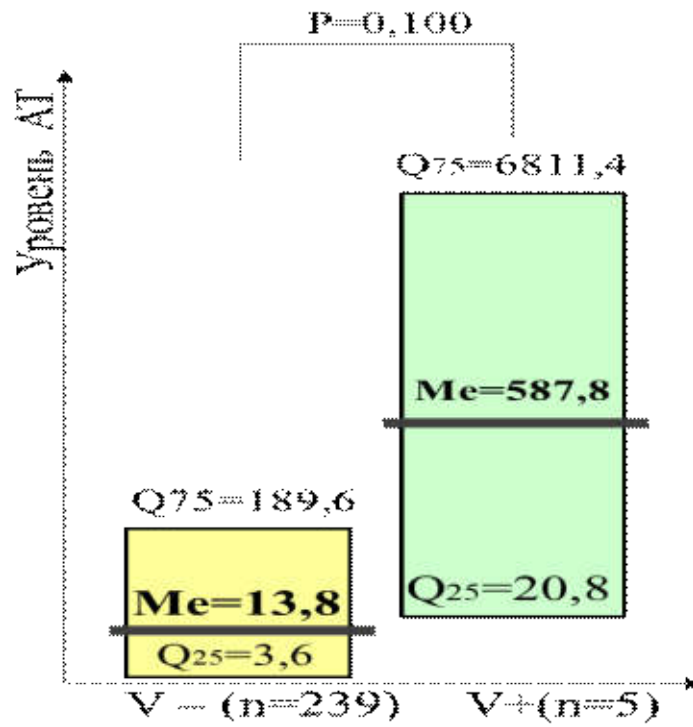


Рисунок 11. Уровни АТ IgG к S-белку SARS-CoV-2, привитых ИБЛП КовиВак

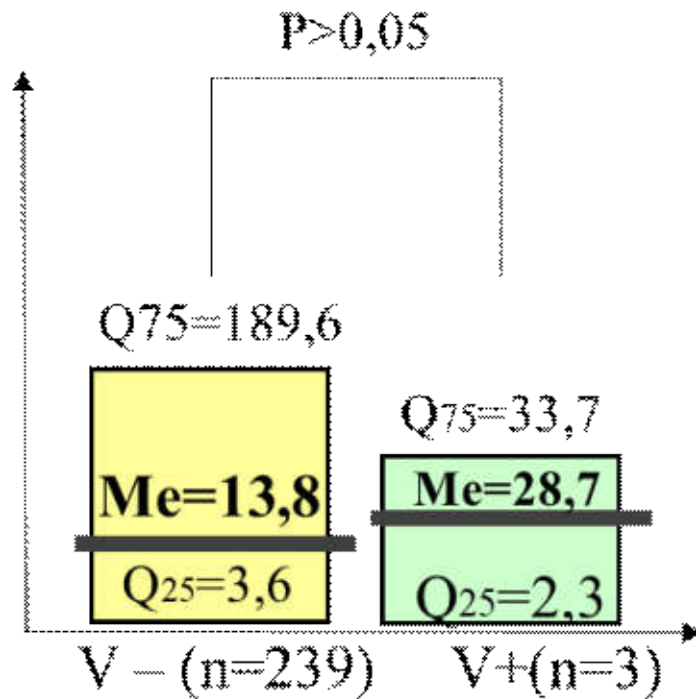


Рисунок 12. Уровни АТ IgG к S-белку SARS-CoV-2, привитых ИБЛП ЭпиВакКорона

При изучении данного критерия получены статистически значимые различия уровней антител IgG к S-белку SARS-CoV-2 в группе людей 60 лет и старше, привитых вакциной Гам-Ковид-Вак, в сравнении с непривитыми лицами (Me и 25, 75 квантили у вакцинированных Sputnik-V и не вакцинированных, соответственно: 3482,0 (84,0; 23342,0) и 14 (3,2;164,7) при  $p < 0.001$ ). Данные представлены на рисунке 13.

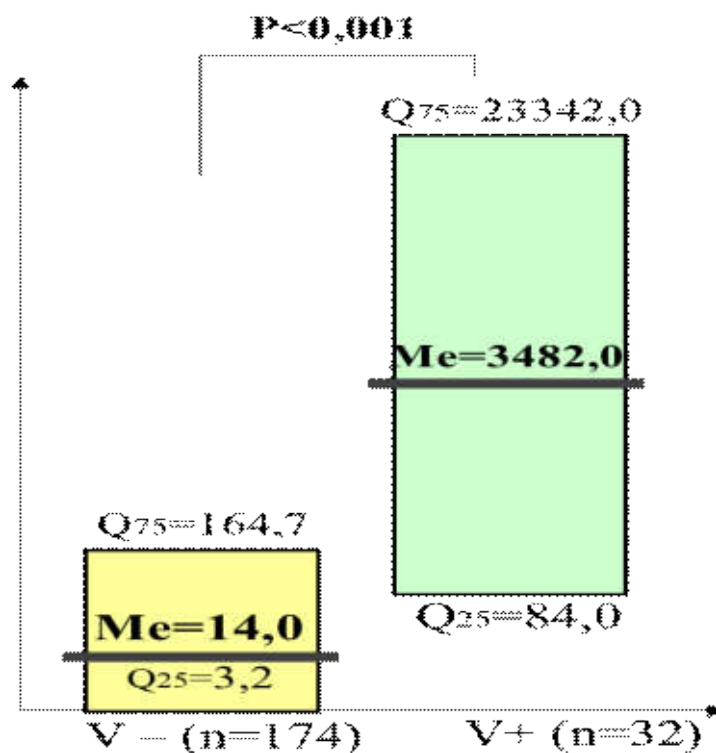


Рисунок 13. Уровни АТ IgG к S-белку SARS-CoV-2 у лиц старше 60 лет, привитых ИБЛП Гам-Ковид-Вак

Так же достоверно значимые различия уровней антител IgG к S-белку SARS-CoV-2 получены у лиц старше 60 лет вакцинированных вакциной Sputnik-Лайт, в сравнении с не вакцинированными (Me и 25, 75 квантили у вакцинированных Sputnik-Лайт и не вакцинированных, соответственно: 13133,8 (238,7; 30480,8) и 14,0 (3,2;164,7) при  $p = 0,014$ ). Данные представлены на рисунке 14.



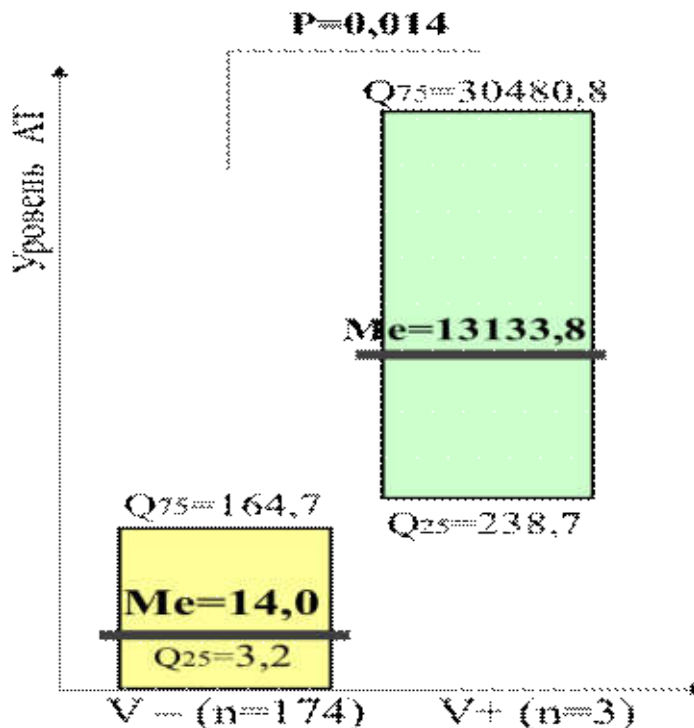


Рисунок 14. Уровни АТ IgG к S-белку SARS-CoV-2 у лиц старше 60 лет, привитых ИБЛП Спутник Лайт

В связи с ограничениями применения ИБЛП КовиВак для лиц старше 60 лет, заявленными в инструкции по применению данного препарата, не целесообразно исследовать значение уровня антител у привитых данной вакциной людей (1 человек).

У лиц старше 60 лет вакцинированных вакциной ЭпиВакКорона, в сравнении с не вакцинированными лицами, статистически значимых различий уровней антител IgG к S-белку SARS-CoV-2 не получено (Me и 25, 75 квартили у вакцинированных ИБЛП ЭпиВакКорона и не вакцинированных, соответственно: 28,7 (2,3; 33,7) и 14,0 (3,2; 164,7) при  $p > 0.05$ ). Данные представлены на рисунке 15.

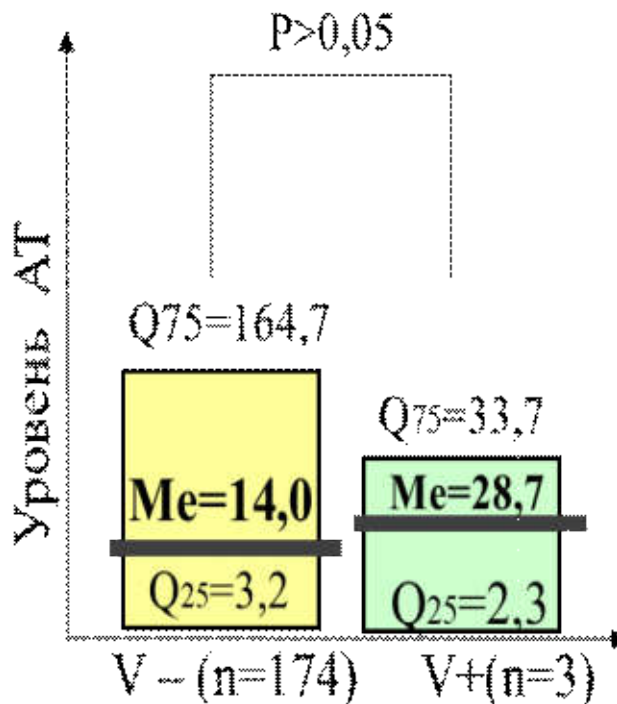


Рисунок 15. Уровни АТ IgG к S-белку SARS-CoV-2 у лиц старше 60 лет, привитых ИБЛП ЭпиВакКорона

Следовательно, ИБЛП Спутник-V и Спутник- Лайт обладают достаточной иммуногенностью и способны повысить иммунологическую резистентность к SARS-CoV-2 у лиц пожилого и старческого возраста.

### **Значение вакцинопрофилактики в условиях пандемии COVID-19 у людей старше 60 лет.**

На лечение в СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2» в период перепрофилирования для работы с пациентами с новой коронавирусной инфекцией поступали лица со средней и тяжелой степенью тяжести, среди них лишь 19,3% были вакцинированы. С учетом данных, опубликованных в достоверных источниках на ноябрь 2021 года в Санкт-Петербурге, было привито

67% населения, из чего уже можно предположить, что привитые болеют реже, или переносят заболевание в легкой степени, то есть проходят лечение амбулаторно.

Летальный исход при новой коронавирусной инфекции имел место в 61 случае заболевания, что составило 20% от всех лиц с COVID-19, включенных в исследование. Частота летального исхода была статистически значимо выше в возрастной группе старше 75 лет (35 человека – 57,4%,  $p < 0,001$ ) по сравнению с пациентами моложе 59 лет (8 человек – 13,1 %) и лицами 60-74 лет (18 человек – 29,5%).

При оценке зависимости летального исхода от факта вакцинации летальный исход наблюдался в 11,2 раза чаще у не вакцинированных лиц ( $p = 0,021$ ), в сравнении с вакцинированными (56 человек – 91,8% и 5 человек – 8,2 % соответственно). Данные представлены на рисунке 16.

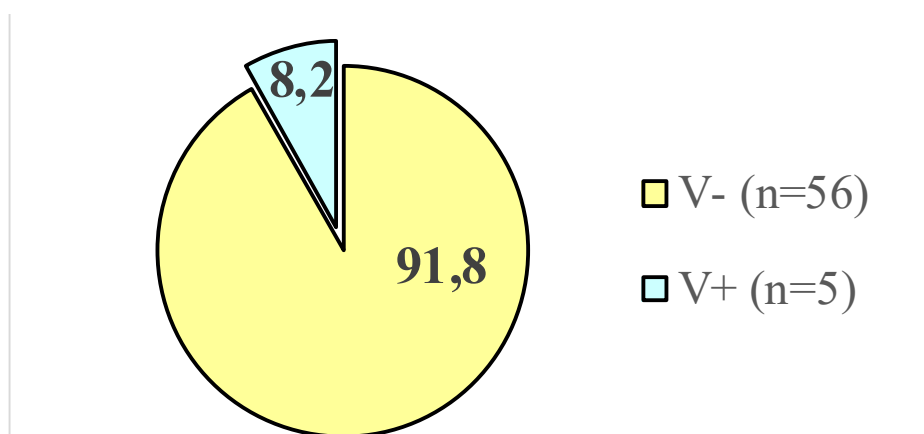


Рисунок 16. Зависимость летального исхода от факта вакцинации (% ,  $p < 0,05$ ).

При оценке тех же показателей с учетом возраста летальный исход наблюдался чаще у не вакцинированных лиц, при сравнении с вакцинированными лицами, но статистически достоверных различий выявить не удалось. Так, среди не вакцинированных лиц моложе 59 лет наблюдалось 8 случаев летальных исходов при новой коронавирусной инфекции (100%), в свою очередь среди вакцинированных лиц до 59 лет летальных исходов не было зафиксировано (при  $p > 0,05$ ). В группе 60-74 года летальный исход наблюдался чаще в 17 раз среди не вакцинированных людей, в сравнении с вакцинированными (17 случаев – 94,4% и

1 случай – 5,6% соответственно, при  $p > 0.05$ ). В группе не вакцинированных людей старше 75 лет летальный исход наблюдался чаще в 7,8 раз, в сравнении с вакцинированными (31 случай – 88,6% и 4 случай – 11,4% соответственно, при  $p > 0.05$ ) Полученные данные представлены в таблице 6.

Таблица 6

Зависимость летального исхода (в % от общей госпитализации)  
от факта вакцинации

Нет вакцинации	Есть вакцинация	Уровень значимости
Все пациенты		
56 (91,8%)	5 (8,2%)	0,021
Возраст моложе 59 лет		
8 (100%)	0 (0,0%)	0,190
Возраст 60-74 года		
17 (94,4%)	1 (5,6%)	0,521
Возраст старше 75 лет		
31 (88,6%)	4 (11,4%)	0,116

Таким образом в нашем исследовании были получены данные о благоприятном влиянии вакцинопрофилактики на исход заболевания COVID-19.

### **Влияние уровня иммуноглобулинов класса G к SARS-CoV-2 на течение заболевания у лиц разных возрастных групп.**

Из 296 обследованных лиц положительные значения уровней антител имели 140 человек (47,2%), среди них лица старшей возрастной группы - 102 человека (72,8%).

При оценке зависимости положительного и отрицательного уровней антител и длительности пребывания в стационаре получены достоверно значимые различия, данные представлены в таблице 7. У лиц, проходивших лечение в стационаре 15 дней и более, отрицательный уровень антител выявлялся в 73 случаях (61,9%), что в 1,6 раз чаще, чем положительный уровень - 45 случаев (38,1%), при  $p=0,017$ . В свою очередь среди людей, находящихся на лечении в стационаре до 14 дней, положительный уровень антител выявлялся в 93 случаях (52,2%), что в 1,1 раз чаще, чем отрицательный уровень – 85 случаев (47,8%), при  $p=0,017$ .

Таблица 7

## Зависимость сроков госпитализации от уровня антител

Критерии		Аг-	Аг+	Всего
Срок госпитализации ≤14 суток	Количество	85	93	178
	%	47,8%	52,2%	100,0%
Срок госпитализации >14 суток	Количество	73	45	118
	%	61,9%	38,1%	100,0%
Всего	Количество	158	138	296
	%	53,4%	46,6%	100,0%

При изучении влияния уровней антител на продолжительность нахождения пациентов в стационаре было выявлено, что у людей с отрицательными уровнями антител медиана койко-дней в 1,2 раза больше, чем у лиц с положительными уровнями антител (Ме и 25, 75 квартили у лиц отрицательными и положительными уровнями антител соответственно: 14 (9; 19) и 12 (8; 16),  $p=0,022$ ). В свою очередь медиана койко-дней у лиц с отрицательными уровнями антител до 59 лет и старше 60 лет были на 2 и 2,5 дня больше, чем у лиц этих возрастных групп с положительными уровнями антител, но статистически значимых различий не было

обнаружено (Ме и 25, 75 квартили койко-дней у лиц с отрицательными и положительными уровнями антител до 59 лет составили 13 (7,5; 18) и 11 (8; 14) соответственно при  $p=0,101$ , у лиц старше 60 лет 15(10; 19) и 12,5 (8,25; 17,75) при  $p=0,092$ ). Данные представлены в таблице 8.

Таблица 8

## Зависимость койко-дней от уровня антител

Критерии	Ат-	Ат+	Уровень значимости
Возраст моложе 59 лет (n=83)			
Койко-дни, Ме (Q25; Q75)	13 (7,5; 18)	11 (8; 14)	0,101
Возраст старше 60 лет (n=213)			
Койко-дни, Ме (Q25; Q75)	15(10; 19)	12,5 (8,25; 17,75)	0,092
Всего ((n=296)			
Койко-дни, Ме (Q25; Q75)	14 (9; 19)	12 (8; 16)	0,022

При дальнейшем исследовании влияния положительных уровней антител на длительность пребывания в стационаре по возрастным группам были получены следующие данные: люди с положительными уровнями антител находились на лечении в стационаре преимущественно 14 дней и менее, то есть заболевание у них протекало в более легкой степени (в группе до 60 лет в 4,4 раза чаще (14 и менее суток находились в стационаре 31 человек- 81,6%; длительность стационарного лечения 15 и более суток - 7 человек- 18,4%), в группе 60 лет и старше – в 1,6 раз

чаще (62 человека- 62%; 38 человек – 38% соответственно), при  $p=0,028$ ).

Полученные данные представлены в таблице 9.

Таблица 9

Влияние положительных антител на сроки стационарного лечения у лиц разных в разных возрастных группах

Критерии		Ат+		Итого
		<60 л	≥60 л	
Срок госпитализации ≤14 суток	Частота	31	62	93
	%	81,6%	62,0%	67,4%
Срок госпитализации ≥15 суток	Частота	7	38	45
	%	18,4%	38,0%	32,6%
Всего	Частота	38	100	138
	%	100%	100%	100%

**Влияние уровня иммуноглобулинов класса G к SARS-CoV-2 на исход заболевания у лиц разных возрастных групп.**

При оценке влияния уровня антител на исход заболевания COVID-19 получены достоверно значимые различия. Данные представлены в таблице 10. У лиц с отрицательными уровнями антител летальный исход наблюдался в 42 случаях (64,6%), что 1,8 раз чаще, чем у лиц с положительными уровнями антител (23 случая – 35,4%), при  $p=0,04$ .

## Влияние уровня антител на исход заболевания COVID-19

Критерии			Исход		Итого
			Выписка	Летальный исход	
Ат	-	Частота	116	42	158
		%	50,2%	64,6%	53,4%
	+	Частота	115	23	138
		%	49,8%	35,4%	46,6%
Итого		Частота	231	65	296
		%	100,0%	100,0%	100,0%

При дальнейшем исследовании данного критерия по возрастам статистически достоверных различий выявить не удалось. У лиц до 60 лет летальный исход наблюдался в 4 раза чаще среди лиц с отрицательным уровнем антител, в сравнении с лицами с отрицательным уровнем антител (8 человек - 80% и 2 человека - 20% соответственно, при  $p=0,27$ ). У лиц 60 лет и старше неблагоприятный исход был у 34 человек (61,8%) с отрицательным уровнем антител, что в 1,6 раза чаще, чем у лиц с положительным уровнем антител (21 человек – 38,2%), при  $p=0,27$ . Полученные данные представлены в таблице 11. Данный вопрос требует дальнейшего изучения, так как прогноз течения заболевания и исхода позволит разработать верные стратегии по ведению данных пациентов.



**Влияние уровня антител на летальный исход заболевания COVID-19 в  
разных возрастных группах**

Критерии			Возраст		Итого
			<60 лет	≥60 л	
Ат	-	Частота	8	34	42
		%	80,0%	61,8%	64,6%
	+	Частота	2	21	23
		%	20,0%	38,2%	35,4%
Итого		Частота	10	55	65
		%	100,0%	100,0%	100,0%

**Оценка выживаемости лиц разного возраста с коронавирусной инфекцией на  
госпитальном периоде**

При оценке выживаемости методом Каплана- Мейера у лиц разных возрастных групп с положительными и отрицательными уровнями антител статистически значимых по вероятности наступления летального исхода от коронавирусной инфекции выявлено не было (log- rank test, у лиц старше 75 лет  $p=0,568$ ; у лиц в возрасте 60-74 лет  $p=0,091$ ; у лиц в возрасте младше 59 лет  $p=0,597$ ). Результаты представлены на рисунках с 17 по 19.

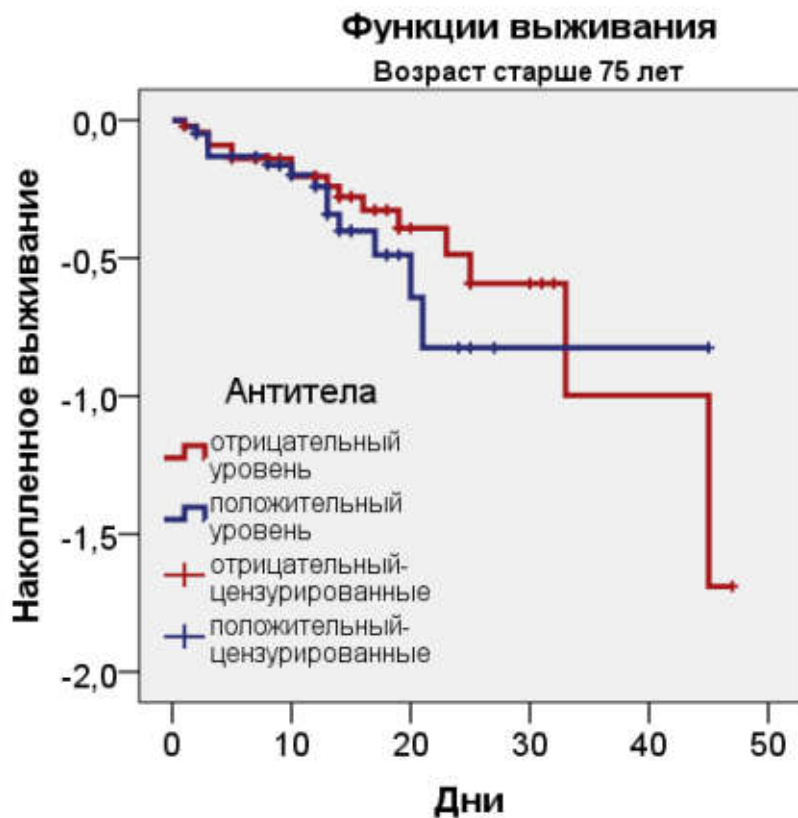


Рисунок 17. Кривые Каплана-Мейера кумулятивной вероятности выживания у лиц старше 75 лет при госпитализации в зависимости от уровня антител.

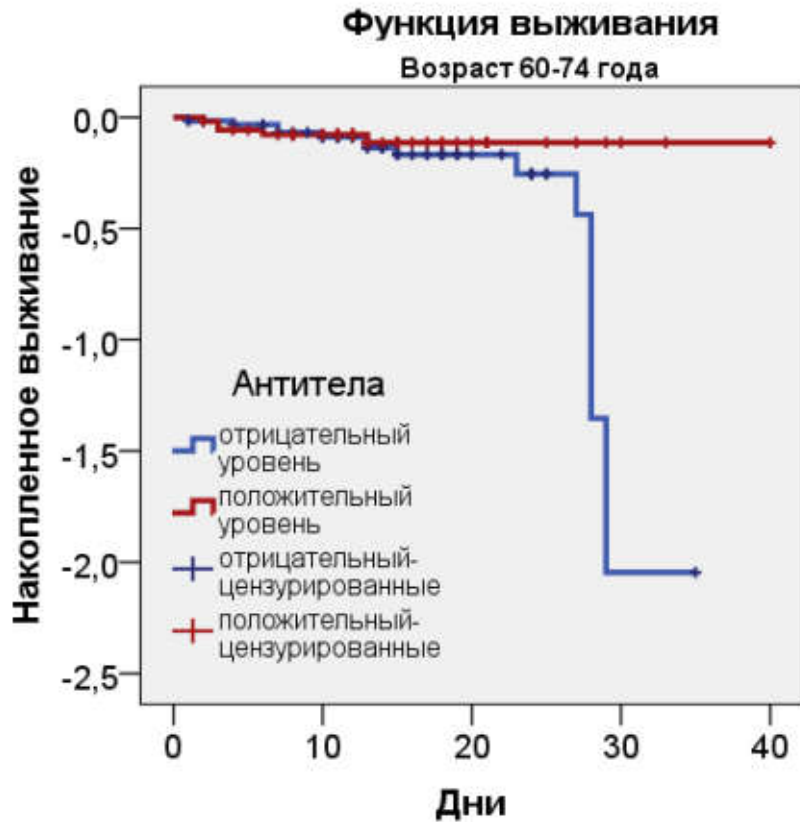


Рисунок 18. Кривые Каплана-Мейера кумулятивной вероятности выживания у лиц 60-74 года при госпитализации в зависимости от уровня антител.

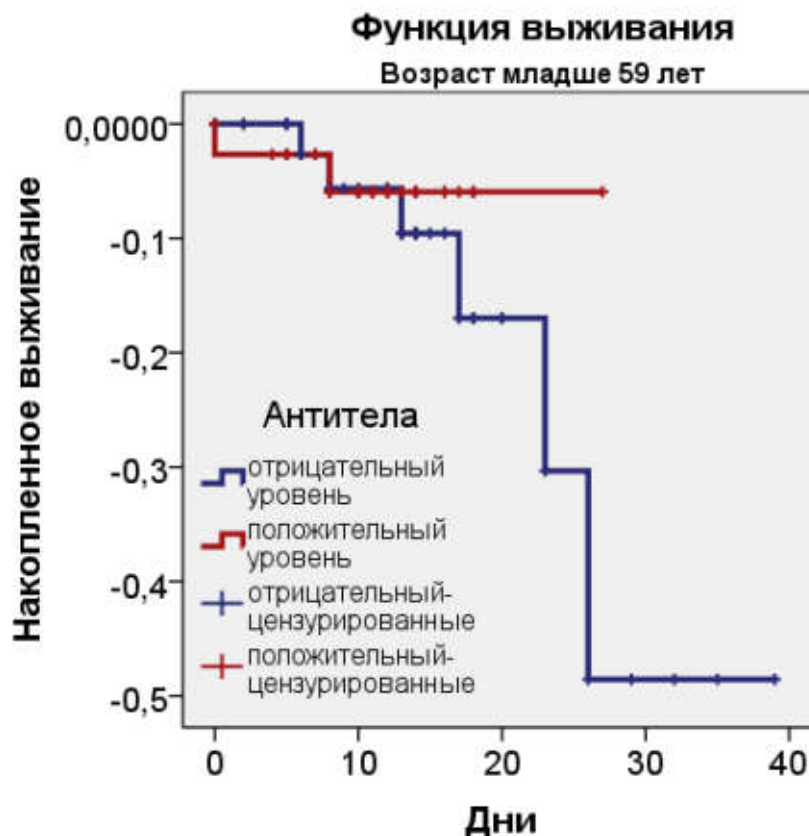


Рисунок 19. Кривые Каплана-Мейера кумулятивной вероятности выживания у лиц младше 59 лет при госпитализации в зависимости от уровня антител.

### **Оценка длительности сохранения антител класса G к SARS-CoV-2 у привитых людей в разных возрастных группах через 3, 6, 9 мес.**

При оценке уровня антител IgG к S-белку SARS-CoV-2 в зависимости от времени, прошедшего от завершённой вакцинации, достоверно значимых различий выявлено не было. На лечение в стационар всего поступило 57 вакцинированных человек (19,2%).

У людей, у которых от завершённой вакцинации прошло до 30 дней, отрицательные уровни антител наблюдались у двух человек в возрасте до 59 лет (50%) привитых ИБЛП Спутник Лайт (однокомпонентная вакцина), в свою очередь у привитых ИБЛП Спутник V (двухкомпонентная вакцина) наблюдались положительные уровни антител – 2 человека (50%, один человек в возрасте до 59 лет и один старше 60 лет). Данные представлены в таблице 12.

Значения уровня антител IgG к S-белку SARS-CoV-2 у лиц, у которых от завершенной вакцинации прошло менее 30 дней.

	Младше 59 лет	Старше 60 лет	Всего
Положительный уровень антител	1	1	2
%	33	100	50
Отрицательный уровень антител	2	0	2
%	67	0	50
Всего	3	1	4
%	100	100	100

У лиц в возрасте до 59 лет, у которых от завершенной вакцинации прошло от 31 до 180 дней, положительные уровни антител IgG к S-белку SARS-CoV-2 наблюдались в 1,7 раз чаще, чем отрицательные уровни (5 человек - 63% и 3 человека - 37% соответственно, при  $p > 0,05$ ). У людей в возрасте 60 лет и старше, с аналогичными сроками от завершенной вакцинации, положительные уровни антител IgG к S-белку SARS-CoV-2 встречались у 25 человек (83%), что в 4,9 раза чаще, чем отрицательные уровни антител - 5 человек (17%), при  $p > 0,05$ . Данные представлены в таблице 13.

Таблица 13

Значения уровня антител IgG к S-белку SARS-CoV-2 у лиц, у которых от завершенной вакцинации прошло 31 -180 дней.

	Младше 59 лет	Старше 60 лет	Всего
Положительный уровень антител	5	25	30
%	63	83	79
Отрицательный уровень антител	3	5	8
%	37	17	21
Всего	8	30	38
%	100	100	100

У привитых лиц 60 лет и старше положительные уровни антител наблюдались более чем через 6 месяцев от момента завершённой вакцинации в 5,5 раз чаще, чем отрицательные (11 человек- 85% и 2 человека- 15% соответственно, при  $p > 0,05$ ). Все 11 человек привиты ИБЛП Спутник-V. Максимальные сроки от завершённой вакцинации составили 269, 257 и 245 дней. Среди лиц до 59 лет положительный уровень антител IgG к S-белку SARS-CoV-2 более чем через 180 дней от момента завершённой вакцинации наблюдался в 50% случаев (1 человек вакцинированный ИБЛП Спутник-V). 1 человек (50%) среднего возраста с отрицательным уровнем антител IgG к S-белку SARS-CoV-2 был привит ИБЛП Спутник- Лайт. Значения уровней антител IgG к S-белку SARS-CoV-2 у лиц, у которых от завершённой вакцинации прошло более 180 дней представлены в таблице 14.

Таблица 14

Значения уровня антител IgG к S-белку SARS-CoV-2 у лиц, у которых от завершённой вакцинации прошло более 180 дней.

	Младше 59 лет	Старше 60 лет	Всего
Положительный уровень антител	1	11	12
%	50	85	80
Отрицательный уровень антител	1	2	3
%	50	15	20
Всего	2	13	15
%	100	100	100

#### **Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В ряде исследований были опубликованы результаты, что усугубление социальной изоляции при COVID-19 было связано со значительным повышением заболеваемости и смертности в гериатрической популяции и тем актуальнее вопрос вакцинации лиц старше 60 лет [Roy J., Jain R., Golamari R. et al, 2020; Soiza RL, Scicluna C, Thomson EC., 2021].

Проведенное нами исследование показало высокую эффективность иммунизации от новой коронавирусной инфекции, особенно среди лиц 60 лет и старше. Уровни защитных антител IgG к спайковому (S) белку SARS-CoV-2 выше у привитых людей пожилого и старческого возраста, по сравнению с не привитыми.

В исследовании были получены положительные уровни антител у 86 (29%) человек (в том числе у 61 (38,6%) человека старшей возрастной группы), не привитых от новой коронавирусной инфекции и не болевших COVID-19 ранее, что свидетельствует о естественном проэпидемичивании населения в следствии контактов с возбудителем во время эпидемии и в результате перенесения заболевания в стертых и бессимптомных формах.

Согласно данным, опубликованным Крюковым Е. В. и соавторами у реконвалесцентов новой коронавирусной инфекции формируется постинфекционный иммунитет начиная с 30-х суток [Крюков Е.В., Салухов В.В., Котив Б.Н., и др. 2022].

При оценке уровня антител IgG к S-белку SARS-CoV-2 в зависимости от возраста и пола нами были получены следующие данные: в возрастной группе 59 лет и моложе у женщин уровень антител IgG к S-белку SARS-CoV-2 был значимо выше, чем у мужчин. В остальных возрастных подгруппах и при оценке общей группы таких различий не наблюдалось. Выявленные особенности предполагают, что в патогенезе развития COVID-19 заметную роль играют половые гормоны. Следовательно, у женщин до 60 лет заболевание новой коронавирусной инфекцией вероятно чаще протекает бессимптомно или в стертой форме, в результате чего и формируются антитела к возбудителю.

В ряде публикаций так же указывается, что в молодом и среднем возрасте мужчины болеют COVID-19 тяжелее, чем женщины [Нурпейсова и др., 2021]. В подтверждение этому R. A. Al- Lami и соавт. [Al- Lami R. A. et al., 2020] указывают, что возрастное уменьшение уровня эстрогена может быть существенным фактором развития тяжелого течения COVID-19 у женщин старше 60 лет. В свою очередь Крюковым Е. В. и соавторами у пожилых женщин была выявлена более выраженная продукция IgG к S-белку SARS-CoV-2, связанная с более тяжелым течением заболевания, так как активность продукции антител прямо пропорциональна тяжести протекания заболевания [Крюков Е.В., Салухов В.В., Котив Б.Н., и др. 2022].

Полученные нами данные, вероятно, так же связаны с большей социальной активностью женщин моложе 60 лет, более частым посещением мест общественного пользования, контактами с инфицированными лицами, что способствует формированию естественной резистентности к новой коронавирусной инфекции, в том числе и выработке антител.

В Китае в г. Ухань было проведено двойное рандомизированное плацебоконтролируемое исследование на 603 добровольцах, в котором было показано, что после вакцинации препаратами на аденовирусной частице (Ad5-векторные вакцины) против COVID-19 формируется иммунитет уже после 1 введения. (уровень сероконверсии составил более 95% на 28-й день) [Zhu FC, et al., 2020]. В нашем исследовании получены аналогичные данные о формировании положительного уровня антител после первого введения векторных препаратов на основе аденовирусного компонента (ИБЛП Спутник – V и Спутник – Лайт). Так же получены данные о достаточной иммуногенности данных ИБЛП, в том числе среди лиц 60 лет и старше. Достоверно значимых различий уровней антител среди людей привитых прочими вакцинами, в сравнении с не привитыми, выявлено не было, но среди лиц привитых вакциной КовиВак уровни антител были выше, чем у не привитых лиц, но данный препарат не применялся у лиц старше 60 лет в связи с ограничениями, указанными в инструкции к вакцине.

Аналогичные данные о высокой иммуногенности ИБЛП Гам- Ковид- Вак в исследовании Жолондзь Н. Н. и соавторов, в котором было проведено определение иммуноглобулинов класса IgG после завершённой вакцинации среди 922 привитых лиц от 18 до 80 лет. В данном исследовании были выявлены положительные антитела к SARS-CoV-2 у 84% лиц молодого и среднего возраста, и 97,14 % людей пожилого и старческого возраста [Жолондзь Н. Н., Макаревич Е. М., Булкина В. Ю и др, 2022].

Люди пожилого и старческого возраста представляют собой особую группу пациентов с высоким риском заболевания новой коронавирусной инфекцией с быстро прогрессирующим клиническим ухудшением и высоким риском летального исхода в связи со старением иммунитета и сопутствующими расстройствами [Perrotta F. et al., 2020]. В результате проведенного исследования выявлено, что летальный исход статистически достоверно наблюдался чаще среди лиц старше 75 лет.

В нашем исследовании были получены данные о благоприятном влиянии вакцинопрофилактики на исход заболевания COVID-19, что согласуется с данными актуальных научных публикаций. Так по данным Курилина Б. Л. и соавторов [Курилин Б. Л., Киселевская- Бабина В. Я., Кузьмичева Я. В. и др., 2022] летальность среди вакцинированных лиц существенно ниже, чем среди не вакцинированных, и причиной смерти у привитых людей чаще являлись осложнения тяжелого течения конкурирующего заболевания. В данном исследовании так же было выявлено, что у вакцинированных лиц заболевание протекало в более легкой степени, в сравнении с не вакцинированными.

В публикации Martin-Vicente M. и соавторов представлены сведения, что низкий уровень антител против SARS-CoV-2 является предиктором тяжелого течения и неблагоприятного исхода при COVID-19. Согласно их данным антитела способствуют предотвращению системного распространения SARS-CoV-2 [Martin-Vicente M. et al., 2022].



В нашем исследовании было выявлено, что положительный уровень антител благоприятно влияет на длительность заболевания, вызванного новым коронавирусом. Так у людей с отрицательными антителами медиана койко-дней в 1,2 раза больше, чем у лиц с положительными уровнями антител. У лиц, проходивших лечение в стационаре 15 дней и более, отрицательные антитела выявлялись в 1,6 раз чаще, чем положительные, в свою очередь среди людей, находившихся на лечении в стационаре до 14 дней, положительные антитела выявлялись в 1,1 раза чаще, чем отрицательные. В группе до 60 лет люди с положительными уровнями антител в 4,4 раза чаще находились на лечении в стационаре 14 дней и менее, в группе 60 лет и старше – в 1,6 раз чаще.

Нами так же показано неблагоприятное влияние отрицательного уровня антител на исход заболевания COVID-19. У лиц с отрицательными уровнями антител летальный исход наблюдался в 1,8 раз чаще, чем у лиц с положительными уровнями антител. В свою очередь, у лиц до 60 лет летальный исход наблюдался в 4 раза чаще среди лиц с отрицательными антителами, в сравнении с лицами с положительным уровнем антител, у лиц 60 лет и старше – в 1,6 раза чаще.

Сведений о длительности и напряженности постинфекционного и поствакцинального иммунитета в отношении SARS-CoV-2 недостаточно по настоящее время. По данным литературы, после заражения вирусом SARS-CoV-1 количество антител остается высоким в течение 4–5 месяцев, а затем постепенно снижается в течение следующих 2–3 лет [Wu L-P., Wang N-C., Chang Y-H. et al., 2007]. Период персистенции нейтрализующих антител против SARS-CoV-2 не определен; есть данные, что они сохраняются до 40 дней с момента появления симптомов COVID-19 [Zhao J., Yuan Q., Wang H. et al. 2020.]. В свою очередь согласно исследованию, проведенному Крюковым Е. В. и соавторами [Крюков Е. В., Салухов В. В., Котив Б. Н., и др. 2022] антитела IgG к S-белку SARS-CoV-2 после заболевания COVID-19 начинают формироваться с 30-х суток, сохраняется на протяжении до 90 суток с последующим снижением к 180-м суткам.

Согласно сведениям, опубликованным в версии 17 от 14 декабря 2022 года в ВМР по профилактике, диагностике и лечению COVID-19 продолжительность

детекции антител после перенесенного заболевания и вакцинопрофилактики не определена на сегодня, но считается что это интервал времени не менее 3 месяцев.

При оценке уровня антител IgG к спайковому (S) белку SARS-CoV-2, в зависимости от времени прошедшего от завершенной вакцинации, достоверно значимых различий в нашем исследовании выявлено не было, но у привитых лиц 60 лет и старше положительные уровни антител наблюдались более чем через 6 месяцев от момента завершенной вакцинации в 5,5 раз чаще, чем отрицательные (максимальные сроки от завершенной вакцинации 269, 257 и 245 дней, все лица были привиты ИБЛП Гам-Ковид-Вак). Отсутствие статистически значимых различий вероятнее всего связано с малой выборкой лиц, завершивших вакцинацию и попавших на лечение в стационар (57 человек -19,3 %), так как в СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2» в период перепрофилирования для работы с пациентами с новой коронавирусной инфекцией госпитализировали лиц только со средней и тяжелой степенью тяжести заболевания. С учетом данных, опубликованных в достоверных источниках на ноябрь 2021 года в Санкт-Петербурге, было привито 67% населения, что привитые болеют реже, или переносят заболевание в легкой степени, то есть проходят лечение амбулаторно.

У людей, у которых от завершенной вакцинации прошло до 30 дней отрицательные уровни антител наблюдались у привитых ИБЛП Спутник Лайт (однокомпонентная вакцина). В свою очередь у привитых ИБЛП Спутник V (двухкомпонентная вакцина) наблюдались положительные уровни антител уже через 30 дней после введения первого компонента, что свидетельствует о том, что при сборе сведений о вакцинации при заболевании пациентов необходимо учитывать сроки от введения первого компонента вакцины.

У лиц в возрасте до 59 лет, у которых от завершенной вакцинации прошло от 31 до 180 дней, положительные уровни антител IgG к S-белку SARS-CoV-2 наблюдались в 1,7 раз чаще, чем отрицательные уровни. У лиц в возрасте 60 лет и старше, с аналогичными сроками от завершенной вакцинации, положительные

уровни антител IgG к S-белку SARS-CoV-2 встречались в 4,9 раза чаще, чем отрицательные уровни антител.

Таким образом, результаты проведенного исследования показали достаточную иммуногенность вакцины Спутник V у лиц 60 лет и старше. Продемонстрировано значение вакцинопрофилактики от новой коронавирусной инфекции для уменьшения частоты неблагоприятных исходов данного заболевания, что особенно важно для лиц старше 60 лет, относящихся к группе высокого риска летальных исходов. Показано благоприятное влияние положительного уровня антител IgG к спайковому (S) белку SARS-CoV-2 на длительность заболевания COVID-19 и негативное влияние отрицательного уровня антител IgG к S-белку SARS-CoV-2 на исход новой коронавирусной инфекции. Получены данные о сохранении положительного уровня антител IgG к S-белку SARS-CoV-2 у привитых лиц пожилого и старческого возраста более чем через 6 месяцев от момента завершённой вакцинации.

На основании результатов проведенного исследования была создана база данных для стратификации уровня антител к SARS-CoV-2 у пациентов среднего, пожилого и старческого возраста с положительным ПЦР – результатом на COVID-19 (КОВИД\_АТ-постар), позволяющая проводить сравнение уровня антител IgG к спайковому (S) белку SARS-CoV-2 конкретного человека со средними значениями соответствующей возрастной категории. Созданы программа для прогноза микрофлоры с учетом возраста пациента (микроКОВИД) и база данных для стратификации уровня факторов воспаления у пациентов среднего, пожилого и старческого возраста с диагнозом COVID-19 (COVID-19-inflammaging). Данные базы данных и программа для ЭВМ позволяют прогнозировать течение и исход коронавирусной инфекции у конкретного индивида, что важно для выбора тактики ведения у пациентов старше 60 лет.

## ВЫВОДЫ

1. Проведенное исследование продемонстрировало высокую эффективность вакцинации от новой коронавирусной инфекции, особенно среди лиц 60 лет и старше. Уровни защитных антител IgG к спайковому (S) белку SARS-CoV-2 выше у привитых лиц пожилого и старческого возраста, по сравнению с не привитыми. (Медианы и 25, 75 квартили уровня антител в группе 60-74 г у не вакцинированных лиц - 16,3 (4,3; 16,3), у вакцинированных - 319,0 (36,2; 13395,1),  $p=0.001$ ; в группе старше 75 лет – 12,0 (3,3; 282,6) и 3482,3 (231,7; 23341,6) соответственно при  $p<0.001$ ).

2. В исследовании показана достаточная иммуногенность ИБЛП Спутник-V - уровень антител статистически значимо выше у лиц, вакцинированных Гам-КОВИД-Вак, по сравнению с не вакцинированными (медианы и 25, 75 квартили у вакцинированных Спутник-V и не вакцинированных, соответственно: 2300,8 (72,1; 13556,7) и 13,8 (3,6; 189,6),  $p<0.001$ ). При изучении данного критерия получены аналогичные данные в группе людей 60 лет и старше (медианы и 25, 75 квартили у вакцинированных Спутник-V и не вакцинированных, соответственно: 3482,0 (84,0; 23342,0) и 14 (3,2; 164,7) при  $p<0.001$ ). Следовательно, ИБЛП Спутник-V обладает достаточной иммуногенностью и способна повысить иммунологическую резистентность к SARS-CoV-2 у лиц пожилого и старческого возраста.

3. Вакцинопрофилактика позволяет существенно снизить летальность от COVID-19. При оценке зависимости летального исхода от факта вакцинации летальный исход наблюдался в 11 раз чаще у не вакцинированных лиц, по сравнению с вакцинированными ( $p=0,021$ ). Это особенно важно у лиц старшей возрастной группы, так как частота летального исхода была статистически значимо выше в возрастной группе старше 75 лет (34 человека – 35,8%,  $p<0,001$ ) по сравнению с пациентами моложе 59 лет (8 человек - 9,6 %) и лиц 60-74 лет (19 человек - 16%).

4. Положительный уровень антител благоприятно влияет на длительность заболевания, вызванного новым коронавирусом. У людей с отрицательными

антителами медиана койко-дней в 1,2 раза больше, чем у лиц с положительными уровнями антител (медиана и 25, 75 квантили у лиц отрицательными и положительными уровнями антител соответственно: 14 (9; 19) и 12 (8; 16),  $p=0,022$ )).

У лиц, проходивших лечение в стационаре 15 дней и более, отрицательные антитела выявлялись в 1,6 раз чаще, чем положительные, в свою очередь среди людей, находившихся на лечении в стационаре до 14 дней, положительные антитела выявлялись в 1,1 раза чаще, чем отрицательные (при  $p=0,017$ ). В группе до 60 лет люди с положительными уровнями антител в 4,4 раза чаще находились на лечении в стационаре 14 дней и менее, в группе 60 лет и старше – в 1,6 раз чаще (при  $p=0,028$ ).

5. Отрицательный уровень антител неблагоприятно влияет на исход заболевания COVID-19. У лиц с отрицательными уровнями антител летальный исход наблюдался в 1,8 раз чаще, чем у лиц с положительными уровнями антител (при  $p=0,04$ ). В свою очередь, у лиц до 60 лет летальный исход наблюдался в 4 раза чаще среди лиц с отрицательными антителами, в сравнении с лицами с положительным уровнем антител, у лиц 60 лет и старше – в 1,6 раза чаще (при  $p=0,27$ ).

6. При оценке уровня антител IgG к спайковому (S) белку SARS-CoV-2, в зависимости от времени прошедшего от завершённой вакцинации, достоверно значимых различий выявлено не было, но у привитых лиц 60 лет и старше положительные уровни антител наблюдались более чем через 6 месяцев от момента завершённой вакцинации в 5,5 раз чаще, чем отрицательные (при  $p > 0,05$ , максимальные сроки от завершённой вакцинации 269, 257 и 245 дней, 11 человек из 12 привиты ИБЛП Спутник-V).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Лицам старше 60 лет жизненно необходимо вакцинироваться от новой коронавирусной инфекции для профилактики тяжелых форм заболевания и неблагоприятных исходов.

2. Рекомендуется использовать в лечебно-диагностической практике базы данных для стратификации уровня антител к SARS-CoV-2 (КОВИД\_АТ-постар), уровня факторов воспаления (COVID-19-inflammaging) и программу для прогноза микрофлоры (микроКОВИД) у пациентов пожилого и старческого возраста с диагнозом COVID-19 для прогнозирования течения и исхода коронавирусной инфекции.

3. Для прогноза тяжести течения заболевания при сборе сведений у заболевших COVID-19 необходимо тщательно собирать сведения о проведенной вакцинации. При вакцинации ИБЛП Спутник V необходимо учитывать время прошедшее от введения первого компонента вакцины.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Дальнейшее изучение темы должно быть направлено на всестороннее изучение фактора возраста на формирование гуморального и клеточного звеньев иммунитета против новой коронавирусной инфекции, а так же сравнение влияния вакцинопрофилактики и перенесенного заболевания на длительность сохранения защиты против SARS-CoV-2 .

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ACE2 receptor - angiotensin-converting enzyme 2 receptor - рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 типа

CMIA -хемилюминесцентный иммуноанализ на микрочастицах

COVID-19 – инфекция, вызванная новым коронавирусом SARS-CoV-2

H- цепи Ig – тяжелые цепи иммуноглобулина

IgG – иммуноглобулины класса G

IgM – иммуноглобулины класса M IgG – иммуноглобулины класса G

IgA – иммуноглобулины класса A

L- цепи Ig – легкие цепи иммуноглобулина

MDR – штаммы с множественной резистентностью

MERS – Middle East respiratory syndrome-related coronavirus – Ближневосточный респираторный синдром

MERS-CoV – коронавирус, вызвавший вспышку Ближневосточного респираторного синдрома

N (n) – количество

Q25; Q75 - 25 и 75 квартили

RBD - Рецептор-связывающий домен

Real-Time PCR- real-time polymerase chain reaction- полимеразная цепная реакция в реальном времени

RLU – относительных световых единицах

S белок SARS-CoV-2- спайковый белок нового коронавируса

SARS (ТОРС) – Severe acute respiratory syndrome – тяжелый острый респираторный синдром



SARS-CoV – Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus –  
коронавирус, вызвавший вспышку тяжелого острого респираторного  
синдрома

SARS-CoV-2 - severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2, новый  
коронавирус, вызвавший пандемию COVID-19

USA- The United States of America- Соединённые Штаты Америки

АПФ2- ангиотензинпревращающий фермент 2 типа

АТ- антитело

ВКО - внутренний контрольный образец

ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения

ДВС-синдром – синдром нарушения внутрисосудистого свертывания  
крови

ИБЛП - иммунобиологические лекарственные препараты

ИМТ– индекс массы тела

ИЭМ - Институт экспериментальной медицины

КНР – Китайская Народная Республика

МАНК – метод амплификации нуклеиновых кислот

Me - медиана

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

ОРДС- острый респираторный дистресс - синдром

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ПЦР - полимеразная цепная реакция

РНК – рибонуклеиновая кислота

ТОРС (SARS) – тяжелый острый респираторный синдром

ТСП2 –клеточная трансмембранная сериновая протеаза типа 2

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. COVID-19. Этиология, патогенез, диагностика и лечение. / В. П. Баклаушев, С. В. Кулемзин, А. А. Горчаков и др. // Клиническая практика. – 2020. – № 11(1). – С. 7–20
2. COVID-19: этиология, клиника, лечение / М. Ю. Щелканов, Л. В. Колобухина, О. А. Бургасова и др. // Инфекция и иммунитет. – 2020. – Т.10 –№3. – С.421–445.
3. Клинико-лабораторные особенности COVID-19 у людей молодого возраста / А. Х. Нурпейсова, Л. К. Алимова, Ж. Б. Понежева и др. // Лечащий Врач. – 2021. – № 3 (24) – С. 45–50.
4. Веселов, Ю.В. Питание пожилых: социологический аспект / Ю. В. Веселов, Г. И. Чернов. // Успехи геронтологии. – 2020. – №5(33) – С.879-884.
5. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 17 от 14.12.2022 г.
6. Влияние вакцинации на течение заболевания и его исход у реанимационных пациентов с COVID-19 / Б. Л. Курилин, В. Я. Киселевская- Бабина, Я. В. Кузьмичева и др. // Неотложная медицинская помощь. – 2022. – №11(4). – С. 610–623.
7. Гематологические показатели как предикторы исхода новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов различных возрастных групп / С. А. Рукавишникова, Т. А. Ахмедов, С. А. Пушкин и др. // Врач. – 2020. – №7. – С.33–36.
8. Генералов, И. И. Основы иммунологии. Учебное пособие. / И. И. Генералов, Д. К. Новиков, Н. В. Железняк. –ВГМУ– 2020. – С. 219.
9. Геронтологические аспекты клинико-патогенетических особенностей новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / И. С. Сабиров, Б. З. Абдувахатов, К. М. Мамедова и др. // The scientific heritage. – N61. –2021. – С.45-53.

10. Громова, О. А. Пандемия COVID-19: защитные роли витамина D / О. А. Громова, И. Ю. Торшин, Г. Х. Габдулина // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2020. – № 2. – С.132–145.
11. ГОСТ Р 53079.4-2008 Технологии лабораторные клинические. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований. Часть 4. Правила ведения преаналитического этапа.
12. Динамика антител к различным антигенам коронавируса SARS-CoV-2 у больных с подтвержденной инфекцией Covid-19 / С. Ю. Комбарова, А. В. Алешкин, Л. И. Новикова и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2021. – Т. 171(2) – С.196–199.
13. Динамика заболеваемости взрослого населения острыми формами ишемической болезни сердца и смертности от них в Российской Федерации в 2012-2017 гг. / Е. В. Огрызко, М. А. Иванова, А. В. Одинец и др. // Профилактическая медицина. – 2019. – № 5(22). – С.23-26.
14. Динамика уровня антител класса G к SARS-CoV-2 после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 / С. С. Алексанин, Н. А. Алхутова, Н. А. Ковязина и др. // Медицинский алфавит. – 2021. – №30. – С.7–11.
15. Земцов, С. П. Коронавирус в России: масштаб и последствия / С. П., Земцов, В. Л. Бабурин. // Социально-экономическая география. Вестник ассоциации российских географов-обществоведов. – 2020. – №1(9). – С. 133–135.
16. Значения микробной флоры ротоглотки в развитии острых и хронических заболеваний верхних дыхательных путей / И. И. Абабий, Л. А. Данилов, М. К. Манюк и др. // Инфекция и иммунитет. – 2020. – Т.10 – № 2. – С.359–367.
17. История изучения и современная классификация коронавирусов (Nidovirales: Coronaviridae) / М. Ю. Щелканов, А. Ю. Попова, В. Г. Дедков и др. // Инфекция и иммунитет. – 2020. – Т.10. – №2. – С. 221–246.
18. К вопросу о безопасности вакцинации против гриппа пациентов пожилого и старческого возраста / О. Н. Ткачева, А. П. Переверзев, Н. К. Рунихина и др. // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2018. – №6(4). – С.155–161.

19. Костинов, М. П. Потенциальная иммунопрофилактика COVID-19 у групп высокого риска инфицирования / М. П. Костинов, О. А. Свитич, Е. В. Маркелова. // Временное пособие для врачей. – Москва. – Группа МДВ. – 2020. – С.60.
20. Кондратенко, И. В. Внутривенные иммуноглобулины, от создания до наших дней / И. В. Кондратенко, А. А. Бологов. // Педиатрия Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2018. – №6. – С. 124–132.
21. Кузник, Б. И. Особенности патогенеза и течения COVID-19 у лиц пожилого и старческого возраста / Кузник Б. И., Хавинсон В. Х., Смирнов В. С. // Успехи геронтологии. – 2020. – Т. 33. – № 6. – С. 1032–1042.
22. Кураков, Ф. А. Оценка перспектив разработки вакцины от коронавирусной инфекции средствами патентного анализа / Ф. А. Кураков, Л. А. Цветкова // Менеджер здравоохранения. – 2020. – №4. – С.52–57.
23. Львов, Д. К. Коронавирусная инфекция. Тяжелый острый респираторный синдром. / Д. К. Львов, Л. В. Колобухина, П. Г. Дерябин. // Инфекционные болезни. – 2015. – №4. – С.35–42.
24. Новая коронавирусная инфекция (Covid-19): клинико-эпидемиологические аспекты / В. В. Никифоров, Т. Г. Суранова, Т. Я. Чернобровкина, и др. // Архив внутренней медицины. – 2020. – № 2. – С.87–93.
25. Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 у пациентов пожилого и старческого возраста: особенности профилактики, диагностики и лечения. Согласованная Позиция Экспертов Российской Ассоциации Геронтологов и Гериатров. / О. Н. Ткачева, Ю. В. Котовская, Л. А. Алексанян и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – №3. – С.127-150.
26. Опыт использования вакцины Гам- Ковид- Вак: влияние на гуморальный иммунный ответ и оценка ее безопасности // Н. Н. Жолондзь, Е. М. Макаревич, В. Ю. Булкина и др. / Дальневосточный медицинский журнал. – 2022. – №3. – С. 25–29.

27. Особенности гуморального иммунитета после перенесенного COVID-19 / Е. В. Семенова, В. В. Павлюк, М. А. Уварова и др. // Медицинская иммунология. – 2022. – Т.24. – №2. – С. 337-350.
28. Особенности формирования гуморального иммунитета у лиц с различными клиническими проявлениями COVID-19 / Т. А. Платонова, А. А. Голубкова, Е. А. Карбовничая и др. // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. –2021. – № 20(1). – С.20-25
29. Отдаленная динамика уровня специфических IgG-антител к S-белку коронавируса SARS-CoV-2 у вакцинированных лиц / Драпкина О. М., Бернс С. А., Горшков А.Ю. и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – №20(8). – С.3124.
30. Оценка популяционного иммунитета к SARS-CoV-2 среди населения Ленинградской области в период эпидемии COVID-19. / Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., и др. // Проблемы особо опасных инфекций. – 2020. – №3. – С.114–123.
31. Оценка IgG-зависимого гуморального и клеточного иммунитета у лиц, перенесших COVID-19, и у здоровых добровольцев / В. А. Батурин, Е. В. Грудина, Н. Д. Загребайлова и др. // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2021. – №16(1). – С.27- 30.
32. Пандемия COVID-19. Меры борьбы с ее распространением в Российской Федерации. / Н. И. Брико, И. Н. Каграманян, В. В. Никифоров и др. // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2020. – № 19(2). – С.4–12.
33. Письмо Росздравнадзора от 05.07.2021 г. № 02и-840/21 «О международном формате оценки уровня иммуноглобулинов, в том числе IgG, к SARS-CoV-2».
34. Постановление Правительства РФ от 31 января 2020 г. № 66 «О внесении изменения в перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих».
35. Проблемы лечения пациентов пожилого и старческого возраста в многопрофильном стационаре. / И. Б. Шикина, С. Л. Вардосанидзе, Н. В.

- Сорокина и др. // Проблемы управления здравоохранением. – 2006. – №6. – С.61–64.
36. Пузин, С. Н. Инвалидность граждан пожилого возраста вследствие гипертонической болезни в Российской Федерации / С. Н. Пузин, М. А. Шургая, Р. О. Одебаева. // Успехи геронтологии. – 2018. – № 1(31). – С.32-38.
37. Смирнов, В. С. Врожденный иммунитет при коронавирусной инфекции / В. С. Смирнов, А. А. Тотолян. // Инфекция и иммунитет. – 2020. – Т.10. – №2. – С.259–268.
38. Супрун Е. Н. Гуморальный иммунный ответ / У. Н. Супрун.– Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2014. – №4 (39). – С. 44–48.
39. Тельнова, Е. А. Вакцинация как вызов COVID-19 / Е. А. Тельнова, В. О. Щепин, А. А. Загоруйченко. // Бюллетень ННИИ общественного здоровья имени Н. А. СЕМАШКО. – 2020. – №3. – С.82-89.
40. Торгашов, М. Н. Стресс-индуцированная патология и ускоренное старение / М. Н. Торгашов, В. С. Мякотных. / Успехи геронтологии. – 2019. – №4(32). – С.402– 501.
41. Сопоставление гуморального и клеточного иммунитета у переболевших COVID-19 / А. П. Топтыгина, Е. Л. Семикина, Р. Ш. Закиров и др.// Инфекция и иммунитет. – 2022. – Т.12. – №3. – С. 495–504.
42. Факторы, влияющие на содержание IgG-антител к S-белку SARS-CoV-2 в крови у реконвалесцентов после новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / Е. В. Крюков, В. В. Салухов, Б. Н. Котив и др. // Медицинский совет. – 2022. – №16(4). – С. 51–65.
43. Факторы риска тяжелого течения и летального исхода COVID-19. / С. Г. Щербак, Т. А. Камилова, А. С. Голота и др. // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. – 2022. – №4(1). – С.14–36.

44. Чамсутдинов, Н. У. Диагностика и лечение COVID-19 и атипичной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2 / Н. У. Чамсутдинов, Д. Н. Абдулманапова. // Вестник ДГМА. – 2020. – № 2(35). – С.40-61.
45. Шамшева, О. В. Новый коронавирус COVID-19 (SARS-CoV-2) / О. В. Шамшева // Детские инфекции. – 2020. – № 19(1). – С. 5–6.
46. Шляфер, С. И. Оценка показателей, характеризующих оказания хирургической помощи пациентам старше трудоспособного возраста в Российской Федерации. / С. И. Шляфер, И. Б. Шикина. // Социальные аспекты здоровья населения. 2021. – №67(5) – С.5.
47. 2019 Novel coronavirus (COVID-19) pandemic: built environment considerations to reduce transmission / L. Dietz, P. F. Horve, D. A. Coil et al. // mSystems. – 2020. – Vol. 5(2). – P.1–13.
48. A Guide to COVID-19: a global pandemic caused by the novel coronavirus SARS-CoV-2 / C. L. Atzrodt, I. Maknojia, R. D. P. McCarthy et al. // FEBS J. – 2020. –Vol.287(17) – P.3633–3650.
49. A human circulating immune cell landscape in aging and COVID-19 / Y. Zheng, X. Liu, W. Le et al. // Protein Cell. – 2020. – Vol. 11(10). – P.740–770.
50. A pathological report of three COVID-19 cases by minimally invasive autopsies / X. H. Yao, T. Y. Li, Z. C. He et al. // Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi. – 2020. – Vol. 49(5). – P.411–417.
51. A vaccine targeting the RBD of the S protein of SARS-CoV-2 induces protective immunity. / J. Yang, W. Wang, Z. Chen et al. // Nature. – 2020. – Vol. 586(7830) – P.572–577.
52. Aerosol and surface stability of HCoV-19 (SARS-CoV-2) compared to SARS-CoV-1 / N. V. Doremalen, D. H. Morris, M. G. Holbrook et al. // The New England Journal of Medicine. – 2020. – № 382(16) – P.1–3.
53. Aging, Inflammation and the Environment / A. Bektas, S. H. Schurman, R. Sen et al. // Experimental Gerontology. – 2018. – Vol.105. – P.10–18.

54. Aktas, B. Gut-lung axis and dysbiosis in COVID-19 / B. Aktas, B. Aslim // *Turkish Journal of Biology*. – 2020. – Vol.44. – № 3. – P.265–272.
55. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target / H. Zhang, J. M. Penninger, Y. Li et al. // *Intens Care Med*. – 2020. – Vol. 46(4) – P.586–590.
56. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study / D. Wichmann, J. P. Sperhake, M. Lütgehetmann et al. // *Ann Intern Med*. – 2020. – Vol. 173(4). – P.268–277.
57. Aw, D. Immunosenescence: emerging challenges for an ageing population / D. Aw, A. B. Silva, D. B. Palmer // *Immunology*. – 2007. – Apr. 120(4). – P.435-446.
58. Bana, B. The Microbiome and Aging. *Annual Review of Genetics*. / B. Bana, F. Cabreiro. – 2019. – Vol.53. – P.239–261.
59. Bassetti, M. The Novel Chinese Coronavirus (2019-nCoV) Infections: challenges for fighting the storm / M. Bassetti. // *European Journal of Clinical Investigation*. –2020. – Vol. 50(3):13209.
60. Broad and strong memory CD4+ and CD8+ T cells induced by SARS-CoV-2 in UK convalescent COVID-19 patients / Y. Peng, A. J. Mentzer, G. Liu et al. // *bioRxiv*. – 2020. – Vol. 21(11) – P.1336–1345
61. Cardiovascular complications in COVID-19 / B. Long, W. J. Brady, A. Koyfman et al. // *American Journal of Emergency Medicine*. – 2020. – Vol. 38(7) – P.1504–1507.
62. Castle, S.C. Clinical relevance of age-related immune dysfunction / S. C. Castle // *Clin Infect Dis*. – 2000. – Aug. 31(2). – P.578-585.
63. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records / H. Chen, J. Guo, C. Wang et al. // *Lancet*. – 2020. – Vol.395. – P.809–815.
64. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. / J. J. Zhang, X. Dong, Y. Y. Cao et al. // *Allergy*. – 2020. – Vol. 75(7) – P.1730-1741.



65. Clinical features of COVID-19 in elderly patients: A comparison with young and middle-aged patients. / K. Liu, Y. Chen, R. Lin et al. / *Journal of Infectious Diseases*. – 2020. – Jun. – № 80(6). – P.14-18.
66. Clinical, molecular, and epidemiological characterization of the SARS-CoV-2 virus and the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), a comprehensive literature review. / E. Ortiz-Prado, K. Simbaña-Rivera, L. Gómez-Barreno et al. // *Diagn Microbiol Infect Dis*. – 2020. – №98 (1) – e.115094.
67. Complexity of the basic reproduction number ( $R_0$ ) / P. L. Delamater, E. J. Street, T. F. Leslie et al. // *Emerging Infectious Diseases*. – 2019. – Vol.25. – P.1–4.
68. Computational Study of Ions and Water Permeation and Transportation Mechanisms of the SARS-CoV-2 Pentameric E Protein Channel / Y. Cao, R. Yang, W. Wang et al. // *Front. Mol. Biosci*. – 2020. – Vol.7 – P.565797.
69. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2 / J. Li, L. Chen, Ch. Zhou et al. // *Nature Microbiology*. – 2020. – № 5(4). – P. 536–544
70. COVID-19 and the clinical hematology laboratory / J. L. Frater, G. Zini, G. D’Onofrio et al. // *International Journal of Laboratory Hematology*. – 2020. – Vol.42. – №S1. – P.11–18.
71. COVID-19 and the elderly: insights into pathogenesis and clinical decision-making. / F. Perrotta, G. Corbi, G. Mazzeo et al. // *Aging Clin Exp Res*. – 2020. – Vol. 32(8) – P.1599–1608.
72. COVID-19 im Alter – Die geriatrische Perspektive [COVID-19 in old age-The geriatric perspective] / R. Wirth, C. Becker, M. Djukic et al. // *Z Gerontol Geriatr*. – 2021. – Vol. 54(2) – P.152–160.
73. COVID-19 in the geriatric population / J. Roy, R. Jain, R. Golamari et al. // *Int J Geriatr Psychiatry*. – 2020. – Vol.35 – P.1437–1441.

74. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management / R. Ochani, A. Asad, F. Yasmin et al. // *Infez Med.* – 2021. – Vol. 29(1). – P.20–36.
75. COVID-19, Virology and Geroscience: A Perspective / C. Vellas, P. Delobel, P. De Souto Barreto et al. // *J. Nutr. Hlth Aging.* – 2020. – Vol.24. – P.685–691.
76. COVID-19: immunopathology, pathophysiological mechanisms, and treatment options / L. E. van Eijk, M. Binkhorst, A. R. Bourgonje et al. // *J Pathol.* – 2021. – Vol. 254(4) – P.307–331.
77. Decline of Humoral Responses against SARS-CoV-2 Spike in Convalescent Individuals / G. Beaudoin-Bussièrès, A. Laumaea, S. P. Anand et al. // *mBio.* –2020. – Vol. 11(5) – e.02590-20.
78. Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia (Trial Version 7) // *Chin Med J (Engl).* – 2020. – Vol. 133(9). P.1087–1095.
79. Dugail, I. High prevalence for obesity in severe COVID-19: Possible links and perspectives towards patient stratification / I. Dugail, E.-Z. Amri, N. Vitale. // *Biochimie.* – 2020. – Vol.179. – P.257–265.
80. Dysbiosis of the gut and lung microbiome has a role in asthma / Hufnagl K., Pali-Scholl I., Roth-Walter F. et al. // *Seminars in Immunopathology.* – 2020. –Vol. 1(42). – P.75–93.
81. Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2 / C. Gaebler, Z. Wang, J. C. C. Lorenzi et al. // *Nature.* – 2021. – Vol. 591(7851). – P.639-644.
82. Evolutionary history, potential intermediate animal host, and cross-species analyses of SARS-CoV-2 / X. Li, J. Zai, Q. Zhao et al. // *Journal of Medical Virology.* – 2020. – № 92(6) – P. 602–611.
83. Goldberg, E. L. Drivers of age-related inflammation and strategies for healthspan extension / E. L. Goldberg, V. D. Dixit // *Immunol. Rev.* – 2015. – Vol.265. – №1. – P.63–74.

84. Gralinski, L. E. Return of the coronavirus: 2019-nCoV. / L. E. Gralinski, V. D. Menachery. // *Viruses*. – 2020. – №12 – C.135.
85. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis / B. M. Henry, M. H. Santos de Oliveira, S. Benoit et al. // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2020. – Vol.58. – №7. – P.1021–1028.
86. <https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines>
87. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection-a review of immune changes in patients with viral pneumonia / L. Lin, L. Lu, W. Cao et al. // *Emerging Microbes and Infections*. – 2020. – Vol. 9(1). – P.727–732.
88. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. / Zhu FC, Guan XH, Li YH, et al. // *Lancet*. –2020. – Vol. 396(10249). – P.479–488.
89. Immunology of COVID-19: current state of the science / N. Vabret, G. J. Britton, C. Gruber et al. // *Immunity*. – 2020. – Vol.52. – №6. – P.910–941.
90. Impaired Cytotoxic CD8+ T Cell Response in Elderly COVID-19 Patients / J. Westmeier, K. Paniskaki, Z. Karaköse et al. // *mBio*. – 2020. – Vol.11. – № 5. – e.02243–20.
91. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 / F. A. Klok, M. J. H. A. Kruip, N. J. M. van der Meer et al. // *Thromb Res*. – 2020. – Vol.191 – P.145–147.
- a. Kim, T. Improving Preparedness for and Response to Coronavirus Disease 19 (COVID-19) in Long-Term Care Hospitals in Korea / T. Kim // *Infection and Chemotherapy*. – 2020. – Jun. №52 (2). – P.133-141.
92. Ku, Y.C. Relationship between vitamin D deficiency and cardiovascular disease / Y. C. Ku. // *World J. Cardiol.* – 2013. – №9 – C.337-346.

93. Landi, F. COVID-19 in the Geriatric Patient / F. Landi. // *Clin Geriatr Med.* – 2022. – Vol.38(3). – P. 15–17.
94. Li, D. Immunologic Testing for SARS-CoV-2 Infection from the Antigen Perspective. / D. Li, J. Li. // *J Clin Microbiol.* – 2021. – Vol. 59(5). – e02160–20.
95. Liu, W. COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. / W. Liu, H. Li. // *Chem Rxiv.* – 2020. – №4 – P.105.
96. Low anti-SARS-CoV-2 S antibody levels predict increased mortality and dissemination of viral components in the blood of critical COVID-19 patients / M. Martin-Vicente, R. Almansa, I. Martínez et al.// *J Intern Med.* – 2022. – Vol.291(2). – P.232–240.
97. Mechanism of the Gut Microbiota Colonization Resistance and Enteric Pathogen Infection / I. Khan, Y. Bai, L. Zha et al. // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2021. – Vol.11 – e.716299.
98. Nahalka, J. Theoretical Analysis of S, M and N Structural Proteins by the Protein-RNA Recognition Code Leads to Genes/proteins that Are Relevant to the SARS-CoV-2 Life Cycle and Pathogenesis / J. Nahalka. // *Front Genet.* – 2021. – Sep 29. – P.12.
99. Neurologic manifestations of hospitalized patients with Coronavirus disease 2019 in Wuhan, China / L. Mao, H. Jin, M. Wang et al. // *JAMA Neurol.* – 2020. – Vol. 77(6) – P.683–690.
100. Novel coronavirus 2019-nCoV: prevalence, biological and clinical characteristics comparison with SARS-CoV and MERS-CoV / S. A. Meo, A. M. Alhowikan, T. Al-Khlaiwi et al. // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* – 2020. – № 24(4). – P.2012-2019.
101. Obesity - a risk factor for increased COVID-19 prevalence, severity and lethality / D. Petrakis, D. Margina, K. Tsarouhas et al. // *Molec. Med. Rep.* – 2020. – Vol.22. – №1. – P.9–19.
102. Obesity and SARS-CoV-2: a population to safeguard / M. Watanabe, R. Risi, D. Tuccinardi et al. // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2020. – Vol.36. – № 7. – P.3325.

103. Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for Covid-19 hospital admission. / J. Lighter, M. Phillips, S. Hochman, et al. // *Clin Infect Dis.* – 2020. – Vol. 71(15) – P.896–897.
104. Olfactory and Gustatory Dysfunction in Coronavirus Disease 19 (COVID-19) / J. C. Luers, A. C. Rokohl, N. Loreck et al. // *Clin Infect Dis.* – 2020. – Vol. 71(16) – P. 2262–2264.
105. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19). / W. J. Wiersinga, A. Rhodes, A. C. Cheng et al. // *JAMA.* – 2020. – Vol. 324(8) – P.782–793.
106. Prevalence of comorbidities and its effects in coronavirus disease 2019 patients: a systematic review and meta-analysis / Y. Jing, Zh. Ya, G. Xi et al. // *Int. J. Infect. Dis.* – 2020. – № 94. – P.91–95.
107. Prior diagnoses and medications as risk factors for COVID-19 in a Los Angeles Health System / T. S. Chang, Y. Ding, M. K. Freund et al. // *medRxiv.* – 2020. – № 20145581 – n. page.
108. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19 / M. Ackermann, S. E. Verleden, M. Kuehnel, et al. // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol. 383(2) – P.120–128.
109. Quick COVID-19 Healers Sustain Anti-SARS-CoV-2 / Y. Chen, A. Zuiani, S. Fischinger et al. // *Antibody Production.* – *Cell.* – 2020. – Vol. 183(6) – P.1496–1507.
110. Recalcati, S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective / S. Recalcati // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2020. – Vol. 34(5) – P.212–213.
111. Rothan, H. A. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak / H. A. Rothan, S. N. Byrareddy. // *J. Autoimmun.* – 2020. – Vol.109. – P. 44–48.
112. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses / H. Li, L. Liu, D. Zhang et al. // *Lancet.* – 2020. – Vol.395 (10235). – P.1517–1520.

113. Schalk, A. F. An apparently new respiratory disease of baby chicks / A. F. Schalk, M. C. Hawn // *Journal of the American Veterinary Medical Association*. – 1931. – Vol.78. – P.19.
114. Self-reported olfactory and taste disorders in patients with severe acute respiratory coronavirus 2 infection: a crosssectional study / A. Giacomelli, L. Pezzati, F. Conti et al. // *Clin Infect Dis*. – 2020. – Vol. 71(15) – P.889–890.
115. Severe acute respiratory syndrome coronavirus E protein transports calcium ions and activates the NLRP3 inflammasome / J. L. Nieto-Torres, C. Verdiá-Báguenab, J. M. Jimenez-Guardeño et al. // *Virology*. – 2015. – Vol.485. – P.330–339.
116. Severe acute respiratory syndrome coronavirus envelope protein ion channel activity promotes virus fitness and pathogenesis / J. L. Nieto-Torres, M. L. DeDiego, C. Verdiá-Báguena et al. // *PLoS Pathogens*. – 2014. – Vol.10 (5) – e1004077.
117. Sex Hormones and Novel Corona Virus Infectious Disease (COVID-19) / R. A. Al-Lami, R. J. Urban, E. Volpi et al. // *Mayo ClinProc*. – 2020. – Vol.95. – №8. – P.1710–1714.
118. Soiza, R. L. Efficacy and safety of COVID-19 vaccines in older people. / R. L. Soiza, C. Scicluna, E. C. Thomson. // *Age Ageing*. – 2021. – Vol. 50(2) – P.279–283.
119. Structural basis for the recognition of the SARSCoV-2 by full-length human ACE2 / R. Yan, Y. Zhang, Y. Li et al. // *Science*. – 2020. – № 367(6485). – P.1444
120. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein / A. C. Walls, Y.-J. Park, M. A. Tortorici et al. // *Cell*. – 2020. – № 181(2). – P.281–292.
121. Sunjaya, A. P. Rationale for universal face masks in public against COVID-19 / A. P. Sunjaya, C. Jenkins // *Respirology*. – 2020. – № 25(7) – P. 678-679.
122. Systematic analysis of the gerontome reveals links between aging and age-related diseases / M. Fernandes, C. Wan, R. Tacutu et al. // *Human molecular genetics*. –2016. – Vol.25. – №21. – P. 4804–4818.
123. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. / X. He, E. H. Y. Lau, P. Wu et al. // *Nature Medicine*. – 2020. – Vol. 26(5) – P.672–675.

124. The Hallmarks of Aging / C. López- Otín, M. A. Blasco, L. Partridge et al. // *Cell*. –2013. – Vol.153. – № 6. – P.1194–1217.
125. The Intestinal and oral microbiomes are robust predictors of Covid-19 severity the main predictor of Covid-19-related fatality / D. V. Ward, S. K.Bhattacharai, M. Rojas-Correa et al. // *medRxiv*. – 2021. – e.20249061.
126. The M, E, and N structural proteins of the severe acute respiratory syndrome coronavirus are required for efficient assembly, trafficking, and release of virus-like particles / Y. L. Siu, K. T. Teoh, J. Lo et al. // *J. Virol*. – 2008. – Vol.82. – № 22. – P.11318–11330.
127. The preventive strategy for pandemics in the elderly is to collect in advance samples & data to counteract chronic inflammation (inflammaging) / G. Fuellen, O. Liesenfeld, A. Kowald et al. // *Ageing Res. Rev.* – 2020. – Vol.62 – e.101091.
128. The Role of Bacterial and Fungal Human Respiratory Microbiota in COVID-19 Patients. / S. Soltani, A. Zakeri, M. Zandi et al. // *BioMed Research International*. – 2021. – e.6670798.
129. Villapol, S. Gastrointestinal symptoms associated with COVID-19: impact on the gut microbiome / S. Villapol. // *Transl. Res.* – 2020. – Vol.226. – P.57–69.
130. Virology, pathogenesis, diagnosis and in-line treatment of COVID-19 / P. K. Samudrala, P. Kumar, K. Choudhary et al. // *European Journal of Pharmacology*. – 2020. – Vol.883. – P.173375.
131. Yang, Y. C. Exercise, nutrition, and medication considerations in the light of the COVID pandemic, with specific focus on geriatric population: A literature review. / Y. C. Yang, C. L. Chou, C. L. Kao // *J Chin Med Assoc.* – 2020. – Vol. 83(11) – P.977–980.
132. Yap, J. K.Y. Inflammasomes and Pyroptosis as Therapeutic Targets for COVID-19 / J. K. Y. Yap, M. Moriyama, A. Iwasaki. // *J. Immunol.* – 2020. – Vol.205. – № 2. – P.307–312.

133. Zoonotic origins of human coronaviruses / Z. W. Ye, S. Yuan, K. S. Yuen et al. // *Int J Biol Sci.* – 2020. – Vol.16 (10). – P.1686–1697.
134. Integrative overview of antibodies against SARS-CoV-2 and their possible applications in COVID-19 prophylaxis and treatment / N. A. Valdez-Cruz, E. García-Hernández, C. Espitia et al. // *Microb Cell Fact.* – 2021. – Vol. 20 (1). – P.88.
135. Does infection with or vaccination against SARS-CoV-2 lead to lasting immunity? / G. Milne, T. Hames, C. Scottony et al. // *Lancet Respir Med.* – 2021. – Vol. 9 (12). – P. 1450–1466
136. Duration of antibody responses after severe acute respiratory syndrome / L-P. Wu, N-C. Wang, Y-H. Chang et al. // *Emerg Infect Dis.* – 2007. – Vol. 13 (10). – P. 1562–1564.
137. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019 / J. Zhao, Q. Yuan, H. Wang et al. // *Clin Infect Dis.* Published online – March 28 – 2020.
138. Mapping Neutralizing and Immunodominant Sites on the SARS-CoV-2 SpikeReceptor-Binding Domain by Structure-Guided High-Resolution Serology / L. Piccoli, Y. J. Park, M. A. Tortorici et al. // *Cell.* – 2020. – Vol. 183(4). – P. 1024 –1042. –e21.