

**Л. А. Фомина, М. П. Сорокина, А. М. Набиева**

*Кафедра факультетской терапии*

*ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России*

## **ТЕЧЕНИЕ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ, ВАКЦИНИРОВАННЫХ И НЕВАКЦИНИРОВАННЫХ ОТ SARS-COV-2**

Произведено сравнение течения COVID-19 у двух групп пациентов ковидария с доказанной ПЦР-тестами коронавирусной инфекцией, ранее вакцинированных и невакцинированных от SARS-CoV-2 отечественными вакцинами. Показано, что пациенты, отказавшиеся от вакцинации от COVID-19, имеют более высокий риск тяжелого течения коронавирусной инфекции, протекающей с большим объемом поражения легочной ткани, выраженной дыхательной недостаточностью, гипоксией и слабостью при госпитализации сравнительно с ранее привитыми больными. У невакцинированных больных повышается частота поражения печени и несколько увеличивается риск развития тромбозов.

**Ключевые слова:** инфекция SARS-CoV-2, течение COVID-19, вакцинация, объем поражения легких, сатурация кислорода в крови, цитолитический синдром, коагулограмма.

**L. A. Fomina, M. P. Sorokina, A. M. Nabieva**

*Tver State Medical University*

## **CORONAVIRUS INFECTION IN PATIENTS VACCINATED AND UNVACCINATED FROM SARS-COV-2**

A comparison was made of the course of COVID-19 in two groups of covidaria patients with coronavirus infection proven by PCR tests, previously vaccinated against SARS-CoV-2 with domestic vaccines and unvaccinated. It has been shown that patients who refuse vaccination against COVID-19 have a higher risk of a severe course of coronavirus infection, which occurs with a larger lung tissue damage, severe respiratory failure, hypoxia and weakness during hospitalization compared with previously vaccinated patients. In unvaccinated patients, the incidence of liver damage increases and the risk of thrombosis increases slightly.

**Key words:** SARS-CoV-2 infection, course of COVID-19, vaccination, volume of lung injury, blood oxygen saturation, cytolytic syndrome, coagulogram.

### **Введение**

В конце 2019 года человечество столкнулось с пандемией, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Несмотря на разработанные, достаточно жесткие противоэпидемические мероприятия, коронавирусная инфекция быстро распространилась по многим странам [1]. Изучение особенностей ее течения доказало полиорганный характер поражения с частым и достаточно выраженным постковидным синдромом, длительность и выраженность которого весьма вариабельны и требуют дальнейшего уточнения [2–3]. Летальность при ковидной инфекции четко связана с преморбидным фоном пациента, его возрастом, полом и состоянием иммунной системы [4]. За короткий период пандемии несколько раз пересматривались подходы к терапии, однако лечение COVID-19 опирается в основном на патогенетические и симптоматические принципы, конкретная этиотропная терапия пока не разработана, что существенно снижает эффективность лечения [5]. За время пандемии отмечалось несколько «волн» коронавирусной инфекции и, хотя с марта 2022 года заболеваемость существенно снизилась, и противоэпидемиологические мероприятия были приостановлены,

прогнозируются новые пики заболеваемости и смертности, что свидетельствует о серьезности ситуации.

Одним из значимых достижений медицины, направленных на снижение заболеваемости и смертности от различных патологий, является вакцинация. Очевидно, что разработка вакцин и их применение — важный этап профилактического направления. В настоящее время исследования в этом направлении не просто актуальны, а жизненно необходимы не только в связи с появлением новых инфекционных патогенов, но и с изменением социально-экономических и экологических факторов, что требует совершенствования уже созданных препаратов [6]. Современной медицине посредством вакцинации удалось ликвидировать или четко контролировать возникновение и течение многих опасных инфекционных заболеваний. Новые достижения в биотехнологии, биологии, иммунологии и других дисциплинах позволили существенно ускорить процесс создания новых вакцин и повысить их эффективность, а также существенно снизить частоту побочных эффектов при их использовании [7].

Настоящая ситуация с SARS-CoV-2 достаточно остро поставила вопросы создания эффективной

вакцины и ее применения. Исследования в этом направлении были начаты с первых дней пандемии, что привело к разработке большого количества биопрепаратов, показавших свою эффективность *in vitro*, однако многие из них так и не дошли до клинических испытаний [8].

Большинство разработанных на данный момент вакцин от COVID-19 не содержат живых патогенов, а базируются только на использовании их антигенных частей, что позволяет стимулировать протективный иммунитет. Эти вакцины безопасны, эффективны, не содержат дополнительных веществ, способных вызвать нежелательные побочные реакции при их использовании [9–10].

В настоящее время в России применяются несколько вакцин, успешно прошедших все этапы испытаний и показавших свою эффективность, их создание было строго регламентировано едиными требованиями ВОЗ [11–13].

Гам-КОВИД-Вак — векторная двухкомпонентная вакцина на основе аденовируса человека, несущего ген S-белка вируса SARS-CoV-2. По результатам III фазы клинических испытаний препарата, его эффективность составила 91,6 %, а среди добровольцев старше 60 лет — 91,8 %. Иммунитет после вакцинации в 1,3–1,5 раза выше, чем после перенесенной инфекции, риск серьезных побочных эффектов самый низкий по сравнению с другими вакцинами и составляет 0,27 % [14].

ЭпиВакКорона содержит только короткие участки вирусного белка — пептиды, которые необходимы для формирования иммунного ответа, характеризуется ареактогенностью, безопасностью и высокой эффективностью против генетически и антигенно разнородных штаммов SARS-CoV-2.

КовиВак представляет цельновирионную инактивированную вакцину, способствующую активной выработке антител и усилению клеточного звена иммунного ответа [15–16].

**Цель настоящего исследования:** выяснить влияние вакцинации от SARS-CoV-2 на течение коронавирусной инфекции у вакцинированных и невакцинированных больных.

#### Материалы и методы исследования

В исследование было включено 62 пациента, находящихся на лечении в инфекционном госпитале на базе городской клинической больницы № 6 г. Твери. От всех пациентов было получено письменное добровольное информированное согласие на госпитализа-

цию, исследования и обработку персональных данных. Критерием включения в исследование была подтвержденная коронавирусная инфекция (выделение РНК SARS-CoV-2 из зева/носа пациентов методом ПЦР).

Пациенты были разделены на две равные группы (по 31 человеку, включая 16 женщин и 15 мужчин, средний возраст  $58,7 \pm 11,8$  лет): вакцинированные от SARS-CoV-2 с применением вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) и соответствующие им по полу и возрасту невакцинированные больные. При формировании групп использовался метод псевдорандомизации (подбор пар), что позволило уменьшить искажение полученных результатов исследования [17].

У всех обследованных выяснялись клинические симптомы болезни, анамнестические данные по ее развитию, перенесенным заболеваниям (коморбидность оценивали при наличии двух и более сопутствующих патологий), вычислялся индекс массы тела (ИМТ) по формуле Кетле. Изучались результаты пульсоксиметрии и компьютерной томографии (КТ) грудной клетки. Проводилось исследование показателей клинического анализа крови и гемостаза: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновый индекс (ПТИ), фибриноген, международное нормализованное отношение (МНО). Состояние печени оценивалось по наличию цитолитического синдрома с определением уровня аминотрансфераз — аланинаминотрансферазы (АлТ) и аспартатаминотрансферазы (АсТ).

При статистической обработке полученных данных использовалась программа Statistica 10,0, достоверность результатов оценивалась при уровне  $p < 0,05$ .

#### Результаты и обсуждение

Анализ клинических симптомов госпитализированных больных показал, что выраженность повышения температуры тела и наличие кашля статистически не различалась в группах, у большинства госпитализированных преобладала фебрильная температура тела и сухой кашель. Однако в первой группе (вакцинированные больные) жалобы на выраженную слабость, затруднение дыхания встречались только у 11 пациентов, а во второй группе (невакцинированные лица) — у 24 больных ( $p < 0,05$ ). При объективном обследовании одышка с частотой дыхательных движений более 24 в минуту отмечалась у 13 лиц первой и у 26 обследованных второй группы ( $p < 0,05$ ).

Уточнение преморбидного фона пациентов установило (рис. 1), что у вакцинированных больных

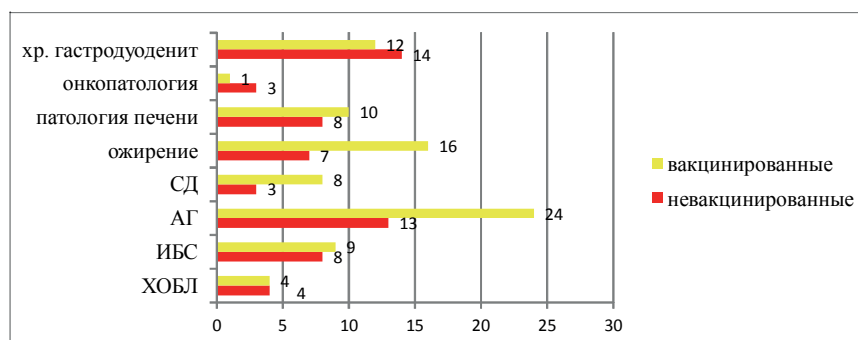


Рис. 1. Частотный анализ сопутствующей патологии в группах (абс. значения)

преобладала ( $p < 0,05$ ) частота встречаемости артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД) и ожирения (соответственно 24, 8 и 16 пациентов) по сравнению со второй группой (13, 3 и 7 больных соответственно), что свидетельствует о существенно большей частоте сопутствующей патологии среди вакцинированных больных.

Известно, что ИМТ служит маркером наличия сопутствующей патологии. Установлено, что в группе вакцинированных больных ИМТ составил  $30,4 \pm 7,2$  кг/м<sup>2</sup>, а в группе невакцинированных —  $27,6 \pm 5,7$  кг/м<sup>2</sup> ( $p = 0,087$ ).

Анализ результатов пульсоксиметрии установил (табл. 1), что у вакцинированных лиц среднее значение насыщения крови кислородом при госпитализации составило 94,1 %, у невакцинированных — 90,3 %. Через 4 дня этот показатель был в норме у 29 человек первой группы и только у 18 — второй ( $p < 0,05$ ).

Результаты проведения КТ грудной клетки показали (табл. 2), что в первой группе больных объем поражения легочной ткани был существенно ниже, чем во второй (27,4 % и 49,6 % соответственно,  $p > 0,05$ ). Кроме того, обращает на себя внимание динамика данного показателя: при выписке объем поражения легочной ткани среди вакцинированных также был значимо ( $p < 0,05$ ) меньше, чем в группе непривитых (14,2 % и 31,7 % соответственно).

Изучение показателей клинического анализа крови установило, что уровень тромбоцитов в пределах референсных значений при госпитализации отмечался у 24 больных первой и 16 лиц второй группы ( $p < 0,05$ ), тромбоцитопения выявлялась у 4 и 9 пациентов, тромбоцитоз — у 3 и 6 соответственно группам ( $p < 0,05$ ). После лечения при выписке больных количество тромбоцитов увеличивалось в обеих группах (табл. 3). Уровень лейкоцитов значимо не различался в группах, однако у вакцинированных больных процентное содержание лимфоцитов было выше, чем в группе не выполнявших вакцинацию (44,6 % и 32,3 % соответственно).

Увеличение активности АлТ отмечалось у 17 обследованных первой и у 20 — второй группы ( $p 0,1$ ). Однако количество больных с уровнем фермента, превышающим две верхние границы нормы (ВГН), значимо ( $p < 0,05$ ) преобладало у невакцинированных пациентов. Сходная тенденция отмечалась и в отношении активности АсТ. Эти данные могут свидетельствовать о более низкой частоте полиорганной патологии у вакцинированных лиц.

Анализ показателей коагулограммы установил, что более высокий уровень фибриногена отмечался у больных второй группы, остальные показатели существенно не различались. Повышенный показатель фибриногена, вероятно, ассоциирован с большим объемом поражения легочной ткани в группе невакцинированных больных.

**Таблица 1. Динамика уровня сатурации кислорода в крови больных с COVID-19**

Насыщение крови кислородом	Частота выявления			
	1 группа, n = 31 (вакцинированные от COVID-19)		2 группа, n = 31 (невакцинированные от COVID-19)	
	госпитализация		госпитализация	
	1-й день	5-й день	1-й день	5-й день
95 % и более	24	29	14 *	18 *
90–94 %	7	2	12	9 *
Менее 90 %	0	0	5 *	4 *

Примечание: \* выделена статистическая значимость различий между группами ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 2. Динамика данных компьютерной томографии грудной клетки больных с COVID-19**

Результаты компьютерной томографии грудной клетки		Частота выявления			
		1 группа, n=31 (вакцинированные от COVID-19)		2 группа, n=31 (невакцинированные от COVID-19)	
		на день госпитализации	на день выписки	на день госпитализации	на день выписки
Объем поражения легких	до 25 %	21	27	12 *	17 *
	25–50 %	9	4	13	14 *
	50–75 %	1	—	4	—
	более 76 %	—	—	2 *	—

Примечание: \* выделена статистическая значимость различий между группами ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 3. Динамика лабораторных показателей больных с COVID-19**

Лабораторные тесты	1 группа, n = 31 (вакцинированные от COVID-19)		2 группа, n = 31 (невакцинированные от COVID-19)	
	на день госпитализации	на день выписки	на день госпитализации	на день выписки
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	245,4	310,2	379,7 *	413,9 *
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	5,7	5,4	5,8	5,1
Лимфоциты, $\times 10^9$ /л	1,7	1,9	1,4	1,3
АлТ, Ед/л	71	65	112 *	110 *
АсТ, Ед/л	59	61	83 *	81 *
Фибриноген, г/л	5,2	3,9	6,8 *	4,6
ПТИ, %	88	92	80	89
АЧТВ, сек	32	34	29	33
МНО	1,1	1,0	1,1	1,1

Примечание: \* выделена статистическая значимость различий между группами ( $p < 0,05$ ).

**Заключение**

Пациенты, отказавшиеся от вакцинации от COVID-19, имеют более высокий риск тяжелого течения коронавирусной инфекции, протекающей с большим объемом поражения легочной ткани, выраженной дыхательной недостаточностью, гипоксией и слабостью при госпитализации. У невакцинированных больных повышается частота поражения печени и несколько увеличивается риск развития тромбозов.

Вакцинация от коронавирусной инфекции не исключает развития болезни, но существенно снижает частоту тяжелого ее течения и показана практически всем лицам, что необходимо разъяснять при диспансеризации и обращении пациентов в лечебные учреждения.

**Литература/References**

- Lu R., Zhao X., Li J., Niu P., Yang B., Wu H., Wang W., Song H., Huang B., Zhu N., Bi Y., Ma X., Zhan F., Wang L., Hu T., Zhou H., Hu Z., Zhou W., Zhao L., Chen J., Meng Y., Wang J., Lin Y., Yuan J., Xie Z., Ma J., Liu W.J., Wang D., Xu W., Holmes E.C., Gao G.F., Wu G., Chen W., Shi W., Tan W. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020; 395 (10224): 565-574. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
- Абдурахимов А.Х., Хегай Л.Н., Юсупова Ш.К. COVID-19 и его осложнения. *RE-Health J*. 2021; 4 (12): 61–74.
- Фомина Л.А., Немиров К.Е., Сахарова Е.М. Гастроэнтерологические проявления SARS-COV-2 и возможные последствия перенесенной инфекции. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022; 4 (200): 9-13. doi: 10.31146/1682-8658-ЭКГ-200-4-9-13.
- Смирнов А.Ю. Анализ смертности от коронавирусной инфекции в России. *Народонаселение*. 2021; 24 (2): 76-86. doi: 10.19181/population.2021.24.2.7.
- Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 16» (утв. Министерством здравоохранения РФ 18 августа 2022 г.). URL: <https://base.garant.ru/405166405> (дата обращения: 30.08.2022).
- Мякинкова Л.Л., Букач О.В., Логунова А.В. Современные проблемы, вызовы и перспективные направления в области вакцинологии. *Инноватика и экспертиза: научные труды*. 2015; 1(14): 96–109.
- Zhao J., Perera R.A., Kayali G., Meyerholz D., Perlman S., Peiris M. Passive immunotherapy with dromedary immune serum in an experimental animal model for Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *J Virol*. 2015; 89 (11): 6117-6120. doi: 10.1128/JVI.00446-15.
- de Alwis R., Chen S., Gan E.S., Ooi E.E. Impact of immune enhancement on Covid-19 polyclonal hyperimmune globulin therapy and vaccine development. *EBioMedicine*. 2020; 55: 102768. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102768.
- Горенков Д.В., Хантимирова Л.М., Щевцов В.А., Рукавишников А.В., Меркулов В.А., Олефир Ю.В. Вспышка нового инфекционного заболевания COVID-19: в-коронавирусы как угроза глобальному здравоохранению. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2020; 20 (1): 6-20. doi: 10.30895/2221-996X-2020-20-1-6-20.
- Song Z., Xu Y., Bao L., Zhang L., Yu P., Qu Y., Zhu H., Zhao W., Han Y., Qin C. From SARS to MERS, Thrusting Coronaviruses into the Spotlight. *Viruses*. 2019; 11 (1): 59. doi: 10.3390/v11010059.
- WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines. *WHO Technical Report Series*. 2005; 927.
- WHO guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations. Replacement of Annex 1 of WHO Technical Report Series, № 924. *WHO Technical Report Series*. 2017; 1004.
- WHO target product profiles for covid-19 vaccines. Revised version. 2022.
- Logunov D.Y., Dolzhikova I.V., Shcheblyakov D.V., Tukhvatulin A.I., Zubkova O.V., Dzharullaeva A.S., Kovyrshina A.V., Lubenets N.L., Grousova D.M., Erokhova A.S., Botikov A.G., Izhaeva F.M., Popova O., Ozharovskaya T.A., Esmagambetov I.B., Favorskaya I.A., Zrelkin D.I., Voronina D.V., Shcherbinin D.N., Semikhin A.S., Simakova Y.V., Tokarskaya E.A., Egorova D.A., Shmarov M.M., Nikitenko N.A., Gushchin V.A., Smolyarchuk E.A., Zyryanov S.K., Borisevich S.V., Naroditsky B.S., Gintsburg A.L.; Gam-COVID-Vac Vaccine Trial Group. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet*. 2021; 397 (10275): 671-681. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00234-8.
- Костинов М.П., Маркелова Е.В., Свитич О.А., Полищук В.Б. Иммуные механизмы SARS-CoV-2 и потенциальные препараты для профилактики и лечения COVID-19. *Пульмонология*. 2020; 30(5): 700-708. doi: 10.18093/0869-0188-2020-30-5-700-708.
- Семенова Н.В., Ашвиц И.В., Путин А.В. Вакцинопрофилактика COVID-19. *Научное обозрение. Медицинские науки*. 2021; 2: 52-56. URL: <https://science-medicine.ru/ru/article/view?id=1179> (дата обращения: 30.08.2022).
- Некаева Е.С., Большакова А.Е., Малышева Е.С., Галова Е.А. Гендерные особенности течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у лиц зрелого возраста. *Современные технологии в медицине*. 2021; 13 (4): 16-26. doi: 10.17691/stm 2021.13.4.02.

*Фомина Людмила Артуровна (контактное лицо) — д.м.н., доцент, профессор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России; 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4; Тел. 8-910-938-44-52; e-mail: ludmifom@mail.ru.*

Поступила 11.06.2022.