

ХАРАКТЕРИСТИКА ВИРУС-СПЕЦИФИЧЕСКИХ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ТРАНСПЛАНТИРОВАННЫМ СЕРДЦЕМ ПОСЛЕ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ИНФЕКЦИИ COVID-19

М.М. Зафранская^{1,2}, Д.Б. Нижегородова^{1,2}, О.Г. Шатова³, И.И. Русских³, А.В. Величко^{1,2}, М.И. Ванслав¹, С.Ф. Новицкая¹, Т.Л. Денисевич³, М.Г. Колядко³, Е.К. Курлянская³

¹ УО Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

² Международный государственный экологический институт имени А.Д. Сахарова Белорусского государственного университета, Минск, Республика Беларусь

³ ГУ Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Республика Беларусь

Резюме. Пациенты с трансплантированным сердцем вследствие необходимой иммуносупрессии и наличия сопутствующих заболеваний подвергаются повышенному риску неблагоприятного исхода при инфекции COVID-19. До настоящего времени все крупномасштабные рандомизированные контролируемые испытания для различных вакцин против COVID-19 исключали реципиентов трансплантата солидных органов, вследствие чего эффективность и безопасность профилактики коронавирусной инфекции у пациентов с трансплантированным сердцем с применением вакцин от COVID-19 изучена недостаточно. В данном исследовании проведена оценка вирус-специфических иммунологических реакций после вакцинации против коронавирусной инфекции (двукратная вакцинация Vero Cell и бустерная вакцинация Спутник Лайт) у пациентов, перенесших трансплантацию сердца. У вакцинированных лиц, не имевших в анамнезе COVID-19, начиная с 4–6 мес. после 2-й дозы вакцины, наблюдалось увеличение уровня антител к S-белку с сохранением статистически значимых различий на протяжении 9–12 мес. после вакцинации (вне зависимости с бустерной вакцинацией или без). Однако, концентрация антител оставалась низкой, а у 37% пациентов не обнаруживались антитела. У вакцинированных лиц после перенесенной ранее COVID-19 инфекции, по сравнению с серонегативными пациентами, поствакцинальный иммунитет сопровождался поддержанием высокого уровня вирус-специфических IgG-антител к S-белку вируса SARS-CoV-2 в динамике поствакцинального периода со статистически значимым увеличением данного показателя к 9–12 мес. после проведения бустерной вакцинации. Специфический клеточный ответ (по оценке уровня CD3⁺IFN γ ⁺TNF α ⁺ клеток) к S-белку вируса SARS-CoV-2 оставался низким на протяжении всего периода наблюдения, регистрировался у 5–40% пациентов с трансплантированным сердцем и статистически значимые изменения в количестве spike-реактивных лимфоцитов наблюдались к 4–6 мес. после введения 2-й дозы вакцины у пациентов, имевших в анамнезе COVID-19, что, в совокупности с результатами оценки гуморального ответа, свидетельствует о более выра-

Адрес для переписки:

Зафранская Марина Михайловна
220070, Республика Беларусь, Минск, ул. Долгобродская, 23/1,
НИИ экспериментальной и клинической медицины.
Тел.: +375 29 631-25-48.
E-mail: zafranskaya@gmail.com

Contacts:

Marina M. Zafranskaya
220070, Republic of Belarus, Minsk, Dolgobrodskaya str., 23/1,
Research Institute of Experimental and Clinical Medicine.
Phone: +375 29 631-25-48.
E-mail: zafranskaya@gmail.com

Для цитирования:

Зафранская М.М., Нижегородова Д.Б., Шатова О.Г., Русских И.И., Величко А.В., Ванслав М.И., Новицкая С.Ф., Денисевич Т.Л., Колядко М.Г., Курлянская Е.К. Характеристика вирус-специфических иммунологических реакций у пациентов с трансплантированным сердцем после вакцинации против инфекции COVID-19 // Инфекция и иммунитет. 2024. Т. 14, № 3. С. 443–450. doi: 10.15789/2220-7619-COV-16632

Citation:

Zafranskaya M.M., Nizheharodava D.B., Shatova O.G., Russkih I.I., Velichko A.V., Vanslau M.I., Novitskaya S.F., Denisevich T.L., Kolyadko M.G., Kurlyanskaya E.K. Characteristics of virus-specific immunological reactions following COVID-19 vaccination in heart transplant recipients // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2024, vol. 14, no. 3, pp. 443–450. doi: 10.15789/2220-7619-COV-16632

женном поствакцинальном иммунитете у пациентов с гибридным иммунитетом. При разработке методологии оценки риска и пользы в отношении стратегии вакцинации для отдельных пациентов с трансплантированным сердцем необходимо учитывать клиническую эффективность, постоянный мониторинг редких серьезных нежелательных явлений и данные об иммуногенности вакцин.

Ключевые слова: реципиенты сердечного трансплантата, вакцинация, COVID-19, гуморальный иммунный ответ, клеточный иммунный ответ, гибридный иммунитет, специфические антитела.

CHARACTERISTICS OF VIRUS-SPECIFIC IMMUNOLOGICAL REACTIONS FOLLOWING COVID-19 VACCINATION IN HEART TRANSPLANT RECIPIENTS

Zafranskaya M.M.^{a,b}, Nizheharodava D.B.^{a,b}, Shatova O.G.^c, Russkih I.I.^c, Velichko A.V.^b, Vanslau M.I.^a, Novitskaya S.F.^a, Denisevich T.L.^c, Kolyadko M.G.^c, Kurlyanskaya E.K.^c

^a Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

^b International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, Minsk, Republic of Belarus

^c National Research and Practical Center "Cardiology", Minsk, Republic of Belarus

Abstract. Heart transplant patients are at an increased risk of COVID-19 infection adverse outcomes because of underlying immunosuppression and concomitant comorbidities. To date, all large-scale randomized controlled trials for various COVID-19 vaccines have excluded solid organ transplant recipients. Therefore, the efficacy and safety of coronavirus infection prevention using COVID-19 vaccines in transplant heart patients has not been sufficiently studied. In this research, the evaluation of virus-specific immunological reactions after vaccination (double Vero Cell vaccination and Sputnik Light booster vaccination) in heart transplant patients has been carried out. In vaccinated heart transplant individuals who did not have a history of COVID-19, starting from 4–6 months after the 2nd dose of the vaccine, an increase in antibodies to S protein level of was observed, while maintaining statistically significant differences for 9–12 months after vaccination (regardless of whether with or without booster vaccination). However, the concentration of antibodies remained low, and 37% of patients detected no antibodies. In vaccinated heart transplant individuals following the previous COVID-19 infection, as compared to seronegative patients, post-vaccination immunity is accompanied by maintaining a high level of virus-specific IgG antibodies to the S protein of the SARS-CoV-2 virus in the dynamics of the post-vaccination period with a statistically significant increase of these antibodies by 9–12 months after booster vaccination. The specific cellular response (according to the assessment of CD3⁺154⁺ and CD3⁺IFNγ⁺ TNFα⁺ cells) to the S protein of the SARS-CoV-2 virus remained low throughout the entire follow-up period, was recorded in 5–40% of heart transplant patients and statistically significant changes in the number of spikereactive lymphocytes were observed in patients with a history of COVID-19 by 4–6 months after administration of the 2nd dose of the vaccine. This, together with the results of the assessment of the humoral response, indicates a more pronounced post-vaccination immunity in patients with a hybrid immunity. While developing a methodology for assessing the risk and benefit of a vaccination strategy for individual heart transplant patients, clinical efficacy, ongoing monitoring of rare serious adverse events, and data on vaccine immunogenicity should be taken into account.

Key words: heart transplant recipients, vaccination, COVID-19, humoral immune response, cellular immune response, hybrid immunity, specific antibodies.

Введение

В настоящее время, несмотря на достижения в области фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний, операция ортотопической трансплантации сердца (ОТС) является общепризнанным золотым стандартом лечения терминальной стадии сердечной недостаточности, существенно улучшающим прогноз и качество жизни [9]. Наличие трансплантированного сердца в сочетании с иммуносупрессивной терапией и присоединением острой респираторной вирусной инфекции обуславливает сложность ведения пациента.

Пандемия коронавирусной болезни 2019 г. (COVID-19) создала серьезные глобальные проблемы для реципиентов трансплантата солидных органов (SOTR — solid organ transplant recipient). Показатели смертности от COVID-19

в этой популяции пациентов остаются высокими, несмотря на новые доступные варианты лечения и вакцинацию против коронавируса 2-го типа с тяжелым острым респираторным синдромом (SARS-CoV-2). Оценка поствакцинального иммунитета у первично серонегативных лиц и переболевших инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, свидетельствуют о том, что предшествовавшая вакцинации инфекция COVID-19 способствует перестройке иммунной системы и обеспечивает возможность формирования вторичного иммунного ответа на последующую вакцинацию против SARS-CoV-2 — «гибридный иммунитет» [1, 2].

Показано, что у реципиентов трансплантата солидных/паренхиматозных органов (SOTR — solid organ transplant recipients) наблюдается менее устойчивый ответ антител и, в меньшей степени, клеточный ответ на вакцины. При этом

у реципиентов трансплантата сердца (HT — heart transplant) после вакцинации против COVID-19 регистрируется более низкий уровень сероконверсии. В целом, после 2 доз мРНК вакцин антитела против рецептор-связывающего домена белка spike вируса SARS-CoV-2 обнаруживались у 10–57% пациентов и у 10–70% реципиентов HT регистрируется реакция клеточного ответа [4, 12]. Повышенная интенсивность иммуносупрессии, использование антиметаболитов и агентов, которые ингибируют В-клеточный ответ, связаны со снижением иммуногенности вакцин [6, 8]. Несмотря на неоптимальные показатели сероконверсии, вакцинация связана со снижением риска смерти от COVID-19 [10], а также снижением риска симптоматического заболевания на 80% по сравнению с непривитыми SOTR [3].

Эффективность и безопасность профилактики коронавирусной инфекции у пациентов с трансплантированным сердцем с применением вакцин от COVID-19 изучена недостаточно. Клиническая эффективность, постоянный мониторинг редких серьезных нежелательных явлений и данные об иммуногенности вакцин необходимо учитывать при разработке методологии оценки риска и пользы в отношении стратегии вакцинации для отдельных пациентов с трансплантированным сердцем. В связи с вышеизложенным, в работе представлена характеристика вирусспецифических иммунологических реакций у пациентов с трансплантированным сердцем по оценке в динамике поствакцинального периода уровня специфических IgG-антител к S-белку коронавируса SARS-CoV-2 и количества spike-реактивных Т-клеток.

Материалы и методы

Основную группу составили пациенты ($n = 35$), которым проведена ортотопическая трансплантация сердца в период с 2009 по 2021 гг. на базе Республиканского научно-практического центра «Кардиология», Минск, Республика Беларусь. Средний возраст пациентов (м:ж — 34:1) на момент начала вакцинации составил 62,0 (56,0–66,0) года. Из них: 15 пациентов (возраст 63,5 (53,2–68,8), которые не имели в анамнезе коронавирусную инфекцию (I группа) и 20 человек (возраст 62,0 (57,0–64,5), переболевших инфекцией COVID-19 (3–6 мес. до начала вакцинации) или с бессимптомным течением болезни (II группа). Все пациенты находились на иммуносупрессивной терапии согласно протоколу МЗ РБ ОТС.

Забор периферической венозной крови для исследований проводился по следующей схеме:

– 1 — перед введением 1-й дозы вакцины (Vero Cell, инактивированная, CoronaVac®);

– 2 — перед введением 2-й дозы вакцины (Vero Cell, инактивированная, CoronaVac®), 21–28 день после первой вакцинации;

– 3 — перед бустерной вакцинацией (4–6 мес. после первичной вакцинации, Спутник Лайт);

– 4.1 — 9–12 мес. после первичной вакцинации (без проведения бустерной вакцинации, Vero Cell);

– 4.2 — 9–12 мес. после бустерной вакцинации (полный курс вакцинации, Vero Cell и Спутник Лайт).

Выделение мононуклеаров периферической крови (МПК). МПК выделяли путем наслаивания разведенной в физиологическом растворе периферической крови на градиент плотности Roti-Sep, с последующим центрифугированием в течение 30 мин при 1500 об/мин при 4°C. Далее осадок 2-кратно отмывали в физиологическом растворе (10 мин при 1500 об/мин при 4°C). Концентрацию подсчитывали с использованием гематологического анализатора Micros-60 (ABX, Франция).

Метод криоконсервации МПК. Свежевыделенные МПК разводили в среде для криоконсервации, приготовленной на основе RPMI-1640 (Gibco, Германия) с добавлением 20% DMSO (Fluka, Германия) и 20% эмбриональной телячьей сыворотки (Gibco, Германия), в концентрации 1×10^7 клеток/мл и криоконсервировали в программируемом криозамораживателе, после чего образцы МПК перемещали в криохранилище на -180°C .

Культуральный метод. Для определения SARS-CoV-2-реактивных Т-клеток по оценке экспрессии внутриклеточных и внеклеточных активационных маркеров и цитокинов использовался набор SARS-CoV-2 T Cell Analysis Kit (PBMС), anti-human, REAfinity (Miltenyi Biotec, Германия). В качестве *in vitro* стимулятора использовался PepTivator SARS-CoV-2 Prot_S — research grade (пул лиофилизированных пептидов, охватывающих иммунодоминантные домены последовательности поверхностного (или шиповидного) гликопротеина («S») SARS-CoV-2 (GenBank MN908947.3, белок QHD43416.1) в концентрации 0,6-nmol peptide/mL (Miltenyi Biotec, Германия).

МПК в концентрации 1×10^6 клеток в 100 мкл культивировали в присутствии PepTivator SARS-CoV-2 Prot_S, включая положительный и отрицательные контроли, в течение 4-х часов в увлажненной атмосфере с 5% CO_2 при 37°C до последующего окрашивания моноклональными антителами.

Метод проточной цитофлуориметрии. Для определения антиген-специфических CD4^+ и CD8^+ Т-лимфоцитов использовались моноклональные антитела (MAT) в соответствии с набором SARS-CoV-2 T Cell Analysis Kit (PBMС), anti-

human, REAfinity (Miltenyi Biotec, Германия): CD3-APC, CD4-Vio Bright B515, CD8-Vio Green, IFN γ -PE, TNF α -PE-Vio 770, CD154-APC-Vio 770. Регистрацию результатов осуществлялась на проточном цитометре CytoFlex (Beckman Coulter, США). Анализ полученных результатов проводился в соответствии с разработанным алгоритмом проведения иммунологических исследований на основе внутриклеточной экспрессии цитокинов и поверхностных активационных маркеров по следующим иммунофенотипам Т-лимфоцитов: CD3⁺154⁺, CD3⁺IFN γ ⁺TNF α ⁺, CD3⁺154⁺IFN γ ⁺, CD3⁺154⁺TNF α ⁺, CD4⁺IFN γ ⁺TNF α ⁺, CD4⁺154⁺IFN γ ⁺, CD8⁺IFN γ ⁺, CD8⁺IFN γ ⁺TNF α ⁺.

Для фенотипирования Т-клеток-памяти использовали MAT: CD27⁺PC5, CD45RO⁺ECD и CCR7⁺PE (Beckman Coulter, США).

Хемилюминесцентный анализ. Определение специфических IgG-антител к S-белку коронавируса проводилось хемилюминесцентным методом на микрочастицах на иммунохимическом анализаторе Architect (Abbott, США) с использованием диагностического набора SARS-CoV-2 IgGII Quant Reagent Kit. Значения < 10 BAU/мл считались отрицательными (Ат отсутствуют или их уровень ниже предела детекции), значения > 10 BAU/мл считались положительными.

Метод статистической обработки данных. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ Statistica 8.0. Статистически значимые различия определяли при уровне $p < 0,05$. Для характеристики исследуемых групп использовались показатели медианы, нижнего и верхнего процентилей ($Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$). Сравнение групп и определение статистической значимости различий осуществлялась непараметрическим W-критерием Вилкоксона для зависимых

и U-критерием Манна–Уитни для независимых переменных.

Результаты и обсуждение

Динамика уровня специфических IgG-антител к S-белку коронавируса SARS-CoV-2 у пациентов с трансплантированным сердцем

Для определения уровня гуморального поствакцинального иммунитета у пациентов с трансплантированным сердцем проводилась оценка динамики уровня специфических IgG-антител к S-белку (включая рецептор-связывающий домен — receptor domen binding, RDB) коронавируса SARS-CoV-2.

Количество пациентов с бессимптомным течением болезни (отсутствие в анамнезе перенесенной инфекции COVID-19) до вакцинации составило 45,5%, что подтверждалось наличием антител к S-белку до вакцинации, в среднем, 464,6 BAU/ml. Вследствие чего обследуемые пациенты были разделены на 2 группы: I группу составили пациенты, которые до начала вакцинации не болели коронавирусной инфекцией и не определялись специфические IgG-антител к S-белку; II группу составили пациенты, переболевшие коронавирусной инфекцией за 3–6 мес. до начала вакцинации или не болевшие коронавирусной инфекцией, но имевшие положительные значения специфических IgG-антител к S-белку (бессимптомное течение болезни).

Динамика уровня IgG к S-белку в исследуемых группах вакцинированных лиц представлена в табл. 1.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что у вакцинированных лиц 1-й исследуемой группы, начиная с 4–6 мес. после 2-й дозы вакцины, наблюдалось увеличение уровня антител к S-белку с сохранением статистически

Таблица 1. Динамика уровня IgG к S-белку в исследуемых группах вакцинированных пациентов с трансплантированным сердцем, BAU/mL, Me ($Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$) ‰

Table 1. Dynamics of IgG to S Protein Levels In Heart Transplant Patients After Vaccination, BAU/mL, Me ($Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$) ‰

Группы Groups	Период наблюдения/Monitoring period					p (W)
	1	2	3	4.1	4.2	
	до вакцинации before vaccination	21–28 день после 1-й дозы вакцины 21–28 days after 1st dose of vaccine	4–6 мес. после 2-й дозы вакцины/бустера 4–6 months after 2nd dose of vaccine/booster	9–12 мес. после 2-й дозы вакцины/ без бустера 9–12 months after 2nd dose of vaccine/ without booster	9–12 мес. после бустерной вакцинации 9–12 months after booster vaccination	
	1	2	3	4	5	
I 1st (n = 15)	0,0 (0,0–0,07)	0,24 (0,0–0,65)	16,3 (0,60–173,3)	82,0 (18,8–401,4)	61,0 (19,1–275,8)	$p_{1-3} = 0,008$ $p_{1-4} = 0,012$ $p_{1-5} = 0,018$
II 2nd (n = 20)	478,8 (129,0–719,3)	540,3 (217,5–1561,2)	493,6 (318,7–873,7)	1006,6 (72,8–2206,3)	1098,0 (500,9–1894,2)	$p_{1-5} = 0,028$

значимых различий на протяжении 9–12 мес. после вакцинации (вне зависимости с бустерной вакцинацией или без). Однако, концентрация антител оставалась достаточно низкой, что согласуется с данными Ran Zhuo и соавт., 2022, которые сравнивали количественно спайковых антител к SARS-CoV-2 с использованием международных стандартных единиц ВОЗ и показали, что естественная инфекция SARS-CoV-2 вызывала больший ответ антител по сравнению с вакцинами, о чем свидетельствует значительно более высокий титр нейтрализующих антител у непривитых лиц, которые подверглись сероконверсии [13]. При этом 37% пациентов I группы не отвечали на вакцинацию, что подтверждалось отсутствием выработки вирус-специфических антител на протяжении всего периода наблюдения.

У пациентов, имевших в анамнезе коронавирусную инфекцию (II группа), до вакцинации определялся высокий уровень вирус-специфических антител по сравнению с лицами, не имевшими в анамнезе COVID-19 (478,8 (129,0–719,3) и 0,0 (0,0–0,07), $p = 0,000...$ соответственно). При последующей вакцинации 1-й и 2-й дозами вакцины Vero Cell уровень специфических антител оставался стабильным в течение 6 мес. ($p = 0,98$). В отдаленном периоде установлена тенденция к увеличению уровня IgG к S-белку через 9–12 мес. после введения 2-й дозы вакцины Vero Cell со статистически значимым увеличением уровня вирус-специфических антител к 9–12 мес. после проведения бустерной вакцинации Спутник Лайт (табл. 1). При этом количество пациентов, не отвечающих на вакцинацию (первоначальный уровень антител снижался на протяжении периода наблюдения), составило 15%, что значительно ниже по сравнению с I группой исследуемых пациентов ($p = 0,02$). Ряд авторов отмечает низкий серологический ответ на вакцину против инфекции COVID-19 у пациентов с трансплантацией солидных органов: значительная часть реципиентов не достигает достаточного серологического ответа после завершения не только двух серий вакцинации, но и третьей бустерной дозы (третья доза вакцины улучшает данный показатель только до 66%) [11]. По данным Сизякиной с соавт., 2022, коронавирусная инфекция при легком и среднетяжелом вариантах клинического течения приводит к изменениям параметров функционирования иммунной системы, регистрируемых через год после инфицирования. Максимальный спектр изменений затрагивает В-звено адаптивного иммунитета. Авторами показано, что перестройка иммунного реагирования после COVID-19 обеспечивает высокую иммуногенность даже одной дозы вакцины на основе пептидных антигенов SARS-CoV-2 —

«ЭпиВакКорона» [2]. Процесс формирования вторичного ответа сопровождается снижением числа циркулирующих CD4⁺ Т-лимфоцитов, взаимодействующих с антиген-представляющими клетками при увеличении количества CD40⁺ В-лимфоцитов, ответственных за Т-В-кооперацию, и уменьшении доли циркулирующих непереключенных В-клеток памяти.

При мониторинге иммунологических показателей у пациентов с трансплантированным сердцем, переболевших коронавирусной инфекцией до вакцинации, установлено статистически значимое перераспределение субпопуляций Т-клеток памяти, характеризующееся увеличением центральных Т-клеток памяти (TCM, фенотип CD27⁺45RO⁺CCR7⁺) наряду со снижением «наивных» («naive», фенотип CD27⁺45RO[−]CCR7⁺) и терминально-дифференцированных клеток (TEMRA, фенотип CD27[−]45RO[−]CCR7[−]), $p = 0,01$ и $p = 0,017$ соответственно. Субпопуляции Т-клеток коррелировали с концентрацией антител к SARS-CoV-2-IgG II ($R = 0,9$, $p = 0,007$ «naive» и $R = -0,87$, $p = 0,024$ эффекторные ТЕМ клетки-памяти соответственно). Выявленные изменения не наблюдались в группе пациентов, не имевших в анамнезе коронавирусную инфекцию.

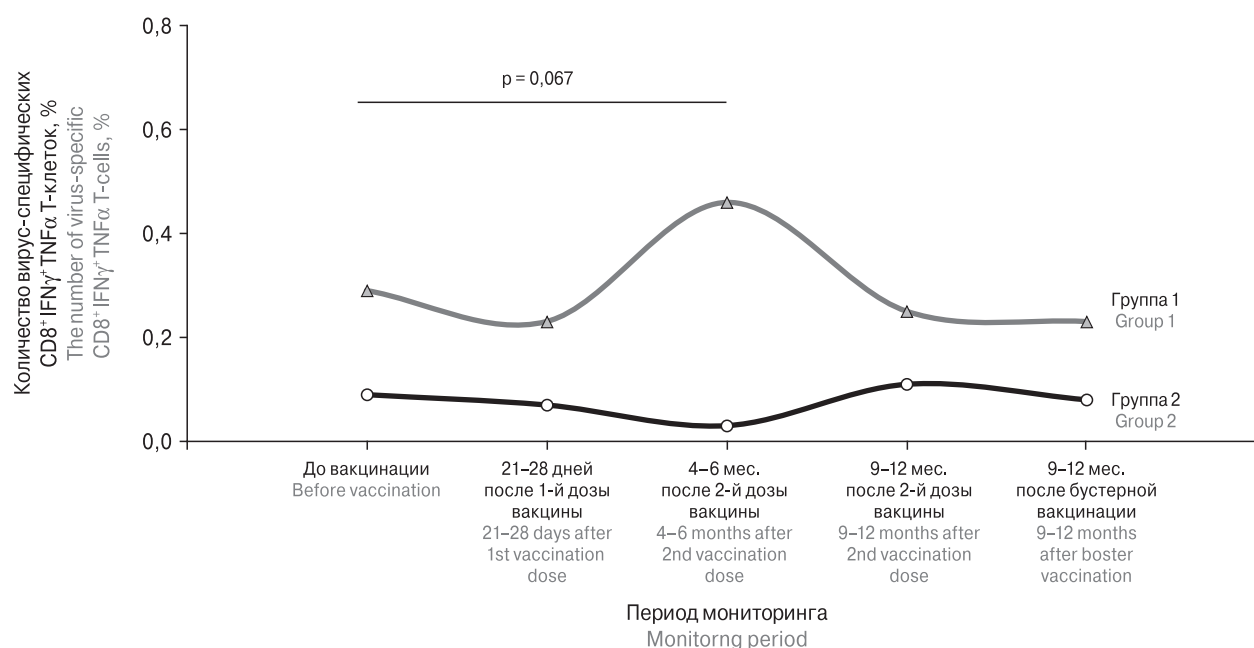
Полученные нами результаты согласуются с данными ряда авторов [2, 7, 13], свидетельствующие о том, что гибридный иммунитет у вакцинированных лиц после перенесенной ранее COVID-19 инфекции характеризуется более выраженным регуляторным и функциональным потенциалом и сопровождается поддержанием высокого уровня вирус-специфических IgG-антител к S-белку вируса SARS-CoV-2 в динамике поствакцинального периода со статистически значимым увеличением данного показателя к 9–12 мес. после проведения бустерной вакцинации.

Оценка *in vitro* количество SARS-CoV-2 реактивных Т клеток у пациентов с трансплантированным сердцем в динамике после проведения вакцинации

Ожидалось, что специфические для коронавируса Т-клетки будут присутствовать только у определенных людей. Их частота может быть низкой по сравнению с Т-клетками с другой специфичностью. Уровень напряженности поствакцинального вирус-специфического иммунитета у пациентов основной группы оценивался при стимуляции *in vitro* антиген-специфических Т-клеток спайковым белком, что, в свою очередь, вызывает секрецию эффекторных цитокинов и повышенную регуляцию маркеров активации, которые затем позволяют обнаруживать и выделять антиген-специфические Т-клетки.

Таблиц 2. Количество spike-реактивных Т-лимфоцитов у пациентов с трансплантированным сердцем в динамике после проведения вакцинации, %, Me ($Q_{0,25}-Q_{0,75}$) ‰Table 2. Dynamics of spike-reactive T lymphocytes in heart transplant patients after vaccination, %, Me ($Q_{0,25}-Q_{0,75}$) ‰

Период наблюдения Monitoring period		Группы Groups	Фенотип Т-лимфоцитов/T lymphocytes phenotype			
			CD3 ⁺ 154 ⁺	CD3 ⁺ IFNγ ⁺ TNFα ⁺	CD3 ⁺ 154 ⁺ IFNγ ⁺	CD3 ⁺ 154 ⁺ TNFα ⁺
1 до вакцинации before vaccination	1	I 1st	0,50 (0,22–1,20)	0,12 (0,07–0,30)	0,03 (0,02–0,05)	0,03 (0,01–0,10)
		II 2nd	0,87 (0,55–1,38)	0,18 (0,04–0,44)	0,05 (0,00–0,16)	0,03 (0,00–0,09)
2 21–28 день после 1-й дозы вакцины 21–28 days after 1st dose of vaccine	2	I 1st	1,00 (0,68–1,32)	0,08 (0,05–0,18)	0,04 (0,03–0,08)	0,03 (0,01–0,03)
		II 2nd	0,83 (0,33–1,07)	0,24 (0,07–0,31)	0,02 (0,01–0,07)	0,01 (0,00–0,04)
3 4–6 мес. после 2-й дозы вакцины/бустер 4–6 months after 2nd dose of vaccine/booster	3	I 1st	0,53 (0,48–1,16)	0,03 (0,03–0,04)	0,03 (0,00–0,08)	0,02 (0,00–0,08)
		II 2nd	1,81 (0,82–6,06)	0,36 (0,09–0,70)	0,05 (0,02–0,65)	0,04 (0,00–0,66)
4.1 9–12 мес. после 2-й дозы вакцины/без бустера 9–12 months after 2nd dose of vaccine/without booster	4	I 1st	0,89 (0,11–2,07)	0,29 (0,02–0,53)	0,02 (0,02–0,15)	0,02 (0,01–0,24)
		II 2nd	1,19 (0,69–3,76)	0,12 (0,06–0,26)	0,10 (0,03–0,25)	0,05 (0,02–0,10)
4.2 9–12 мес. после бустерной вакцинации 9–12 months after booster vaccination	5	I 1st	1,15 (0,29–1,45)	0,04 (0,03–0,05)	0,05 (0,02–0,07)	0,02 (0,01–0,04)
		II 2nd	0,64 (0,27–0,90)	0,11 (0,09–0,56)	0,05 (0,03–0,55)	0,04 (0,02–0,52)
p (U)			3 — 0,05 5 — 0,05			

**Рисунок. Количество spike-реактивных CD8⁺IFN γ ⁺TNF α ⁺ Т-лимфоцитов у пациентов с трансплантированным сердцем в динамике поствакцинального периода**Figure. Number of spike-reactive CD8⁺IFN γ ⁺TNF α ⁺ T lymphocytes in heart transplant patients in the dynamics of the postvaccination period

В табл. 2 представлено количество вирус-специфических Т-лимфоцитов, реагирующих *in vitro* с SARS-CoV-2 Prot_S пептидом.

Как видно из приведенных данных, количество антиген-специфических spike-реактивных Т-лимфоцитов регистрируется в незначительных количествах и отличается у лиц, не болевших до вакцинации коронавирусной инфекцией, по сравнению с пациентами, имевшими в анамнезе COVID-19. У пациентов II группы отмечается статистически значимое увеличение количества CD3⁺154⁺ клеток через 4–6 мес. после 2-й дозы вакцины (перед бустерной вакцинацией) в сочетании с увеличением количества Т-лимфоцитов с внутриклеточной продукцией IFN γ и TNF α (p (W) = 0,048) с последующим снижением данных показателей в течение года.

Аналогичный анализ количества вирус-специфических Т-лимфоцитов проведен и в отношении основных субпопуляций лимфоцитов, экспрессирующих CD4⁺ и CD8⁺ корецепторы (рис.).

Наблюдались различия в динамике количества spike-реактивных CD8⁺IFN γ ⁺TNF α ⁺ Т-лимфоцитов также через 4–6 мес. после 2-й дозы вакцины, что характеризуется тенденцией к увеличению уровня данного показателя у пациентов, имеющих в анамнезе коронавирусную инфекцию (p = 0,067). По данным Braun J. и соавт., spike-реактивные Т-клетки выявляются у 83% пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию [5]. По нашим предварительным результатам spike-реактивные Т-клетки выявлялись у 5–40% пациентов с трансплантированным сердцем в различные периоды наблюдения после вакцинации, преимущественно у пациентов, имевших в анамнезе COVID-19 до начала вакцинации.

Заключение

У вакцинированных лиц с трансплантированным сердцем гуморальный поствакцинальный иммунитет формируется у 63% пациентов, не имевших в анамнезе перенесенную ранее COVID-19 инфекцию и у 85% пациентов, имевших в анамнезе COVID-19 инфекцию. При этом гуморальный ответ у пациентов, которые подверглись сероконверсии до вакцинации, сопровождается поддержанием высокого уровня вирус-специфических IgG-антител к S-белку вируса SARS-CoV-2 в динамике поствакцинального периода со статистически значимым увеличением данного показателя к 9–12 мес. после проведения бустерной вакцинации. Специфический клеточный ответ (по оценке уровня CD3⁺154⁺ и CD3⁺IFN γ ⁺TNF α ⁺ клеток) к S-белку вируса SARS-CoV-2 оставался низким на протяжении всего периода наблюдения, регистрировался у 5–40% пациентов с трансплантированным сердцем и статистически значимые изменения в количестве spike-реактивных лимфоцитов наблюдались у пациентов, имевших в анамнезе COVID-19, к 4–6 мес. после введения 2-й дозы вакцины. При этом у данной группы реципиентов сердечного трансплантата, по сравнению с серонегативными пациентами до начала вакцинации регистрировался вирус-специфический ответ, характеризующийся дополнительно не только увеличением количества spike-реактивных CD3⁺154⁺ и CD3⁺IFN γ ⁺TNF α ⁺ клеток, но также и увеличением вирус-специфических CD8⁺IFN γ ⁺TNF α ⁺, что, в совокупности с результатами оценки гуморального ответа, свидетельствует о более выраженном регуляторном и функциональном потенциале поствакцинального иммунитета у пациентов с гибридным иммунитетом.

Список литературы/References

1. Бельская И.В., Амвросьева Т.В., Богущ З.Ф., Поклонская Н.В., Анисько Л.А., Рогачева Т.А. Гуморальный иммунитет к SARS-CoV-2 в условиях доминирования разных вариантов вируса // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. 2023. Т. 12, № 4. С. 523–535. [Belskaya I.V., Amvroseva T.V., Bogush Z.F., Poklonskaya N.V., Anisko L.A., Rogacheva T.A. Humoral Immunity against Different SARS-CoV-2 Variants. *Laboratornaya Diagnostika. Vostochnaya Evropa = Laboratory Diagnostics. Eastern Europe*, 2023, vol. 12, no. 4, pp. 523–535. (In Russ.)] doi: 10.34883/PI.2023.12.4.004
2. Сизякина Л.П., Андреева И.И., Харитонова М.В. Механизмы формирования гибридного иммунитета у лиц, переболевших COVID-19 и вакцинированных пептидными антигенами SARS-CoV-2 // Медицинская иммунология, 2022. Т. 24, № 3. С. 629–640. [Sizyakina L.P., Andreeva I.I., Kharitonova M.V. Mechanisms of hybrid immunity formation in people who recovered from COVID-19 and were vaccinated with SARS-CoV-2 peptide antigens. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2022, vol. 24, no. 3, pp. 629–640. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-MOF-2490
3. Aslam S., Adler E., Mekeel K., Little S.J. Clinical effectiveness of COVID-19 vaccination in solid organ transplant recipients. *Transpl. Infect. Dis.*, 2021, vol. 23: e13705. doi: 10.1111/tid.13705.
4. Boyarsky B.J., Werbel W.A., Avery R.K., Tobian A.A.R., Massie A.B., Segev D.L., Garonzik-Wang J.M. Antibody Response to 2-Dose SARS-CoV-2 mRNA Vaccine Series in Solid Organ Transplant Recipients. *JAMA*, 2021, vol. 325, no. 21, pp. 2204–2206. doi: 10.1001/jama.2021.7489
5. Braun J., Loyal L., Frentsch M., Wendisch D., Georg P., Kurth F., Hippenstiel S., Dingeldey M., Kruse B., Fauchere F., Baysal E., Mangold M., Henze L., Lauster R., Mall M.A., Beyer K., Röhm J., Voigt S., Schmitz J., Miltenyi S., Demuth I., Müller M.A., Hocke A., Witzenth M., Suttorp N., Kern F., Reimer U., Wenschuh H., Drosten C., Corman V.M., Giesecke-Thiel C., Sander L.E., Thiel A. SARS-CoV-2 reactive T cells in healthy donors and patients with COVID-19. *Nature*, 2020, vol. 20, no. 6, pp. 270–274. doi: 10.1038/s41586-020-2598-9

6. Herrera Esposito D., de los Campos G. Age specific rate of severe and critical SARS-CoV-2 infections estimated with multi country seroprevalence studies. *BMC Infect. Dis.*, 2022, vol. 22, no. 311, pp. 1–14.
7. Hsieh L.E., Song J., Grifoni A., Shimizu C., Tremoulet A.H., Dummer K.B., Burns J.C., Sette A., Franco A. T cells in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) have a predominant CD4+ T Helper response to SARS-CoV-2 peptides and numerous virus-specific CD4-CD8 Double-Negative T cells. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, vol. 23, no. 13, pp. 1–15. doi: 10.3390/ijms23137219
8. Marion O., Del Bello A., Abravanel F., Couat C., Faguer S., Esposito L., Hebral A.L., Izopet J., Kamar N. Safety and Immunogenicity of Anti-SARS-CoV-2 Messenger RNA Vaccines in Recipients of Solid Organ Transplants. *Ann. Intern. Med.*, 2021, vol. 174, no. 9, pp. 1336–1338. doi: 10.7326/M21-1341
9. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., Gardner R.S., Baumbach A., Böhm M., Burri H., Butler J., Čelutkienė J., Chioncel O., Cleland J.G.F., Coats A.J.S., Crespo-Leiro M.G., Farmakis D., Gilard M., Heymans S., Hoes A.W., Jaarsma T., Jankowska E.A., Lainscak M., Lam C.S.P., Lyon A.R., McMurray J.J.V., Mebazaa A., Mindham R., Muneretto C., Francesco Piepoli M., Price S., Rosano G.M.C., Ruschitzka F., Kathrine Skibelund A.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart J.*, 2021, vol. 42, no. 36, pp. 3599–3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368
10. Ravanan R., Mumford L., Ushiro-Lumb I. Two Doses of SARS-CoV-2 Vaccines Reduce Risk of Death Due to COVID-19 in Solid Organ Transplant Recipients: Preliminary Outcomes From a UK Registry Linkage Analysis. *Transplantation*, 2021, vol. 105, no. 11, pp. 263–264.
11. Sakuraba A., Luna A., Micic D. A Systematic Review and Meta-Analysis of Serologic Response following Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccination in Solid Organ Transplant Recipients. *Viruses*, 2022, vol. 14, no. 8, pp. 1–23.
12. Schramm R., Costard-Jäckle A., Rivinius R., Fischer B., Müller B., Boeken U., Haneya A., Provaznik Z., Knabbe C., Gummert J. Poor humoral and T-cell response to two-dose SARS-CoV-2 messenger RNA vaccine BNT162b2 in cardiothoracic transplant recipients. *Clin. Res. Cardiol.*, 2021, vol. 110, no. 8, pp. 1142–1149. doi: 10.1007/s00392-021-01880-5
13. Zhuo R., Charlton C., Plitt S., Thompson L.A., Braun S., Day J., Osiowy C., Tipples G., Kanji J.N. Comparison of SARS-CoV-2 spike antibody quantitative titer reporting using the World Health Organization International Standard Units by four commercial assays. *J. Clin. Virol.*, 2022, vol. 156, 105292. doi: 10.1016/j.jcv.2022.105292

Авторы:

Зафранская М.М., д.м.н., профессор, главный научный сотрудник НИИ экспериментальной и клинической медицины УО «Белорусский государственный медицинский университет»; зав. кафедрой иммунологии Международного государственного экологического института имени А.Д. Сахарова Белорусского государственного университета, Минск, Республика Беларусь;

Нижегородова Д.Б., к.б.н., доцент, ведущий научный сотрудник НИИ экспериментальной и клинической медицины УО «Белорусский государственный медицинский университет»; доцент кафедры иммунологии Международного государственного экологического института имени А.Д. Сахарова Белорусского государственного университета, Минск, Республика Беларусь;

Шатова О.Г., к.м.н., доцент, старший научный сотрудник лаборатории хронической сердечной недостаточности ГУ Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Республика Беларусь;

Русских И.И., врач клинической лабораторной диагностики ГУ Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Республика Беларусь;

Величко А.В., младший научный сотрудник НИИ экспериментальной и клинической медицины УО «Белорусский государственный медицинский университет»; преподаватель кафедры иммунологии Международного государственного экологического института имени А.Д. Сахарова Белорусского государственного университета, Минск, Республика Беларусь;

Ванслав М.И., научный сотрудник НИИ экспериментальной и клинической медицины УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь;

Новицкая С.Ф., старший преподаватель Института повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь;

Денисевич Т.Л., научный сотрудник лаборатории сердечной хронической недостаточности ГУ Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Республика Беларусь;

Колядко М.Г., к.м.н., доцент, зав. клинко-диагностической лабораторией ГУ Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Республика Беларусь;

Курлянская Е.К., д.м.н., профессор, заместитель директора по терапевтической помощи ГУ Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Республика Беларусь.

Authors:

Zafranskaya M.M., DSc (Medicine), Professor, Chief Researcher, Scientific Research Institute of Experimental and Clinical Medicine, Belarusian State Medical University; Head, Immunology Department, International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, Minsk, Republic of Belarus;

Nizheharodava D.B., PhD (Biology), Leading Researcher, Research Institute of Experimental and Clinical Medicine, Belarusian State Medical University; Associate Professor, Immunology Department, International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, Minsk, Republic of Belarus;

Shatova O.G., PhD (Medicine), Associate Professor, Senior Researcher, Chronic Heart Failure Laboratory, National Research and Practical Center "Cardiology", Minsk, Republic of Belarus;

Russkih I.I., Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, National Research and Practical Center "Cardiology", Minsk, Republic of Belarus;

Velichko A.V., Junior Researcher, Research Institute of Experimental and Clinical Medicine, Belarusian State Medical University; Assistant Professor, Immunology Department, International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, Minsk, Republic of Belarus;

Vanslau M.I., Researcher, Research Institute of Experimental and Clinical Medicine, Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;

Novitskaya S.F., Assistant Professor, Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;

Denisevich T.L., Researcher, National Research and Practical Center "Cardiology", Minsk, Republic of Belarus;

Kolyadko M.G., PhD (Medicine), Associate Professor, Head of the Clinical Diagnostic Laboratory, National Research and Practical Center "Cardiology", Minsk, Republic of Belarus;

Kurlyanskaya E.K., DSc (Medicine), Professor, Deputy Director for Therapeutic Care, National Research and Practical Center "Cardiology", Minsk, Republic of Belarus.